

# PFAS e correlazione con il metabolismo della vitamina D

VITAMIN D

UpDates

2021;4(4):136-139

<https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-8>

Carlo Foresta, Andrea Di Nisio

Dipartimento di Medicina – DIMED, Università degli Studi di Padova

## Riassunto

Le sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) sono una classe di composti largamente utilizzata nell'industria e nei prodotti di consumo. Sono resistenti alla degradazione e tendono ad accumularsi nell'ambiente e negli esseri viventi con possibili effetti tossici. Questi inquinanti sono un problema di sanità pubblica soprattutto in alcune zone della Regione Veneto, ma sono state recentemente isolate in acque provenienti da altre zone d'Italia. L'acido perfluorooctanoico (PFOA) è la forma predominante nei campioni umani ed è stato dimostrato che induce gravi conseguenze sulla salute, come alterazioni neonatali, neurotossicità e immunotossicità. Studi tossicologici indicano che gli PFAS si accumulano nel tessuto osseo e ne alterano lo sviluppo. Studi epidemiologici hanno riportato una relazione inversa tra i livelli ematici di PFAS e la salute delle ossa, soprattutto in termini di densità minerale ossea (DMO). Osteopenia e osteoporosi sono state evidenziate in più coorti: dalle donne in post-menopausa fino ai giovani uomini. Essendo già dimostrata l'interazione tra questa classe di composti e alcuni recettori ormonali nucleari (come il recettore degli ormoni tiroidei e il recettore androgenico), è stata ipotizzata un'interazione anche con il recettore della vitamina D, il quale è fondamentale per una corretta regolazione del metabolismo fosfocalcico, il principale determinante della densità ossea. In questo studio vengono sintetizzate le evidenze sperimentali e cliniche a supporto dell'interferenza del PFOA sulla via di segnalazione della vitamina D.

## INTRODUZIONE

Le sostanze perfluoroalchiliche sono molecole in grado di interferire con il sistema endocrino, ovvero appartengono alla categoria degli EDs (*endocrine disruptors*). Si classifica come interferente endocrino qualunque entità chimica o miscela di composti che sia in grado di interferire con un qualsiasi aspetto dell'azione ormonale e che sia quindi responsabile di variazioni dell'omeostasi<sup>1</sup>. Gli EDs esercitano la loro tossicità promuovendo la crescita e lo sviluppo tissutale. È ben conosciuto il meccanismo di interazione col sistema riproduttivo attraverso il legame di queste sostanze con il recettore androgenico (AR) ed estrogenico (ER). A seguito del legame tra l'interferente endocrino e il recettore si avrà come risposta un'azione di agonismo o antagonismo recettoriale, che si manifesta con aumento o diminuzione della risposta cellulare allo stimolo ormonale fisiologico<sup>2</sup>.

## LE SOSTANZE PERFLUOROALCHILICHE

Le sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) sono una classe molto ampia di molecole organiche che appartengono alla categoria dei composti polifluorinati. Sono molecole prodotte artificialmente e non presenti in natura. Nella struttura dei PFAS è presente uno scheletro idrocarburico nel quale tutti gli atomi di idrogeno sono sostituiti con atomi di fluoro. La presenza del fluoro permette loro di acquisire delle caratteristiche fisico-chimiche particolari, prima fra tutte l'anfipilicità: presentano un lato apolare e uno polare, essendo contemporaneamente idrocarburi e acidi forti. Il lato polare contiene il gruppo funzionale che può essere un carbossile, un gruppo solforico, un gruppo alcoolico o svariati altri. Il gruppo funzionale polare e la lunghezza della catena fluorocarburica definiscono il singolo PFAS. Ad esempio, i due composti maggiormente studiati, perché più frequenti nelle aree inquinate, sono: l'acido perfluorooctanoico

### Corrispondenza

Andrea Di Nisio

E-mail: [andrea.dinisio@unipd.it](mailto:andrea.dinisio@unipd.it)

### Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

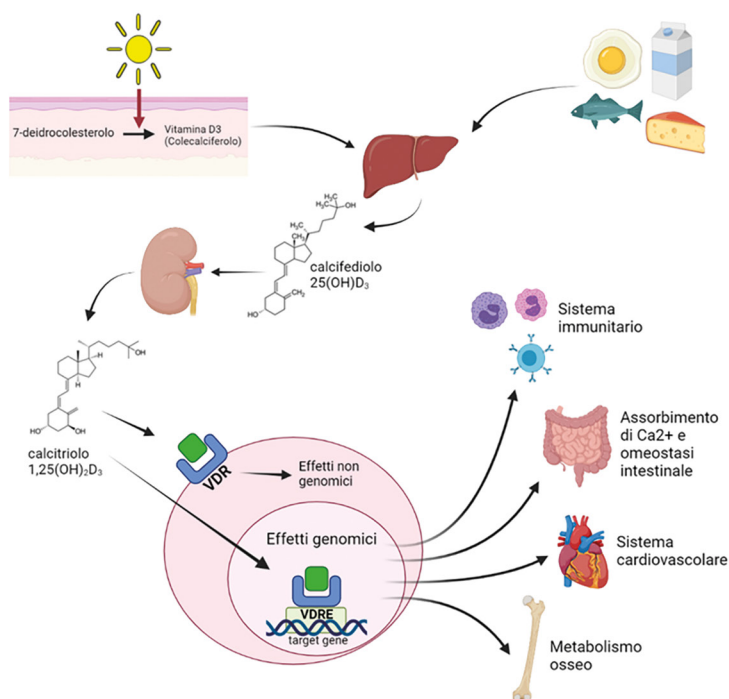
**How to cite this article:** Foresta C, Di Nisio A. PFAS e correlazione con il metabolismo della vitamina D. *Vitamin D – Updates* 2021;4(4):136-139. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2021-8>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>



**FIGURA 1.**

Metabolismo della vitamina D: la vitamina D viene prodotta per via endogena dalla cute in seguito a esposizione solare o per via esogena tramite ingestione con la dieta. Il precursore della vitamina D (colecalciferolo) viene quindi convertito in 25-idrossi-vitamina D (25(OH)D, calcifediolo) dall'enzima 25-idrossilasi a livello epatico. A sua volta, la 25(OH)D viene idrossilata a livello renale in posizione 1- $\alpha$  nel suo metabolita biologicamente attivo, 1,25-idrossi-vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D, calcitriolo) esplica le sue funzioni biologiche su diversi organi agendo sul proprio recettore nucleare, che in seguito a legame con l'agonista migra nel nucleo e si lega a specifiche sequenze di riconoscimento (VDRE) a livello dei promotori dei geni bersaglio.

(PFOA) e l'acido perfluorottansolfonico (PFOS). Le principali fonti di esposizione possono essere l'ingestione di acqua potabile contaminata o di cibi con alti livelli di questi composti (ad esempio, pesce e frutti di mare). Svariati composti perfluoroalchilici sono stati ritrovati nei fluidi corporei: siero, liquido seminale, latte materno e persino nel cordone ombelicale, suggerendo che l'esposizione a tali composti duri tutta la vita fin dal suo principio. PFOA e PFOS inducono gravi conseguenze sulla salute umana come mortalità neonatale, neurotossicità e immunotossicità. Da dati sulla sorveglianza sanitaria negli Stati Uniti è emerso che i PFAS sono rintracciabili nel siero del 95% della popolazione<sup>3</sup>.

Nell'uomo, i livelli sierici di PFAS variano a seconda del livello di esposizione. Nella popolazione generale non esposta si ritrovano concentrazioni medie di 5,5 ng/mL per lo PFOA e 2,1 ng/mL per lo PFOS<sup>4</sup>. Nella popolazione residente nelle aree inquinate del-

la regione Veneto le concentrazioni di PFOA sono comprese tra i 54 e i 540 ng/mL<sup>5</sup>.

### TOSSICITÀ SUL SISTEMA SCHELETRICO

Da circa un decennio è noto che il rischio di osteoporosi e fratture patologiche si associa a esposizione ad alcuni inquinanti ambientali (piombo, cadmio e mercurio). Tra gli inquinanti che interagiscono con il metabolismo osseo troviamo anche i PFAS. Pochi studi sono a oggi disponibili riguardo l'interazione di queste sostanze con il metabolismo osseo. Nei roditori sono stati riportate malformazioni ossee fetali con l'esposizione prenatale allo PFOS e, sempre nei topi, l'esposizione ambientale allo PFOS ne determina un rapido accumulo nel tessuto osseo. Nell'uomo è stata dimostrata la presenza di composti perfluoroalchilici (in prevalenza PFOS) a livello osseo mediante analisi di reperti scheletrici provenienti da autopsie di soggetti esposti alla contaminazione<sup>6</sup>.

Le analisi più recenti riguardano quelle ef-

fettuate dai due studi sulla salute della popolazione americana, in cui viene messa in evidenza la correlazione tra gli elevati livelli sierici di PFAS delle zone contaminate e la ridotta densità mineraria ossea, che variava in accordo al tipo di sostanza perfluoroalchilica considerata. Considerando più nello specifico i singoli PFAS, si nota una prevalenza più elevata di osteoporosi e una più bassa densità ossea a livello della tibia e del femore e un'alta prevalenza di osteoporosi tra le donne associata a PFOA, PFNA, e PFHxS. Più recentemente questi risultati sono stati confermati in altri studi sempre su soggetti adolescenti o giovani adulti<sup>7,8</sup>.

Questi ultimi dati sono stati confermati in una coorte di giovani uomini (tra i 18 e 21 anni) provenienti dalle aree inquinate della Regione Veneto. Nei soggetti esposti si dimostra l'associazione tra l'esposizione a PFAS e il rischio di frattura<sup>9</sup>.

### METABOLISMO DELLA VITAMINA D

La maggior parte della vitamina D<sub>3</sub> è prodotta nella cute a partire dalla provitamina 7-deidrocolesterolo attraverso una reazione fotochimica che richiede l'intervento della componente UV della radiazione solare. Una volta sintetizzata nella cute, o assorbita dall'intestino, la vitamina D si trova in circolo legata alla sua proteina legante sierica (*D binding protein*, DBP), un' $\alpha$ -globulina sintetizzata dal fegato. Per essere biologicamente attiva la vitamina D<sub>3</sub> necessita di una doppia idrossilazione (Fig. 1). La prima idrossilazione, in posizione 25, è svolta da enzimi mitocondriali e microsomiali che appartengono alla super famiglia del citocromo P450. La seconda idrossilazione è svolta nel rene da un enzima presente nel tubulo contorto prossimale, l'1 $\alpha$ -idrossilasi, anch'essa appartenente alla famiglia del citocromo P450 (CYP27B1). Questa idrossilasi, a differenza della precedente, è sottoposta a stretta regolazione: il paratormone e l'ipofosforemia l'attivano; il calcio, il fosfato, l'FGF-23 e il calcitriolo (meccanismo di feedback negativo) la inibiscono. Si ottiene così l'1,25-diidrossi-colecalciferolo, o calcitriolo, il vero ormone derivato dalla vitamina D.

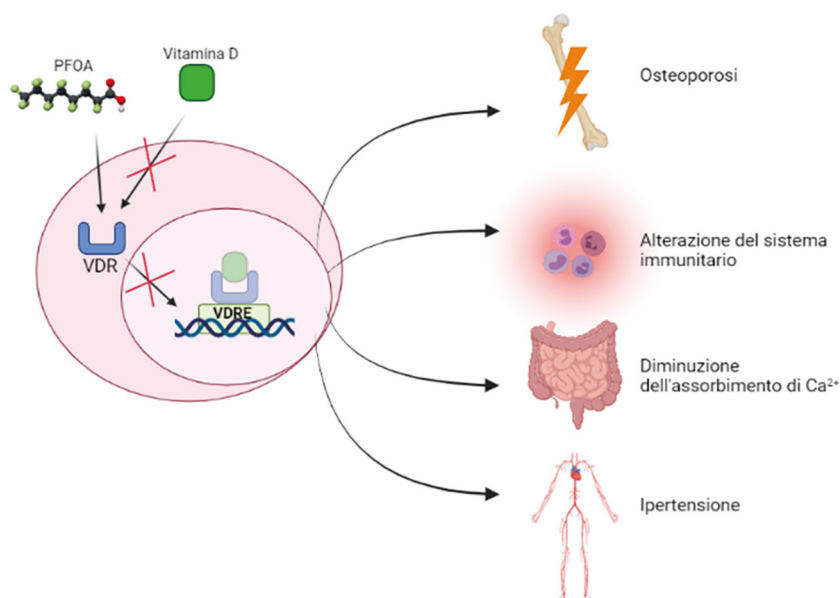
Il recettore della vitamina D (VDR) è espresso in numerosi tipi cellulari e tessuti. Il calcitriolo, la forma attiva della vitamina D, regola direttamente o indirettamente più di 200 geni coinvolti nella proliferazione cellulare, differenziazione, apoptosi e neoangiogenesi. È conveniente suddividere gli effetti biologici della vitamina D in scheletrici, ovvero

che riguardano il metabolismo fosfo-calcio, ed extra-scheletrici <sup>10</sup> (Fig. 1).

### INTERFERENZA DEI PFAS SUL METABOLISMO DELLA VITAMINA D

Sebbene il numero di studi epidemiologici a conferma di un effetto negativo di queste sostanze sul metabolismo scheletrico sia sempre maggiore, non sono ancora del tutto dimostrati i meccanismi che possono indurre questa associazione. Un ormone fondamentale nello sviluppo scheletrico è la vitamina D, ormone steroideo che agisce stimolando il riassorbimento intestinale di calcio a favore di un'azione anabolica sull'osso. Diversi fattori esogeni sono noti influenzare i livelli di vitamina D circolanti, quali l'obesità, la dieta e l'inquinamento. L'omeostasi della vitamina D infatti può essere influenzata anche dagli interferenti endocrini poiché il metabolita biologicamente attivo, la 1,25-idrossivitamina D, è molto simile in struttura ai classici ormoni steroidei e il suo recettore nucleare è anch'esso paragonabile ai recettori degli ormoni tiroidei o steroidei. In due studi epidemiologici è stata, ad esempio, riportata un'associazione inversa tra bisfenolo A e ftalati rispetto ai livelli di vitamina D <sup>11</sup>. Data la similarità tra ormoni steroidei, e in particolare il testosterone, e la vitamina D, e tra i rispettivi recettori steroidei, in particolare il recettore per l'androgene, e il recettore per la vitamina D, si può ipotizzare che la già riportata interferenza dei PFAS sulla funzionalità degli ormoni steroidei possa essere estesa anche al metabolismo della vitamina D. Questo meccanismo potrebbe dimostrare le precedentemente riportate associazioni tra esposizione ai PFAS e alterato sviluppo scheletrico e osteoporosi. Sulla base di queste evidenze, è stato ipotizzato un ruolo dei PFAS nell'alterare il metabolismo della vitamina D. Questo meccanismo potrebbe rappresentare una delle possibili modalità di alterazione scheletrica indotta da queste sostanze. L'omeostasi della vitamina D potrebbe essere influenzata dagli interferenti endocrini, poiché questo ormone ha origine steroidea ed è già stata dimostrata interferenza endocrina dei PFAS nei confronti dei recettori steroidei, come ad esempio il recettore androgenico <sup>12</sup>.

Un recentissimo studio del gruppo del prof. Foresta <sup>13</sup> ha dimostrato che i PFAS interferiscono con il recettore della vitamina D, inducendo una ridotta risposta delle cellule scheletriche alla vitamina D stessa, che si manifesta con una minor mineraliz-



**FIGURA 2.**

Meccanismo di interferenza endocrina dei PFAS sulla vitamina D: i PFAS inibiscono il legame della vitamina D al suo recettore (VDR), impedendogli di legarsi ai promotori dei geni bersaglio. Questa interferenza comporta uno stato di ipovitaminosi D funzionale in cui, anche a fronte di normali livelli di vitamina D, questa non è in grado di svolgere la sua funzione biologica nelle cellule bersaglio. Questo meccanismo può spiegare le diverse manifestazioni cliniche osservate in popolazioni esposte a inquinamento da PFAS e connesse all'attività della vitamina D stessa, come osteoporosi, ridotta risposta immunitaria, ridotto assorbimento del calcio e problemi cardiovascolari.

zazione ossea (Fig. 2). In primo luogo, il PFOA compete con il calcitriolo nello stesso sito di legame del recettore della vitamina D (VDR), portando a un'alterazione della flessibilità strutturale del recettore. In secondo luogo, questa interferenza porta a una risposta alterata dei geni sensibili alla vitamina D in due popolazioni cellulari bersaglio di questo ormone, osteoblasti e cellule epiteliali del tratto coloretale. In terzo luogo, la mineralizzazione negli osteoblasti umani si riduce, in caso di coincubazione, con PFOA e calcitriolo. Infine, in una coorte di giovani uomini sani, la vitamina D non era diminuita nel gruppo esposto, ma i livelli di PTH erano più alti in associazione con l'esposizione a PFAS, suggerendo un meccanismo compensativo in risposta all'ipovitaminosi funzionale D. Complessivamente, questa evidenza trova un importante coinvolgimento fisiopatologico nella carenza di vitamina D associata all'esposizione ambientale a sostanze chimiche che alterano il sistema endocrino, e potrebbe spiegare le osservazioni epidemiologiche della ridotta massa ossea in questo contesto. Questi risultati, oltre a chiarire i meccanismi attraverso i quali i PFAS inter-

feriscono con l'attività di questo importante ormone, suggeriscono un possibile ruolo per questi inquinanti nella patogenesi dell'osteoporosi, la principale patologia correlata ai ridotti livelli di vitamina D.

### CONCLUSIONI

Le evidenze epidemiologiche e sperimentali dimostrano che i PFAS alterano l'omeostasi della vitamina D e rappresentano quindi un fattore di rischio per il tessuto osseo in tutte le fasce di età, dall'età evolutiva (fase di crescita) alla post-menopausa, fase ad alto rischio per l'osteoporosi. Il monitoraggio dello status della vitamina D e della salute del sistema scheletrico è altamente raccomandato nelle popolazioni esposte. Nel contempo, la carenza subclinica di vitamina D (un problema diffuso nelle società occidentali) rappresenta un fattore di suscettibilità agli effetti dell'esposizione a PFAS. Pertanto, è particolarmente importante sviluppare campagne di sensibilizzazione e di prevenzione non farmacologica nelle popolazioni esposte, basate sulla promozione dell'attività fisica, della corretta esposizione alla luce solare e l'alimentazione.

**Bibliografia**

- <sup>1</sup> Di Nisio A, Foresta C. Water and soil pollution as determinant of water and food quality/contamination and its impact on male fertility 11 Medical and Health Sciences 1114 Paediatrics and Reproductive Medicine. *Reprod Biol Endocrinol* 2019;17:4. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0449-4>
- <sup>2</sup> Sifakis S, Androusoopoulos VP, Tsatsakis AM, et al. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environ Toxicol Pharmacol* 2017;51:56-70. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.02.024>
- <sup>3</sup> Khalil N, Chen A, Lee M, et al. Association of perfluoroalkyl substances, bone mineral density, and osteoporosis in the U.S. population in NHANES 2009-2010. *Environ Health Perspect* 2016;124:81-87. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307909>
- <sup>4</sup> Calafat AM, Wong LY, Kuklenyik Z, et al. Polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. population: Data from the national health and nutrition examination survey (NHANES) 2003-2004 and comparisons with NHANES 1999-2000. *Environ Health Perspect* 2007;115:1596-1602. <https://doi.org/10.1289/ehp.10598>
- <sup>5</sup> Ingelido AM, Abballe A, Gemma S, et al. Biomonitoring of perfluorinated compounds in adults exposed to contaminated drinking water in the Veneto Region, Italy. *Environ Int* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.026>
- <sup>6</sup> Pérez F, Nadal M, Navarro-Ortega A, et al. Accumulation of perfluoroalkyl substances in human tissues. *Environ Int* 2013;59:354-362. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.06.004>
- <sup>7</sup> Hu Y, Liu G, Rood J, et al. Perfluoroalkyl substances and changes in bone mineral density: a prospective analysis in the POUNDS-LOST study. *Environ Res* 2019;179:108775. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108775>
- <sup>8</sup> Cluett R, Seshasayee SM, Rokoff LB, et al. Per- and polyfluoroalkyl substance plasma concentrations and bone mineral density in midchildhood: a cross-sectional study (Project Viva, United States). *Environ Health Perspect* 2019;127:87006. <https://doi.org/10.1289/EHP4918>
- <sup>9</sup> Di Nisio A, De Rocco Ponce M, Giadone A, et al. Perfluoroalkyl substances and bone health in young men: a pilot study. *Endocrine* 2020;67. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02096-4>
- <sup>10</sup> Wacker M, Holiack MF. Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-148. <https://doi.org/10.3390/nu5010111>
- <sup>11</sup> Johns LE, Ferguson KK, Meeker JD. Relationships between urinary phthalate metabolite and bisphenol a concentrations and vitamin d levels in U.S. Adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2005-2010. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4062-4069. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2134>
- <sup>12</sup> Di Nisio A, Sabovic I, Valente U, et al. Endocrine disruption of androgenic activity by perfluoroalkyl substances: clinical and experimental evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1259-1271. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01855>
- <sup>13</sup> Di Nisio A, Rocca MS, De Toni L, et al. Endocrine disruption of vitamin D activity by perfluoro-octanoic acid (PFOA). *Sci Rep* 2020;10:16789. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74026-8>