

VLS-TOX

PROFILO CHIMICO TOSSICO NON METALLICO

Il test del profilo tossico non metallico fornisce informazioni sull'esposizione alle tossine presenti nell'aria, nell'acqua e negli alimenti. Le sostanze chimiche tossiche non metalliche sono invisibili e possono essere trovate all'interno di farmaci, pesticidi, alimenti confezionati, prodotti per la casa e nell'inquinamento ambientale. La presenza sempre più massiccia in questi prodotti è annoverata tra le principali cause di malattie croniche come il cancro, la sensibilità chimica multipla, i disturbi dello spettro autistico, i disturbi autoimmuni, la sindrome da stanchezza cronica, le malattie cardiache, ecc. Il Profilo Chimico Tossico Non Metallico fornisce la quantificazione di dodici metaboliti derivanti dall'esposizione a benzene, stirene, piretrine, xilene. Il test viene effettuato su un singolo campione di urina analizzato utilizzando la raffinata metodologia UHPLC-MS/MS. Il test è consigliato ai soggetti che per motivi di lavoro e/o nella vita quotidiana sono a contatto con questi inquinanti ambientali, anticipando trattamenti di disintossicazione e prevenendo lo sviluppo di malattie croniche.

SOSTANZE TOSSICHE INDUSTRIALI

- ✓ **Acido 2-metilipppurico (2MHA) - XILENE**
- ✓ **Acido 3-metilipppurico (3MHA) - XILENE**
- ✓ **Acido 4-metilipppurico (4MHA) - XILENE**

Lo **xilene** è un idrocarburo aromatico prodotto dal petrolio, utilizzato come solvente nella stampa e nelle vernici, è presente in prodotti come coloranti, lacche, pennarelli indelebili, pesticidi, benzina, prodotti per la pulizia, profumi e repellenti. Viene utilizzato anche nei laboratori di analisi che elaborano campioni istologici. Una delle vie di trasmissione più comuni per l'uomo è l'ingestione dovuta alla contaminazione delle acque sotterranee per il lavaggio dei serbatoi di petrolio. Può anche essere introdotto per inalazione causando depressione del sistema nervoso centrale con sintomi come mal di testa, vomito e vertigini. Il meccanismo di disintossicazione dallo xilene avviene per ossidazione epatica che lo converte in acido metilipppurico, un marker di esposizione allo xilene. Fortunatamente, l'eliminazione è abbastanza rapida, motivo per cui gli effetti collaterali sono transitori. Studi sui ratti hanno dimostrato che l'esposizione allo stirene induce una diminuzione della capacità locomotoria, dell'apprendimento e della perdita di memoria. Questi cambiamenti comportamentali sono stati associati a una diminuzione delle beta-endorfine. Il trattamento prevede la rimozione delle fonti di xilene e a seguire un protocollo di disintossicazione (ad esempio il protocollo Hubbard).

- ✓ **Acido 2-idrossiisobutirrico (2HIB) - MTBE/ETBE**

L'**etere metil-t-butilico** e l'**etere etil-t-butilico** sono composti organici utilizzati come additivi nella benzina verde per aumentarne il numero di ottano. Grazie alla sua elevata solubilità, può penetrare facilmente nelle falde acquifere dove rimane a lungo se non si interviene con un adeguato processo di rimozione. La sua permanenza nell'ecosistema e l'uso potabile o irriguo di acqua contaminata ne causa l'entrata nella catena alimentare. Altre fonti di esposizione si verificano per inalazione di benzina, assorbimento attraverso la pelle o i suoi vapori attraverso i gas di scarico delle auto. MTBE ed ETBE vengono metabolizzati ed eliminati come metaboliti urinari tra le 10 e le 28 ore o espirati immutati. Se l'esposizione è prolungata nel tempo, può causare tossicità per il fegato, i reni e il sistema nervoso negli animali, con modificazioni genetiche. In caso di accertata esposizione, ridurre il tempo di permanenza nel corpo sottoponendosi a una sauna e procedere

con un adeguato protocollo di disintossicazione (esempio Hubbard). L'acido 2-idrossiisobutirrico è anche un prodotto endogeno della degradazione degli amminoacidi a catena ramificata e della chetogenesi.

✓ **Acido fenilgliossilico (PGO) - STIRENE-ETILBENZENE**

Lo stirene è un idrocarburo aromatico utilizzato in numerosi processi di sintesi chimica e come solvente. Ampiamente utilizzato nella produzione di plastica (anche per alimenti), nei materiali da edilizia e nei fumi esausti delle auto, l'intossicazione da stirene può provocare effetti irritativi sulla cute e mucose e, ad alte concentrazioni, può essere tossica sul Sistema Nervoso Centrale provocando problemi di concentrazione, stanchezza muscolare, fatica, nausea. Dal 2011 lo stirene è stato riconosciuto ufficialmente come cancerogeno. La concentrazione urinaria dell'acido fenilgliossilico è ben correlata con l'esposizione a stirene. Questo acido ha una emivita biologica maggiore rispetto all'acido mandelico (altro metabolita dello stirene), permettendo un monitoraggio più accurato dell'esposizione a stirene. In caso di risultato positivo all'esposizione di PGO eliminare immediatamente plastica e contenitori di polistirolo per cucinare, mangiare e bere preferendo quelli in vetro, carta o acciaio inossidabile. Accelerare l'eliminazione attraverso trattamenti detossificanti (sauna) e supplementazioni di glutathione ridotto.

✓ **N-acetil fenilcisteina (NAP) - BENZENE**

Il benzene è un solvente molto diffuso nell'ambiente, presente nel fumo di sigaretta e nella benzina, è anche un sottoprodotto di tutti i tipi di combustione, anche di numerosi processi industriali. Il suo metabolita l'n-acetilfenilcisteina (NAP) si riscontra in urine di soggetti che hanno subito esposizione a questo solvente. Il benzene fuoriesce anche da materiali sintetici (moquette, tende e mobili), colle e detergenti. Il benzene provoca anomalie ematologiche oltre ad essere mutageno e cancerogeno. Un'elevata esposizione al benzene può causare nausea, vomito, vertigini, scarsa coordinazione, depressione del sistema nervoso centrale e persino la morte. La N-acetil fenil cisteina (NAP) è anche un sottoprodotto metabolico del sorbato di potassio o dell'acido sorbico, un conservante alimentare comune e sicuro. In caso di risultato positivo all'esposizione a benzene, eliminare quanto possibile tutte le fonti di esposizione. Accelerare l'eliminazione attraverso trattamenti detossificanti (sauna) e supplementazioni di glutathione ridotto o NAC.

✓ **Difenilfosfato (DPP) - ORGANOFOSFATO**

Il difenil fosfato è un metabolita del trifenilfosfato, un ritardante di fiamma organofosfato (TPHP) che viene utilizzato nelle materie plastiche, nelle apparecchiature elettroniche, negli smalti per unghie e nelle resine. L'esposizione può derivare da tubazioni in PVC, gomma, poliuretano, tessuti, pigmenti e vernici. Il TPHP può causare disturbi endocrini e problemi riproduttivi e di sviluppo. Il difenil fosfato viene eliminato dal corpo dagli enzimi glucuronosiltransferasi.

✓ **N-acetil (propil) cisteina (NAPR) - 1-BROMOPROPANO**

L'1-bromopropano è un solvente organico utilizzato per la pulizia dei metalli, l'incollaggio della schiuma e il lavaggio a secco. L'N-acetil (propil)cisteina (NAPR) è il suo metabolita. Gli studi hanno dimostrato che l'1-bromopropano è una neurotossina oltre che una tossina riproduttiva, può causare deficit sensoriali e motori. L'esposizione cronica può portare a una diminuzione della funzione cognitiva e alla compromissione del sistema nervoso centrale mentre l'esposizione acuta può portare a mal di testa. Gli individui che hanno alti livelli di 1-bromopropano dovrebbero esaminare il loro ambiente per determinare la loro via di esposizione. L'eliminazione dell'1-bromopropano può essere accelerata dall'integrazione di glutathione (ridotto) per via orale, endovenosa, transdermica o del suo precursore N-acetil cisteina (NAC).

METABOLITI INSETTICIDI ORGANOFOSFATI

- ✓ **Dimetil idrogenofosfato (DMP) - ORGANOFOSFATO**
- ✓ **Dietilidrogenofosfato (DEP) -ORGANOFOSFATO**

L'organofosfato è un pesticida e il DMP e DEP sono i suoi principali metaboliti. Gli organofosfati sono tra i gruppi di sostanze più tossiche e maggiormente utilizzate al mondo. La loro azione avviene mediante l'inibizione dell'enzima acetil-colinesterasi e di altri enzimi in cui la serina fa parte del sito attivo, come la dipeptidil peptidasi IV. Quando la degradazione dell'acetilcolina è inibita, la sovrastimolazione può portare a una trasmissione nervosa costante o a una sovrastimolazione di neuroni o muscoli, con conseguente salivazione eccessiva, comportamento anomalo, diarrea, incontinenza urinaria, vomito, tremori, paralisi muscolare e persino morte. Elevati livelli di esposizione sono stati associati a deficit di attenzione, compromissione della memoria e disturbi pervasivi dello sviluppo in bambini che ne vengono a contatto loro o le loro madri in fase di gestazione. Se i livelli sono elevati, la tossicità può essere misurata dalla diminuzione dell'attività della colinesterasi o della pseudocolinesterasi nel plasma. La tossicità acuta viene trattata con atropina e/o pralidossima. Il DMP è un metabolita importante dei seguenti pesticidi: metil azinfos, metil clorpirifos, diclorvos, dicrotofos, dimetoato, fenitrothion, fenthion, metil isazaphos, malathion, metidathion, metil parathion, naled, metil oxydemeton, phosmet e metil pirimiphos. L'esposizione agli organofosfati può essere ridotta mangiando cibi biologici, evitando l'uso di pesticidi in casa o in giardino, evitando la residenza vicino ad aree agricole o campi da golf e rimanendo in casa se vengono spruzzati insetticidi. Shampoo per pidocchi, collari antipulci per animali domestici e spray antipulci sono anche le principali fonti di organofosfati. Rimuovere le fonti di esposizione se possibile. L'eliminazione degli organofosfati può essere accelerata dalla sauna.

ERBICIDA

- ✓ **Acido 2,4-diclorofenossiacetico (2,4-D) - ERBICIDA**

L'acido 2,4-diclorofenossiacetico (2,4-D) può derivare dall'esposizione a questo erbicida molto comune, destinato a uccidere la vegetazione indesiderata come le erbacce a foglia larga e le piante legnose. L'acido 2,4-D faceva parte di una miscela chimica chiamata Agent Orange, utilizzata dagli Stati Uniti durante la guerra del Vietnam per aumentare la visibilità degli aerei da guerra distruggendo il sottobosco e le colture. Le persone possono essere esposte agli erbicidi respirandoli o per contatto con la pelle dal loro uso residenziale o vivendo vicino ai siti di applicazione e/o mangiando cibo contaminato e bevendo acqua contaminata. L'acido 2,4-D ha un'emivita di circa 12-36 h. L'esposizione attraverso il contatto o l'ingestione è associata a neurite, debolezza, nausea, dolore addominale, mal di testa, vertigini, neuropatia periferica, stupore, convulsioni, danni cerebrali e riflessi compromessi. L'acido 2,4-D è un noto interferente endocrino e può bloccare la distribuzione degli ormoni e causare la rottura delle ghiandole. È inoltre collegato a danni al sistema immunitario, difetti alla nascita e problemi riproduttivi probabilmente a causa della sua frequente contaminazione con diossine. Ridurre l'esposizione mangiando cibi biologici ed evitando l'uso di pesticidi in casa o in giardino. L'eliminazione del 2,4-D può anche essere accelerata dal trattamento della sauna e da protocolli di disintossicazione con integrazione di niacina, terapia con vitamina B12 e l'integrazione di glutatone (ridotto).

✓ Acido 3-fenossibenzoico (3PBA) - PIRETROIDI

L'acido 3-fenossibenzoico (3PBA) è il risultato dell'esposizione a insetticidi piretroidi (piretrine). Le piretrine sono il nome collettivo di un gruppo di composti pesticidi derivati dai fiori di piretro del genere *Chrysanthemum* che comprende permetrina, cipermetrina, deltametrina, cialotrina, fenpropatrina e trialometrina. I piretroidi sono analoghi sintetici delle piretrine. I piretroidi possono influenzare lo sviluppo neurologico, interrompere gli ormoni, indurre il cancro e sopprimere il sistema immunitario. I piretroidi sono veleni assonici che agiscono mantenendo aperti i canali del sodio nelle membrane neuronali. L'inalazione di alti livelli di piretrine o piretroidi può provocare respiro asmatico, starnuti, naso chiuso, mal di testa, nausea, incoordinazione, tremori, convulsioni, arrossamento e gonfiore del viso e sensazione di bruciore e prurito. La maggior parte delle formulazioni di piretrine e piretroidi contengono anche piperonil butossido, che inibisce il citocromo P-450, aumentando l'efficacia insetticida rallentando la degradazione metabolica delle piretrine e dei piretroidi. Pertanto, la tossicità di tali prodotti può essere potenziata dall'esposizione simultanea al piperonil butossido. L'esposizione degli animali a queste sostanze chimiche causa comportamenti anomali e sintomi neurologici. L'esposizione durante la gravidanza raddoppia la probabilità di autismo. Rimuovere tutte le fonti di esposizione. L'eliminazione può anche essere accelerata dal trattamento della sauna e da protocolli di disintossicazione con integrazione di niacina, terapia con vitamina B12 e l'integrazione di glutatone (ridotto).

REFERENZE:

- Comitato del Consiglio Nazionale delle Ricerche (USA) sui livelli delle linee guida per l'esposizione acuta, Livelli delle linee guida per l'esposizione acuta agli xileni, National Academies Press (Stati Uniti), 2010.
- Kandiyala R, Raghavendra SC, Rajasekharan ST. Xylene: una panoramica dei suoi rischi per la salute e delle misure preventive. *J Oral Maxillofac Pathol* 2010; 14:1-5
- Ziegler-Skylakakis K, Fabri J, Graeser U, e Simo, T.A. (2023). Xileni. Nell'Enciclopedia di chimica industriale di Ullmann.
- Inoue O, Seiji K, Kawai T, et al. Escrezione di acidi metilippurici nelle urine di lavoratori esposti a una miscela di xilene: confronto tra tre isomeri di xilene e toluene. *Int. Arch occup Environ Health* 64, 533-539 (1993).
- Klaus Weissermel, Hans-Jürgen Arpe, Charlet R. Lindley, *Chimica organica industriale*, 4a ed., Wiley-VCH, 2003, ISBN 3-527-30578-5.
- Bogen KT, JM Heilman. Rivalutazione della potenza del cancro MTBE considerando le modalità d'azione per MTBE e i suoi metaboliti. *Crit Rev Toxicol*. 2015; 45 Suppl 1, 1-56.
- Kenneth T. Bogen e Jacqueline M. Heilman (2015) Rivalutazione della potenza del cancro MTBE considerando le modalità d'azione per MTBE e i suoi metaboliti, *Critical Reviews in Toxicology*, 45: sup1, 1-56
- Rahimian F, Soleimani E. Una rassegna dei metodi di estrazione e delle tecniche analitiche per lo stirene e i suoi metaboliti in matrici biologiche. *Biomed Chromatogr*. Ottobre 2022; 36(10): E5440. DOI: 10.1002/BMC.5440. Epub 18 luglio 2022.
- Capella KM, Roland K, Geldner N, Rey deCastro B, De Jesús VR, van Bommel D, Blount BC. Esposizione all'etilbenzene e allo stirene negli Stati Uniti a base di acido mandelico urinario e acido fenilglicossilico: NHANES 2005-2006 e 2011-2012. *Ambiente Res*. 2019 Apr; 171:101-110. Epub 10 gennaio 2019.
- Choi AR, Im SG, Lee MY, Lee SH. Valutazione dell'idoneità a stabilire indici di esposizione biologica dello stirene. *Lavoro sanitario saf*. 2019 mar; 10(1):103-108. Epub 25 luglio 2018.
- Medeiros AM, MG Bird, Witz G. Potenziali biomarcatori dell'esposizione al benzene. *J Toxicol Environ Health*. 29 agosto 1997; 51(6):519-39. DOI: 10.1080/00984109708984042. PMID: 9242226.
- Carrieri M, Tranfo G, Pigini D, Paci E, Salamon F, Scapellato ML, Fracasso ME, Manno M, Bartolucci GB. Correlazione tra monitoraggio ambientale e biologico dell'esposizione al benzene negli operatori dell'industria petrolchimica. *Toxicol Lett*. 15 gennaio 2010; 192(1):17-21. DOI: 10.1016/j.Toxlet.2009.07.015. Epub 21 luglio 2009. PMID: 19628029.
- Funk SP, Duffin L, Lui Y, McMullen C, Sun C, Utting N, Martin JW, Goss GG, Alessi DS. Valutazione degli impatti del difenilfosfato sulle acque sotterranee e in prossimità della superficie: assorbimento e tossicità. *J Contam Hydrol*. 2019 febbraio; 221:50-57. DOI: 10.1016/j.jconhyd.2019.01.002. Epub 7 gennaio 2019. PMID: 30642690.
- Cooper EM, Covaci A, van Nuijs AL, Webster TF, Stapleton HM. Analisi dei metaboliti ignifughi bis(1,3-dicloro-2-propil) fosfato (BDCPP) e difenilfosfato (DPP) nelle urine mediante cromatografia liquida-spettrometria di massa tandem. *Chimica anale bioanale* 2011 ottobre; 401(7):2123-32. DOI: 10.1007/S00216-011-5294-7. Epub 11 agosto 2011. PMID: 21830137; PMCID: PMC3718013.
- Wang D, Zhu W, Chen L, Yan J, Teng M, Zhou Z. L'esposizione neonatale al trifenilfosfato e al suo metabolita difenilfosfato induce interruzioni metaboliche dipendenti dal sesso e dalla dose nei topi adulti. *Ambiente inquinato*. 2018 giu; 237:10-17. doi: 10.1016/J.ENVPOL.2018.01.047. Epub 20 febbraio 2018. PMID: 29466770.
- Hanley KW, Petersen MR, Cheever KL, Luo L. Bromuro e N-acetil-S-(n-propil)-L-cisteina nelle urine di lavoratori esposti a solventi a base di 1-bromopropano provenienti da sgrassaggio a vapore o produzione di adesivi. *Int Arch occupa la salute dell'ambiente*. 2010 giu; 83(5):571-84. DOI: 10.1007/S00420-010-0524-4. Epub 14 marzo 2010. PMID: 20229238.
- Valentine H, Amarnath K, Amarnath V, Li W, Ding X, Valentine WM, Ichihara Globin s-propyl cysteine e N-acetil-S-propilcisteina urinaria come biomarcatori interni dell'esposizione all'1-bromopropano. *Toxicol Sci*. 2007 Agosto; 98(2):427-35. DOI: 10.1093/toxsci/kfm126. Epub 2007 21 maggio. PMID: 17517825.
- Cheever KL, Marlow KL, B'hymer C, Hanley KW, Lynch DW. Sviluppo di una procedura HPLC-MS per la quantificazione di N-acetil-S-(n-propil)-L-cisteina, il principale metabolita urinario dell'1-bromopropano nelle urine umane. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009 Mar 15; 877(8-9):827-32. DOI: 10.1016/j.jchromb.2009.02.010. Epub 11 febbraio 2009. PMID: 19237326.
- Suratman S, Edwards JW, Babina K. Esposizione ai pesticidi organofosfati tra i lavoratori agricoli: percorsi e rischio di effetti avversi sulla salute. *Rev Environ Salute*. 2015; 30(1):65-79. DOI: 10.1515/reveh-2014-0072. PMID: 25741936.
- Doherty BT, Hammel SC, Daniels JL, Stapleton HM, Hoffman K. Esteri organofosfati: questi ritardanti di fiamma e plastificanti influiscono sulla salute dei bambini? *Curr Environ Health Rep*. 2019 dicembre; 6(4):201-213. DOI: 10.1007/S40572-019-00258-0. PMID: 31755035; PMCID: PMC8631201.
- Song Y. Approfondimento sulla modalità d'azione dell'acido 2,4-diclorofenossiacetico (2,4-D) come erbicida. *J Integr Plant Biol*. 2014 febbraio; 56(2):106-13. DOI: 10.1111/jipb.12131. Epub 24 gennaio 2014. PMID: 24237670.
- CJ Burns, Swaen GM. Revisione del biomonitoraggio e dell'epidemiologia dell'acido 2,4-diclorofenossiacetico (2,4-D). *Crit Rev Toxicol*. Ottobre 2012; 42(9):768-86. DOI: 10.3109/10408444.2012.710576. Epub 10 agosto 2012. PMID: 22876750; PMCID: PMC3483058.
- Gaaied S, Oliveira M, Barreto A, Zakhama A, Banni M. L'acido 2,4-diclorofenossiacetico (2,4-D) influenza l'integrità del DNA e la struttura della retina nelle larve di zebrafish. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022 Dic; 29(56):85402-85412. DOI: 10.1007/S11356-022-21793-8. Epub 6 luglio 2022. PMID: 35794326.
- Wan F, Yu T, Hu J, Yin S, Li Y, Kou L, Chi X, Wu J, Sun Y, Zhou Q, Zou W, Zhang Z, Wang T. Il metabolita dei piretroidi acido 3-fenossibenzoico induce la degenerazione dopaminergica. *Sci Ambiente Totale*. 10 settembre 2022; 838(Pt 2):156027. doi: 10.1016/J.Scitotenv.2022.156027. Epub 2022 maggio 20. PMID: 35605864.
- Guvenc D, Inal S, Kuruca N, Gokmen S, Guvenc T. L'acido 3-fenossibenzoico del metabolita comune dei piretroidi sintetici induce l'apoptosi mediata dalla caspasi-3 e da Bcl-2 nelle cellule epatocitarie umane. *Droga Chem Toxicol*. 2022 settembre; 45(5):1971-1977. DOI: 10.1080/01480545.2021.1894720. Epub 11 marzo 2021. PMID: 33706615.
- Lehmleer HJ, Simonsen D, Garcia AQ, Irfan NM, Dean L, Wang H, von Elsterman M, Li X. Una revisione sistematica degli studi di biomonitoraggio umano dell'acido 3-fenossibenzoico, un biomarcatore urinario dell'esposizione a insetticidi piretroidi, dal 1997 al 2019. *Hyg Environ Health Adv*. 2022 dicembre; 4:100018. DOI: 10.1016/j.jeha.2022.100018. Epub 13 agosto 2022. PMID: 36644572; PMCID: PMC9838198.