



ROE F.J.C.

Expert OMS/FAO - Cancerology, London, U.K.

Aspetti tossicologici degli ormoni anabolizzanti usati nella produzione della carne

PREMESSA

L'argomento che mi si propone di trattare, relativo all'uso di ormoni anabolizzanti, si esprime in due momenti essenziali e cioè se per il consumatore di carni provenienti da animali trattati con anabolizzanti:

- sono possibili effetti ormonali
- sono possibili rischi di carcinogenesi.

Mi propongo di affrontare i due quesiti in una visione « strategica » giacché altri relatori già discutono i livelli, la natura e la biodisponibilità dei residui.

GLI ORMONI SESSUALI NELL'ORGANISMO UMANO

Gli ormoni, ivi inclusi gli steroidi, sono intimamente coinvolti, ad ogni istante, nel regolare le funzioni dell'organismo ed il comportamento.

Noi stiamo tutt'ora scoprendo nuovi ormoni ed imparando cose nuove sul modo d'azione di quelli che già ci sono noti.

Sarebbe errato e scientificamente ridicolo tentare di stabilire il significato tossicologico di residui di ormoni nelle carni di animali trattati, senza che contemporaneamente si tenesse conto della produzione, dei livelli in circolo e dei livelli nei tessuti che gli stessi ormoni hanno in individui umani normali dei 2 sessi e alle differenti età. Al riguardo vedansi le 3 tabelle seguenti.

Tab. 1 - Livelli di estrogeni endogeni in tessuti e secreti umani

Tessuto	Ormone	Livelli
ovaio	estrone	0,10-0,16 µg/g
	17β estradiolo	0,25-0,41 µg/g
placenta	estrone	0,41 µg/g
	17β estradiolo	0,10-0,18 µg/g
sperma	estrone	0,06 ng/ml
	17β estradiolo	0,01 ng/ml
	estriolo	0,03 ng/ml

Tab. 2 - Produzione giornaliera e livelli plasmatici di estrogeni

	Produzione media giornaliera di 17β estradiolo µg/giorno	Livelli globali di 17β estradiolo, estrone e estriolo nel plasma ng/ml
<i>Donna</i>		
inizio del ciclo mestruale	35-100	60
metà del ciclo	fino a 300	100
fine della gravidanza	5000	6000
<i>Uomo</i>		
età 21-37 anni	70	30

Tab. 3 - Produzione giornaliera e livelli plasmatici di testosterone

	Produzione di testosterone mg/giorno	Livelli plasmatici ng/ml
<i>Donna</i>		
non gravida	0,3	0,4
fine gravidanza	—	9,0
<i>Uomo</i>		
	7,0	7,0

I valori esposti nelle tabelle richiederebbero, per l'esatta interpretazione, una precisa informazione sui metodi usati dai ricercatori dai cui lavori sono tratti. Ma non ha importanza la precisione esatta dei dati: per quel che intendo sostenere è importante constatare che un uomo normale produce ogni giorno quantitativi significativi dell'ormone sessuale femminile, il 17β estradiolo, e che una donna normale produce ogni giorno significative quantità dell'ormone maschile, il testosterone.

È ora ampiamente accettato che vi sono essenzialmente 2 momenti nella carcinogenesi:

- iniezione (o induzione)
- promozione.

L'iniezione presuppone una modifica genotossica, ossia una mutazione del materiale genetico, il DNA. La promozione può essere portata avanti da una ampia varietà di meccanismi molti dei quali relativamente non specifici.

È mia convinzione che sia da escludere che ormoni naturali possano essere iniziatori genotossici di tumori. L'evoluzione non avrebbe potuto procedere se gli ormoni naturali fossero stati mutageni.

Pertanto, qualsiasi legame covalente possa prodursi nel caso di ormoni naturali o di loro naturali metaboliti questo non può avere rilevanza carcinogenetica. Gli ormoni naturali agiscono stabilendo quale parte dell'informazione genetica delle cellule debba esprimersi e quale no. In altri termini gli ormoni determinano le espressioni fenotipiche.

Nel 1979 un'Agenzia Internazionale per le ricerche sul cancro ha preso in esame la questione del rischio da ormoni sessuali ed ha elencato la seguente lista di meccanismi epigenetici attraverso i quali gli ormoni sessuali potrebbero promuovere lo sviluppo di un tumore:

- 1) mutamenti nello sviluppo strutturale (figlie di donne trattate con DES)
- 2) modifiche metaboliche che attivino dei procarcinogeni
- 3) immunosoppressione
- 4) attivazione di virus oncogeni (virus del tumore mammario del topo)
- 5) stimolazione o inibizione della sintesi del DNA e mitosi necessaria per la fissazione dello stadio trasformato
- 6) danno permanente al meccanismo di controllo del feedback negativo con conseguente emissione di altri ormoni.

Quest'elenco non è tuttavia esauriente giacché potrebbero essere immaginate altre possibilità. Ma è importante sottolineare che tutti questi possibili meccanismi dipendono dall'attività ormonale della sostanza che si considera.

È mia opinione che tutti i tumori che sono stati osservati in animali di laboratorio e in esseri umani quale risposta a ormoni naturali sono spiegabili in termini di meccanismi di promozione (non di induzione).

Sulla base di queste considerazioni credo che ci siano 4 e solo 4 quesiti importanti cui necessita dare risposta in merito ai residui di ormoni nelle carni di animali trattati:

- 1) la sostanza è mutagenica?
- 2) qual'è il suo livello di « no effect » ormonale?
- 3) i residui nelle carni effettivamente aumentano il livello di attività ormonale degli ormoni già prodotti nell'organismo?
- 4) i residui nelle carni possono alterare la situazione ormonale del consumatore?

Quesito 1: Attività mutagena.

Non credo che ci sia bisogno di risposta per un ormone endogeno mentre il caso va approfondito per prodotti di sintesi, sia per le singole molecole che per i loro possibili metaboliti, specie per quelli che potrebbero costituire i residui. Non vi è carenza di metodi atti a esaminare l'attività mutagena di una sostanza. Questi devono essere usati con intelligenza. Ad esempio non si dovrebbe dimenticare che colture di cellule di mammiferi crescono meglio se ormoni naturali sono aggiunti al terreno di coltura. Per questa ragione io non accetterei che il verificarsi di sintesi non programmate di DNA in risposta a un estrogeno vengano seriamente considerate come evidenza di mutagenicità. Inoltre è già noto che gli ormoni possono attivare virus oncogeni che sovente sono naturalmente presenti nelle cellule in coltura. Pertanto la trasformazione maligna di cellule in coltura non è dimostrazione definitiva di un'attività mutagena.

Quesito 2: Livello di « no effect » ormonale.

Vi sono molti metodi di elevata sensibilità per stabilire questo dato.

Penso tuttavia che sarebbe necessario che le informazioni sui metodi disponibili fossero discusse formalmente in un consesso scientifico. Io credo comunque che laddove l'assunzione quotidiana di una sostanza in termini di attività ormonale dei residui è solo una piccolissima frazione di un « livello senza effetto » ormonale ben precisato, allora non vi è ragione per preoccuparsi di rischio di cancro. Un fattore di sicurezza pari a 100 dovrebbe sicuramente essere idoneo allo scopo.

Quesito 3 e 4.

Sono stati ampiamente discussi da altri relatori con riferimento a specifiche sostanze anabolizzanti. Negli esempi forniti appare chiaro che vi è un enorme margine tra l'attività ormonale residua degli ormoni somministrati e i livelli di ormoni prodotti dall'animale già presenti nelle carni nonché la stessa produzione dell'uomo degli identici ormoni.

Ho avuto modo di esaminare con attenzione i dati sulla carcinogenicità in ratti e topi del Trembolone acetato forniti dal dr. Ross, concludendo che non vi era assolutamente rischio di cancro per l'uomo consumatore.

Il TBA non è mutageno. Non vi è evidenza alcuna che esso, anche a dosi elevatissime, aumenti l'incidenza dei tumori di alcun genere oltre i limiti prevedibili della sua conosciuta attività ormonale.

Ed infine vorrei vedere queste considerazioni in un'altra prospettiva.

È noto che animali esposti a livelli eccessivi sia di estrogeni che di androgeni sono in grado di sviluppare tumori epatici. Un meccanismo che spieghi ciò è un sovraccarico metabolico ma sono possibili anche meccanismi meno specifici. Vediamo ora assieme i notevoli effetti che una restrizione alimentare può avere sui tumori nel topo.

Tab. 4 - Effetto della restrizione alimentare (75% dell'assunzione « ad libitum ») sull'incidenza di tumori nel topo

Regime alimentare	Maschi		Femmine	
	ad libitum	restrizione alimentare	ad libitum	restrizione alimentare
n. capi esaminati	160	160	160	160
	n. di capi che manifestarono tumori nel corso dello studio			
<i>tumori:</i>				
polmone	30	19*	24	8**
fegato	47	12***	7	1*
linfoma	4	1	11	4*
altri	8	4	12	4*
tumori totali				
comunque				
localizzati	71	36***	50	17**
dei quali				
tumori maligni	17	7*	23	7**

significatività statistica: * P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001.

Nei ratti la restrizione alimentare ha effetti pure rilevanti sulla riduzione dei tumori.

Tab. 5 - Effetto della restrizione alimentare (75% dell'assunzione « ad libitum ») sull'incidenza dei tumori ipofisari e mammari nel ratto

Regime alimentare	Maschi		Femmine	
	ad libitum	restrizione alimentare	ad libitum	restrizione alimentare
	n. % dei capi costituenti i gruppi			
ratti con tumori:				
ipofisari	32	0***	66	39**
mammari	0	0	34	6***

significatività statistica: ** P < 0,01; *** P < 0,001.

È mia opinione che questi effetti sull'incidenza dei tumori siano mediati dall'influenza che i differenti regimi alimentari hanno sullo stato ormonale degli animali.

L'obesità è un problema per topi e ratti alimentati « ad libitum » ed i livelli di prolattina serica aumentano di 10 e più volte il normale in ratti femmina alimentati « ad libitum ».

Pertanto con il solo regime alimentare si può notevolmente ridurre l'incidenza di tumori ormono-dipendenti in topi e ratti. Le stesse conclusioni si possono trarre dallo studio sul contenuto in grassi delle diete somministrate a topi.

Tab. 6 - Grasso nella razione e tumori epatici in topine femmina C57BL

% di olio di arachide nella dieta	% di soggetti con tumore epatico	
	benigno	maligno
5%	8	1
10%	43	9

CONCLUSIONI

Decenni di ricerche scientifiche minuziose sono alla base della nostra attuale conoscenza sul modo migliore di alimentare gli animali da reddito e di produrre derrate animali per l'uso umano. I vantaggi offerti dall'utilizzo di anabolizzanti ormonali sono stati da tempo riconosciuti. Sarebbe deprecabile, alla luce delle attuali conoscenze, la proibizione da parte delle autorità competenti dell'impiego per la produzione della carne degli ormoni naturali o di quelli sintetici adeguatamente controllati. Un divieto non avrebbe alcuna giustificazione in termini di rischio di cancro.

IL nuovo **PROGRESSO** **VETERINARIO**

Supplemento al n. 21
del 15 novembre 1982

Rivista quindicinale

Organo dei Sindacati

Veterinari Italiani

Anno 37°

Fondatore:

Prof. DOMENICO GIOVINE

Direttore Responsabile:

Dott. PIER ARRIGO FENOGLIO

Comitato di Redazione:

Dott. FELICE APPIANO

Prof. ANTONIO CORRIAS

Prof. ALDO GARLANDA

Dott. GIUSEPPE GREGORIO

Prof. SILVANO MALETTA

Prof. GIOVANNI MOLINARI

Prof. FRANCO MONTI

Dott. MARZIO PANICHI

Dott. LUIGI PESSIONE

Prof. LUIGI POZZI

Dott. MARIO ROGNA

Prof. CARLO ROSSI

ABBONAMENTO 1982 L. 11.500

Conto Corrente Postale N. 24260101

(IVA assolta ai sensi dell'art. 74 D.P.R.
633/72 e successivo D.M. 28-12-1972.
La ricevuta di versamento in c/c po-
stale è documento valido ai fini fiscali).

Direzione e Amministrazione:

CORSO VITTORIO EMANUELE N. 73

10128 TORINO - TELEFONO 518.352

Sped. abb. Post. - Gruppo II

Pubblicità inferiore al 70%

Autorizzazione Tribunale di Torino

N. 1356 in data 14 gennaio 1960

TIPOGRAFIA EMILIO BONO

VIA SAN PAOLO N. 12 - 10138 TORINO



Associato all'U.S.P.I.
Unione Stampa
Periodica Italiana

NUMERO SPECIALE DEDICATO
AD UNA SINTESI DEI LAVORI
DEL CONVEGNO SU

“ANABOLIZZANTI IN ZOOTECCNIA E SALUTE PUBBLICA”

TENUTOSI A ROMA IL 5 GIUGNO 1981

SOTTO GLI AUSPICI DELLA

“SOCIETÀ ITALIANA DI BUIATRIA”