



AUTOIMMUNITÀ ENDOCRINA E INTERFERENTI

G. Marini, A. Falorni

Università degli Studi di Perugia, Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo

INTRODUZIONE

Gli interferenti endocrini (EDs) sono composti esogeni o misture che alterano la funzione del sistema endocrino e conseguentemente causano effetti avversi in un organismo sano, o nella sua progenie, o in una popolazione o subpopolazione (Consensus Endocrine Society 2009). Sono classificati in contaminanti persistenti, non persistenti e sostanze naturali. Esempi di contaminanti persistenti sono: composti perfluorati e polibrominati (es: vernici, antimacchia, idrorepellenti, rivestimento del pentolame, carta antiolio per alimenti...), pesticidi e diossine. Tra i non persistenti invece si annoverano parabeni (conservanti), ftalati e bisfenolo A (BPA), che sono i più comuni additivi delle plastiche. Infine, tra le sostanze naturali si annoverano micotossine, fitoestrogeni, iodio, selenio, soia, resveratrolo e metalli pesanti.



MATERIALI E METODI

Abbiamo operato una ricerca su PubMed concentrandoci su meta-analisi e review pubblicate tra 2010 e 2025 riguardanti il ruolo degli EDs nell'autoimmunità endocrinologica.

DISCUSSIONE

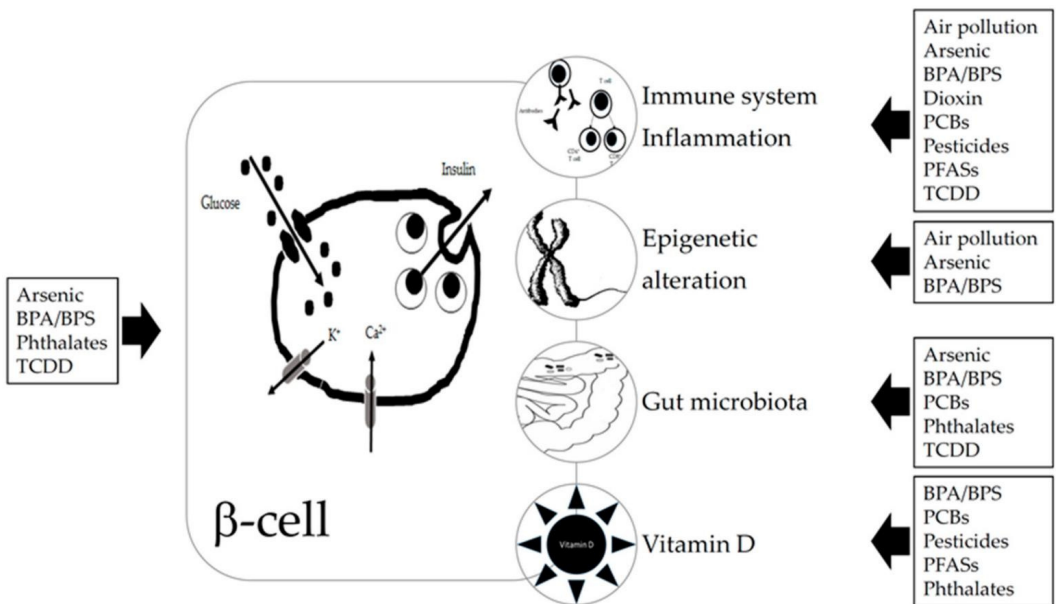
Determinare come le popolazioni immunitarie siano influenzate dai diversi EDs rappresenta una sfida difficile per diverse motivazioni. Elementi come dose, schema di dosaggio, modello biologico, esposizione cumulativa e metaboliti sono fondamentali per la comprensione della patogenesi dei sopracitati effetti endocrinologici. Le modalità di esposizione e le interazioni ambientali (di tipo additivo o sinergico) influenzano notevolmente la risposta immunitaria, che può variare nel tempo: gli effetti clinici dell'esposizione potrebbero manifestarsi persino nella prole di soggetti esposti e le attuali evidenze scientifiche non riflettono adeguatamente gli effetti dell'esposizione cumulativa né alle varie sostanze né ai loro metaboliti. Per tali ragioni gli EDs sono presumibilmente alla base di processi di induzione di autoimmunità e disfunzione endocrina sebbene attualmente le evidenze scientifiche non siano in grado di dimostrarne la specifica patogenesi.

RISULTATI

L'incremento del tasso di incidenza di malattie autoimmuni endocrinologiche nei paesi industrializzati occidentali rispetto a quelli in via di sviluppo, accompagnato da un abbassamento dell'età alla diagnosi, ha suggerito un possibile coinvolgimento degli interferenti endocrini come fattore concausale di tale riscontro epidemiologico,, unitamente ai fattori di rischio ambientale ed alla predisposizione genetica dei singoli individui. Evidenze scientifiche basate su studi animali e umani suggeriscono che l'esposizione sin dall'epoca gestazionale ai vari EDs possa svolgere un ruolo facilitatore sullo sviluppo sia di autoimmunità, sia di disfunzioni cellulari di organi endocrini. Per quanto riguarda l'autoimmunità tiroidea esistono effettivamente dati in letteratura che documentano gli effetti degli EDs contenuti in sostanze chimiche inquinanti sugli indici di autoimmunità tiroidea, sia in ambito professionale che ambientale. Infatti, nei lavoratori dei cloro-alcali esposti al mercurio, nelle persone che vivono in aree inquinate vicino a impianti petrolchimici, nei lavoratori stessi, ma anche in aree rurali fortemente contaminate con pesticidi organoclorurati o con policlorobifenili, o vicino a fonderie di alluminio è stata osservata una maggiore prevalenza di malattie autoimmuni della tiroide. Per quanto riguarda il diabete mellito di tipo 1 è stata dimostrata l'associazione tra l'esposizione al BPA e lo sviluppo spontaneo di diabete nei modelli murini. Risulta interessante anche l'associazione tra Arsenico e diabete. Infatti, è stato osservato come l'esposizione prenatale può alterare la composizione del microbioma nella prima infanzia, influenzando potenzialmente la suscettibilità al diabete di tipo 1; inoltre, le cellule β pancreatiche sono riconosciute come tessuto bersaglio per varie specie di Arsenico nell'uomo, negli animali e in sistemi modello in vitro.

EDC compound	Population/sample	Biomarker and/or disease association
<i>Phenols</i>		
BPA	Thyroid autoimmunity/serum (Chailurkit et al., 2016)	TgAb TPOAb TRAb
<i>Parabens</i>		
	Case report (Henry et al., 1979; Macy et al., 2002)	Hypersensitivity and contact urticaria
MP	Urine [pregnant (F)] (Watkins et al., 2015)	C-reactive protein IL-6 IL-10 IL-1 β
	Urine (M) (Quiros-Alcala et al., 2019)	Asthma morbidity
EP	Urine (Liu et al., 2019)	Gestational diabetes mellitus
	Urine [Pregnant (F)] (Watkins et al., 2015)	Oxidative stress
PP	Urine ^a (Ward et al., 2020)	Diabetic incidence
	Urine (M) (Quiros-Alcala et al., 2019)	Asthma morbidity
BP	Urine/Serum [pregnant (F)] (Watkins et al., 2015)	Oxidative stress IL-1 β IL-6 IL-10 TNF- α
	Urine ^a (Ward, Casagrande et al., 2020)	Diabetic incidence
<i>Phthalates</i>		
MEP	Human cord blood (Herberth et al., 2017)	T Regulatory cells
MIBP	Human cord blood (Herberth et al., 2017)	T Regulatory cells
DEHP	Urine (Yang et al., 2019)	Anti-HBs IgM responses following post-natal HBV immunization Modulation of gut microbiota composition
DIBP	Urine (children) (Castro-Correia et al., 2018)	New onset type 1 diabetes mellitus

^aImmune effect at high detected concentrations; (M), male bias; BPA, bisphenol A; MP, methyl paraben; EP, ethyl paraben; PP, propyl paraben; BP, butyl paraben; MEP, monoethyl paraben; MIBP, monoisobutyl phthalate; DEHP, di (2-ethylhexyl) phthalate; DIBP, diisobutyl phthalate.



1 - Salvatore Benvenga, Giusy Elia, Francesca Ragusa, Sabrina Rosaria Paparo, Mattia Maria Sturniolo, Silvia Martina Ferrari, Alessandro Antonelli, Poupak Fallahi, Endocrine disruptors and thyroid autoimmunity, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 34, Issue 1, 2020, 101377, ISSN 1521-690X, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101377>.

2 - MATTHEW P. LONGNECKER, MARK A. KLEBANOFF, JOHN W. BROCK, Diabetes Care 24:1099–1101, 20013 - Castro-Correia, C., Correia-Sá, L., Norberto, S. et al. Phthalates and type 1 diabetes: is there any link?. Environ Sci Pollut Res 25, 17915–17919 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1997-z>

4 - Roger Chafe, Rana Aslanov, Atanu Sarkar, Peter Gregory, Alex Comeau, Leigh Anne Newhook - Association of type 1 diabetes and concentrations of drinking water components in Newfoundland and Labrador, Canada: BMJ Open Diabetes Research & Care 2018;6:e000466.

5 - Maria Grau-Pérez, Chin-Chi Kuo, Miranda Spratlen, Kristina A. Thayer, Michelle A. Mendez, Richard F. Hamman, Dana Dabelea, John L. Adgate, William C. Knowler, Ronny A. Bell, Frederick W. Miller, Angela D. Liese, Chongben Zhang, Christelle Douillet, Zuzana Drobná, Elizabeth J. Mayer-Davis, Miroslav Styblo, Ana Navas-Acien; L'associazione dell'esposizione all'arsenico e del metabolismo con il diabete di tipo 1 e di tipo 2 nei giovani: lo studio caso-controllo SEARCH. Cura del diabete 1 gennaio 2017; 40 (1): 46–53. <https://doi.org/10.2337/dc16-08106> - Popescu M, Feldman TB and Chitnis T (2021) Interplay Between Endocrine Disruptors and Immunity: Implications for Diseases of Autoreactive Etiology. Front. Pharmacol. 12:626107. doi: 10.3389/fphar.2021.626107

7 - Predieri, B.; Bruzzi, P.; Bigi, E.; Gancia, S.; Madeo, S.F.; Lucaccioni, L.; Iughetti, L. Sostanze chimiche che alterano il sistema endocrino e diabete di tipo 1. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 2937. <https://doi.org/10.3390/ijms21082937>

8 - Johanna Bodin, Anette Kocbach Bølling, Anna Wendt, Lena Eliasson, Rune Becher, Frieke Kuper, Martinus Løvik, Unni Cecilie Nygaard, Exposure to bisphenol A, but not phthalates, increases spontaneous diabetes type 1 development in NOD mice, Toxicology Reports, Volume 2, 2015, Pages 99-110, ISSN 2214-7500, <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.02.010>