DOI: 10.48291/SISA.65.2.1 Sistema Salute, 65, 2 2021: pp. 145-149

Editoriale

La catastrofe imminente e come lottare contro di essa: sulle innovazioni necessarie nella promozione della salute

Fighting impending Catastrophe: needed Innovations in Health Promotion

Carlo Romagnoli

"L'economia da 4.000 miliardi di dollari del 1950 è diventata un'economia da 40.000 miliardi di dollari nel 2000, per arrivare agli 80.000 miliardi (in dollari costanti del 1990) di oggi. Se continua così, in rispetto delle leggi del moto del capitale, nel 2050 avremo di fronte una economia da 160.000 miliardi di dollari … La crescita esponenziale della disponibilità globale di denaro ... testimonia la sottostante traiettoria di crescita composta[1] e i problemi critici posti per la produzione, la distribuzione, il consumo e la realizzazione di valore nei mercati globali sotto il governo del capitale ... Dove e come il capitale denaro possa essere investito redditiziamente è un problema critico ... La prospettiva di usare questa enorme massa di denaro di investimento per affrontare i due problemi fondamentali del degrado ambientale e della disuguaglianza sociale, senza l'intervento di un governo mondiale o almeno un forte coordinamento fra tutti i diversi governi del mondo, è prossima allo zero[2]".

Se i determinanti distali della salute (lavoro, economia, ambiente, energia, ecc.) subiscono modificazioni negative di effetto a causa della spasmodica e crescente ricerca di occasioni di investimento redditizio da parte dei possessori di capitale, lo sviluppo delle tecnologie dell'informazione e della comunicazione consente livelli di spossessamento e modifiche del comportamento tali da mettere sotto stress anche i determinanti prossimali (orientamenti al consumo, scelte individuali, comportamenti ...)

[1] Si parla di crescita composta in quanto le dimensioni dell'economia globale raddoppiano ogni circa 25 anni.

[2] David Harvey *Cronache anticapitaliste*. Feltrinelli, aprile 2021, p. 31.

e con loro gli approcci metodologici fino ad oggi usati per promuovere e tutelare la salute.

Shoshana Zubov nel suo recente "*Il capitalismo della sorveglianza*[3]" documenta, con una mole imponente di dati ed analisi:

- la capacità che hanno oggi le grandi multinazionali che gestiscono informazioni e comunicazione a livello globale (Google, Facebook, Microsoft, …) di appropriarsi delle informazioni sulla nostra vita (emozioni, sentimenti, valori, inclinazioni, paure, credenze, ecc.) che ci scambiamo su social e mezzi di comunicazione;
- la creazione di un imponente giro di affari basato sulla vendita ai più svariati produttori di merci di previsioni sempre più affidabili sulla nostra personale propensione al consumo usando algoritmi resi ogni giorno più potenti dalle innovazioni nel campo della intelligenza artificiale;
- la capacità di influenzare i nostri comportamenti in base a modelli comportamentali preconizzati da Skinner[4] e seguaci, arrivando ad acquisire nell'ultimo decennio un "**potere strumentalizzante**" - del tutto nuovo per potenza e dimensioni - che viene certamente utilizzato per rafforzare il controllo sociale e l'adesione forzosa all'economia di mercato ma la cui caratteristica saliente sta nel fatto che ora chi sa, chi decide e chi decide chi decide si trova in una posizione di potere sostanziale del tutto esterna sia agli ambiti istituzionali che alle nostre capacità di interazione.

In sostanza:

a) *la crescente massa di capitale da valorizzare sottopone a una pressione insostenibile il mondo intero*: non solo il lavoro produttivo (+ orari, + ritmi, meno tutele e sicurezza nei luoghi di lavoro) e quello riproduttivo (meno servizi sociali + carichi di lavoro riproduttivo e di cura, ...) ma anche l'ambiente (+ inquinamento, + cementificazione, + esposizioni a rischio, + spossessamento dei beni comuni acqua, aria, suolo, paesaggio, …) e la nostra vita, ora spiata, sorvegliata e strumentalizzata;
b) a fianco di *istituzioni non sempre benevolenti* con le quali i movimenti di lotta per la salute e l'ambiente da anni ingaggiano confronti e lotte per essere presenti e contare nei luoghi in cui vengono prese decisioni, emerge una tipologia di potere (il potere strumentalizzante di cui dispone il capitalismo della sorveglianza) con caratteristiche e modalità operative del tutto nuove e che pone a questi movimenti problemi del tutto nuovi.

Come si interviene su un potere che è esterno alle istituzioni e che ha raccolto e perfeziona - reclutati i migliori cervelli del mondo per acquisire la massima efficien-

[3] Shoshana Zubov *Il Capitalismo della sorveglianza*. Il futuro dell'umanità nell'era dei nuovi poteri. LUISS University Press, 2019 pp 616.

[4] Burrhus Frederic Skinner (Susquehanna, 20 marzo 1904 – Cambridge, 18 agosto 1990) è stato uno psicologo statunitense altamente influente [1] nell'ambito del Comportamentismo.

za estrattiva con ogni mezzo necessario - tutta l'informazione esistente nel mondo, che decide in base alle proprie convenienze economiche come usarla e che decide chi deciderà come usarla entro gli stretti ambiti delle logiche proprietarie delle élite anglosassoni?
Perché tutto questo sapere e tutta questa intelligenza appaiono ciechi, sordi e muti di fronte ai problemi del degrado ambientale e della disuguaglianza crescente?

c) *l'evidenza non si impone*: la documentazione scientifica prodotta dal lavoro cognitivo in molteplici campi (climatologia, epidemiologia, virologia, endocrinologia, antropologia, ecc.) guida sempre più raramente le decisioni delle istituzioni, influenzando quelle locali in alcuni casi in cui i movimenti di lotta per la salute sono particolarmente forti e capaci di creare alleanze.

Fatte salve queste eccezioni, più le istituzioni si verticalizzano più esse appaiono affette da deficit cognitivi quali sordità profonda, cecità sistemica ed incapacità valutativa (Greta Thumberg su https://www.instagram.com/tv/CQ1Wy1YpJJy/?utm_medium=share_sheet): ma è mai possibile che le uniche valutazioni che ne guidano le scelte riguardino gli andamenti dello spread ed i bilanci trimestrali delle società, mentre pandemie, inversioni di speranza di vita e speranza di vita in salute, biomonitoraggi che indicano la presenza di infernali miscele di interferenti endocrini nei liquidi biologici di nostre madri e bambini, eventi metereologici estremi (da ultima l'ondata di calore che ha sfiorato i 50 gradi nel Canada), una miriade di studi osservazionali sulle relazioni tra esposizioni ad inquinanti e danni alla salute e all'ambiente, passino inosservati o peggio, vengano bollati da sguardi cigliosi di manager e politici di successo come posizioni di facinorosi?

d) *ora che abbiamo toccato il fondo le élite vogliono iniziare a scavare*: l'evidenza del degrado ambientale viene ora utilizzata quale nuova molla per nuovi investimenti dal sedicente "capitalismo verde" la cui redditività è tanto certa da garantire l'impegno delle istituzioni che invece di regolarlo ne assumono obbedienti regole e logiche, mentre i dati disponibili depongono per il non funzionamento del mercato nel regolare degrado ambientale e disuguaglianza sociale.

Di più, il sistema economico ci chiede di adattarci alla catastrofe che attivamente promuove, ci vuole resilienti e silenti, singolarità impegnate in gare di sopravvivenza del più adatto in un decathlon quotidiano in cui gareggiare con inquinamento, saccheggio dei territori, degrado urbanistico, caldo insopportabile, disagio psichico, modificazioni epigenetiche, precarietà esistenziale, spossessamenti continui, multiple e sincroni esposizioni a rischio, mentre il tempo diventa una risorsa scarsa, senza peraltro chiarire quale appagante premio attende i migliori resilienti….
Tutto questo con principi e metodi della promozione della salute che abbiamo apprezzato, promosso e praticato per decenni non c'entra niente.

È altra cosa dalle mille dichiarazioni ufficiali sulla salute in tutte le politiche e con tutto quello che si è condiviso tra chi lavora su questi problemi, a partire da Alma Ata, passando per la Carta di Ottawa fino ai più recenti documenti dell'ONU sugli Obiettivi di Sviluppo sostenibile: le nostre istituzioni, i nostri territori e le nostre vite sono i terreni su cui si gioca uno scontro in cui prevale chi le vorrebbe al servizio dell'economia e viene irriso chi le vorrebbe in grado di governare l'economia.
Nel post covid (ennesimo eufemismo di ambiguo significato che però ben riflette la fretta acefala di tornare a fare "business as usual") non solo tutto sarà come prima, ma molti elementi concorrono nel rendere molto probabile che sia peggio di prima: la Politica Agricola Comunitaria è un inno all'uso dei pesticidi su grande scala, la quantità di sostanze chimiche prodotte raddoppierà entro il 2030, l'osceno mercato dei certificati verdi permetterà ancora per decenni alle multinazionali del petrolio di continuare indisturbate ad investire e guadagnare con le energie fossili, nel PNRR la prevenzione primaria ambientale non trova alcuno spazio ed i Siti di Interesse Nazionale insieme ai 6 milioni di italiani che ci vivono sono un problema che non riguarda i decisori che l'hanno redatto e le forze politiche che l'hanno approvato, la società del rischio dilata le sue pretese e chiede ai cittadini di adattarsi ai rischi "a prescindere"…..
Ne emerge la necessità di adattare strategie e pratiche alle nuove condizioni operative che il tardocapitalismo ci impone, assumendo in tutta la sua potenza la difesa della vita che si oppone al biopotere.
La promozione della salute che serve oggi dovrebbe puntare a rafforzare e diffondere, partendo dai territori:

- modelli di prevenzione primaria territoriale condivisi, basati su approcci sistemici e capaci di abbattere rischi, spossessamenti ed esternalizzazioni di costi dai produttori di rischio alla società;
- alleanze tra esposti, lavoratori cognitivi di università, servizio sanitario, sistema nazionale di prevenzione ambientale, delle sempre più numerose branche di saperi indocili, istituzioni locali e settori della magistratura;
- lotte per rendere accessibili alla critica sociale i luoghi in cui sono prese le decisioni che contano, sia nelle istituzioni che nel nuovo potere strumentalizzante, facendo emergere conflitti di interesse, inadeguatezza degli approcci metodologici, pochezza delle strategie di chi oggi si arroga il potere di decidere, inadeguatezza dei modelli organizzativi centrati su gestioni proprietarie e dei manager che sono formati con queste logiche e che obbediscono ad esse;
- curricula formativi, approcci narrativi e modelli di comunicazione che mettano in risalto la pochezza e distruttività della ideologia neoliberista e tesi a valorizzare gli interventi efficaci per sviluppare appropriatamente i determinanti di salute, prossimali e distali attraverso le indispensabili interazioni sociali;

- molte altre proposte che verranno dai tavoli di condivisione e che arricchiranno saperi e pratiche.

Non sarà facile fermarli, ma occorre farlo: la resilienza del tardo capitalismo non è infinita ed i molteplici e sincroni fallimenti di mercato che ogni giorno di più lo affliggono testimoniano la sua incapacità effettiva di risolvere i nostri problemi e la necessità che l'1% smetta di fare danni.

DOI: 10.48291/SISA.65.2.3 Sistema Salute, 65, 2 2021: pp.172-202

Prevenire gli impatti sulla salute degli interferenti endocrini
Preventing health impacts of endocrine disruptors

Carlo Romagnoli

Medico specialista in Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Presidente ISDE Umbria

Parole chiave: EDCs, biomonitoraggi, frazione attribuibile, raccomandazioni per la prevenzione primaria, politiche dei produttori di rischio

RIASSUNTO

Problematiche affrontate: gli interferenti endocrini (EDCs) sono sostanze chimiche di ampio uso capaci di alterare il fisiologico funzionamento del sistema endocrino, con modalità di azione peculiari, impatti sulla salute umana e animale tanto ampi quanto complessi e difficoltà nel misurarli sulla base di canonici approcci tossicologici ed epidemiologici. Preoccupazioni per la salute degli esposti involontari derivano dai biomonitoraggi su bambini ed adulti che documentano la compresenza di numerosi EDCs nei liquidi biologici.

Obiettivi: ci si propone di raccogliere le raccomandazioni per la prevenzione ambientale dei danni da EDCs e comprendere i motivi di ritardi e carenze nelle misure di sanità pubblica per prevenire le esposizioni a rischio.

Materiali e metodi: overview delle raccomandazioni per la prevenzione primaria contenute nelle principali revisioni di revisioni sugli EDCs, analizzandole alla luce anche dei conflitti di interesse dichiarati dagli autori.

Risultati: a) principali raccomandazioni per la prevenzione emerse in letteratura nel loro sviluppo temporale dal 1991 al oggi; b) frazioni attribuibili del carico di specifiche patologie e connessi costi della mancata prevenzione; c) misure relative agli EDCs nella nuova UE Chemical Strategy.

Discussione: a) aspetti di metodo: nuovo modello patogenetico per le malattie cronico degenerative; natura aperta della conoscenza tra evoluzione dei criteri di Bradfor Hill e ingresso della endocrinologia nel campo dei saperi indocili; tecniche di negazione e confondimento adottate dai produttori di rischio e connessi effetti incrementali sulle esternalità negative degli EDCs; la difficile vita del sapere sociale nei luoghi in cui vengono prese le decisioni; b) aspetti di merito: scarto tra evidenza, raccomandazioni ed effettive misure preventive adottate.

Conclusioni: promozione ed educazione alla salute, divenendo i determinanti delle crisi ambientale e climatica sempre più evidenti e minacciosi, esondano dai contesti istituzionali, investono i corpi sociali e producono nuovi percorsi per superare la disgiunzione tra sapere e potere, in un conflitto con i produttori di rischio sui cui esiti peserà la capacità degli esposti involontari di essere efficacemente presenti nei luoghi in cui vengono prese le decisioni.

Autore per corrispondenza: surfcasting.dakhla@gmail.com

Key words: EDCs, human biomonitoring, attributable fraction, primary prevenction's raccomandation, risk producers policy

SUMMARY
Introduction: endocrine disruptors (EDCs) are widely used chemicals capable of altering the physiological functioning of the endocrine system, with peculiar modes of action, wide and complex impacts on human and animal health and difficulties in measuring them on the basis of canonical toxicological and epidemiological approaches. Concerns for the health of unintentionally exposed people derive from biomonitoring of children and adults documenting the presence of numerous EDCs in biological fluids.
Objectives: the study aim to collect recommendations for environmental prevention of EDCs damage and to understand the reasons for delays and gaps in public health measures to prevent risk exposures.
Materials and methods: overview of the recommendations for primary prevention contained in the main reviews on EDCs, analyzing them also in the light of the conflicts of interest declared by the authors.
Results: a) main recommendations for prevention emerged in the literature in their temporal development from 1991 to the present; b) attributable fractions of the burden of specific diseases and related costs of non-prevention; c) measures related to EDCs in the new EU Chemical Strategy.
Discussion: a) methodological aspects: new pathogenetic model for chronic degenerative diseases; open nature of knowledge between the evolution of Bradfor Hill criteria and the entry of endocrinology in the field of undocile knowledge; denial and confounding techniques adopted by risk producers and related incremental effects on the negative externalities of EDCs; the of social knowledgès difficult life in the places where decisions are taken; b) substantive matters: gap between evidence, recommendations and actual preventive measures adopted.
Conclusions: health promotion and health education, becoming the determinants of environmental and climate crises more and more evident and threatening, overflow from institutional contexts, invest the social bodies and produce new paths to overcome the disjunction between knowledge and power, in a conflict with the producers of risk on whose outcomes will weigh the ability of the involuntary exposed to be effectively present in the places where decisions are taken.

1. Problematiche affrontate

La contaminazione delle matrici ambientali (aria, acqua e suolo) da parte di sostanze chimiche di sintesi comporta, da molti anni, preoccupanti esposizioni a rischio per gli uomini attraverso la catena alimentare, gli ambienti di vita e di lavoro e l'inquinamento dell'aria indoor e outdoor con effetti tossici, mutageni e cancerogeni. In questa cornice ulteriori preoccupazioni nascono dalle proprietà che un numero crescente di sostanze chimiche di sintesi hanno di produrre effetti patogeni sulla salute dell'uomo e di altre specie viventi interferendo o meglio sregolando la funzione del sistema endocrino: gli Endocrine Disruptor Chemicals (EDCs) sono specifiche sostanze chimiche esogene - o una loro miscela-capaci di interferire con qualsiasi aspetto della funzione ormonale (1).
Dato che gli ormoni prodotti dal nostro sistema endocrino agiscono in quantità molto piccole e in definite finestre temporali per regolare lo sviluppo, la crescita, la riproduzione, il metabolismo, l'immunità e il comportamento dell'organismo (fig 1), alterazioni del fisiologico funzionamento dei sistemi ormonali naturali comportano effetti sulla salute

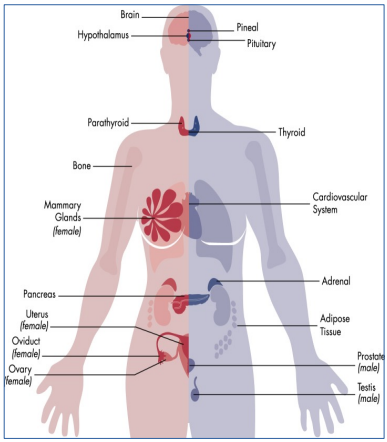


Figura 1 - Principali ghiandole endocrine del corpo nelle donne (sn) e negli uomini (dx) (2)

che possono essere avvertiti anche molto tempo dopo l'interruzione dell'esposizione se la disruzione interessa cellule staminali somatiche, fino a comportare effetti transgenerazionali, qualora l'interferenza endocrina si realizzi attraverso modificazioni epigenetiche a carico di cellule riproduttive (2).

Quanto alle fonti, gli esseri umani sono esposti agli EDCs attraverso la loro presenza nella produzione alimentare, nell'attività industriale e nei prodotti usati per la cura della casa e della persona, oltre che in quelli usati per alcune cure mediche (fig 2) mentre il mondo animale ed in particolare i vertebrati sono esposti attraverso l'inquinamento delle matrici ambientali.

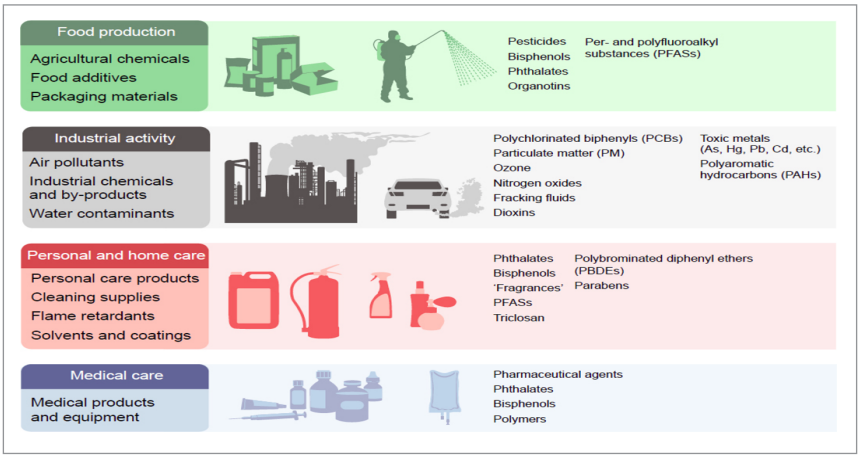


Figura 2 - Principali fonti di esposizione a rischio verso EDCs per la specie umana (2)

Le conoscenze sugli EDCs cui si è fatto riferimento finora, se sono di per se preoccupanti, non sono certamene esaustive se si considera che degli oltre 80.000 syntethic chemicals registrati in UE, solo per 1036 sono disponibili dati peer reviewed che suggeriscono un ruolo nella interferenza endocrina, per 320 vi è evidenza o potenziale evidenza di essere EDCs e 575 sono stati individuati come prioritari per la valutazione di tale effetto; l'EPA statunitense alla stessa epoca aveva individuato oltre 1000 chemicals da sottoporre prioritariamente a studi sugli effetti ED (3).

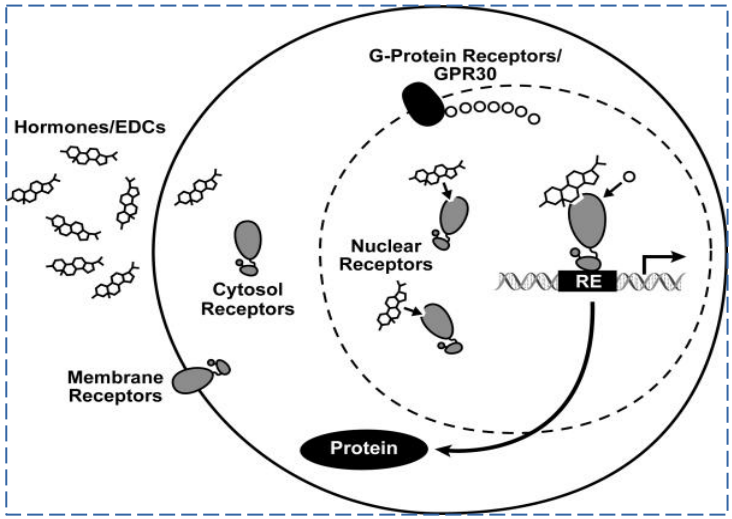


Figura 3 - Come agiscono gli EDCs (4)

Le sostanze che imitano la struttura degli ormoni, analogamente a quanto fanno gli stessi, si legano ai recettori di membrana o citoplasmatici (Fig 3), che a loro volta li trasportano nel nucleo dove si legano agli elementi di risposta (Res) ed agiscono regolando la trascrizione del gene e la produzione di proteine (4). Se alcuni recettori risiedono esclusivamente nel nucleo in forme inattive, attivandosi al momento del legame ormonale, gli EDCs possono alterare tutti questi processi legandosi ai recettori e attivando o inibendo la risposta trascrizionale.

Notevoli preoccupazioni derivano dai dati di biomonitoraggio volti a rilevare la presenza degli EDCs nella dieta e nei liquidi biologici umani: Demeneix B e Slama R (5) segnalano che una valutazione dei livelli di numerose sostanze chimiche (EDCs noti o sospetti) circolanti nei corpi di gestanti e dei loro bambini in sei paesi europei (gestazioni sviluppatesi dal 1999 al 2010) effettuata nel quadro del progetto Helix exposome (6) ha fatto emergere che, pur nel quadro di una notevole variabilità “nell'esposizione chimica" tra le

		Campioni nelle madri						Campioni nei figli					
Composti	Unità di misura	P25	P50	P75	Max	N. analizzati	% camp. quantificabili	P25	P50	P75	Max	N. analizzati	% camp. quantificabili
PCB 118	ng/g lipid	1,57	2,54	4,82	39,0	829	79,1	1,51	1,98	2,94	134	1279	99,8
PCB 138	“	5,54	9,1	16,1	132	1048	96,5	3,36	5,37	8,7	215	1279	99,8
PCB153	“	10,4	17,6	30,5	21,4	1048	99,6	7,28	11,6	18,6	217	1279	100
PCB170	“	1,84	3,69	7,06	84,5	826	99,5	0,56	1,26	2,75	27,5	1279	90,7
PCB180	“	5,78	10,4	18,6	201	1048	97,6	1,62	3,68	8,02	62,5	1279	99,2
DDT	“	0,82	1,33	3,06	94,1	826	65,6	0,28	0,71	1,65	198	1279	79,8
DDE	“	25,9	52,3	111	1903	1048	99,9	11,6	21,8	45,6	2158	1279	100
HCB	“	5,59	8,16	13	164	1048	99,1	6,27	8,19	11,4	88,1	1279	99,9
PBDE 47	“	0,27	0,43	0,75	34,74	684	80,8	0,15	0,23	0,37	41,7	1279	90,8
PBDE 153	“	0,03	0,45	0,66	198	648	72,9	0,03	0,16	0,42	16,5	1279	54,4
PFOA	Microgr/L	1,38	2,3	3,34	31,6	1240	99,7	1,19	1,55	1,97	6,66	1301	100
PFOS	“	4,12	6,41	9,63	48	1240	100	1,26	2,03	3,22	33,8	1301	99,8
As	“	0,28	1,19	2,27	90,1	833	58,5	0,28	1,37	2,34	63,6	1298	67,1
Cd	“	0,15	0,22	0,33	27,9	833	99,6	0,04	0,07	0,09	1,79	1298	86,5
Cs	“	1,19	1,56	2,15	10,9	833	100	1,04	1,38	1,77	8,37	1298	100
Hg	“	0,98	1,90	3,45	43,5	1020	98,9	0,42	0,86	1,75	20,1	1298	97,7
Pb	“	7,14	9,66	13,2	187	833	100	6,39	8,53	11,1	21,3	1298	100
MEP	Microgr/g creat	72	179	469	17773	1080	99,6	16,4	33,5	76,4	3197	1301	100
MiBP	“	23,3	38,7	60,7	705	1088	99,9	25,9	41,8	73,3	861	1301	100
MoBP	“	18,3	29,6	47,3	6445	1089	100	15,3	23,9	38,3	488	1301	100
MBxP	“	3,63	7,33	15,3	775	1068	99,7	3,00	5,00	8,51	351	1300	99,9
MEHP	“	4,42	8,73	15,3	417	1085	99,5	1,7	2,88	5,10	282	1260	96,8
MEHHP	“	10,5	18,2	31,2	967	1089	100	12,2	20,1	33,2	2241	1298	99,8
MEOHP	“	8,29	14,1	23,7	783	1089	100	7,6	12,5	30,8	1289	1300	99,9
MECPP	“	22,4	33,6	52,3	1361	913	99,9	31,5	35,1	59,5	3681	1300	99,9
Oh-MiNP	“	0,61	0,91	1,47	66,5	914	92,6	3,38	5,36	9,26	548	1301	100
Oxo-MiNP	“	0,62	1,03	1,75	75,1	914	98,7	1,86	2,83	4,87	680	1301	100
MEPA	“	39,5	167	389	39241	815	99,8	3,28	6,50	26,4	23963	1299	99,7
ETPA	“	1,14	6,26	26,7	6774	817	97,4	0,43	0,67	1,22	2033	1298	99,3
PRPA	“	8,87	44,2	134	12463	1083	97,3	0,02	0,22	1,68	1758	1284	67,3
BUPA	“	0,36	3,37	14,4	371	1083	97	0,04	0,08	0,16	96,8	1296	96,6
BPA	“	1,55	2,82	6,60	107	1084	99,4	2,42	4,06	7,17	362	1289	98,3
OXBE	“	1,46	4,9	27,5	12837	1085	99,3	0,86	2,16	6,96	7985	1301	99,9
TCS	“	1,5	6,28	79,9	1653	1085	98,5	0,32	0,61	1,5	702	1301	100
DMP	“	4,13	8,37	16,4	321	1080	90,8	0,29	0,78	4,70	82,3	1295	49,3
DMTP	“	2,05	4,96	12,4	220	1084	88,9	1.27	2,99	6,5	405	1300	90,4
DEP	“	1,86	3,33	6,44	198	1082	97,8	0,47	1,83	4,52	665	1299	80,9

BPA” Bisphenol A. BUPA: Butylparaben.DDE: metabolite of the DDT insecticide. DMP, DMPT, DEP are organophosphate pestidice metabolites. HCB: Hexaclorochlorobennzene (organoclhorine pesticide). ETPA: ethilparaben, MEP, MnBP, MbzP, MEHP..oxoMiNP are phtlatales metabolites, with MEHP, MEHHP, MEOHP being DEHP metabolites. OXBE: Oxibenzome. PCB: polychlorinated byphenyls, MEPA: Methylparaben. PBDE: Polybrominated flame retardants. PFOA and PFOS are perfluoroalkyl substances (PFASs). PRPA: propyl parabens. TCS Triclosan.

Tabella 1 - Distribuzione della concentrazione in urine o sangue di EDCs in gestanti e bambini di 6 paesi europei rilevata nel progetto “Helix exposome” (Fonte 5)

diverse coorti, sia le mamme che i bambini di tutta Europa sono esposti anche ad una vasta gamma di contaminanti ambientali con azione di EDCs (Tab. 1): nel 90% dei bambini e delle loro madri almeno due terzi delle sostanze ricercate hanno valori misurabili. In aggiunta a ciò biomonitoraggi condotti nel 2013-2016 hanno evidenziato che oltre il 90% dei bambini di queste coorti ha livelli misurabili di numerosi PCBs, di DDE (un metabolita del DDT), PBDE-47, numerose sostanze perfluoroalchilioche includenti PFOA e PFOS, molti ftalati, inclusi metaboliti di DEHP, parabeni, come il methyl ed ethyl parabene, il triclosan.
Inoltre biomonitoraggi condotti su un campione di donne italiane di età 20-40 anni per alcune classi di PCBs e diossine (8) nel grasso, nonché per PFAS e PFOA (9) nel siero, evidenziano la presenza di concentrazioni non dissimili, con incrementi in base all'età ed alla residenza in Nord e Centro Italia. Ragionando in una ottica di soglia di esposizione Haug e Sakhi[1] (6) hanno effettuato un confronto con due serie di valori di biomonitoraggio umano (HBM) sviluppati dalla omonima Commissione dell'Agenzia Federale Tedesca per l'Ambiente (10) in base ai quali il valore HBM I rappresenterebbe un "valore soglia" al di sotto del quale non vi sarebbe alcun rischio di effetti negativi sulla salute mentre al di sopra del valore soglia HBM II vi sarebbe un aumento del rischio di effetti negativi per la salute e, di conseguenza, un'acuta necessità di misure di riduzione dell'esposizione. Per i composti misurati in HELIX per cui esistono valori HBM II: per i PCB misurati, un massimo dell'1% dei campioni ha superato le soglie stabilite (1% delle madri per e 0,1% dei bambini); per PFOS e PFOA il 66% ed il 58% delle madri avevano concentrazioni superiori al valore HBM I, rispettivamente, mentre i numeri corrispondenti per i bambini erano 8,6% e 23 %; quanto a ftalati, Bisfenolo A e Triclosan (un pesticida) <2% delle madri e dei bambini superavano il valore HBM I, mentre per il mercurio il 12% ed il 4,4% delle madri e dei bambini, rispettivamente, avevano concentrazioni nel sangue superiori al valore HBM I. Un superamento del valore HBM I comporterebbe, secondo la Human Biomonitoring Commission, la necessità di identificare specifiche fonti di esposizione e di ridurre l'esposizione in modo adeguato.
Ma sono le soglie appropriate a valutare il rischio nel caso degli EDCs e quindi a stabilire quali misure di prevenzione adottare?

2. Obiettivi

In questa cornice, vengono raccolte e sintetizzate, anche nel loro sviluppo temporale, le principali evidenze su modalità di azione, effetti sulla salute e raccomandazioni per la prevenzione

[1] Lo studio HELIX rappresenta un progetto di collaborazione attraverso studi longitudinali di coorte in corso in sei paesi europei (Francia, Grecia, Lituania, Norvegia, Spagna e Regno Unito), tramite un disegno di studio multilivello per un totale di 31472 coppie madre-bambino, reclutate durante la gravidanza, nelle sei coorti esistenti (primo livello); una sottocoorte di 1301 coppie madre-bambino in cui sono stati misurati biomarcatori, firme omiche e risultati sulla salute del bambino all'età di 6-11 anni (secondo livello) e studi di panel a campionamento ripetuto con circa 150 bambini e 150 donne in gravidanza finalizzati alla raccolta di dati personali sull'esposizione (terzo livello) (7).

suggerite dagli autori di revisioni scientifiche sugli EDCs, che vengono poi confrontate con le misure di prevenzione primaria prefigurate nella nuova strategia UE per il settore chimico (11).

3. Materiali e metodi

Vengono raccolte in una overview:

a) le principali revisioni di revisioni, integrandole con le revisioni sistematiche pubblicate successivamente che ne sviluppano contenuti e discussione ed estraendo da tali documenti sia le principali evidenze disponibili che le raccomandazioni degli autori per la prevenzione primaria;
b) le indicazioni per la prevenzione primaria verso esposizioni e danni da interferenti endocrini nella nuova strategia UE sulla produzione e regolazione dei chemicals.

Le revisioni sistematiche sono state raccolte attraverso una ricerca su Pub Med con parola chiave "Epidemiology AND EDCs", filtro temporale > 2010 e format limitato alle sole revisioni sistematiche: sono emerse in tal modo 57 revisioni, che sono state analizzate in modo da selezionare quelle pertinenti con le specifiche finalità dello studio, riportare in bibliografia. Per quanto riguarda le revisioni centrate sulle stime dei costi comportati dalla mancata prevenzione dell'azione patogena degli EDCs, data anche l'importanza di documentare le frazioni attribuibili del carico di definite condizioni patologiche a specifiche esposizioni a definiti EDCs, sono state incluse nella trattazione tutte e sei le revisioni sistematiche emerse dalla ricerca bibliografica.

Altre fonti consultate si riferiscono alla pertinente documentazione dell'OMS, della Società di endocrinologia USA, dell'Unione Europea e del Parlamento Europeo.

Per ogni testo analizzato sono state esaminate le dichiarazioni dei conflitti di interesse, che sono state utilizzate come chiave di lettura per comprendere ritardi e carenze nella adozione di misure preventive.

4. Risultati

4.1) Principali raccomandazioni per la prevenzione emerse in letteratura nel loro sviluppo temporale

Tra i principali sviluppi che hanno riguardato la problematica in esame emerge che:

a) i perturbatori endocrini sono stati riconosciuti dalla comunità scientifica nel 1991 (13).
b) nel 1992 la Conferenza delle Nazioni Unite su Ambiente e Sviluppo si è proposta di promuovere maggiore collaborazione e coordinamento internazionale nel campo della sicurezza chimica coinvolgendo nel Programma Interorganizzativo per la Gestione della Chimica (IOMC) molte ramificazioni ONU (FAO, ILO, UNDP, UNEP, UNIDO, UNITAR, WHO) insieme a World Bank e OCSE;
c) nel 1997 l'IOMC ha organizzato l'Intergovernamental Forum on Chemical Safety che ha dato mandato a World Health Organization (WHO), United Nation Environment Pro-

gram (UNEP) ed International Labour Organization (ILO) di redigere un primo "Global assessment of the state of the science of Endocrine Chemicals Disrupting (EDCs)";

d) nel 2002 tale rapporto viene pubblicato nel quadro dell'International Program on Chemical Safety (IPCS): dalle conclusioni emerge esservi una prima, seppur debole, evidenza circa gli effetti di tali sostanze sulla salute umana (14);

e) nel 2006 la International Conference on Chemical Management adotta "The Strategic Approach to International Chemical Management" (ICCM) con l'obiettivo di ottenere una sana gestione dei chemicals in relazione al loro intero ciclo di vita *in modo da avere per il 2020 produzione ed uso gestiti in modo tale tali da "minimizzare" i significativi effetti avversi sulla salute umana e sull'ambiente*. In questa conferenza viene riconosciuta l'importanza di tutelare la salute di bambini, gestanti, popolazione in età fertile, anziani, poveri e lavoratori, "minimizzando" l'esposizione ai chemicals prima del concepimento e nel corso della gravidanza, infanzia ed adolescenza;

f) nel dicembre del 2009, la Società di Endocrinologia, che gode di un punto di osservazione privilegiato sulle patologie ormono-correlate, produce una propria revisione sistematica sugli effetti degli EDCs (14) in cui vengono sollevate preoccupazioni sugli effetti sulla salute umana e chiesti appropriati interventi di prevenzione attraverso una stringente regolamentazione della messa in commercio di sostanze chimiche legata alla valutazione preventiva degli effetti sulla salute;

g) nel 2013 grazie al lavoro di un folto gruppo di studiosi provenienti per lo più da USA e UE, viene dato alle stampe con © UNEP e WHO il rapporto "*State of the science of Endocrinal Disrupting Chemicals 2012*" (15), con una versione di sintesi dedicata ai "decisori" (16). Tuttavia il rapporto, si legge a pagina 2, non è una formale pubblicazione di UNEP né di WHO e le visioni espresse nel testo rappresentano il punto di vista collettivo degli esperti internazionali che hanno partecipato al gruppo di lavoro ma non riflettono visioni o politiche assunte dai singoli membri delle organizzazioni che partecipano all'IOMC.
Gli aspetti salienti che emergono dal rapporto riguardano: a)l'acquisizione che i sistemi endocrini sarebbero molto simili nei vertebrati e che gli effetti sregolatori di sostanze chimiche sul sistema endocrino si manifesterebbero indipendentemente dalla specie e possono verificarsi anche negli uomini per effetto di esposizioni ad EDCs nei periodi finestra; b) particolari preoccupazioni riguardano gli effetti sullo sviluppo in quanto irreversibili ed evidenti talora solo in fasi avanzate della vita; c) sarebbero documentati andamenti epidemiologici crescenti di condizioni e patologie endocrino correlate[2]; d) la velocità di

[2] Larga proporzione (>40%) di giovani uomini in alcuni paesi hanno una bassa qualità del seme, con una riduzione della loro capacità di generare figli; la incidenza di malformazioni genitali, come il cryptorchidismo e hypospadia, nei bambini è incrementata nel tempo o si è stabilizzata su alti e sfavorevioli tassi; l'incidenza di esiti avversi nelle gravidanze, come le nascite pretermine ed il basso peso alla nascita, è aumentata in molti paesi; i disordini neurocomportamentali associati con la sregolazione della funzione tiroidea affliggono una alta proporzione di bambini e sono aumentati rispetto alle

incremento dei trends osservati nelle patologie endocrino correlate porterebbe ad escludere i fattori genetici come sola plausibile spiegazione, chiamando in causa nutrizione, età materna, malattie virali ed esposizione a chemicals come fattori plausibili; e) particolare rilievo viene dato alla riduzione delle esposizioni, dove l'azione dei governi, per quanto fino ad allora limitata, ha dimostrato di essere efficaci in specifici casi, come la messa al bando o le restrizioni all'uso di piombo, chlorpyrifos, tributylin, PCBs ed alcuni altri inquinanti organici persistenti (POP), rappresentando così un approccio da applicare anche per le nuove sostanze chimiche individuate come EDCs;

f) emergono problemi metodologici legati alle specificità del sistema endocrino, ai periodi finestra, alle basse dosi, alle esposizioni multiple, alle interazioni con l'epigenoma, alla ubiquitarietà degli EDCs e conseguente difficoltà a disporre di popolazioni di controllo, nonché alle caratteristiche dei connessi esiti di salute che sono molto spesso complessi e difficili da misurare; g) in conclusione si sostiene, tra le varie indicazioni, che gli EDCs, avendo la capacità di interferire con lo sviluppo e le funzioni di organi e tessuti e potendo perciò alterare la suscettibilità a differenti tipi di malattie nel corso della vita, devono essere oggetto di politiche di prevenzione volte a ridurre le esposizioni.

h) Questi due rapporti hanno sollevato forti contestazioni da parte di Lamb CJ et al, autori che nella dichiarazione di conflitto di interesse, segnalano importanti collaborazioni con produttori di rischio, nello specifico associazioni padronali di produttori impegnati nel settore della chimica e dei pesticidi[3] in Nord America ed Europa; questi AA sviluppano una forte critica metodologica e contenutistica (17), centrata sulle seguenti osservazioni: in primo luogo, il rapporto esteso non sarebbe una revisione dello stato della scienza in quanto avrebbe omesso di citare studi pubblicati dopo il 2002 e non avrebbe seguito l'approccio del 2002 raccomandato dall'OMS in materia di valutazione ponderata delle prove. In secondo luogo, si presume spesso che le alterazioni del sistema endocrino si verifichino sulla base dell'esposizione o di un potenziale meccanismo, nonostante la mancanza di prove sulla relazione casuale tra specifiche sostanze chimiche e l'effetto di perturbatore endocrino. Inoltre, la causalità sarebbe spesso dedotta dalla presentazione di una serie di fatti non correlati, che collettivamente non dimostrano la causalità. In terzo

decadi precedenti; i tassi globali di cancri endocrino correlati (mammella, endometrio, ovaio, prostata, testicolo e tiroide) sono aumentati negli ultimi 40-50 anni; si è manifestata una tendenza allo sviluppo precoce della mammella nelle giovani donne in tutti i paesi dove si sono prodotti studi sul fenomeno, il che rappresenta un fattore di rischio per il cancro della mammella; la prevalenza di obesità ed i diabete di tipo 2 è drammaticamente aumentata a livello mondiale negli ultimi 40 anni. WHO stima che 1,5 miliardi di adulti nel mondo siano in sovrappeso o obesi e che il numero di persone affette da diabete di tipo 2 è aumentato da 137 milioni di persone a 347 milioni tra il 1980 ed il 2008.

[3] Nella lunga nota a fine revisione che riporta i conflitti di interesse dichiarati dagli autori, si legge, tra l'altro, che la sua produzione è stata finanziata da: American Chemistry Council (ACC), Croplife America (CLA). Croplife Canada (CLS), Croplife International (CLI), European Chemical Industry Council (Cefic), European Crop Protection Association (ECPA).

luogo, le tendenze nell'incidenza o nella prevalenza delle malattie sarebbero discusse senza considerare altre cause o fattori di rischio noti; l'alterazione del sistema endocrino sarebbe implicata come motivo di tali tendenze in assenza di prove. In quarto luogo, la dose e la potenza sarebbero ignorate per la maggior parte delle sostanze chimiche discusse. Infine, gli argomenti controversi (ad esempio, effetti a basse dosi, risposta non monotonica alla dose) sarebbero presentati in modo unilaterale.

i) Nel dicembre del 2015 gli autori di State of the science of Endocrine Disrupting Chemicals pubblicano la loro risposta alle critiche di Lamb CJ et al. (18) ribattendo che l'affermazione degli autori secondo cui l'UNEP/OMS (2013) non fornirebbe una prospettiva equilibrata sul disturbo endocrino si basa su una citazione incompleta e fuorviante del rapporto attraverso l'omissione di dichiarazioni qualificanti e una descrizione imprecisa degli obiettivi, dei risultati e delle conclusioni dello studio; sarebbero stati assunti standard estremamente ristretti per la sintesi delle prove, che verrebbero poi utilizzati per respingere il rapporto UNEP/OMS 2013 come difettoso; si sarebbe pertanto abusato dei quadri concettuali per valutare la causalità, in particolare i criteri di Bradford-Hill, ignorando i problemi fondamentali che esistono per dedurre la causalità da osservazioni empiriche; un paragrafo apposito approfondisce le analogie con le tecniche usate dall'industria del tabacco per confondere le conclusioni che derivano dalle evidenze disponibili in tema di effetti sulla salute del fumo di tabacco. Su tali basi si conclude che il tentativo di decostruire il rapporto UNEP/OMS (2013) non sarebbe particolarmente erudito e che la critica non sarebbe intesa a convincere la comunità scientifica quanto a confondere i dati scientifici, puntando a promuovere un'errata interpretazione del rapporto UNEP/OMS 2013 da parte di non specialisti, burocrati, politici e altri decisori che non conoscono intimamente il tema della sregolazione endocrina e quindi possono essere sfavorevomente influenzati, ritardando o rinviando l'adozione di misure preventive.

l) Altri AA, per lo più attivi nel settore della endocrinologia, sono intervenuti nel dibattito volto ad individuare appropriati approcci scientifici per un gruppo di sostanze dotate di una modalità di azione specifica come gli EDCs: secondo Vanderberg LN et al (19) per anni, scienziati di varie discipline hanno studiato gli effetti delle sostanze chimiche che alterano il sistema endocrino sulla salute e il benessere degli esseri umani e della fauna selvatica. Alcuni studi si sono concentrati in particolare sugli effetti delle basse dosi, altri si sono concentrati sull'esistenza di curve dose-risposta non monotoniche. Viene così messo in discussione il modo in cui viene effettuata la valutazione del rischio chimico per gli EDCs: lo studio e la regolamentazione degli EDCs dovrebbe incorporare i principi dell'endocrinologia, il livello di consenso esistente per gli effetti a basse dosi e le sfide alla comprensione della non-monotonicità, in modo da portare a una migliore comprensione

di questi temi e consentire un ulteriore dialogo sul loro impatto nella valutazione del rischio. Lee DH et al (20) fanno notare quanto gli studi umani sugli EDC siano metodologicamente complessi (Fig 4) per cui la comprensione delle questioni metodologiche

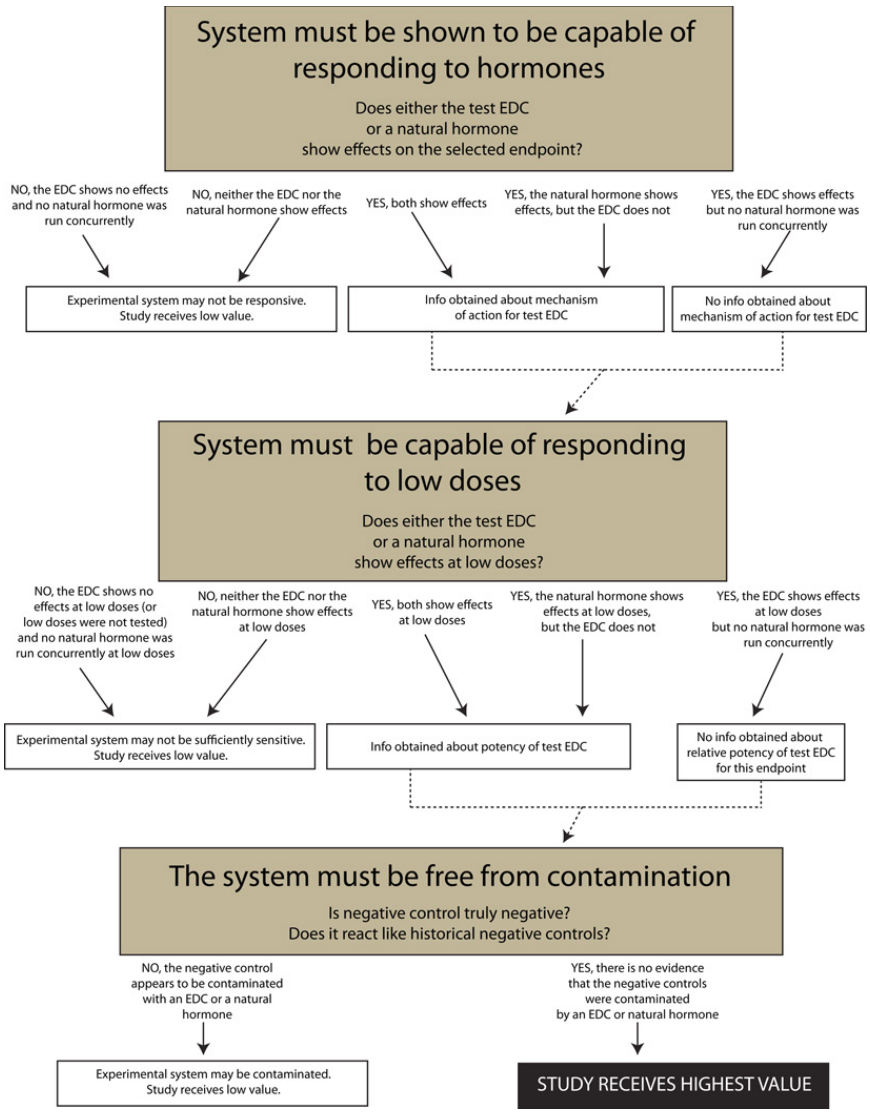


Figura 4 - Albero decisionale utilizzato per le analisi volte a valutare il peso delle evidenze, che incorpora i principi dell'endocrinologia (19)

aiuterà a interpretare i risultati degli studi umani esistenti e a progettare correttamente studi umani ottimali. Le questioni chiave sono la bassa affidabilità della valutazione dell'esposizione dei EDCs a breve emivita, le miscele di EDCs, la possibilità di relazioni dose-risposta non monotoniche, l'inesistenza di un gruppo di non esposti per i controlli, la difficoltà di misurare l'esposizione durante i periodi finestra e le interazioni con altri fattori di rischio presenti. Data questa complessità, lo scenario più plausibile nell'uomo è che l'esposizione alle miscele di EDC porti ad un aumento del rischio di malattie correlate a livello ecologico, nonostante si producano associazioni incoerenti negli studi epidemiologici tradizionali. Anche se gli epidemiologi si sono a lungo affidati ai criteri di Bradford Hill per valutare obiettivamente se le associazioni osservate possono essere interpretate come causali, ci sarebbero rilevanti problemi nell'utilizzare questi criteri per gli EDC, in particolare per quanto riguarda la coerenza tra gli studi e i risultati delle relazioni lineari dose-risposta. A livello individuale, rispetto agli EDCs con breve emivita, gli studi epidemiologici su EDCs con lunga emivita in popolazioni con un range di dosi di esposizione relativamente basso potrebbero probabilmente produrre risultati relativamente più affidabili, perché la misurazione degli EDCs con lunga emivita rappresenta probabilmente la tipica esposizione a lungo termine.

m) nel 2015 è ancora la Società di Endocrinologia ad aggiornare la revisione effettuata nel 2009 con una sintesi (EDC-2) delle evidenze epidemiologiche più solide frutto di studi e di osservazioni della casistica che si presenta agli endocrinologi (21).
La pubblicazione del rapporto viene seguita da quella di un Summary (22) per rendere più agevole la lettura e la diffusione delle conoscenze. Questa sintesi della seconda dichiarazione scientifica della Endocrine Society sugli EDCs si focalizza sui punti chiave del documento integrale, dove viene documentata la revisione completa della letteratura in base alla quale sono stati individuate le sette aree di patologia/ alterazione (obesità, diabete mellito, riproduzione maschile, riproduzione femminile, funzione tiroidea, tumori ormonosensibili quali mammella, ovaio, testicoli e prostata e funzioni neuroendocrine / neurosviluppo) per le quali le evidenze disponibili a livello metodologico, sperimentale, animale ed epidemiologico emerse nelle pubblicazioni degli ultimi 5 anni sono consistenti ed hanno portato a una comprensione molto più completa della peculiare modalità di azione con cui agiscono gli EDC, tra cui le risposta non monotoniche, gli effetti a basse dosi e la vulnerabilità in definite fasi dello sviluppo.
Di particolare interesse ai nostri fini sono le raccomandazioni che il rapporto formula per quanto riguarda gli aspetti regolatori: "dieci anni fa, semplicemente non c'era l'insieme delle prove che ci sono oggi sulle interferenze endocrine e sulle conseguenze patologiche della esposizione a EDCs.
La precedente revisione della letteratura (14) è stato un primo passo nel fornire tali

prove e l'espansione dei dati esaminati in EDC-2 rimuove ogni dubbio che gli EDCs stanno contribuendo ad aumentare gli oneri delle malattie croniche ed alterazioni prima citate. Diversi passi successivi sono necessari. Le società scientifiche hanno già svolto un ruolo importante nel comunicare i rischi ai medici e ai pazienti e nel fornire materiali per aiutare le persone a ridurre al minimo le esposizioni. Questo deve continuare con medici di base, endocrinologi, pediatri e medici della medicina riproduttiva che ricevono materiale didattico per le loro pratiche. Giornalisti responsabili hanno svolto un ruolo sorprendentemente importante nel comunicare al grande pubblico che gli EDC sono una vera preoccupazione e il pubblico ha risposto chiedendo la rimozione di alcune di queste sostanze chimiche dai prodotti di consumo. Tuttavia i prodotti sostitutivi possono essere introdotti senza rivelare in cosa consistono realmente o se sono stati adeguatamente testati, mettendo in discussione l'efficacia della regolamentazione di nuovi potenziali EDCs: il sostituto del Bisfenolo A, il BPS, ha ora dimostrato di avere un'attività di interferenza endocrina alla pari del BPA negli studi sperimentali discussi in EDC-2. I dialoghi devono continuare con le agenzie governative coinvolte nel monitoraggio, nella valutazione e nella regolamentazione degli EDCs in tutto il mondo. I prodotti chimici dovrebbero essere sottoposti a test di sicurezza prima della vendita sul mercato aperto e questo dovrebbe includere test per attività endocrine a basse dosi. Sebbene alcuni paesi e un sottoinsieme di stati degli Stati Uniti abbiano imposto alcuni divieti, il fatto che gli EDCs siano onnipresenti ne fa una questione globale che richiede partnership internazionali tra nazioni sviluppate e in via di sviluppo. Quanto al problema di come debbano essere trattate le nuove sostanze chimiche quando studi endocrinologici di alta qualità dimostrano che una sostanza chimica interferisce con l'azione ormonale in vivo e in vitro a concentrazioni rilevanti per l'ambiente (umano) e quando vi è un alto grado di evidenza che questi sistemi ormonali sono essenziali per il normale sviluppo, è ragionevole dedurre che queste sostanze chimiche produrranno effetti avversi nell'uomo. Questa deduzione è scientificamente fondata, ma spesso è considerata "precauzionale" perché gli effetti negativi evidenti possono non essere stati pienamente caratterizzati. Dove fissare il limite per le prove di pericolo e di rischio rappresenta un equilibrio tra "principi di precauzione" progettati per proteggere l'industria e quelli progettati per tutelare la salute pubblica" (22).

Secondo "molti degli autori di questa dichiarazione nel settore dei chemicals semplicemente non è ragionevole presumere che una sostanza chimica sia sicura fino a prova contraria. Chiaramente, non tutte le sostanze chimiche sono EDCs, ma è necessario fornire informazioni sostanziali prima di includere un nuovo composto in un prodotto per la conservazione degli alimenti, una bottiglia d'acqua, prodotti per la salute e la bellezza o un prodotto per la casa. Un'ulteriore necessità di precauzione si basa sull'evidenza: a) che gli individui esposti a EDC possono portare quel carico

Composti	Effetti avversi				
	Disordini metabolici	**Neurosviluppo e funzione tiroidea**	**Riproduzione**	**Effetti cardiovasc.**	**Cancro e altri**
Pesticides					
DDT		Thyroid omeostasis(VL)	Menstrual function P), early foetal loss (S)		Brest cancer (P) environmental impacts
Organophosphate pesticides		Neuerodevelopmental changes, cortex thickness, lower IQ (VL)			
Triclosan	Increased BMI (S) and head circumference (P)	Neurobehavioral changes (P)			Environmental impacts
Drugs					
Paracetamol			Cryptorchidism, altered testicular function (VL)		
DES (pregancy)			Uterine malformation (C) hypospadias (P)		Vaginal cancer (C), breast cancer (VL)
Others Chemicals					
Bisphenol A	Growth and overweight (VL)	Anxiety and hyperactivity disorders (VL), memory performances (P)	Reproductive process (P)	Effect on cardiac function (P)	Breast and prostate cancer susceptibility (P/VL)
DEHP (phtalates)		Modified thyrod function, lower IQ (VL)	Cryptorchidism and testicular function (VL)		
Brominated flame retardant		Lower IQ (VL)			
Perfluoroalchil substances	Growth and overweight (VL)	Thyroid omeostasis for PFOA and PFOS (VL/C)			Testis and kidney cancer for PFOA (S)
Phosphorilated flame retardant		Thyroid omeostasis (C)	Reduced male fertility (S)		
Mercury		Neurodevelopmental toxicity, lower IQ (C)			
PCBs		Modified thyrod function, lower IQ (VL)	Reduced fertility (P)		
PBDEs		Modified thyrod function, lower IQ (VL)			
The letter indicates the level of evidence C: certain or almost certain; VL:verylikely; P:probable; S:suspected. Fonte: 5					

Tabella 2 - alcuni riconosciuti o sospetti effetti avversi di potenziali EDCs (5)

	Misure dei regolatori per proteggere la salute				
Settore	**Definizione di ECDs**	**Linee guida**	**Test**	**Test richiesti**	**Logica gestione del rischio**
Prodotti per la pretezione delle piante (pesticidi)	Y	Y	I	I	Y
Biocidi	Y	Y		I	Y
Reach Chemicals	I	N		I	I
Cosmetics	N	N		N	N
Food additives	N	N		N	N
Food contact material	N	N		N	N
Drinking water	N	N		N	N
Toys	N	N		N	N
Workers regulation	N	N		N	N
Regolazione dispositivi medici	Y	N		I	Y
I: insufficiente/ necessita di adeguamento; N: nessuna o molto limitata; Y presente, soddisfa la regolazione vigente					

Tabella 3 - Panoramica del quadro normativo UE esistente in materia di protezione dagli effetti sulla salute degli EDCs (5).

corporeo per tutta la vita nel caso di sostanze chimiche a lunga emivita; b) che anche le sostanze chimiche a breve emivita possono indurre cambiamenti permanenti; c) che alcuni effetti di EDC sono osservati nella prole di un individuo, dato che gli effetti transgenerazionali degli EDC significano che anche se una sostanza chimica viene rimossa dall'uso, le sue impronte sull'epigenoma dell'individuo esposto possono persistere per generazioni" (22). Queste osservazioni, che hanno attraversato tutti i settori della ricerca sugli EDCs nella nuova pubblicazione, rendono fondamentale la valutazione di qualsiasi nuova sostanza chimica prima dell'inclusione sul mercato in qualsiasi forma, per evitare qualsiasi ulteriore contributo al problema.

n) Una altra revisione sugli EDCs è stata pubblicata più recentemente dal Dipartimento Diritti dei cittadini e affari costituzionali del Parlamento Europeo, a firma di Demeneix e Slama (5) con lo scopo di fare il punto: a) sulla estensione della esposizione a questi composti sulla base dei dati di biomonitoraggio (Tab 1); b) sull'evidenza scientifica riguardante gli EDCs (Tab. 2) ; c) sulla attuale rilevanza della regolamentazione messa in atto dall'Unione europea (Tab. 3) e sui modi per cambiarla in modo da dare migliore protezione alla salute umana.

Ridurre quanto più possibile i livelli complessivi di esposizione di uomini e ambiente

agli EDCs è un fine importante per l'Unione Europea, come emerge dal 7° Programma di azione ambientale: il raggiungimento di questi obiettivi richiederebbe a livello europeo: "1) una definizione trasversale di EDCs che permetta di distinguerli in definite categorie sulla base dei livelli di evidenza, dato che attualmente una definizione legale degli EDCs esiste solo per i biocidi ed i prodotti per la protezione delle piante (cioè i pesticidi), i due settori con la più avanzata regolazione per gli EDCs in UE" (5).
"Le linee guida – continuano Demenix e Slama - per biocidi e pesticidi sono approfondite e permetterebbero, se usate correttamente, di identificare le sostanze con effetti da EDCs. Tuttavia anche per i pesticidi la regolazione è imperfetta, dato che, se una definizione ed una logica per gestire queste sostanze è definita (zero esposizione agli EDCs nei pesticidi), senza test obbligatori capaci di coprire tutti gli endpoint degli EDCs nei dossier che applicano tali linee guida, l'identificazione di biocidi e pesticidi che funzionano come EDCs diventa nella pratica molto difficile. Questa carenza è più pronunciata in altri settori dove l'esposizione umana agli EDCs è molto probabile, come gli additivi alimentari ed i materiali che vengono a contatto con i cibi (incluse le sostanze non plastiche), cosmetici, giocattoli, beni di consumo e per la protezione dei lavoratori; 2) una linea guida che spieghi come applicare la definizione di cui al punto precedente usando i risultati dei test e la letteratura scientifica per identificare le sostanze con effetto EDCs; 3) sono necessari test che coprano tutte le modalità attraverso cui si realizza interferenza endocrina e c'è l'urgenza di accelerare lo sviluppo dei test e la loro validazione, specialmente per modalità di azione che vadano al di la degli ormoni steroidei. La copertura dei test è attualmente insufficiente per l'asse tiroideo, ormoni metabolici ed i corrispondenti endpoints. I regolatori dovrebbero fare più affidamento sulle pubblicazioni accademiche quando valutano le proprietà degli EDCs e richiedere test più veloci per la valutazione; 4) stabilire condizioni legali che rendano obbligatorio includere questi test nei dossier per la valutazione delle sostanze: in effetti, quanto ai test richiesti, i documenti delle autorità di regolamentazione che illustrano la documentazione che correda i dossier di richiesta di autorizzazione in genere non richiedono test che consentano di valutare scientificamente se la sostanza sotto esame sia un EDCs. Questi documenti dovrebbero essere modificati per includere modalità di compilazione che garantiscano dossier contenenti risultati di test che consentano di concludere se la sostanza valutata sia o meno un EDCs; 5) una logica gestionale che consenta di distinguere settori dove l'esposizione umana è probabile (dove gli EDCs devono essere evitati) da quelli in cui l'esposizione è rara: per minimizzare l'esposizione a EDCs dei cittadini europei, l'UE dovrebbe orientarsi ad applicare gli stessi criteri di gestione per tutti i settori in cui è molto probabile che si determini una esposizione a livello di popolazione, come avviene per pesticidi, materiali di contatto ed additivi alimentari, beni di consumo, cosmetici, apparecchiature

mediche e giocattoli. Una logica simile a quella usata per i pesticidi (non ci deve essere esposizione umana) appare giustificata anche in altri settori con esposizione umana probabile, anche alla luce del fatto che la diffusa esposizione di popolazioni a molti sospetti EDCs implica che sostanze con simili o differenti vie di azione possono avere effetti cumulativi. I carichi di sostanze ad azione estrogenica, androgenica, tiroido e steroido simile e quelle di altre modalità di interferenza endocrina, nei prodotti di consumo, cibi, cosmetici e acqua da bere devono essere monitorati e valutati e lo sviluppo di misure protezione per eliminare gli EDCs in ciascun prodotto devono essere considerate" (5).

o) Se i riferimenti alle interazioni tra EDCs ed epigenoma sono emersi come citazioni puntali in tutte le revisioni di revisioni precedentemente citate concorrendo a chiarire la comprensione del peculiare modo di azione che caratterizza gli EDCs, negli ultimi anni ulteriori studi hanno sviluppato le nostre conoscenze sul tema: Stel J e Legler J (23) illustrano come l'esposizione nelle prime fasi di sviluppo ad EDCs "obesogeni" (nello specifico: tributilstagno, etere di difenile bromurato e idrocarburi policiclici aromatici) che emerge da recenti studi in vitro, in vivo e transgenerazionali, mostri chiaramente che tali effetti si esplicano tramite metilazioni che alterano l'attivazione del principale regolatore della adipogenesi, portando ad individuare i primi potenziali marcatori epigenetici per l'obesità che possono essere rilevati alla nascita e fornendo una base importante per determinare gli effetti dell'esposizione allo sviluppo di EDC obesogeno nell'uomo.

Di Ciaula e Portincasa (24) evidenziano, in una loro piu recente revisione sul ruolo dei contaminanti nella dieta nel promuovere l'epidemia di obesità, come tossici ampiamente diffusi (principalmente BPA, ftalati, pesticidi) sono in grado di promuovere l'obesità nei bambini e negli adulti, principalmente agendo sul percorso di differenziazione che collega le cellule staminali stromali multipotenti agli adipociti maturi, modulando i fattori epigenetici e influenzando una serie di meccanismi che portano infine ad alterare le abitudini alimentari, ad aumentare la formazione di adipociti e la conservazione dei grassi.

Preciados, Yoo e Roy (25) analizzano le evidenze ambientali, epidemiologiche e sperimentali che attraverso reti multiple genomiche ed epigenomiche, l'esposizione a contraccettivi orali, terapia ormonale e ECD ad azione estrogenica come il bisfenolo-A (BPA), policlorobifenili (PCB), ftalati e metalloestrogeni quali arsenico, cadmio e manganese comporta sulla salute del cervello, tra cui la promozione della neurodegenerazione, la protezione contro la neurodegenerazione, il coinvolgimento in vari deficit neurologici, i cambiamenti nel comportamento, crescita, locomozione, ansia, difficoltà di apprendimento, problemi di memoria e anomalie neuronali, sottolineando come gli effetti di questi EDCs sul cervello sono variegati durante l'intero arco della vita e di vasta portata con molti meccanismi diversi.

Siu e Weksberg (26) riassumono alcune importanti pubblicazioni che sostengono il

ruolo dell'epigenetica nel meccanismo molecolare sottostante lo sviluppo dei disturbi dello spettro autistico e determinano direttamente i modelli epigenetici specifici che li sostengono, concentrandosi principalmente sulla metilazione del DNA.

p) Tra le molte revisioni sistematiche sugli EDCs pubblicate sugli ultimi anni, assume inoltre risalto quanto osservato da Sargis RM e Simmons RA a conclusione del loro articolo su EDCs e diabete, dove definiscono un esempio di negazionismo ambientale il fatto che gli interferenti endocrini siano fattori di rischio per il diabete sottovalutati (Figura 5) ma potenzialmente modificabili (27). A questo proposito altri AA. (28)

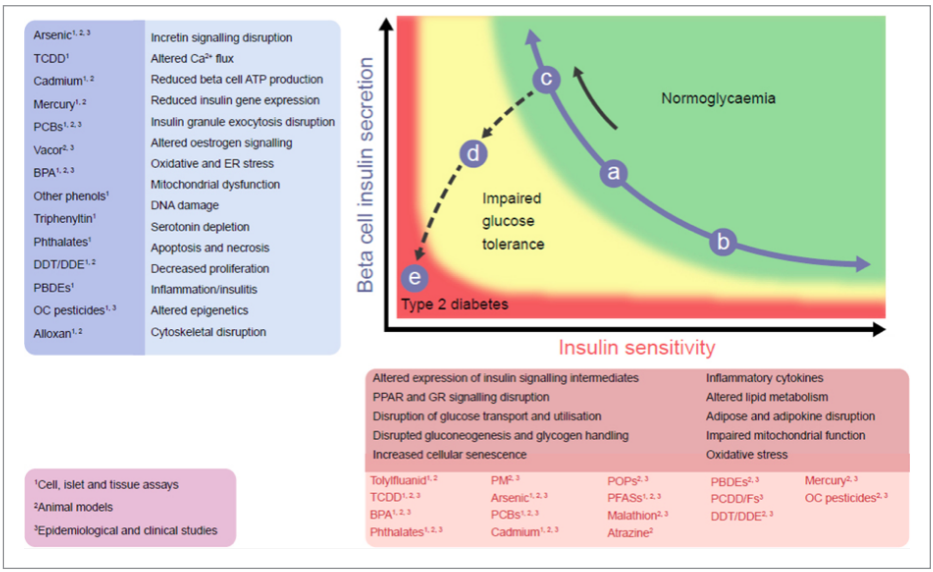


Figura 5 - EDCs associati alla patogenesi del diabete di tipo 2 e i meccanismi d'azione proposti (27)
Il diabete di tipo 2 nasce dalla combinazione di una ridotta sensibilità all'insulina (freccia nera solida) e di un progressivo cedimento delle cellule beta (freccia nera tratteggiata). I cerchi blu, etichettati da a a e, rappresentano i singoli stadi. Partendo dallo stadio 'a', (nel mezzo della curva della normoglicemia, ombreggiatura verde), se una persona con questi livelli di sensibilità all'insulina e di secrezione di insulina dovesse fare esercizio fisico, perdere peso e dormire meglio, scivolerebbe lungo la curva fino a 'b'. Purtroppo, la nostra società è invece meno attiva, consumando cibo in eccesso e dormendo meno, portando gli individui dallo stato "a" allo stato "c". Questa situazione è, tuttavia, insostenibile a lungo termine. Quando le cellule beta di una persona cominciano a fallire, cadono dalla curva (linea tratteggiata) a 'd' (compromissione della tolleranza al glucosio, ombreggiatura gialla); questa condizione poi si deteriora ulteriormente a 'e' (diabete di tipo 2, rosso). Diversi EDC sono stati collegati a sensibilità insulinica alterata (casella di testo rosso più scuro), disturbi delle cellule beta (casella di testo blu più scuro), o entrambi. Diversi meccanismi sono stati attribuiti a disfunzioni delle cellule beta indotte dall'EDC e al funzionamento alterato dei tessuti che reagiscono all'insulina (casella di testo blu più chiara e rossa più chiara).

osservano che l'esposizione sproporzionata agli EDC associati al diabete può essere un contributo sottovalutato alle disuguaglianze nel rischio di malattie metaboliche dato che il peso del diabete non è uniformemente distribuito nella società: negli Usa ad esempio questa malattia colpisce in modo sproporzionato alcune popolazioni, tra cui afroamericani, latino-americani e individui a basso reddito. Del pari tra i latinoamericani, gli afroamericani e gli individui a basso reddito, numerosi studi hanno riportato esposizioni significativamente più elevate a EDCs diabetogenici, tra cui bifenili policlorurati, pesticidi organoclorurati, costituenti chimici multipli dell'inquinamento atmosferico, bisfenolo A e ftalati.

4.2) Frazioni attribuibili del carico di specifiche patologie e connessi costi della mancata prevenzione

Sei recenti revisioni sistematiche dedicate a produrre stime dei costi determinati da specifici EDCs nella Unione Europea hanno sviluppato stime delle frazioni del carico di definite patologie attribuibili a specifiche sostanze, utilizzando le evidenze disponibili.

Per Bellanger M et al (29) vi sarebbe una probabilità del 70-100% che le esposizioni all'etere di difenile polibromurato e agli organofosfati contribuiscano alla perdita di QI nella popolazione europea. Le esposizioni all'etere di difenile polibromurato sono state associate a 873 000 (analisi di sensibilità, 148 000-2,02 milioni) punti di QI persi e 3290 (analisi di sensibilità, 3290-808080) casi di disabilità intellettiva, con un costo di 9,59 miliardi di euro (analisi di sensibilità, 1,58-22,4 miliardi di euro). Le esposizioni agli organofosfati sono state associate a 13,0 milioni (analisi di sensibilità, da 4,24 a 17,1 milioni) di punti di QI persi e 59 300 (analisi di sensibilità, da 16 500 a 84 400) casi di disabilità intellettiva, a costi di 146 miliardi di euro (analisi di sensibilità, da 46,8 a 194 miliardi di euro). Probabilità minori sono emerse nella determinazione del disturbo da iperattività da parte di più EDCs (20-69%, con 19.300-31.200 casi attribuibili ad un costo di 1,21 miliardi di euro a 2,86 miliardi di euro) e del disturbo dello spettro autistico da parte di più EDCs (20-39%, con 316 -analisi di sensibilità, 126 - 631 - casi attribuibili ad un costo di 199 milioni di euro; analisi di sensibilità, da 79,7 a 399 milioni di euro). Gli autori concludono che le esposizioni agli EDCs in Europa contribuiscono in modo sostanziale ai deficit neurocomportamentali e alle malattie, con un'alta probabilità di oltre 150 miliardi di euro di costi/anno, sottolineando i vantaggi del controllo dell'esposizione a EDCs.

Hauser et al (30) si sono concentrati su tre relazioni esposizione-risultato: 1) ftalati e infertilità; 2) eteri di difenile polibromurati (PBDE) e cancro ai testicoli; 3) PBDE e criptorchidismo. Su questa base sono stati organizzati i dati dei biomarcatori da studi accuratamente identificati dalla letteratura peer-reviewed per rappresentare l'esposizione europea e l'onere approssimativo delle patologie in esame in relazione all'anno 2010.

Per le prime due relazioni hanno identificato una bassa evidenza epidemiologica e una forte evidenza tossicologica della sterilità maschile attribuibile all'esposizione agli ftalati, con una probabilità del 40-69% di causare 618.000 procedure aggiuntive di tecnologia riproduttiva assistita, per un costo di 4,71 miliardi di euro all'anno; del pari sono state inoltre identificate deboli prove epidemiologiche e forti prove tossicologiche per il criptorchidismo dovuto all'esposizione prenatale all'etere polibromurato di difenile, con una probabilità del 40-69% di causare 4615 casi, con un costo di 130 milioni di euro (analisi di sensibilità, 117-130 milioni di euro). Gli autori concludono che gli EDCs esaminati possono contribuire in modo sostanziale ai disturbi e alle malattie della riproduzione maschile, con quasi 15 miliardi di euro di costi annui associati nell'UE, costi che dovrebbero essere considerati in quanto l'UE prevede un'azione normativa sui CDE.
Legler et al (31) hanno identificato una probabilità dal 40% al 69% che il diclorodifenili-dicloroetilene possa causare 1555 casi di sovrappeso all'età di 10 anni (analisi di sensibilità: 1555-5463) nel 2010 con costi associati di 24,6 milioni di euro (analisi di sensibilità: 24,6-86,4 milioni di euro). Per la stessa sostanza è stata identificata una probabilità del 20-39% di causare 28.200 casi di diabete in età adulta (analisi di sensibilità: 28 200-56 400) con costi associati di 835 milioni di euro (analisi di sensibilità: 835 milioni di euro-16,6 miliardi di euro). Il panel ha inoltre identificato una probabilità del 40% - 69% che l'esposizione agli ftalati causi 53 900 casi di obesità nelle donne anziane e 15,6 miliardi di euro di costi associati. L'esposizione agli ftalati è risultata anche avere una probabilità dal 40% al 69% di causare 20.500 nuovi casi di diabete in donne anziane con 607 milioni di euro di costi associati. L'esposizione prenatale al bisfenolo A comporterebbe una probabilità compresa tra il 20% e il 69% di causare 42 400 casi di obesità infantile, con costi associati nell'arco della vita pari a 1,54 miliardi di euro. In conclusione per questi autori le esposizioni a EDCs nell'UE contribuirebbero in modo sostanziale all'obesità e al diabete, con una moderata probabilità di determinare costi annui >18 miliardi di euro, avvertendo che si tratta di una stima piuttosto conservativa, mentre i risultati sottolineano la necessità di controllare le esposizioni all'EDC.
Trasande L et al (32) hanno valutato il complesso dei costi che l'esposizione a definiti EDCs potrebbe determinare contribuendo nella Ue a: perdita del QI ed alla disabilità intellettuale associata, l'autismo, il disturbo da deficit di attenzione e iperattività, l'obesità infantile, l'obesità adulta, il diabete adulto, il criptorchidismo, l'infertilità maschile e la mortalità associata alla riduzione del testosterone. Questi AA concludono che le esposizioni a EDCs nell'UE potrebbero contribuire in modo sostanziale a malattie e disfunzioni in tutto il corso della vita, con costi ingenti distribuiti secondo le seguenti probabilità: 5% che i costi delle esposizioni agli EDCs valutati siano inferiori a 21,3 miliardi di euro all'anno; 90% che i costi siano almeno 32,0 miliardi di euro /a.; 75% che i costi siano almeno 65,6 miliardi di euro/a.; 25% che i costi siano almeno 194 miliardi di euro/a e

una probabilità del 10% che i costi siano superiori a 212 miliardi di euro/a.
Queste stime si riferiscono solo agli EDCs con evidenze più solide; un'analisi più ampia avrebbe prodotto stime maggiori del carico di malattia e dei costi.
Hunt PA et al (33) valutando i dati relativi agli EDCs per i disturbi della riproduzione femminile (fibromi e difenili-dicloroetenici ed endometriosi ftalato-attribuibili) in Europa, vi riscontrano una bassa forza dell'evidenza epidemiologica ed una moderata forza dell'evidenza tossicologica, con una probabilità di causalità assegnata del 20%-39%. In tutta l'UE, i casi attribuibili sono stati stimati rispettivamente a 56 700 e 145 000 donne, con un totale di costi economici e sanitari potenzialmente pari a 163 milioni di euro e 1,25 miliardi di euro.
Bond e Dietrich (34) hanno valutato criticamente la metodologia di base e le ipotesi utilizzate dai principali architetti delle stime dei costi per l'onere della malattia. Poiché la stragrande maggioranza dei costi del carico di malattia ad essi assegnati è guidata dall'ipotesi che la "perdita del QI" e "l'aumento della prevalenza di disabilità intellettiva" siano causati dall'esposizione a pesticidi organofosfati (OPP) e ritardanti di fiamma bromurati (PBDE), hanno prestato particolare attenzione nel descrivere e valutare le prove tossicologiche ed epidemiologiche sottostanti su cui ci si è basati e la loro revisione avrebbe messo in luce notevoli difetti nell'approccio adottato e nelle conclusioni che sono state tratte, per cui i costi del carico di malattia assegnati sarebbero altamente speculativi e non dovrebbero essere considerati nell'approccio del peso dell'evidenza alla base di qualsiasi discussione politica seria che serva a proteggere il pubblico e a regolamentare le sostanze chimiche considerate come CDE. Nella dichiarazione di conflitto di interessi che correda l'articolo emerge che Bond fornisce servizi di consulenza all'American Chemistry Council.
In uno studio commissionato dal Nordic (Europe) Council of Ministers Goldenman et al stimano che i costi dell'esposizione agli PFAS in Europa oscillino tra i 52 e gli 84 miliardi di euro all'anno (35).

4.3 Misure relative agli EDCs nella nuova UE Chemical Strategy
Nell'ottobre 2020 è stata pubblicata una Comunicazione della Commissione Europea al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al Comitato delle regioni riguardante la Strategia sulle sostanze chimiche per la sostenibilità. Verso un ambiente libero da sostanze tossiche (11), un documento complesso che si propone di affrontare le molte problematiche connesse ed a cui si rinvia. Ai nostri fini ne vengono richiamati specifici stralci riguardanti:
a) inquadramento del problema. “Uno dei maggiori benefici per la salute della legislazione UE sulle sostanze chimiche negli ultimi decenni sarebbe consistito nella riduzione dell'esposizione dei cittadini alle sostanze cancerogene, grazie a un approccio preventivo

in tutta la legislazione chiamato "l'approccio generico alla gestione del rischio" in base al quale le sostanze cancerogene sono state generalmente vietate dalla maggior parte dei prodotti di consumo e per usi che espongono gruppi vulnerabili, pur consentendo esenzioni limitate a condizioni chiaramente definite dalla legge. Tale approccio preventivo è più semplice, generalmente più rapido e fornisce segnali chiari a tutti gli attori - autorità di controllo, industria e utenti a valle - sui tipi di sostanze chimiche per le quali l'industria dovrebbe dare priorità all'innovazione. Tuttavia, la grande maggioranza delle sostanze chimiche nell'UE è attualmente regolamentata caso per caso e per ogni uso specifico. Le numerose prove e le preoccupazioni dei cittadini giustificano che per le sostanze chimiche più dannose l'approccio generico alla gestione del rischio diventi l'opzione predefinita, in particolare per quanto riguarda il loro uso nei prodotti di consumo, ma ciò avverrà gradualmente:

- in primo luogo, la Commissione estenderà l'approccio generico alla gestione del rischio per garantire che i prodotti di consumo non contengano sostanze chimiche che causano tumori, mutazioni geniche, che influenzano il sistema riproduttivo o endocrino o che sono persistenti e bioaccumulabili;
- in secondo luogo, la Commissione avvierà immediatamente una valutazione d'impatto globale per definire le modalità e i tempi per estendere lo stesso approccio generico, per quanto riguarda i prodotti di consumo, ad altre sostanze chimiche, comprese quelle che incidono sul sistema immunitario, neurologico o respiratorio e le sostanze chimiche tossiche per un organo specifico (11: pag 9)";

b) la protezione contro la maggior parte delle sostanze chimiche dannose. "La Commissione Europea:

- estenderà l'approccio generico alla gestione del rischio per garantire che i prodotti di consumo compresi, tra l'altro, i materiali a contatto con gli alimenti, i giocattoli, gli articoli per l'infanzia, cosmetici, detergenti, mobili e tessili non contengono sostanze chimiche che causano tumori, mutazioni genetiche, influiscono sul sistema riproduttivo o endocrino, o sono persistenti e bioaccumulabili. Inoltre, avvierà immediatamente una completa valutazione d'impatto globale per definire le modalità e i tempi per estendere lo stesso approccio generico, per quanto riguarda i prodotti di consumo, ad altre sostanze chimiche dannose, comprese quelle che colpiscono il sistema immunitario, neurologico o respiratorie le sostanze chimiche tossiche per un organo specifico; nel frattempo, mentre l'approccio generico alla gestione del rischio non è in atto, darà la priorità a tutto quanto sopra elencato per le restrizioni per tutti gli usi e attraverso un approccio per gruppi, invece di regolamentarle una per una;
- garantirà la sicurezza dei bambini dai pericoli insiti nelle sostanze chimiche pericolose negli articoli per l'infanzia e altri prodotti per bambini (diversi dai giocattoli) per fornire lo stesso livello di protezione nei giocattoli, attraverso requisiti legali obbligatori

della direttiva sulla sicurezza generale dei prodotti e le restrizioni del REACH;
- definirà criteri per gli usi essenziali per garantire che le sostanze chimiche più dannose siano consentite solo se il loro uso è necessario per la salute, la sicurezza o è fondamentale per il funzionamento della società e se non ci sono alternative accettabili dal punto di vista dell'ambiente e della salute. Questi criteri guideranno l'applicazione degli usi essenziali in tutta la legislazione UE pertinente per le valutazioni del rischio sia generiche che specifiche."
- estenderà agli esposti per motivi professionali nell'ambito del REACH il livello di protezione garantito ai consumatori" (11: pag 10);

c) per quanto riguarda gli EDCs "la Commissione UE:
- stabilirà un'identificazione del pericolo legalmente vincolante per gli interferenti endocrini,
- sulla base della definizione dell'OMS, basandosi sui criteri già sviluppati per pesticidi e biocidi, e applicarla in tutta la legislazione;
- garantirà che le sostanze che alterano il sistema endocrino siano vietate nei prodotti di consumo non appena vengono identificate, consentendone l'uso solo laddove si dimostri essenziale per la società;
- rafforzerà la protezione dei lavoratori introducendo le sostanze che alterano il sistema endocrino come categoria di sostanze estremamente preoccupanti ai sensi del REACH;
- garantirà che siano messe a disposizione delle autorità informazioni sufficienti e appropriate per consentire l'identificazione degli interferenti endocrini, rivedendo e rafforzando i requisiti di informazione in tutta la legislazione;
- accelererà lo sviluppo e l'adozione di metodi per generare informazioni sugli interferenti endocrini attraverso lo screening e i test delle sostanze (11: pag 10)";

d) *infine per quanto riguarda le sostanze perfluoroalchiliche* "la Commissione:
- vieterà tutti gli PFAS come gruppo nelle schiume antincendio e in altri usi, consentendone l'uso solo dove sono essenziali per la società;
- affronterà i problemi di salute ed ambientali posti dagli PFAS con un approccio di gruppo, secondo la legislazione in materia di acqua, prodotti sostenibili, cibo, emissioni industriali e rifiuti;
- affronterà le preoccupazioni in materia di PFAS su scala globale attraverso le pertinenti sedi internazionali e nei dialoghi politici bilaterali con i paesi terzi;
- stabilirà un approccio a livello europeo e fornirà sostegno finanziario nell'ambito di programmi di ricerca e innovazione per identificare e sviluppare metodologie innovative per porre rimedio alla contaminazione dei PFAS nell'ambiente e nei prodotti; fornirà finanziamenti per la ricerca e l'innovazione per innovazioni sicure in sostituzione dei PFAS nell'ambito di Horizon Europe" (11, pag 14).

5. Discussione

Riguardo agli aspetti di merito lo scarto tra evidenza disponibile, raccomandazioni formulate ed effettive misure preventive adottate è palese: in 30 anni corpi e connessi liquidi biologici sono stati ampiamente contaminati da miscele di ECDs, senza tenere conto la presenza negli stessi di altre molecole tossiche, mutagene, cancerogene, ecc.

La discussione viene pertanto incentrata sugli aspetti di metodo per capire come tutto questo sia potuto accadere e cercare, per quanto possibile, rimedio.

La specifica modalità di azione degli EDCs rispetto a quanto finora conosciuto nel campo delle relazioni patogenetiche tra fattori di rischio ed effetti biologici viene confermata dalle evidenze passate in rassegna: specificità dei sistemi endocrini, interazioni epigenetiche pre, intra e post natali in definiti periodi finestra, non monotonicità delle relazioni dosi risposta che rendono plausibili effetti a basse dosi, modifiche della suscettibilità a sviluppare patologie nel corso della vita, latenza di lungo periodo e/o transgenerazionale tra esposizione e danno -tra le altre- pongono rilevanti problemi metodologici in quanto mettono alla prova criteri e approcci per l'analisi scientifica delle modalità con cui si individuano i fattori di rischio.

Viene infatti messa in discussione la validità generale dei modelli causali lineari, che vedono restringersi il loro potenziale esplicativo ad un sempre più ristretto spettro di eventi biologici, mentre assumono rilievo esplicativo maggiore i modelli sistemici (36-37) capaci di rendere meglio conto delle complesse retroazioni e interazioni che caratterizzano gli effetti biologici degli EDCs.

Se quanto emerge dalla letteratura scientifica esaminata conferma su un piano generale la natura aperta della conoscenza (38), l'acceso dibattito documentato nei punti da g) ad m) del paragrafo 3.1) su come applicare i criteri di Bradford Hill[4] (39) nel caso degli EDCs ci restituisce una ulteriore complessificazione del concetto di causalità. Questo infatti viene sottoposto a torsione su molti piani, tra cui assumono rilevanza le evoluzioni del criterio di plausibilità biologica, che fondano la specifica modalità di azione degli EDCs come ribadito con forza dagli endocrinologi (14, 19-22). Se tutto questo è epistemologicamente plausibile, la ripetuta assunzione di una accezione "rigida" di tali criteri da parte di autori con dichiarato conflitto di interesse (17, 34) sposta il baricentro della discussione sul terreno molto immanente dei criteri che valgono nei luoghi in cui vengono prese le decisioni sulla regolazione dei chemicals, finendo per collocare l'endocrino-

[4] Nel 1965 il biostatistico inglese Sir Austin Bradford Hill propose, sulla base di un ampio studio riguardante l'effetto del fumo sull'uomo, cinque criteri per valutare la fondatezza delle relazioni di causalita: 1) consistenza: la stessa associazione è stata dimostrata in diversi studi; 2) forza: misurabile con una varietà di metodi (rischio relativo, odds, ratio); 3) specificità: misura quanto una esposizione induce una ben determinata malattia; 4) temporalità: l'esposizione deve precedere la malattia; 5) coerenza: l'associazione deve essere biologicamente plausibile.

logia accanto a climatologia, epigenetica e buona parte della sanità pubblica d'iniziativa nel settore di quei saperi che Beneduce, sulla traccia aperta dall'antropologo camerunense Achille Mbembe definisce "indocili (40), perché decostruiscono pratiche consolidate di potere, nel caso specifico l'**inazione** nella gestione ambientale.
Sul piano del metodo la plausibilità biologica assunta dall'ipotesi che gli EDCs siano capaci di modificare la suscettibilità degli organismi a sviluppare patologie in epoche anche lontane dalla esposizione, fino agli effetti transgenerazionali a loro volta oggi plausibili in base alle conoscenze sulla epigenetica (15, 23-26, 37) ha numerose ricadute in quanto:

- pone la necessità di aggiornare i modelli patogenetici per le malattie cronico degenerative (fig. 6) dando un ruolo appropriato all'influenza di epigenetica ed EDCs (4) nel quadro della più ampia famiglia a cui appartengono, quella degli inquinanti ambientali;

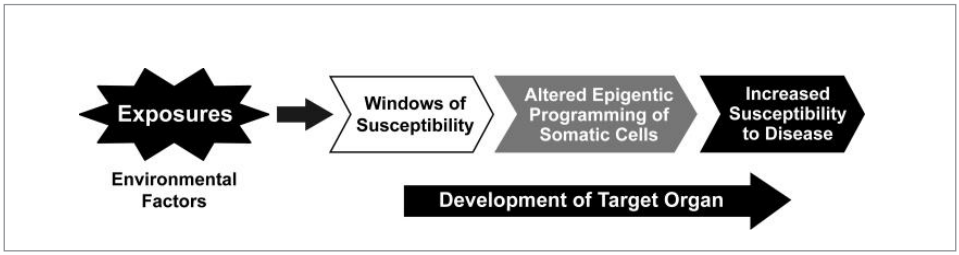


Figura 6 - Modello patogenetico emergente: le esposizioni precoci a fattori ambientali possono causare cambiamenti funzionali a livello cellulare che portano a cambiamenti dello stato fisiologico e, in ultima analisi, a malattie dell'adulto (4)

- depone a favore dell'esplicito inserimento degli inquinanti ambientali tra i determinanti distali e prossimali di salute malattia;
- fornisce ulteriore evidenze a favore della centralità della prevenzione primaria ambientale e del passaggio all'economia circolare (41) per ridurre il carico di malattia determinato dagli inquinanti ambientali, di cui gli EDCs sono solo una parte;
- contribuisce a far crescere le perplessità sulla mancata presenza nei Protocolli Diagnostico Terapeutici e Assistenziali (PDTA) di molte patologie di una ulteriore P iniziale che richiami quello che ormai è l'elefante nella stanza, cioè l'evidenza disponibile sul ruolo degli EDCs nel determinare quote importanti di patologie che pure trovano scarso argine nelle sole attività diagnostico terapeutiche e assistenziali come evidenziato sia per le malattie metaboliche (27-28), che per le altre patologie di cui sono state stimate le frazioni attribuibili agli EDCs (29-33), che, va ricordato, non tengono conto delle altre frazioni del carico di malattia attribuibili a sostanze tossiche, mutagene e cancerogene;

- incrementa le disuguaglinaze di salute, data l'evidenza che i gruppi più vulnerabili per le patologie in cui gli EDCs (e gli altri inquinanti ambientali) hanno un ruolo eziopatogenetico hanno maggiore incidenza ed esiti peggiori nei gruppi sociali più deprivati (28).

Vi è poi da discutere la tendenza dei produttori di rischio a sviluppare tecniche di negazione e confondimento del sapere sociale qualora questo metta in discussione assetti produttivi e connesse pratiche di potere, come documentato da Bergman et al (18). Uluncalar et al (42) forniscono una ampia descrizione di come questa tattica sia stata applicata dall'industria del tabacco nel dibattito sulla regolamentazione del prodotti che lo contengono attraverso la messa in commercio di confezioni standardizzate destinate a rimuovere tutte le immagini e il testo del marchio, applicando una serie di tecniche volte a travisare l'evidenza scientifica. Questi autori hanno effettuato una revisione sull'ampio corpo di letteratura che descrive l'uso improprio della scienza da parte dell'industria e la promozione della "scienza sana", mostrando come le industrie tentano di prevenire o ritardare l'azione normativa volta a limitare o rimuovere i danni associati ai loro prodotti e creano dubbi sulla validità delle prove scientifiche che documentano tali danni. Tattica e tecniche che si estendono dall'industria del tabacco ai cancerogeni sintetici (43), fino al riscaldamento globale (44): la pratica di creare dubbi e negare la conoscenza è così estesa che Proctor et al hanno coniato il termine 'agnotologia' (la produzione culturale dell'ignoranza e il suo studio) per descrivere la produzione di ignoranza politicamente motivata dall'industria del tabacco nel suo tentativo di trasformare l'incertezza probatoria in una paralizzante ricerca di certezza e conseguente inazione politica (44).

L'inazione politica è dunque il punto centrale che emerge dalla prima parte di questa discussione per cui la seconda parte si incentra sulle modalità con cui decostruirla.
Ad un primo livello di astrazione può essere utile ricordare quanto sostenuto da Latour B et al sul fatto che sia proprio la natura socialmente costruita del lavoro scientifico a rendere possibile la sua manipolazione da parte degli interessi aziendali (45). Secondo questi autori la scienza può essere intesa come un ordine negoziato sostenuto da convenzioni artigianali che sono formulate, mantenute e modificate nel tempo all'interno delle comunità di pratica. Jasanoff sostiene che la conoscenza scientifica è "semplicemente la migliore conoscenza disponibile per una particolare comunità che lavora in un particolare paradigma, con particolari presupposti, strumenti e tecniche" (46). Questa natura sociale della scienza costituisce un ventre molle aperto all'attacco degli interessi commerciali, del tabacco e di altri, nei loro sforzi per modellare la politica. De Camargo ha proposto alcuni indicatori per aiutare a distinguere la critica scientifica genuina dalla versione imitata (47), tra cui: a) 'follow the money', cioè il finanziamento della critica da parte dell'industria, criterio adottato esplicitamente nella impostazione metodologica di

questo articolo in relazione alla valorizzazione del conflitto di interesse dichiarato; b) il pubblico di riferimento, cioè se si tratti di quello scientifico o delle comunità pubbliche, legali e normative. Per Berg et al (18) che la decostruzione dell'industria non sia particolarmente sofisticata da un punto di vista scientifico trova il suo perché nel non esser progettata per essere persuasiva per la comunità scientifica, ma per parlare ai politici, ai burocrati, e infine, nel contesto della revisione giudiziaria, ai giudici.

Scendendo su un terreno più concreto, occorre ricordare l'inazione politica non è il solo effetto delle tecniche di negazione del sapere da parte dei produttori di rischio: accanto alle moltitudinarie ed ubiquitarie esposizioni a rischio, essa comporta ulteriori opportunità di spossessamento e predazione delle matrici fondamentali (aria, acqua e suolo) e la somma delle prime e delle seconde regalano esternalità negative certamente agli esposti involontari (vedi i costi documentati per i soli EDCs in 29-33) ma non solo ad essi. Come documentano Goldeman et al (35), pesanti esternalità negative ricadono su produttori di rischio e lavoratori delle industrie che disperdono EDCs nell'ambiente, che vanno sempre più spesso incontro - dato il livello di consapevolezza sociale sulle relazioni tra produzioni di rischio e crisi ambientale e climatica - al fallimento, come accaduto alla MITENI di Vicenza dopo il clamoroso inquinamento con perfluoroalchilici di falde e terreni: l'eterogenesi dei fini affligge l'agnotologia ed i suoi finanziatori.

Se scendiamo infine su un piano immanente, possiamo osservare come il prodotto del sapere sociale accumulato in trenta anni di studi ed esposizioni a rischio consiste in un elenco di "Faremo, faremo, faremo…" che è quanto ci dice la Commissione Europea nella sua nuova strategia per la regolazione della industria chimica, un testo in cui troviamo molti verbi di azione declinati al tempo futuro (11). L'uso del futuro esprime sia una volontà che una possibilità, ma non da certezza, soprattutto quando si consideri l'esperienza del recente passato: abbiamo già letto nel punto e) del paragrafo 3.1) che "nel 2006 la International Conference on Chemical Management adotta *The Strategic Approach to International Chemical Management (ICCM) con l'obiettivo di ottenere una sana gestione dei chemicals in relazione al loro intero ciclo di vita in modo da avere per il 2020 produzione ed uso gestiti in modo tale tali da "minimizzare" i significativi effetti avversi sulla salute umana e sull'ambiente.*"

Ora se a inizio del 2021 la minimizzazione non si è vista, stessa fine potrebbero fare gli ambiziosi propositi della Commissione Europea, il che rimanda a due ulteriori punti cruciali:

1) Quali sono i veri luoghi in cui si prendono decisioni?
2) Cosa possiamo fare per evitare la disgiunzione tra sapere sociale e potere reale?

Sul primo punto non ci resta che da sperare che la Commissione Europea, dimostratasi rocciosa quando si è trattato di imporre l'austerità alla Grecia, non si sfarini di fronte alle tattiche dei produttori di rischio, che sappiamo essere organizzati in lobbies legalizzate che affollano Bruxelles per influenzarne la produzione normativa.

Sul secondo punto, anche se non è molto originale come proposta, potrebbe essere il caso di fare almeno come i produttori di rischio, esercitando almeno le stesse, se non maggiori, pressioni strutturate - attraverso una incessante presenza organizzata di associazioni ambientaliste, società scientifiche, studi legali e quant'altro sia possibile attivare - sulla Commissione Europea, per evitare sostituzioni o inversioni dei fini.

6. Conclusioni

Fonti autorevoli osservano che la produzione mondiale di sostanze chimiche aumenterà (48) mentre nell'area UE le proporzioni di sostanze chimiche pericolose per l'ambiente e/o pericolose per la salute sono rimaste stabili dal 2008 al 2017 (49).

Peraltro i cittadini dell'Unione Europea sono in gran parte (>80%) preoccupati per l'impatto sulla loro salute delle sostanze chimiche presenti nei prodotti di uso quotidiano e il 90% per il loro impatto sull'ambiente (50).

In questo quadro promozione della salute ed educazione alla salute, divenendo le crisi ambientale e climatica sempre più evidenti e minacciose, esondano dai contesti istituzionali, investono i corpi sociali e producono nuovi percorsi per superare la disgiunzione tra sapere e potere, in un conflitto con i produttori di rischio sui cui esiti peserà la capacità degli esposti di essere efficacemente presenti nei luoghi in cui vengono prese le decisioni, dove fino ad oggi ha prevalso una declinazione del principio di precauzione funzionale agli interessi dei produttori di rischio.

Bibliografia

1) Zoeller et al. Endocrine disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from the Endocrine Society. Endocrinology 2012; 153 (9):4097-110.
2) Schuga TT, Jane A, Blumbergb B, Heindela JJ.Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2011; vol. 127 (3–5):204–215.
3) Trasande L, Vandenberg LN, Bourguignon JP, Myers JP, Slama R, Vom Saal F, Zoeller RT. Peer-reviewed and unbiased research, rather than 'sound sciencè, should be used to evaluate endocrine-disrupting chemicals. J Epidemiol Community Health. 2016; Nov70(11):1051-1056.
4) Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility J Steroid Biochem Mol Biol, 2011; Nov 127(3-5):204-15.
5) Demeneix B, Slama R. Endocrine disruptors: from scientific evidence to human health protection. Policy Department forcitizens' rights and Constitutional Affairs. March 2019 http://www.europarl.europa.eu/supporting-analyses
6) Haug L S, Sakhi AK, et al. In-utero and childhood chemical exposome in six european mother-child cohorts. Environ Int 2018; 121 (Pt1): 130-141.
7) Maitre L et al Human Early Life Exposome (HELIX) study: a European population-based exposome cohort. BMJ Open. 2018; Sep 10; 8(9):e021311. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021311
8) De Felip et al. Concentrations of polychlorinated dibenzodioxins, polychlorodibenzofurans, and polycholrobiphenyls in women of reproductive age in Italy. A human biomonitoring study. International journal of Hygiene and environmental Health 2017; 220: 378-386.

9) De Felip et al. Current exposure of italian women of reproductive age to PFOS and PFOA; a human biomonitoring study. Chemposphere 2015; 137: 1-8.
10) The Human Biomonitoring Commission, 2017 Germany https://www.Umweltbundesamt.De/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission/reference-hbm-values Accessed 18th May 2018
11) Chemicals Strategy for Sustainability Towards a Toxic-Free Environment. COMMUNICATION FROM THE COMMISSION TO THE EUROPEAN PARLIAMENT, THE COUNCIL, THE EUROPEAN ECONOMIC AND SOCIAL COMMITTEE AND THE COMMITTEE OF THE REGIONS. https://ec.europa.eu/environment/pdf/chemicals/2020/10/Strategy.pdf
12) Markey CM, Rubin BS, Soto AM, Sonnenschein C. Endocrine disruptors: from Wingspread to environmental developmental biology. J Steroid Biochem Mol Biol 2002; 83(1-5):235-44.
13) IPCS Global Assessment of the state of the science of endocrine disruptors. Geneva , Switzerland: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety; 2002.
14) Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon Jp, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. Endocrine Reviews 20009; 30 (4): 293-342.
15) State of the science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012 / edited by Ake Bergman, Jerrold J' Heindel, Susan Jobling, Karen A Kidd and R Thomas Zoeller, © United Nations Environment and the World Health Organization, 2013.
16) World Health Organization, 2012b. United Nations Environment Programme (WHO-UNEP), In: Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller R.T. (Eds.), State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012 Summary for Decision-Makers. Available at: http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.htm
17) Lamb CJ et al. Critical commnents on the WHO-UNEP State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012 Regul Toxicol Pharmacol. Jun 2014;69(1):22-40.
18) Bergman A et al. Manufacturing doubt about endocrine disrupter science-- A rebuttal of industry-sponsored critical comments on the UNEP/WHO report"State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012 Regul Toxicol Pharmacol. 2015; Dec;73(3):1007-17.
19) Vandenberg LN et al Regulatory decisions on endocrine disrupting chemicals should be based on the principles of endocrinology. Reprod Toxicol. 2013; Jul, 38:1-15. doi: 10.1016/j.reprotox.2013.02.002.
20) Lee DH, et al. Methodological issues in human studies of endocrine disrupting chemicals. Rev Endocr Metab Disord. 2015; Dec;16(4):289-97. doi: 10.1007/s11154-016-9340-9
21) Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. Endocr Rev. 2015; Dec 36(6):593-602. doi: 10.1210/er.2015-1093.
22) Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. Endocr Rev. 2015; Dec 36(6):593-602. doi: 10.1210/er.2015-1093.
23) Stel J, Legler J. The Role of Epigenetics in the Latent Effects of Early Life Exposure to Obesogenic Endocrine Disrupting Chemicals. Endocrinology 2015; Oct 156(10):3466-72.
24) Di Ciaula A, Portincasa P. Diet and Contaminants: Driving the Rise to Obesity Epidemics? Curr Med Chem. 2019; 26(19):3471-3482.
25) Preciados M, Yoo C, Roy D. Estrogenic Endocrine Disrupting Chemicals Influencing NRF1 Regulated Gene Networks in the Development of Complex Human Brain Diseases. Int J Mol Sci. 2016; Dec 13;17(12):2086.

26) Siu MT, Weksberg R. Epigenetics of Autism Spectrum Disorder. Adv Exp Med Biol. 2017; 978:63-90.
27) Sargis RM, Simmons RA. Environmental neglect: endocrine disruptors as underappreciated but potentially modifiable diabetes risk factors. Diabetologia. 2019; Oct 62(10):1811-1822.
28) Ruiz D, Becerra M, Jagai JS, Ard K, Sargis RM. Disparities in Environmental Exposures to Endocrine-Disrupting Chemicals and Diabetes Risk in Vulnerable Populations. Diabetes Care. 2018; Jan41(1):193-205.
29) Bellanger M, Demeneix B, Grandjean P, Zoeller RT, Trasande L. Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. J Clin Endocrinol Metab. 2015; Apr 100(4):1256-66.
30) Hauser R, Skakkebaek NE, Hass U, Toppari J, Juul A, Andersson AM, Kortenkamp A, Heindel JJ, Trasande L. Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. J Clin Endocrinol Metab. 2015; Apr 100(4):1267-77.
31) Legler J, Fletcher T, Govarts E, Porta M, Blumberg B, Heindel JJ, Trasande L. Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Apr;100(4):1278-88.
32) Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, DiGangi J, Bellanger M, Hauser R, Legler J, Skakkebaek NE, Heindel JJ. Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Apr;100(4):1245-55.
33) Hunt PA, Sathyanarayana S, Fowler PA, Trasande L. Female Reproductive Disorders, Diseases, and Costs of Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals in the European Union. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Apr;101(4):1562-70.
34) Bond GG, Dietrich DR. Human cost burden of exposure to endocrine disrupting chemicals. A critical review. Arch Toxicol. 2017 Aug;91(8):2745-2762. doi: 10.1007/s00204-017-1985-y. Epub 2017 May 20. PMID: 28528477.
35) Goldenman G, Fernandes M, Holland M, Tugran T, Nordin A, Schoumacher C, McNeill A. The cost of inaction (2019) A socioeconomic analysis of environmental and health impacts linked to exposure to PFAS, The Nordic Council of Ministers http://dx.doi.org/10.6027/TN2019-516
36) Capra F, Luisi Pl Vita e natura. Una visione sistemica. Sansepolcro(AR) Aboc; 2014 pp 606
37) D'Abramo F. L'epigenetica. Roma: Ediesse; 2018 pp 300.
38) Gee D. Late Lessons from Early Warnings: Toward Realism and Precaution with Endocrine-Disrupting Substances. Environ Health Perspect 2006; April; 114(Suppl 1): 152–160.
39) Bradford Hill A. The environment and disesase: association or causation? Proc. R. Soc. Med. 1975; 58, pp. 295.
40) Beneduce R. Corpi e saperi indocili Guarigione, stregoneria e potere in Camerun. Torino: Bollati Boringhieri; 2010.
41) Romagnoli C. L'economia circolare ci salverà? Una prima rassegna delle evidenze disponibili. Sistema salute 2016; 60 (4): pp 24-35.
42) Ulucanlar S, Fooks S, Hatchard Jl, AB. Gilmore Representation and misrepresentation of scientific evidence in contemporary tobacco regulation: a review of tobacco industry submissions to the UK Government consultation on standardised packaging PLoS Med. 2014; 11 (3).
43) Godlee F, Malone R, Timmis A, Otto C, Bush A, et al. Journal policy on research funded by the tobacco industry. BMJ 2013; 347: f5193.
44) Proctor R, Schiebinger L. Agnotology - the making and unmaking of ignorance. Stanford, CA: Stanford University Press; 2008.
45) Latour B. Science in action: how to follow scientists and engineers through society. Cambridge, Mass:

Harvard University Press; 1987.
46) Jasanoff S. Representation and re-presentation in litigation science. Environmental Health Perspectives 2008; 116:123-129.47)
47) De Camargo KR. Jr How to identify science being bent: The tobacco industry's fight to deny second-hand smoking health hazards as an example. Social Science & Medicine 2012; 75:1230-1235.
48) OECD, 2012, 'OCED Environmental Outlook to 2050 - The consequences of inaction', OECD Publishing
49) https://www.eea.europa.eu/publications/soer-2020/chapter-10_soer2020-chemical-pollution/view
50) The European environment —state and outlook 2020. Knowledge for transition to a sustainable Europe. https://www.eea.europa.eu/publications/soer-2020/chapter-10_soer2020-chemical-pollution/view.

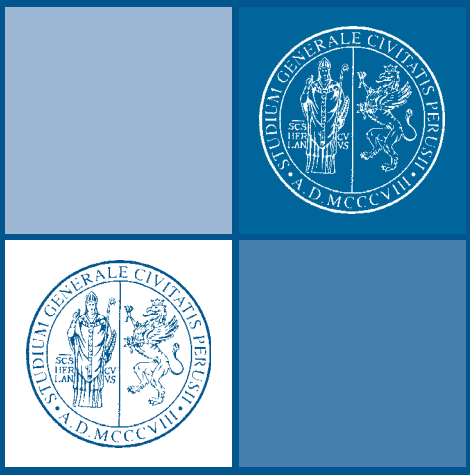
Conflitti di interesse dichiarati: nessuno

Volume 65, Numero 2 aprile-giugno 2021

SISTEMA SALUTE

La Rivista italiana di educazione sanitaria e promozione della salute

rivista del Centro Sperimentale per la Promozione della Salute
e l'Educazione Sanitaria dell'Università degli Studi di Perugia



ISSN 2280-0166 - Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in A.P. - D.L. 353/2003
(conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 1, C1/PG/110



CULTURA E SALUTE EDITORE PERUGIA