

ANMVI-ISEH International Symposium
Environment, Feeding and Health: How Can We
Develop a Transnational Communication?

Contaminanti, Nutrienti e
Valutazione Rischio-Beneficio:
sapere che pesci prendere!

Francesca Maranghi
Food and Veterinary Toxicology Unit
Dpt of Veterinary Public Health and Food Safety
Istituto Superiore di Sanità – Rome Italy

francesca.maranghi@iss.it



Valutazione del rischio (tossicologico)

1. Identificazione del pericolo
2. Valutazione della relazione dose/risposta
3. Valutazione dell'esposizione
4. Caratterizzazione del rischio

In sicurezza alimentare

La **valutazione del beneficio** ricalca nei suoi principi generali la valutazione del rischio

Approccio EFSA alla valutazione R-B

- L'approccio EFSA alla valutazione R-B è stato definito nelle sue linee generali nell'ambito del Sesto Scientific Colloquium tenutosi a Tabiano (PR) nel luglio 2006 (5)
(http://www.efsa.europa.eu/EFSA/ScientificOpinionPublicationReport/EFSA_Scientific_Colloquium_Reports/efsa_locale-1178620753812_Risk-benefitAnalysisOfFoods.htm)
-per l'esposizione attraverso – ad esempio - l'ambiente si parlerà sempre di “rischio” associato ad un determinato xenobiotico con quelle specifiche caratteristiche tossicologiche (individuate dalla valutazione del rischio) e – soprattutto - potenzialmente riducibile; nel caso di esposizione attraverso **la dieta** si deve tener conto del fatto che l'alimento è – in prima istanza - veicolo di sostanze nutritive ed essenziali la cui riduzione e/o eliminazione potrebbe provocare effetti avversi sulla salute proprio a causa del mancato beneficio nutrizionale.

Maranghi et Al 2007 -

<http://www.iss.it/binary/publ/cont/novembre%20online.1196869565.pdf>

Molto di recente...

Guidance on human health risk-benefit assessment of food - EFSA Scientific Committee
(EFSA Journal 2010; 8(7):1673)

Dal punto di vista ISTITUZIONALE

- **Libro Bianco per la Sicurezza Alimentare (2000):** analisi del rischio base della politica alimentare EU; considerare l'alimento nel suo complesso (dai campi alla tavola)
- **Sistema EU di Allarme Rapido sostenuto dalla rete dei CRL (2001):** quali livelli di contaminanti cercare? Per quali livelli attivare procedure di intervento?
- **Pacchetto Igiene (2006)** gestione del rischio: responsabili gli operatori economici con audits della struttura pubblica: critéri scientifici trasparenti ed armonizzati
- **La base del sistema è la valutazione del rischio..in cui rientra anche il *mancato beneficio nutrizionale***

... un approccio “stepwise”

- Valutazione iniziale necessaria per capire se i rischi per la salute possano chiaramente superare i benefici o viceversa
- Valutazione successiva e dettagliata che fornisca una stima semi- o quantitativa sia dei rischi che dei benefici ai livelli di esposizione stimati secondo i metodi correnti
- Confronto fra rischi e benefici attraverso una matrice composta (DALYs or QALYs) e risultato della valutazione rischio-beneficio: valore univoco di impatto sulla salute.

INDISPENSABILE una “narrazione” che spieghi – caso x caso - le motivazioni x cui si fa la valutazione R/B e la/e domanda/e cui risponde

.....la **decisione** di intraprendere un’analisi rischio-beneficio deve essere fatta sulla base del “caso x caso” e la l’individuazione del problema (“perché devo fare l’analisi rischio-beneficio? Perché ne abbiamo bisogno?”) è il **passaggio chiave** di tutta la procedura.

La domanda che il gestore del rischio-beneficio pone al valutatore deve essere chiaramente comprensibile, ad esempio deve essere chiaro se la valutazione del rischio beneficio si riferisce ad **un’esposizione a breve, medio o lungo termine** e se **solo alcuni gruppi di popolazione** – gruppi vulnerabili – devono essere presi in considerazione.

Quando effettuare la valutazione R/B?

- Un costituente della dieta o un composto abbia effetto sia positivo che negativo sulla salute, ad es. nella stessa popolazione (zinco, vitamina A, fitosteroli, ferro) o in differenti popolazioni (fortificazione con acido folico).
- Simili livelli di esposizione attraverso il cibo siano associati sia a rischi che a benefici.
- Effetti sia positivi che negativi (stessa o differente popolazione) associati a differenti componenti dello stesso alimento (contaminanti persistenti e ω 3 fatty acids nel pesce oppure nitrati nei vegetali).
- Prima di effettuare interventi sulla filiera (fortificazioni acido folico, fluoridazione dell'acqua potabile).
- Cambi sostanziali nei regimi alimentari avvenuti o potenziali (vegetariani).
- Uso di sostanze chimiche per ridurre la carica microbica negli alimenti (es. semicarbazide).
- Gli effetti benefici derivanti - ad esempio - da processi di produzione all'avanguardia per la conservazione dei principi nutritivi possono essere controbilanciati da un'eccessiva presenza di patogeni alimentari.
- Emergano nuove evidenze scientifiche che tendono ad aumentare i rischi o i benefici di una precedente valutazione.

HOTSPOTS

- **Le INCERTEZZE (ad es. lacune conoscitive): occorre identificarle, descriverle e descrivere come sono state affrontate nel processo di valutazione.**
- **I Gruppi SUSCETTIBILI, sia al R che al B: vanno identificati e va loro dedicata una attenzione specifica in particolare se diversi per il R e per il B (Bambini? Anziani? Soggetti geneticamente predisposti? Consumatori di determinati alimenti?)**

2007 - priorità è *strategia per l'identificazione di gruppi vulnerabili*

<http://ec.europa.eu/environment/health/>

DOCUMENTI EFSA SU R/B

I nitrati nei vegetali (Panel CONTAM, 10/4/2008)

... I nitrati giocano un ruolo chiave nella nutrizione e nella fisiologia dei vegetali.

I nitrati sono una componente importante dei vegetali a causa del loro potenziale di accumulo che può essere influenzato da fattori biotici ed abiotici.

Alti livelli di nitrati si trovano nelle foglie mentre più bassi livelli si trovano nei semi o nei tuberi. Quindi vegetali a foglia larga come la lattuga e gli spinaci hanno generalmente contenuti di nitrati più elevati.

L'esposizione umana a nitrati è dovuta principalmente al consumo di vegetali ed in misura minore attraverso l'acqua o altri cibi.

...continua

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/Scientific_Opinion/contam_ej_689_nitrate_en.pdf

- **I Nitrati di per sé sono relativamente poco tossici**, ma i loro metaboliti e prodotti di reazione e.g., nitriti, ossido nitrico e i composti N-nitroso, destano preoccupazione per i loro effetti avversi sulla salute quali l'induzione di methaemoglobinaemia e di tumori.
- L'esposizione stimata a nitrati attraverso il consumo di vegetali è risultata non creare apprezzabile **rischio** per la salute umana mentre **il beneficio** derivante dal consumo di verdure prevale
- Il panel contaminant EFSA riconosce tuttavia che vi sono **circostanze particolari** che devono essere valutate sulla base del caso x caso, come ad esempio vegetali coltivati in condizioni locali o casalinghe non appropriate e che rappresentano una parte consistente della dieta o individui che consumano elevate quantità di alcuni vegetali come la rucola

DOCUMENTI SU R/B - non direttamente

- **ad es. FEEDAP: additivi nutrizionali (iodio, selenio) nei mangimi: definizione di livelli massimi nei mangimi con beneficio nutrizionale per gli animali senza rischio di assunzione eccessiva per i consumatori**
- EFSA Journal 2010; 8(7):1673 - **Selenio**
- **Treatment of poultry carcasses with chlorine dioxide, acidified sodium chlorite, trisodium phosphate and peroxyacids (Panel AFC, 2005)**
http://www.efsa.europa.eu/EFSA/Scientific_Opinion/afc_op_ej297_poultrytreatment_opinion_en-rev2,0.pdf
- **lavori pubblicati su Medline:** *Food Additiv & Contam* 2005 22:9 875 – 891; *Food and Chem Toxicol* (46) 2008 893-909; *Env. Res* 2009 109:343-49; *Repr. Toxicol* 2008 26:81-85.

Esempio paradigmatico: *il pesce*

BENEFICIO

Alimento chiave dell'alimentazione poiché fornisce: acidi grassi polinsaturi (omega 3), proteine ad alta qualità, vitamina D, elementi in traccia (iodio, selenio)

Importanti ad esempio per il corretto sviluppo neurocomportamentale, neuroendocrino e metabolico del bambino

RISCHIO

Potenzialmente contaminato da: metalli (*MetHg*), elementi in tracce (*As*), composti alogenati persistenti (*PCBs*, diossine, *PBDEs*, *PFOS/OA*)

...che possono annullare il beneficio

Consumo di pesce, sia allevato sia pescato: possibili rischi e benefici nutrizionali (2005, Panel CONTAM)

www.efsa.europa.eu/en/science/contam/contam_opinions/1007.html (Omega 3 e..PCB, *MetHg*)

EFSA

Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related to mercury and methylmercury in food

Il mercurio (Hg) è un contaminante ambientale che è presente nel pesce e nei prodotti ittici principalmente sotto forma di metilmercurio (MetHg).

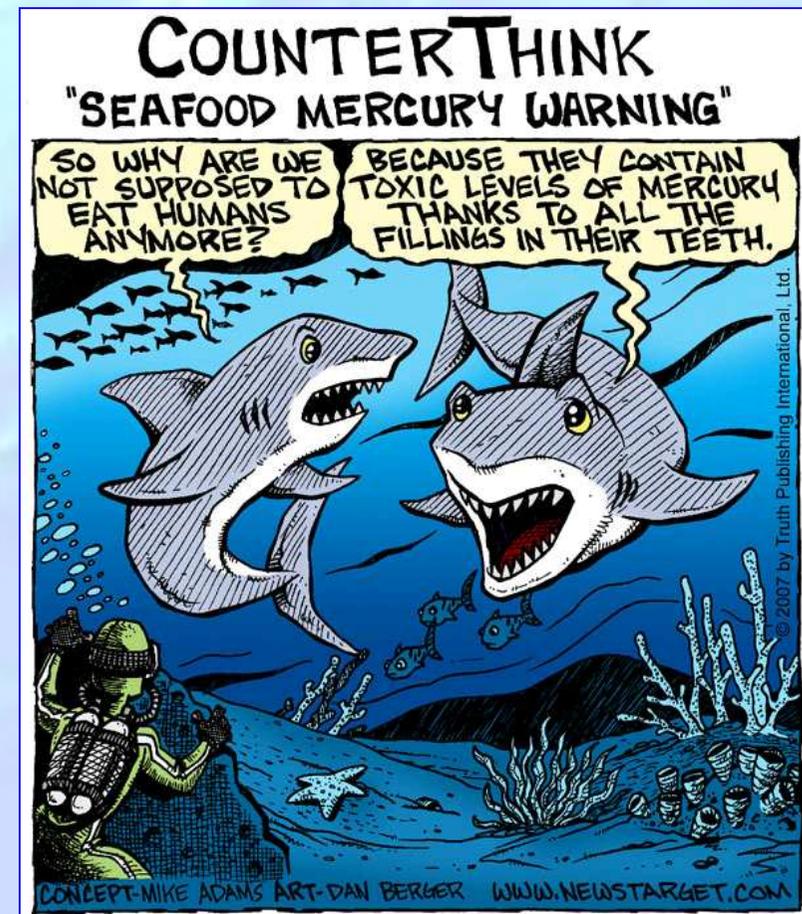
MetHg è altamente tossico particolarmente per il sistema nervoso ed il cervello in sviluppo è il bersaglio più sensibile agli effetti tossici del MetHg.

L'assunzione stimata di Hg in Europa varia nei diversi paesi in dipendenza dalla quantità e dal tipo di pesce consumato (I pesci all'apice della catena alimentare come i grandi predatori contengono concentrazioni più elevate di MetHg)

Provisional Tolerable Weekly Intake (PTWI) of **1.6 µg/kg** body weight

..continua

- Un'analisi probabilistica condotta in Francia indica che i bambini possono superare più facilmente il PTWI rispetto agli adulti
- La tossicità del MetHg è stata dimostrata anche a bassi livelli di esposizione.
- A causa di ciò, **l'esposizione a MetHg deve essere minimizzata sebbene sia riconosciuto che il pesce costituisce una parte importante di una dieta bilanciata**



Interazione fra contaminanti e principi attivi nel pesce

Target effetti PBDE → tiroide

Pesce ricco di iodio → necessario per il corretto funzionamento della tiroide

Induttori di stress ossidativo in diversi sistemi cellulari in vitro e SNC di roditore

Possibile meccanismo alla base della neurotossicità dei PBDE

Pesce → omega 3

Retinoids play an important role in controlling such vital processes as morphogenesis, development, reproduction or apoptosis

Some environmental pollutants that affect embryogenesis, immunity or epithelial functions were also shown to interfere with retinoid metabolism and signaling in animals. This suggests that at least some of their toxic effects may be related to interaction with the retinoid metabolism, transport or signal transduction

Novak J et al 2008 Environ Int. Aug;34(6):898-913

Interferenti endocrini (IE)

<http://www.iss.it/inte>

- Un **eterogeneo** gruppo di sostanze caratterizzate dal potenziale di interferire con il funzionamento del sistema endocrino attraverso svariati meccanismi d'azione e differenti bersagli (recettoriali, metabolici, ecc.)
- L'omeostasi degli **steroidi sessuali e della tiroide** sono i principali bersagli degli effetti degli IE.
- La **salute riproduttiva e l'infanzia** sono le fasi biologiche più suscettibili
- bersagli alternativi: ormoni prodotti dal tessuto adiposo, dall'asse ipotalamo-ipofisario e dalle ghiandole surrenali

Gli IE dal punto di vista della sanità pubblica:

“Sorveglianza dell'Esposizione a Interferenti Endocrini”

Comitato Nazionale Biosicurezza e Biotecnologie
(CNBB, organo della Presidenza del Consiglio)

scaricabile dalla homepage <http://www.iss.it/inte>

...come possono essere messi in pratica i principi della valutazione R/B?

Esempio: un'iniziativa a livello Europeo

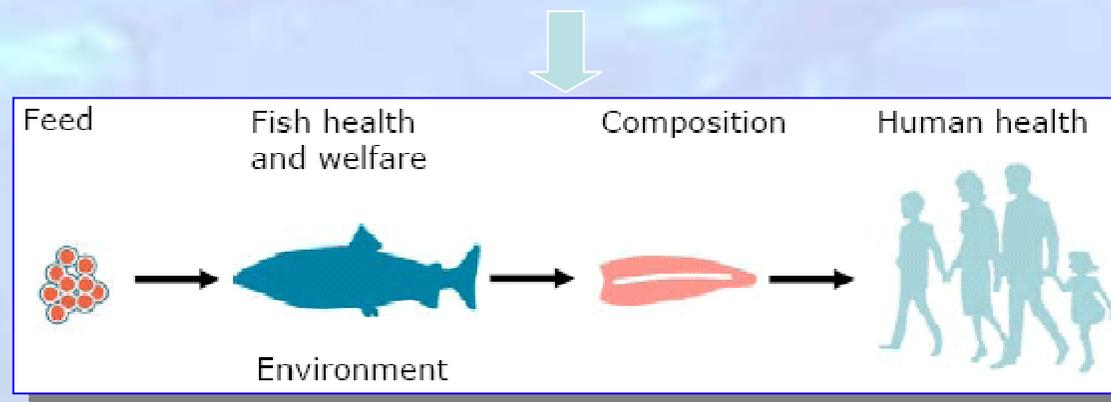
Sustainable Aquafeeds to Maximise the Health Benefits of Farmed Fish for Consumers

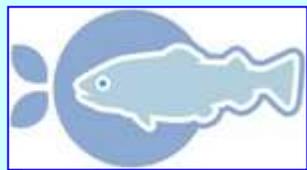


<http://www.aquamaxip.eu/>

Il mangime è la base per la produzione di alimenti di acquacoltura sicuri e salutari

L'obiettivo strategico di **Aquamax** è quello di sostituire per quanto possibile le farine e l'olio di pesce attualmente utilizzati per mangimi di acquacoltura con mangimi basati su risorse sostenibili ed alternative che siano nel contempo il più possibile prive di contaminanti indesiderati e che portino a massimizzare le performances di crescita, l'efficienza di conversione del cibo nonché i benefici nutrizionali, la sicurezza, la qualità e la palatabilità del prodotto finale (pesce allevato) per il consumatore.





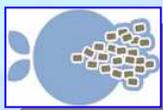
Principali obiettivi

Acquacoltura a livello industriale ma nel contempo sostenibile che possa produrre pesce destinato al consumo umano sicuro e salutare

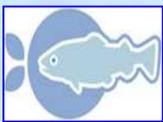
Tre principali problemi da risolvere:

- **Depauperamento delle risorse marine naturali ovvero aumento della richiesta di pesce allevato dunque di *mangime*.**
- **Sviluppo di metodologie mangimistiche sostenibili per l'espansione a livello internazionale dell'allevamento di pesce.**
- **Valutazione rischio-beneficio in termini di massimizzare i nutrienti naturalmente presenti nel pesce e minimizzarne i rischi associati alla possibile presenza di contaminanti**

AQUAMAX si articola in 4 programmi fra loro correlati



Sviluppo di mangimi basati su risorse alternative alle farine di pesce ed all'olio di pesce che risultino sostenibili



Benefici per la salute umana del consumo di pesce, focalizzati su gruppi vulnerabili di popolazione come le donne in gravidanza (importanza dei fattori presenti nel pesce per lo sviluppo del concepito) e soggetti allergici



Sicurezza del pesce allevato



Percezione dell'impatto che il pesce allevato ha a livello del pubblico/consumatore e della comunità scientifica

Tutte le ricerche effettuate in AQUAMAX si basano su diete sviluppate interamente con pesce prodotto all'interno del progetto stesso

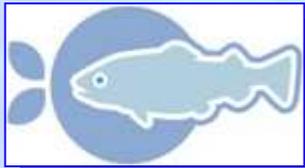
aquamax 



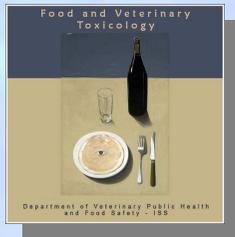


Contributo dell'ISS in AQUAMAX

WP 3 Sicurezza del pesce allevato



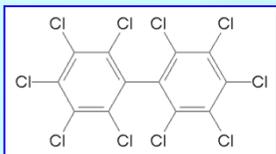
WP 3.3 Caratterizzazione attraverso un modello murino di effetti istopatologici e molecolari di una dieta a base di pesce contenente contaminanti tradizionali o emergenti considerati prioritari per l'allevamento del pesce (Coordinamento **King's College London** Nutritional Sciences Division)



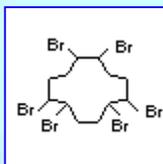
Valutare

- **Possibili interazioni fra differenti matrici ittiche nei mangimi (pesce-caseina)**
- **Effetti valutati sullo stesso modello animale e stessi bersagli di “novel feeds”**

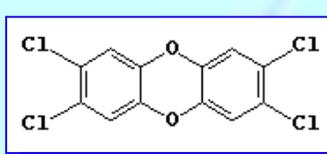
PCB-153



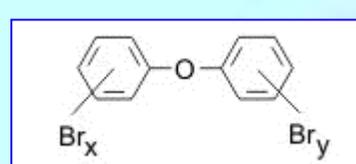
HBCD



2,3,7,8-TCDD



PBDE-47



Contaminanti modello a 2 livelli di dose



Aquamax-salmone liofilizzato + mangime tradizionale (caseina)

control

spiked

spiked

spiked

spiked



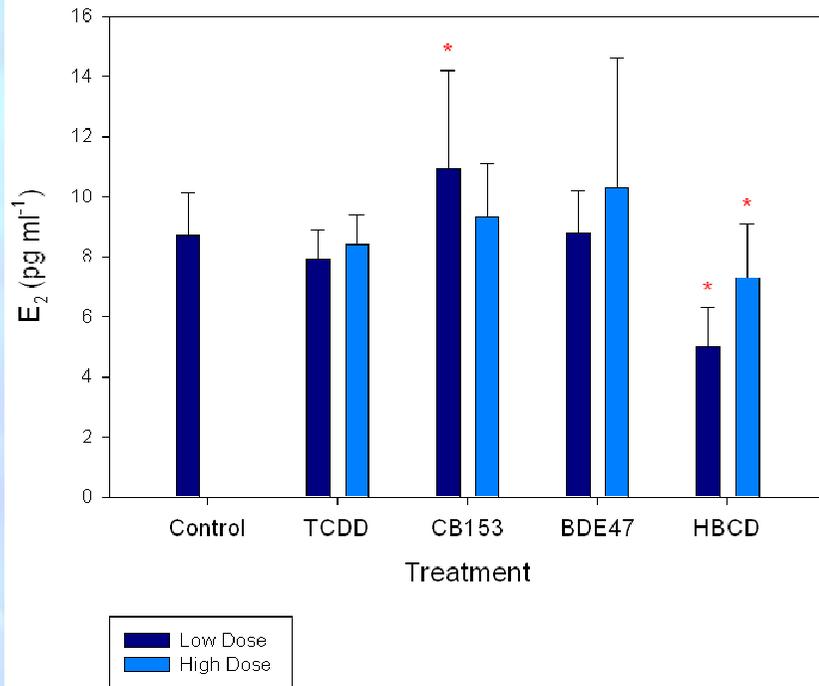
femmine di topo Balb/c trattate per 28 giorni a partire dallo svezzamento (prepuberi)

Organi bersaglio: plasma, tiroide, fegato, cervello, surreni, utero, milza, timo

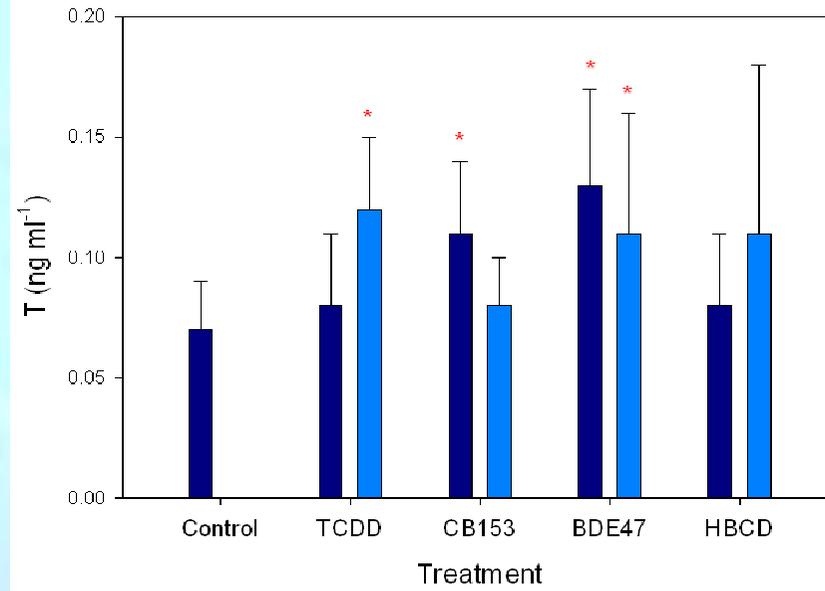
HISTOPATHOLOGY

Organs	Observations	CON.	PCB		PBDE		TCDD		HBCD	
			Low dose (9 µg/kg)	High dose (274.8 µg/kg)	Low dose (4 µg/kg)	High dose (375 µg/kg)	Low dose (6 pg/kg)	High dose (100 ng/kg)	Low dose (200 µg/kg)	High dose (200 mg/kg)
Thyroid	Desquamation into follicular lumen	0/7 (0%)	2/7 (29%)	3/7 (43%)	1/7 (14%)	5/7## (71%)	0/7 (0%)	3/7 (43%)	3/7 (43%)	1/7 (14%)
	Foaming colloid	1/7 (14%)	4/7 (57%)	3/7 (43%)	3/7 (43%)	3/7 (43%)	3/7 (43%)	2/7 (29%)	2/7 (29%)	3/7 (43%)
Uterus	Irregular multistratification of the luminal epithelium	1/8 (12%)	3/9 (33%)	5/8 (62%)	4/10 (40%)	4/7 (57%)	4/6 (67%)	5/7 # (71%)	2/7 (29%)	1/6 (17%)
	Reduction in endometrial glands density	0/8 (0%)	2/9 (22%)	1/8 (12%)	4/10 (40%)	3/7 (43%)	2/6 (33%)	3/7 (43%)	4/7 # (57%)	2/6 (33%)
Liver	Marked vacuolization in hepatocytes	0/10 (0%)	1/8 (12%)	3/10 (30%)	1/7 (14%)	4/9 # (44%)	2/8 (25%)	0/10 (0%)	5/8 ## (62%)	1/9 (11%)
	Lymphocytic infiltration	0/10 (0%)	4/8 # (50%)	6/10 # (50%)	4/7 # (57%)	4/9 # (44%)	4/8 # (50%)	2/10 (20%)	6/8 ## (75%)	4/9 # (44%)
	Hyperaemic vessels	0/10 (0%)	0/8 (0%)	7/10 ## (70%)	0/7 (0%)	0/9 (0%)	1/8 (12%)	5/10 # (50%)	6/8 ## (75%)	5/9 # (56%)
	Picnotic nucleus	0/10 (0%)	2/8 (25%)	0/10 (0%)	0/7 (0%)	5/9 # (56%)	2/8 (25%)	8/9 ### (89%)	2/8 (25%)	0/9 (0%)
Thymus	Hassal's bodies	2/10 (20%)	4/10 (40%)	2/10 (20%)	2/8 (25%)	7/9 # (78%)	2/10 (20%)	6/9 (67%)	5/10 (50%)	2/8 (25%)
	Cortical invasivity	2/10 (20%)	4/10 (40%)	2/10 (20%)	6/8 (75%)	2/9 (22%)	2/10 (20%)	3/9 (33%)	2/10 (20%)	8/9 ## (89%)
	Minerals	2/10 (20%)	0/10 (0%)	3/10 (30%)	0/8 (0%)	4/9 (44%)	6/10 (60%)	4/9 (44%)	5/10 (50%)	4/9 (44%)
	Stress	0/10 (0%)	7/10 ## (70%)	2/10 (20%)	2/8 (25%)	5/9 # (56%)	0/10 (0%)	6/9 ## (67%)	5/10 # (50%)	1/9 (11%)
Spleen	Lymphocyte hyperplasia	4/10 (40%)	2/10 (20%)	10/10 ## (100%)	1/10 (10%)	9/10 # (90%)	6/10 (60%)	10/10 ## (100%)	5/10 (50%)	6/10 (60%)
	Infiltration in red pulp and periarteriolar zones (PALS)	0/10 (0%)	2/10 (20%)	8/10 ### (80%)	1/10 (10%)	5/10 # (50%)	0/10 (0%)	4/10 (40%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)

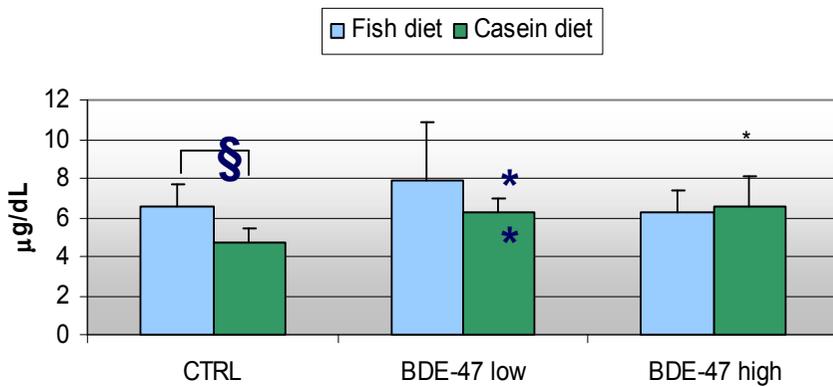
17β-Estradiol



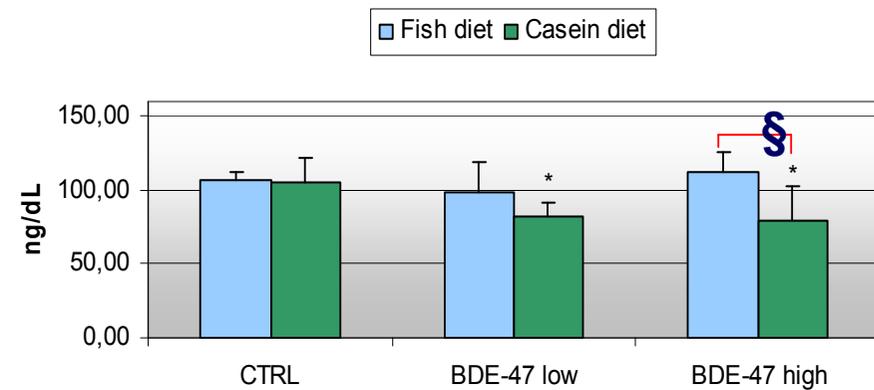
Testosterone



T4 serum levels



T3 serum levels



Risultati e Conclusioni

- **Effetti sottili su organi-tessuti bersaglio a livelli di dose compatibili con l'esposizione umana prevista**
- Gli effetti sulla tiroide (bersaglio critico dei POPs) sottolineano la differente potenza delle sostanze testate (a dosi differenti) nell'indurre alterazioni sottili a carico dell'organo. Effetti sui marcatori tiroidei differenti nelle differenti diete (**potenziale effetto protettivo delle diete a base di pesce**).
- Nelle condizioni sperimentali utilizzate, effetti a carico del sistema riproduttivo femminile (tessuto uterino, marcatori steroidei ai livelli di dose maggiori)
- I dati sul fegato indicano un aumento di vacuolizzazione degli epatociti e ciò può essere associato ad un alterato metabolismo dei lipidi a livello epatico che si manifesta anche a seguito di esposizione a breve termine ed a basse dosi.
- Effetti su timo e milza: sistema immunitario come bersaglio dei POPs
- **I test tossicologici su animali immaturi possono contribuire a migliorare la valutazione del rischio in sicurezza alimentare**
- **L'importanza di inserire contaminanti "emergenti" (ad esempio i ritardanti di fiamma bromurati) nei programmi di monitoraggio di mangimi ed alimenti di origine animale**

..dalla letteratura

Sci Total Environ. **2010 Sep 15;408(20).** A risk-benefit analysis of wild fish consumption for various species in Alaska reveals shortcomings in data and monitoring needs. Loring PA, et al.

Center for Cross Cultural Studies, University of Alaska Fairbanks, PO Box 756730, Fairbanks, AK 99775, USA. ploring@alaska.edu

.....we also identify **significant variation among regions, among studies within the same region, and also within studies**, which make it difficult to craft consistent consumption advice. Whereas **salmon consistently shows a net-benefit**, for instance, data for arctic grayling, pike, sablefish, and some halibut **are all too imprecise** to provide consistent recommendations.

....dalla letteratura 2

J Am Diet Assoc. **2010 Jul;110(7).** Intake of fish and n-3 fatty acids and future risk of metabolic syndrome. Baik I, et al.

.....In a prospective study, high consumption of fish and n-3 fatty acids was significantly associated with **a lower risk of metabolic syndrome among men, but not among women.** Whether or not encouraging fish intake can help prevent the development of metabolic syndrome warrants further studies.

Take-home remarks....

- Per il pesce allevato risulta chiave il controllo sulla filiera del mangime
- Per il pesce pescato importante la tracciabilità del prodotto
- Importanza di fornire informazioni al consumatore sulle differenze che esistono nei diversi tipi di pesce in quanto a presenza sia di fattori nutrizionali che di potenziali contaminanti

..cosa abbiamo fatto e cosa faremo!

Atti del Corso "Modelli di valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare" - ISS, 23-24 Giugno 2009.

Atti del Corso Valutazione rischio-beneficio di alimenti di origine animale: i prodotti lattiero-caseari ed ittici. 23-24 giugno 2008

<http://www.iss.it/inte/prog/cont.php?id=183&lang=1&tipo=3>

Rischio-Beneficio e Sicurezza Alimentare "From Farm to Fork" nella realtà italiana

Roma 14 febbraio 2011, Aula Marotta - Istituto Superiore di Sanità

Grazie!

