

ARTICOLO ORIGINALE

Possono gli interferenti endocrini causare il diabete?

Can endocrine disruptors cause diabetes?

Valerio Renzelli¹

¹Associazione Medici Diabetologi.

Corresponding author: valerio.renzelli@gmail.com

Abstract

Endocrine disruptors are a category of substances, both of natural and synthetic origin, capable of interfering with hormonal systems at various levels. Their often persistent presence in the environment increases the risk of human exposure with potential adverse health effects. Some interferents appear to have the ability to alter glycemic homeostasis, leading to harmful consequences on glycemic metabolism and increasing the risk of developing diabetes mellitus. Such endocrine disruptors include heavy metals, pesticides, bisphenols, PBDEs, and phthalates. However, although some evidence suggests an association between exposure to these interferents and glycemic changes, the scientific evidence to date is conflicting. Moreover, the pathophysiological mechanism by which these substances can cause these alterations is not yet well understood. Therefore, more studies are needed to further the understanding of the association between exposure to endocrine disruptors and glycemic alterations to better delineate the underlying pathophysiological mechanisms.

KEY WORDS endocrine disruptors; diabetes; pesticides; heavy metals; bisphenol A.

Riassunto

Gli interferenti endocrini rappresentano una categoria di sostanze, sia di origine naturale che sintetica, capaci di interferire con i sistemi ormonali a vari livelli. La loro presenza nell'ambiente, spesso persistente, aumenta il rischio di esposizione umana con potenziali effetti negativi sulla salute. In particolare, alcuni interferenti sembrano avere la capacità di alterare l'omeostasi glicemica, portando a conseguenze dannose sul metabolismo glicidico e aumentando il rischio di sviluppare il diabete mellito. Tra gli interferenti endocrini di questo tipo si annoverano i metalli pesanti, i pesticidi, i bisfenoli, i PBDE e gli ftalati. Tuttavia, nonostante alcune evidenze suggeriscano un'associazione tra l'esposizione a questi interferenti e le alterazioni glicemiche, le evidenze scientifiche finora raccolte sono contrastanti. Inoltre, non è ancora ben compreso il meccanismo fisiopatologico attraverso il quale queste sostanze sono in



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation V. Renzelli. Possono gli interferenti endocrini causare il diabete? JAMD 26:6-13, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.1.2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received February, 2023

Accepted April, 2023

Published June, 2023

Copyright © 2023 Renzelli V. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

grado di provocare tali alterazioni. Pertanto, ulteriori studi sono necessari per approfondire la comprensione dell'associazione tra esposizione agli interferenti endocrini e alterazioni glicemiche, al fine di delineare meglio i meccanismi fisiopatologici sottostanti.

PAROLE CHIAVE interferenti endocrini; diabete; pesticidi; metalli pesanti; bisfenolo A.

Introduzione

Gli interferenti endocrini (ED) sono definiti dall'agenzia di protezione dell'ambiente statunitense (EPA) come "agenti esogeni in grado di interferire con la sintesi, la secrezione, il trasporto, il metabolismo, il legame o l'eliminazione di ormoni naturali circolanti presenti nell'organismo e responsabili per l'omeostasi, la riproduzione o lo sviluppo". Lo spettro di azione di queste sostanze, inizialmente considerate principalmente in grado di interagire solo con i recettori nucleari, è stato poi riconosciuto come molto più ampio, includendo anche recettori di membrana o di altro tipo e interferenze su vie enzimatiche, ampliando quindi la definizione in "sostanze, naturali o sintetiche che, mediante esposizioni inappropriate ambientali o durante lo sviluppo, sono in grado di alterare i sistemi ormonali ed omeostatici"⁽¹⁾. Gli interferenti endocrini comprendono un vasto gruppo di sostanze, di origine industriale e naturale.

Tra i prodotti dell'attività industriale troviamo solventi e lubrificanti e sottoprodotti (come i bifenili policlorurati (PCB), i bifenili polibromurati (PBB), plastiche (bisfenolo A), plastificanti (ftalati), pesticidi (tra cui il DDT), fungicidi e farmaci (dietilstilbestrolo).

⁽²⁾ Tra quelli ad origine naturali, invece, sono ben noti i fitoestrogeni⁽¹⁾. La maggior parte degli interferenti endocrini sono quindi di origine umana, ed essendo utilizzati non solo per il *processing* industriale ma anche per il confezionamento dei prodotti, possono essere trovati ovunque nell'ambiente e negli oggetti di comune uso quotidiano, con alcuni di questi potenzialmente in grado di accumularsi nell'organismo.⁽³⁾ Lo sviluppo di numerose di queste sostanze, soprattutto nel passato, ha interferito con la possibilità di testare la sicurezza per la salute di queste⁽⁴⁾ ma sempre più vanno accumulandosi evidenze della possibile interazione con i processi metabolici⁽⁵⁾. Causa di grande allarme, l'epidemia di diabete e della diabesità è in continua progressione a livello mondiale, con un aumento degli adulti affetti da 108

milioni nel 1980 a 422 milioni nel 2014⁽⁶⁾ e 537 milioni nel 2021, con previsti 643 milioni nel 2030⁽⁷⁾. La causa eziologica di questo continuo aumento dell'incidenza è stata ricondotta a più cause, a partire da alterazioni dello stile di vita e del lavoro, sempre più sedentario, e cambiamenti nella condotta alimentare.

Il diabete mellito di tipo 2, nel corso degli anni e delle nuove scoperte, ha trovato nella sua genesi sempre più possibili concause in grado di provocare l'insorgenza. Dal primo triumvirato, infatti, che identificava le principali cause eziologiche della patologia, la definizione dell'"infausto ottetto"⁽⁸⁾ ha accresciuto il numero degli attori coinvolti nel processo patogenetico come le cause in grado di provocare, più o meno sinergicamente, l'insorgenza di alterazioni glicemiche e metaboliche e lo sviluppo del diabete mellito. Tutto questo evidenzia punti di vulnerabilità dove gli interferenti endocrini possono andare ad agire, modificando il metabolismo e favorendo lo sviluppo di iperglicemia.

Scopo di questa rassegna è inquadrare come gli ED possano influenzare la fisiopatologia del diabete mellito: alcuni interferenti endocrini sono infatti in grado di provocare alterazioni del metabolismo glicidico, aumentando il rischio di sviluppare diabete mellito.

Gli interferenti endocrini più noti in grado di alterare il metabolismo glicidico sono i pesticidi, i metalli pesanti, i bisfenoli, gli ftalati e le diossine.

Pesticidi

I pesticidi sono definiti dall'EPA come "qualsiasi sostanza o miscela di sostanze creata per prevenire, distruggere, repellere o attenuare ogni organismo nocivo, oppure utilizzato come regolatore delle piante, defogliante o dissecante o usato come stabilizzatore dell'azoto"⁽⁹⁾. Utilizzati e selezionati dalla natura fin dall'antichità, dal ventesimo secolo sono stati sviluppati sinteticamente alla ricerca di tossicità minori per le piante e maggiore specificità per gli agenti bersaglio; tuttavia, questo sviluppo si è scontrato con la persistenza di alcune di queste sostanze nell'ambiente e l'accumulo nella catena alimentare, come successo con il ben noto para-diclorodifenil-tricloroetano (DDT)⁽¹⁰⁾. Negli anni, la ricerca industriale ha cercato di mitigare questi effetti, producendo nuove sostanze e richiedendo la preventiva valutazione dei rischi per la salute umana in acuto, subcronico e cronico.⁽¹⁰⁾

Ci sono varie modalità mediante le quali i pesticidi possono causare interferenze col sistema endocrino ed alterare il metabolismo umano. Una recente review⁽¹¹⁾ ha preso in esame i principali pesticidi utilizzati nel mondo valutando i loro effetti come ED. Tra i pesticidi organoclorurati il più noto è il già citato DDT che, nonostante sia stato proibito negli Stati Uniti nel 1972 e nel 1978 in Italia, continua a provocare effetti nocivi a causa della sua persistenza ambientale; dagli studi osservazionali su umani e animali sembrerebbe che l'esposizione prenatale e perinatale possa essere correlata a sovrappeso e resistenza insulinica⁽¹¹⁾. Tra i più recenti ed in uso, il glifosato, uno dei pesticidi organofosforici più utilizzati, non sembra invece favorire lo sviluppo di alterazioni metaboliche, mentre nella stessa classe il malathion sembra sia in grado, mediante esposizione materna durante allattamento, di incrementare il colesterolo ed i trigliceridi plasmatici, indurre insulino-resistenza e disfunzione epatica.⁽¹¹⁾ Infine, l'imidacloprid, un insetticida della classe dei neonicotinoidi, sembra, su modelli animali, poter indurre adipogenesi e resistenza insulinica.⁽¹¹⁾

Metalli pesanti

I metalli pesanti sono elementi presenti in natura con alto peso atomico, tra cui troviamo il mercurio, il piombo, il cromo, il cadmio, il bario, l'alluminio, l'arsenico ed il rame.⁽¹²⁾ La tossicità dei metalli pesanti è principalmente mediata dalla produzione di sostanze reattive dell'ossigeno (ROS). Sono presenti in natura ma sono anche utilizzati nell'industria per la produzione di pigmenti, leghe e batterie. La via principale di contaminazione per la popolazione è mediante l'acqua; nell'ambiente infatti, sia l'utilizzo industriale, sia eventi naturali come eruzioni vulcaniche, possono provocare contaminazione dell'acqua potabile, per la quale sono state infatti stabilite dall'OMS concentrazioni limite per i metalli pesanti.^(12,13)

Non solo patologia, però: il cromo e il rame sono componenti necessari per processi biochimici e metabolici, e rientrano tra i metalli pesanti essenziali.⁽¹²⁾ In particolare il cromo è un componente necessario nei processi metabolici; in particolare, la sua presenza contribuisce all'euglicemia mediante attivazione ed up-regolazione della proteina GLUT4.⁽¹⁴⁾

Anche lo Zinco ha un ruolo proattivo nell'omeostasi glucidica: la proteina trasportatrice di zinco ZnT-8 è in grado di controllare la secrezione insulinica nelle

cellule beta pancreatiche; bassi livelli di zinco, infatti, possono influire negativamente sulla produzione e la secrezione di insulina, anche per il ruolo antiossidante di questo metallo pesante.⁽¹⁴⁾

L'arsenico è il metallo pesante più noto per l'associazione con il rischio di sviluppo del diabete: sono stati segnalati effetti diabetogeni anche al di sotto del limite OMS per le acque potabili di 10-ppb; questo metallo è in grado di alterare l'omeostasi glicidica mediante numerose vie metaboliche: è in grado di stimolare la gluconeogenesi e la glicogenolisi nel muscolo scheletrico e nel fegato; indurre citochine pro infiammatorie con attivazione della pathway JNK e IKKbeta/NF-kB; causare stress ossidativo alterando il metabolismo dei carboidrati; inibire la funzione mitocondriale inducendo il metabolismo anaerobico e produzione di ROS, con attivazione di serin-kinasi e alterazione del *signaling* insulinico. È anche in grado di alterare il metabolismo lipidico, incrementando l'insulino-resistenza con la sintesi di acidi grassi liberi.⁽¹⁵⁾

Tuttavia, anche altri metalli pesanti sono stati implicati nelle alterazioni del metabolismo del glucosio. Non è ancora chiaro se l'esposizione al piombo, da sola, se sia in grado di alterare l'omeostasi glicemica⁽¹⁶⁾; alcuni dati sembrano suggerire valori maggiori di HbA1c negli esposti⁽¹⁷⁾ ed un possibile effetto sesso dipendente, con alterazioni maggiori nelle donne⁽¹⁸⁾ ed un'influenza sul BMI con valori mediamente più alti negli esposti⁽¹⁹⁾. In uno studio sull'esposizione combinata di una popolazione cinese, la prevalenza di DM correlava positivamente con i livelli urinari del metallo⁽²⁰⁾.

Il cadmio, normalmente presente e diffuso nell'ambiente, è anche utilizzato nell'industria. Nei modelli animali, il cadmio è in grado di aumentare, al dosaggio di 0.84 mg/kg, i livelli di glucosio circolante; la sua fisiopatologia non è ben chiara, ma verosimilmente è dovuta alla downregolazione del trasportatore 4 del glucosio (GLUT4) e al danno betacellulare indotto dal metallo.⁽¹⁴⁾

L'esposizione combinata sia al piombo che al cadmio sembra avere un effetto sinergico nell'aumentare la glicemia ed il rischio di diabete mellito⁽¹⁶⁾; in particolare, la presenza del cadmio sembra promuovere l'effetto diabetogeno del piombo. Anche in questo caso, altri studi mostrano dati contrastanti, come in un recente studio coreano in cui l'esposizione a piombo, cadmio e mercurio sembrano correlare con lo sviluppo di obesità ma non di diabete mellito⁽²¹⁾. Un altro lavoro invece sembra suggerire

una correlazione tra l'esposizione al cadmio e al piombo ed un maggior rischio di morte nei pazienti affetti da DMT2⁽²²⁾.

Il mercurio, assunto principalmente per via alimentare tramite i prodotti ittici, è in grado di provocare danni a numerosi tessuti umani e di alterare la funzione beta cellulare, verosimilmente mediante danno ossidativo ed attivazione della pathway PI3K/Akt.

⁽¹⁴⁾ Il nickel, presente principalmente nel terreno, è presente nei cibi, nell'acqua e nell'aria; è in grado di indurre la produzione di specie reattive dell'ossigeno danneggiando gli enzimi per la riparazione del DNA. Tuttavia, un'influenza sullo sviluppo del diabete è ancora controversa⁽¹⁴⁾.

Complessivamente, questi dati suggeriscono come sia necessario un attento monitoraggio dell'esposizione della popolazione, per quanto possibile, ai metalli pesanti, in quanto le evidenze di un possibile effetto deleterio vanno aumentando, monitorando parallelamente che i metalli pesanti essenziali siano assunti nelle giuste quantità necessarie al loro effetto benefico sull'organismo.

Bisfenoli

Il bisfenolo A (BPA) è composto organico sintetico parte del gruppo dei fenoli, utilizzato per produrre plastiche in policarbonato e resine epossidiche⁽³⁾; è stato infatti utilizzato a scopi industriali per il rivestimento di cibi in scatola, bottiglie di plastica, posate, confezioni trasparenti per il cibo ma anche in impianti dentari e carta termica⁽²⁾. L'esposizione è solitamente dovuta all'utilizzo di contenitori per cibo e bevande, ma anche mediato dall'assorbimento cutaneo ed il passaggio nella placenta e nel latte materno⁽²³⁾. È stata una delle prime sostanze identificate come interferente endocrino⁽³⁾ ed i dati che indicano possibili rischi per la salute umana vanno sempre più rafforzandosi⁽⁵⁾; è infatti comune in molti prodotti commerciali imbattersi in scritte che garantiscano l'assenza di BPA all'interno del loro prodotto, proprio per la conoscenza diffusa delle possibili problematiche per la salute umana, dove spesso però vengono sostituiti con gli analoghi F ed S⁽²⁾. Il BPA esplica i suoi effetti principalmente grazie al suo ruolo di xenoestrogeno, comportandosi quindi da analogo degli estrogeni in grado di modulare i suoi recettori in maniera non fisiologica; questi effetti sembrano essere quindi causa di problematiche metaboliche ed obesità, producendo alterazioni del

metabolismo del glucosio e dell'accumulo dei lipidi⁽²⁴⁾. Il BPA non si accumula nell'organismo, ha un'emivita di 6 ore ed è escreto nelle urine⁽³⁾. Negli studi effettuati viene infatti valutata l'esposizione al BPA mediante il dosaggio di questa sostanza nelle urine. L'effetto del BPA sui livelli glicemici sembra essere simile alla condizione che viene a crearsi in gravidanza, mediante un simile effetto estrogenico⁽³⁾, provocando insulino-resistenza, riduzione dell'*uptake* del glucosio nei tessuti periferici e non soppressione della gluconeogenesi epatica; è inoltre in grado di provocare ipertrofia degli adipociti. Particolarmente delicato il periodo gestazionale, nel quale il BPA è in grado di provocare intolleranza al glucosio, insulino-resistenza e dislipidemia, con analoghi effetti anche transgenerazionali.⁽³⁾ L'effetto del BPA sembra essere maggiore quando siano presenti concentrazioni ridotte della sostanza nell'organismo rispetto a concentrazioni maggiori⁽³⁾.

Come già accennato, proprio per il noto ruolo del BPA di interferente endocrino, nell'ambito dell'industria sono stati introdotti gli analoghi bisfenolo S (BPS) e bisfenolo F (BPF)⁽²⁾, che hanno quindi sostituito in larga parte il ruolo del BPA nella produzione industriale. Queste sostanze hanno una struttura simile ai BPA, e da alcuni studi sembrano presentare rischi simili.⁽²⁴⁾ Tra gli analoghi del BPA, il BPS sembra essere quello più legato ad un effetto diabetogeno, dislipidogeno ed obesogenico; per l'altro analogo BPF, tuttavia, i dati sono più deboli⁽²⁴⁾. In alcuni studi è anche emerso un effetto differente a seconda del sesso, tuttavia con alcuni lavori mostranti un effetto maggiore sugli uomini ed altri sulle donne.⁽²⁴⁾

La loro azione è verosimilmente multipla, legata a numerosi fattori: come già detto, dato il loro ruolo di xenoestrogeni sono in grado di legarsi ai recettori per gli estrogeni alfa e beta ed ai recettori degli androgeni, anche se alcuni studi non sono concordi, a seconda del tipo di bisfenolo, relativamente all'attività antagonista o assente per il recettore degli androgeni⁽²⁴⁾. Inoltre, sembra possano upregolare geni coinvolti nell'adipogenesi come PPARgamma e C/EBPalfa ed anche altri marker, come la lipoproteinlipasi e la FABP4 (fatty acid-binding protein 4). È stato inoltre dimostrato che il BPA è in grado di produrre stress ossidativo, e anche gli analoghi S ed F sembrano avere capacità analoghe. Anche la risposta infiammatoria potrebbe essere alterata, con sovraespressione del TNF-alfa e di interleuchine come la IL-1beta, in grado di mediare la distruzione delle cellule beta pancreatiche.⁽²⁴⁾

Complessivamente i dati sembrano quindi suggerire come non solo il BPA, ma anche i suoi analoghi BPS e BPF, possano sortire un effetto diabetogeno ed obesogenico, aggiungendo anche questi interferenti endocrini nella lista dei possibili facilitatori dell'epidemia di diabete mondiale. In ogni caso, per ridurre il rischio di esposizione ai bisfenoli, è consigliabile optare per alternative più sicure, come bottiglie d'acqua in acciaio inossidabile o vetro, ed evitare di utilizzare contenitori per alimenti in plastica per riscaldare gli alimenti in microonde.

Ftalati

Gli ftalati sono sostanze chimiche utilizzate nell'industria fin dagli anni '50 per ammorbidire la plastica e renderla flessibile. Per la loro utilità, è facile trovarli in moltissimi prodotti di uso quotidiano come giocattoli o prodotti per la cura personale^(23,25). L'esposizione della popolazione segue diverse vie d'ingresso, tra cui quella inalatoria, sia a livello di produzione industriale da parte degli operai, sia nell'ambiente; cutanea, per contatto con prodotti come i giocattoli od altri oggetti di uso comune a base di plastiche; per ingestione, da rilascio in alimenti a contatto con prodotti plastici, o con acqua contaminata⁽⁴⁾. Hanno una forte solubilità nelle sostanze lipidiche, e possono infatti accumularsi in alimenti come la maionese, formaggi, crostacei e pesci grassi⁽²⁾. Dopo l'assorbimento sembrerebbero non provocare bioaccumulo, grazie al rapido metabolismo in forme più facilmente eliminabili⁽⁵⁾. A causa del loro utilizzo molto diffuso e dei potenziali problemi per la salute umana sono stati considerati tra gli additivi chimici più pericolosi per la salute⁽⁴⁾.

L'esposizione agli ftalati è stata correlata non solo ad alterazioni metaboliche, con alterazioni del metabolismo glicidico, ma anche a numerose altre patologie: tra queste troviamo una peggior qualità del liquido seminale, alterazioni dei livelli di testosterone, lo sviluppo di ADHD, l'insorgenza di carcinomi uterini e mammari, lo sviluppo di endometriosi, un aumento di rischio di asma infantile, alterazioni del neurosviluppo e alterazioni della distanza anogenitale nei bambini maschi⁽⁴⁾.

Relativamente alle alterazioni metaboliche, gli ftalati sembrano poter favorire lo sviluppo di DMT2 e diabete gestazionale; la fisiopatologia non è chiara, ma una delle vie sembra essere mediante la promozione dell'aumento di peso⁽²³⁾. Sembra inoltre che

se consumati da donne in gravidanza possano provocare alterazioni epigenetiche provocando ritardo di crescita intrauterino⁽²³⁾. L'esposizione cronica agli ftalati nei mammiferi sembra possa anche incrementare lo stress ossidativo⁽²⁶⁾, altro possibile meccanismo alla base delle alterazioni patogenetiche.

Soprattutto per i pazienti in condizioni critiche, il rischio di esposizione agli ftalati può essere elevato: le strumentazioni medicali in PVC, infatti, come attrezzature per fleboclisi e trasfusioni, e anche le sacche stesse, possono contenere alti livelli di ftalati, e il rilascio da tali dispositivi ai pazienti, soprattutto nel caso di esposizioni prolungate, possono provocare assorbimenti importanti nei pazienti; in particolare è stato evidenziato come i neonati pretermine, normalmente a contatto con un alto numero di dispositivi medicali tra cannule, cateteri e similari, presentavano livelli urinari di ftalati maggiori a quelli dei neonati a termine⁽²⁵⁾. Le cannule utilizzate, infatti, possono rilasciare fino al 21% di DEHP (dietililftalato) in 24 ore, soprattutto in presenza di sostanze come il sangue stesso⁽²⁵⁾.

In conclusione, gli ftalati sono sostanze chimiche presenti in molti prodotti di uso quotidiano e recenti studi suggeriscono una possibile relazione tra l'esposizione agli ftalati e un maggiore rischio di diabete. Tuttavia, è importante sottolineare che sono necessari ulteriori studi a lungo termine per stabilire con certezza una relazione causale tra esposizione questi ed il diabete. Il rischio di esposizione agli ftalati nei pazienti ospedalizzati andrebbe monitorato, dove sarebbe auspicabile optare per prodotti realizzati con materiali alternativi.

Eteri difenili polibromurati (PBDE)

Gli eteri difenili polibromurati (PBDE) sono una classe di sostanze utilizzate come ritardanti di fiamma nei prodotti industriali come tessuti, elettronica, mobili e materassi⁽²⁷⁾; a seguito della loro diffusione nell'ambiente possono accumularsi nei tessuti animali e contaminare il terreno, dove possono persistere per decenni. Sono stati evidenziati numerosi effetti deleteri sulla salute umana, tra cui alterazioni neurologiche e rischio dello sviluppo di carcinomi. L'esposizione ad alcuni PBDE è stata correlata allo sviluppo di diabete e sindrome metabolica^(27,28) ed alcuni studi hanno evidenziato un aumentato rischio di diabete gestazionale (GDM)⁽²⁹⁾; tuttavia in

questo i dati sono contrastanti, con altri lavori che hanno invece evidenziato un rapporto inverso tra concentrazioni placentari di PBDE e GDM⁽³⁰⁾. Non è ben chiara la modalità con cui possa favorire alterazioni glicometaboliche, ma da studi su modelli animali sembrano essere in grado di modulare l'espressione di PPARgamma ed AMPKalfa interferendo con la secrezione insulinica e delle adipochine⁽³¹⁾.

Diossine

I composti diossino-simili sono una serie di sostanze correlate sia strutturalmente che tossicologicamente agli idrocarburi aromatici alogenati, formate da due anelli benzenici collegati da due atomi di ossigeno e che contengono da 4 a 8 atomi di cloro⁽³²⁾. Sono prodotti dalla combustione di sostanze organiche in presenza di un donatore di cloro, come può avvenire durante l'incenerimento dei rifiuti, la combustione di carburanti diesel o incendi forestali^(33,34). Il principale congenere di questo gruppo è il TCDD (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-para-diossina), noto per essere stato correlato ad effetti teratogeni, all'oncogenesi ed allo sviluppo di alterazioni immunitarie⁽³²⁾ con una delle più basse LD₅₀ (dose letale per il 50% della popolazione); è infatti in grado di uccidere un porcellino d'india maschio con dosi di soli 6 mcg/kg⁽³³⁾. Hanno una prolungata persistenza nell'ambiente e possono accumularsi nel grasso degli animali, con il rischio di consumo da parte dell'uomo⁽³⁴⁾. Queste sostanze sono in grado di esplicare la loro tossicità attraverso un fattore di trascrizione citosolico noto come recettore per idrocarburi arilici (AhR)^(32,35). Relativamente allo sviluppo di diabete mellito, sempre più studi sia in vivo che in vitro stanno dimostrando effetti pro-diabetogeni consequenziali all'interazione da parte delle diossine dell'AhR, con alterazioni del metabolismo dei lipidi, dell'omeostasi glucidica e della secrezione insulinica⁽³⁵⁾; inoltre, vista la diffusa espressione di AhR nelle cellule del sistema immunitario e all'accelerato sviluppo di DM di tipo 1 nei bambini esposti all'inquinamento, è possibile che possa giocare un ruolo anche nello sviluppo dell'autoimmunità e nella distruzione delle beta-cellule pancreatiche⁽³⁵⁾.

Triclosan

Il triclosan è un antibatterico utilizzato in molti prodotti per la cura personale, come dentifrici, saponi

e detergenti per le mani⁽²⁾. Relativamente a questa sostanza gli studi sono contrastanti: in uno studio cinese l'esposizione al triclosan correlava con un alto rischio di diabete gestazionale, ma senza raggiungere significatività statistica⁽³⁶⁾, mentre in un altro studio non si osservava una correlazione tra esposizione al triclosan in gravidanza ed alterazioni metaboliche materne o fetali né aumento di peso materno⁽³⁷⁾, fino addirittura a teorizzare un effetto protettivo e opposto a quello del bisfenolo A⁽³⁸⁾.

Conclusioni

In conclusione, i dati analizzati mostrano sicuramente l'importanza di monitorare e ridurre l'esposizione agli interferenti endocrini, in particolare durante le fasi di sviluppo fetale e neonatale. Alcuni interferenti endocrini sono verosimilmente in grado di provocare effetti diabetogeni mediante alcuni dei meccanismi noti dell'ottetto (Tabella 1). Tuttavia, per molti altri i meccanismi fisiopatologici sono ancora sconosciuti, per cui è evidente la necessità di ulteriori

Tabella 1 | Influenza degli interferenti endocrini su alcuni componenti dell'ottetto.

Ottetto	Sostanze
Alterazioni secrezione insulinica	BPA, Arsenico, Cadmio, DDT, malathion, imidacloprid, PBDE, diossine
Aumento output epatico di glucosio	BPA, Arsenico
Aumento della lipolisi	Arsenico, imidacloprid
Riduzione uptake glucosio muscolare	BPA, Cadmio

studi che possano mettere più chiaramente alla luce le possibili correlazioni tra l'esposizione agli ED ed il rischio di alterazioni metaboliche, in quanto, come abbiamo visto, in molti casi alcuni risultati possono essere contraddittori o di difficile interpretazione, sottolineando la complessità del problema.

Bibliografia

1. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* 30:293-342. doi:10.1210/er.2009-0002, 2009.
2. Kurşunoğlu NE, Sarer Yurekli BP. Endocrine disruptor chemicals as obesogen and diabetogen: Clinical and mechanistic evi-

- dence. *World J Clin Cases* 10:11226-11239. doi:10.12998/wjcc.v10.i31.11226, 2022.
3. Pérez-Bermejo M, Mas-Pérez I, Murillo-Llorente MT. The Role of the Bisphenol A in Diabetes and Obesity. *Biomedicines* 9:666. doi:10.3390/biomedicines9060666, 2021.
 4. Eales J, Bethel A, Galloway T, et al. Human health impacts of exposure to phthalate plasticizers: An overview of reviews. *Environ Int* 158:106903. doi:10.1016/j.envint.2021.106903, 2022.
 5. Lucas A, Herrmann S, Lucas M. The role of endocrine-disrupting phthalates and bisphenols in cardiometabolic disease: the evidence is mounting. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 29:87-94. doi:10.1097/MED.0000000000000712, 2022.
 6. World Health Organization - Global report on diabetes - Aprile 2016, <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565257>, accesso del 7 dicembre 2022.
 7. Federation ID. IDF Diabetes Atlas, tenth. International Diabetes. Published online 2021.
 8. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 58:773-795. doi:10.2337/db09-9028, 2009.
 9. Schierow LJ, Esworthy R. Pesticide Law: A Summary of the Statutes. Congressional Research Service, 2008.
 10. Reeves WR, McGuire MK, Stokes M, Vicini JL. Assessing the Safety of Pesticides in Food: How Current Regulations Protect Human Health. *Advances in Nutrition* 10:80-88. doi:10.1093/advances/nmy061, 2019.
 11. Miranda RA, Silva BS, de Moura EG, Lisboa PC. Pesticides as endocrine disruptors: programming for obesity and diabetes. *Endocrine*. Published online October 27 doi:10.1007/s12020-022-03229-y, 2022.
 12. al osman M, Yang F, Massey IY. Exposure routes and health effects of heavy metals on children. *BioMetals* 32:563-573. doi:10.1007/s10534-019-00193-5, 2019.
 13. Fu Z, Xi S. The effects of heavy metals on human metabolism. *Toxicol Mech Methods* 30:167-176. doi:10.1080/15376516.2019.1701594, 2020.
 14. Javaid A, Akbar I, Javed H, et al. Role of Heavy Metals in Diabetes: Mechanisms and Treatment Strategies. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 31:65-80. doi:10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2021037971, 2021.
 15. Farkhondeh T, Samarghandian S, Azimi-Nezhad M. The role of arsenic in obesity and diabetes. *J Cell Physiol* 234:12516-12529. doi:10.1002/jcp.28112, 2019.
 16. Wang B, Chen C, Zhang W, et al. Exposure to lead and cadmium is associated with fasting plasma glucose and type 2 diabetes in Chinese adults. *Diabetes Metab Res Rev* 38. doi:10.1002/dmrr.3578, 2022.
 17. Chang CW, Wang CW, Wu DW, et al. Significant association between blood lead (Pb) level and haemoglobin A1c in non-diabetic population. *Diabetes Metab* 47:101233. doi:10.1016/j.diabet.2021.101233, 2021.
 18. Wang B, Zhang W, Chen C, et al. Lead exposure and impaired glucose homeostasis in Chinese adults: A repeated measures study with 5 years of follow-up. *Ecotoxicol Environ Saf* 243:113953. doi:10.1016/j.ecoenv.2022.113953, 2022.
 19. Hernández-Mendoza H, Rios-Lugo MJ, Álvarez-Loredo HE, et al. Serum lead levels and its association with overweight and obesity. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2022;72:126984. doi:10.1016/j.jtemb.2022.126984
 20. Zhang J, Yin H, Zhu X, et al. Effects of multi-metal exposure on the risk of diabetes mellitus among people aged 40–75 years in rural areas in southwest China. *J Diabetes Investig* 13:1412-1425. doi:10.1111/jdi.13797, 2022.
 21. Moon MK, Lee I, Lee A, et al. Lead, mercury, and cadmium exposures are associated with obesity but not with diabetes mellitus: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015–2017. *Environ Res* 204:111888. doi:10.1016/j.envres.2021.111888, 2022.
 22. Zhu K, Zhang Y, Lu Q, et al. Associations of exposure to lead and cadmium with risk of all-cause and cardiovascular disease mortality among patients with type 2 diabetes. *Environmental Science and Pollution Research* 29:76805-76815. doi:10.1007/s11356-022-21273-z, 2022.
 23. Tuculina M, Perlea P, Gheorghită M, et al. Diabetes mellitus: Plasticizers and nanomaterials acting as endocrinedisrupting chemicals (Review). *Exp Ther Med* 23:288. doi:10.3892/etm.2022.11217, 2022.
 24. Alharbi HF, Algonaiman R, Alduwayghiri R, et al. Exposure to Bisphenol A Substitutes, Bisphenol S and Bisphenol F, and Its Association with Developing Obesity and Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health* 19:15918. doi:10.3390/ijerph192315918, 2022.
 25. Šimunović A, Tomić S, Kranjčec K. Medical devices as a source of phthalate exposure: a review of current knowledge and alternative solutions. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology* 73:179-190. doi:10.2478/aiht-2022-73-3639, 2022.
 26. Brassea-Pérez E, Hernández-Camacho CJ, Labrada-Martagón V, Vázquez-Medina JP, Gaxiola-Robles R, Zenteno-Savín T. Oxidative stress induced by phthalates in mammals: State of the art and potential biomarkers. *Environ Res* 206:112636. doi:10.1016/j.envres.2021.112636, 2022.
 27. Zhang Z, Li S, Liu L, et al. Environmental exposure to BDE47 is associated with increased diabetes prevalence: Evidence from community-based case-control studies and an animal experiment. *Sci Rep* 6:27854. doi:10.1038/srep27854, 2016.
 28. Lim JS, Lee DH, Jacobs DR. Association of Brominated Flame Retardants With Diabetes and Metabolic Syndrome in the U.S. Population, 2003–2004. *Diabetes Care* 31:1802-1807. doi:10.2337/dc08-0850, 2008.
 29. Yan D, Jiao Y, Yan H, Liu T, Yan H, Yuan J. Endocrine-disrupting chemicals and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Health* 21:53. doi:10.1186/s12940-022-00858-8, 2022.
 30. Alvarez-Silvares E, Fernández-Cruz T, Domínguez-Vigo P, Rubio-Cid P, Seoane-Pillado T, Martínez-Carballo E. Association between placenta concentrations polybrominated and polychlorinated biphenyls and gestational diabetes mellitus: a case-control study in northwestern Spain. *Environmental Science and Pollution Research* 28:10292-10301. doi:10.1007/s11356-021-12377-z, 2021.
 31. Liu ZL, Jiang SR, Fan Y, Wang JS, Wang ML, Li MY. 2,2',4,4',5,5'-Hexabromophenyl ether (BDE-153) causes abnormal insulin secretion and disorders of glucose and lipid metabolism in mice. *Journal of the Chinese Medical Association* doi:10.1097/JCMA.0000000000000886, 2023.

32. Tavakoly Sany SB, Hashim R, Salleh A, et al. Dioxin risk assessment: mechanisms of action and possible toxicity in human health. *Environmental Science and Pollution Research* 22:19434-19450. doi:10.1007/s11356-015-5597-x, 2015.
33. Hites RA. Dioxins: An Overview and History. *Environ Sci Technol* 45:16-20. doi:10.1021/es1013664, 2011.
34. Dopico M, Gómez A. Review of the current state and main sources of dioxins around the world. *J Air Waste Manage Assoc* 65:1033-1049. doi:10.1080/10962247.2015.1058869, 2015.
35. Sayed TS, Maayah ZH, Zeidan HA, Agouni A, Korashy HM. Insight into the physiological and pathological roles of the aryl hydrocarbon receptor pathway in glucose homeostasis, insulin resistance, and diabetes development. *Cell Mol Biol Lett* 27:103. doi:10.1186/s11658-022-00397-7, 2022.
36. Ouyang F, Tang N, Zhang HJ, et al. Maternal urinary triclosan level, gestational diabetes mellitus and birth weight in Chinese women. *Science of The Total Environment* 626:451-457. doi:10.1016/j.scitotenv.2018.01.102, 2018.
37. Shapiro GD, Arbuckle TE, Ashley-Martin J, et al. Associations between maternal triclosan concentrations in early pregnancy and gestational diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, gestational weight gain and fetal markers of metabolic function. *Environ Res* 161:554-561. doi:10.1016/j.envres.2017.12.001, 2018.
38. Fisher BG, Frederiksen H, Andersson AM, et al. Serum Phthalate and Triclosan Levels Have Opposing Associations With Risk Factors for Gestational Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9. doi:10.3389/fendo.2018.00099, 2018.