

10. Gennaio

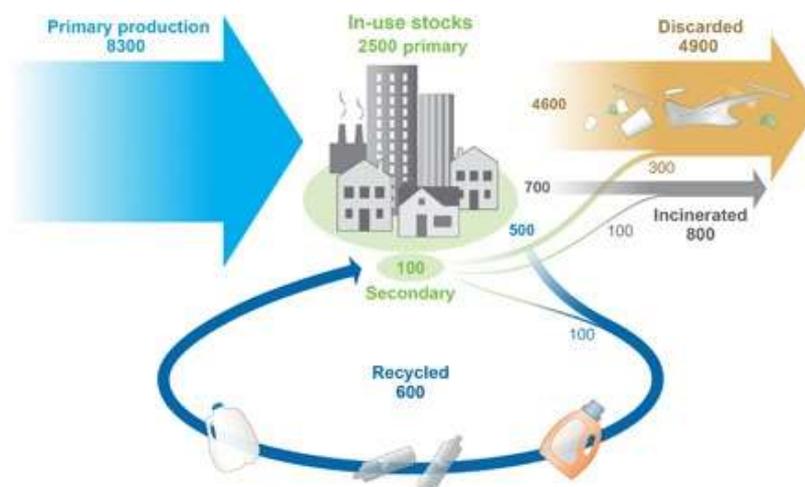
Acque minerali e nanoplastiche : una tempesta perfetta?

*Amo Los Angeles. Amo Hollywood. Sono bellissime.
Sono tutte di plastica, ma io amo la plastica. Voglio essere di plastica.
Andy Warhol*



La **plastica** è onnipresente nella società moderna, utilizzata in tutto il mondo in una varietà di applicazioni che vanno dalla produzione, ai materiali di imballaggio, ai prodotti personali e ai dispositivi medici. La crescente produzione e lo smaltimento dei rifiuti di plastica post-consumo contribuiscono all'accumulo di plastica nelle discariche, nei corsi d'acqua e negli oceani

Stimiamo che ad oggi siano stati prodotti **8.300 milioni di tonnellate (Mt) di plastica vergine**. Nel 2015 sono state generate circa **6.300 tonnellate di rifiuti di plastica**, di cui circa il 9% è stato riciclato, il **12% è stato incenerito** e il **79% è stato accumulato nelle discariche o nell'ambiente naturale**. Se le attuali tendenze di produzione e gestione dei rifiuti continueranno, entro il 2050 circa **12.000 milioni** di tonnellate di rifiuti di plastica finiranno nelle discariche o nell'ambiente naturale.



Geyer R, Jambeck JR, Law KL. Production, use, and fate of all plastics ever made. *Sci Adv.* 2017 Jul 19;3(7):e1700782.

Nell'ambiente naturale, la frammentazione materiale dei rifiuti plastici sfusi mediante una combinazione di processi fisici, chimici e biologici produce particelle più piccole denominate microplastiche (< 5 mm in un'unica dimensione e nanoplastiche (< 100 nm in un'unica dimensione). La letteratura recente ha identificato le microplastiche nelle ricadute atmosferiche e come una componente significativa dell'inquinamento dell'aria interna.

Questi risultati hanno sollevato preoccupazioni per i potenziali effetti negativi sulla salute derivanti dall'inalazione di particelle nanoplastiche umane

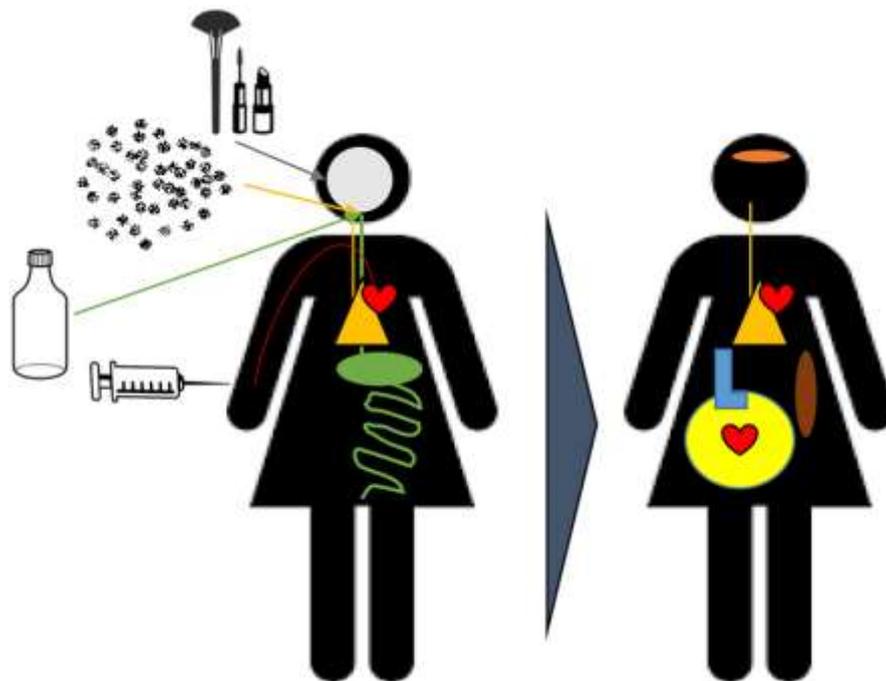


Diagramma che illustra le vie di esposizione alle nanoplastiche (ovvero ingestione, inalazione, via cutanea e iniezione), potenziali sistemi primari di impatto e potenziale tossicità secondaria associata alla deposizione di particelle.

Stapleton PA. Toxicological considerations of nano-sized plastics.
AIMS Environ Sci. 2019;6(5):367-378.

Una meta-analisi del 2014 ha dimostrato che **le donne** adulte sono esposte in media a **258 particelle microplastiche al giorno**, di cui l'inalazione rappresenta **132 particelle microplastiche**
Stapleton PA, Minarchick VC, McCawley M, Knuckles TL e Nurkiewicz TR. *Esposizione alle particelle xenobiotiche ed endpoint microvascolari: una chiamata alle armi. Microcircolazione 19: 126–142, 2012.*

Sfortunatamente, si sa molto poco riguardo alla tossicologia delle particelle nanoplastiche; tuttavia, sono stati identificati i problemi fisiologici di altre nanoparticelle ingegnerizzate di dimensioni simili. Rispetto alle particelle simili di dimensioni maggiori, **le nanoparticelle** hanno la propensione ad accedere alle regioni più profonde del polmone e ad attraversare le barriere biologiche

Campagnolo L et al. *Silver nanoparticles inhaled during pregnancy reach and affect the placenta and the foetus. Nanotoxicology. 2017 Jun;11(5):687-698.*

Recentemente, studi su modelli di mammiferi hanno identificato la traslocazione di nanoparticelle d'argento dalla madre alla prole dopo l'esposizione polmonare, sollevando preoccupazioni per il rischio di effetti avversi sulla salute delle madri e degli embrioni/feti durante la gravidanza. È stata segnalata la traslocazione di particelle di nanotubi di carbonio a parete multipla (MWCNT) nel cuore, nei reni e in altri tessuti sistemici dopo l'inalazione di aerosol di MWCNT in giovani ratti maschi adulti. Questi studi dimostrano la probabilità che le particelle nanometriche si traslochino attraverso le barriere cellulari polmonari verso gli organi secondari, inclusa la placenta.

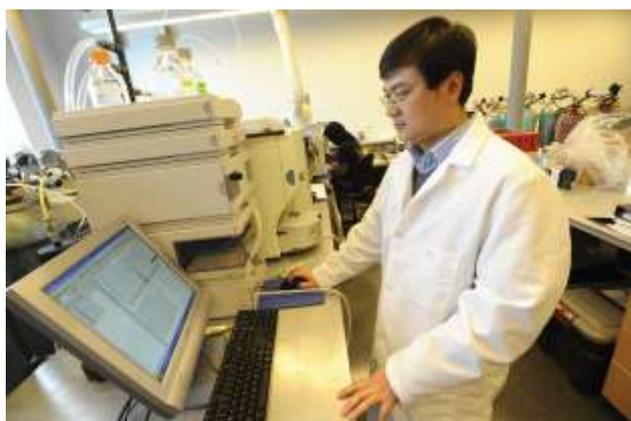
Inoltre, l'oro è stato rilevato nel sangue e nelle urine di volontari umani sani in seguito all'inalazione acuta di nanoparticelle d'oro ingegnerizzate anche il titanio è stato identificato nella milza e nel fegato di ratti giovani adulti (12-13 settimane) e anziani (19 mesi) esposti ad un aerosol

nanostrutturato di TiO₂ Sebbene questi studi identifichino la dissociazione ionica e non la particella metallica, questi risultati potrebbero avere rilevanza per il rilascio di sostanze chimiche adsorbite sulla superficie delle particelle di plastica in un ambiente biologico

L'esposizione al **nanopolistirene** ha ridotto la vitalità cellulare, ha indotto l'arresto della fase S del ciclo cellulare e la **sovraesposizione delle citochine proinfiammatorie** e delle proteine proapoptotiche

Xu M et al. Internalization and toxicity: A preliminary study of effects of nanoplastic particles on human lung epithelial cell. Sci Total Environ. 2019 Dec 1;694:133794.

È importante sottolineare che la durata dell'esposizione, il Sebbene le informazioni sul rischio delle particelle micro e nanoplastiche presenti nell'aria per la salute umana siano limitate, utilizzando un modello di perfusione placentare umana ex vivo, **Wick et al.** è stata confermata la traslocazione placentare materno-fetale, dipendente dalle dimensioni, di particelle di polistirene fluorescente (50 nm, 80 nm e 240 nm) Inoltre, **Grafmueller et al.** ha esaminato il trasferimento bidirezionale delle particelle di polistirene utilizzando il modello di perfusione placentare umana ex vivo e ha osservato la traslocazione placentare e l'accumulo di particelle nel sinciziotrofoblasto del tessuto placentare Sebbene sia noto che è probabile che le particelle nanoplastiche raggiungano i tessuti fetali dopo l'inalazione materna, l'impatto dell'esposizione polmonare materna alle particelle nanoplastiche sullo sviluppo fetale e sulla deposizione di particelle all'interno del feto rimane poco chiaro



Beizhan Yan direttore del *Osservatorio terrestre Lamont-Doherty (LDEO)* dove creato un **laboratorio di geochimica organica ambientale** con la capacità di estrarre, isolare e identificare contaminanti organici e biomarcatori da campioni ambientali e biologici.

In particolare ha analizzato la traslocazione e la deposizione/accumulo di particelle di **nanopolistirene** nei tessuti materni e fetali dopo un'esposizione polmonare materna nei ratti durante la tarda gestazione e valutato l'impatto delle particelle di **nanopolistirene** sul flusso del fluido in tempo reale attraverso la placenta viva utilizzando un sistema di perfusione utero-placentare isolato dimostrando che l'esposizione polmonare materna al **nanopolistirene** provoca la traslocazione di particelle di plastica nei tessuti placentari e fetali rendendo l'unità fetoplacentare vulnerabile agli effetti avversi.

Il **dato inquietante** è il risultato che il **team di Yan** ha ottenuto dimostrando che *una singola bottiglia d'acqua da 1 litro* potrebbe contenere centinaia di migliaia di particelle di plastica.

I ricercatori hanno preso sei bottiglie di acqua a marchio proprio da tre supermercati statunitensi senza nome e le hanno esposte ai laser, che vibravano quando incontravano un frammento di plastica valutando la vibrazione attraverso la **micro Raman spettroscopia**.

In media, ogni bottiglia conteneva circa **240.000 particelle di plastica**.

Di questi, circa il **90% erano nanoplastiche**, che misuravano meno di un micrometro di diametro. Le implicazioni sulla salute derivanti dall'ingestione di plastica non sono chiare, ma le prime ricerche suggeriscono che tali particelle potrebbero viaggiare in vari organi del corpo



polietilene tereftalato

L'entità delle vibrazioni dei laser indicava il tipo di plastica presente nell'acqua di cui circa il **90% sono nanoplastiche**. Di questi è stato possibile identificare solo il 10%, ma includevano **polietilene tereftalato (PET)**, di cui erano fatte le bottiglie

Analysis of microplastics in water by micro-Raman spectroscopy: Release of plastic particles from different packaging into mineral water. Vol 129. Pages 154-162

Non c'è motivo per cui quantità simili di nanoplastiche non si troverebbero in altre bottiglie d'acqua statunitensi, così come in quelle di altri paesi, ma questo deve essere testato in un proprio studio, dice Yan.

In futuro, i ricercatori sperano di affinare la loro tecnica per identificare un maggior numero di nanoplastiche nell'acqua.

In conclusione: la plastica rilascia particelle in modo molto simile al modo in cui le persone perdono cellule della pelle, continuamente, ma essere in grado di quantificare e identificare queste particelle di plastica fino alla gamma nanoplastica è fondamentale per far avanzare la nostra comprensione delle implicazioni sulla salute umana; queste particelle di plastica fino alla gamma nanoplastica è fondamentale per far avanzare la nostra comprensione delle implicazioni sulla salute umana.

La plastica rilascia particelle in modo molto simile al modo in cui le persone perdono cellule della pelle, continuamente, ma essere in grado di quantificare e identificare queste particelle di plastica fino alla gamma nanoplastica è fondamentale per far avanzare la nostra comprensione delle implicazioni sulla salute umana.

Focus On

Schymanski D, Goldbeck C, Humpf HU, Fürst P. Analysis of microplastics in water by micro-Raman spectroscopy: Release of plastic particles from different packaging into mineral water. Water Res. 2018 Feb 1;129:154-162.

Le microplastiche sono contaminanti di origine antropica rinvenuti negli oceani, nei laghi e nei fiumi. Le indagini incentrate sull'acqua potabile sono rare e gli studi hanno utilizzato principalmente *la spettroscopia infrarossa in trasformata di micro-Fourier (μ -FT-IR)*. Una delle principali limitazioni di questa tecnica è la sua incapacità di rilevare particelle inferiori a 20 μm .

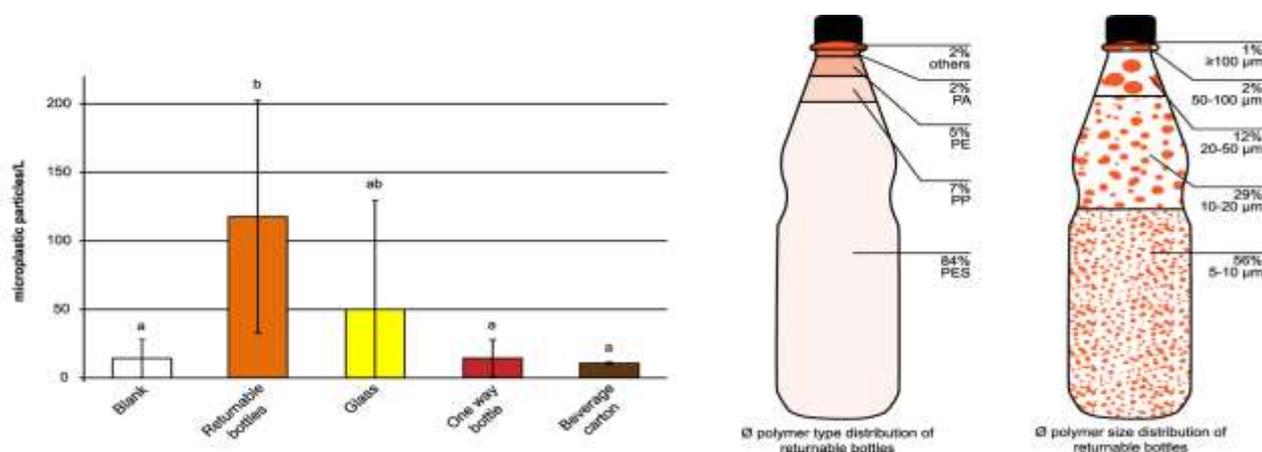
Tuttavia, la *spettroscopia micro-Raman* è in grado di rilevare particelle di dimensioni ancora più piccole. Pertanto, dimostriamo che questa tecnica, utilizzata in questo studio, è particolarmente utile per rilevare la microplastica nell'acqua potabile dove le dimensioni delle particelle sono nell'ordine dei micrometri.

Nel nostro studio abbiamo confrontato i risultati dell'acqua potabile distribuita in bottiglie di plastica, bottiglie di vetro e cartoni per bevande. Abbiamo testato il contenuto di microplastica dell'acqua da 22 diverse bottiglie di plastica a rendere e monouso, 3 cartoni per bevande e 9 bottiglie di vetro ottenute da negozi di alimentari in Germania. **In ogni tipo di acqua sono stati rinvenuti frammenti di microplastica piccoli (-50-500 μm) e piccolissimi (1-50 μm).**

È interessante notare che quasi l'80% di tutte le particelle microplastiche trovate avevano una dimensione delle particelle compresa tra 5 e 20 μm e quindi non erano rilevabili con le tecniche analitiche utilizzate negli studi precedenti. Il contenuto medio di microplastiche era di 118 ± 88 particelle/l nei contenitori a rendere, ma solo di 14 ± 14 particelle/l nelle bottiglie di plastica monouso. Il contenuto di microplastiche nei cartoni per bevande era solo di 11 ± 8 particelle/l.

Contrariamente alle nostre ipotesi, abbiamo trovato elevate quantità di particelle di plastica in alcune acque imbottigliate in vetro (intervallo 0-253 particelle/l, media 50 ± 52 particelle/l). Una differenza statisticamente significativa dal valore del bianco (14 ± 13) rispetto ai tipi di imballaggio esaminati è stata dimostrata solo confrontando le bottiglie a rendere ($p < 0,05$).

La maggior parte delle particelle presenti nell'acqua delle bottiglie di plastica a rendere sono state identificate come costituite da poliestere (PET primario in polietilene tereftalato, 84%) e polipropilene (PP; 7%).



Ciò non sorprende poiché le bottiglie sono realizzate in PET e i tappi sono in PP. Nell'acqua delle bottiglie di plastica monouso sono state trovate solo poche microparticelle di PET. Nell'acqua dei cartoni per bevande e anche delle bottiglie di vetro sono state trovate particelle microplastiche diverse dal PET, ad esempio polietilene o poliolefine.

Ciò può essere spiegato dal fatto che i cartoni per bevande sono rivestiti con fogli di polietilene e i tappi sono trattati con lubrificanti. Pertanto, questi risultati indicano che l'imballaggio stesso può rilasciare microparticelle. La frazione principale delle particelle microplastiche identificate è di dimensioni molto piccole con dimensioni inferiori a 20 μm , non rilevabili con la tecnica $\mu\text{-FT-IR}$ utilizzata in studi precedenti.



Come in alcuni videogiochi una volta distrutto un pericolo ne ricompaiono immediatamente altri sempre nuovi. Ad esempio l'ingestione di microplastiche può aumentare l'assorbimento dei grassi del 145%.



**Domani vedremo come e perché
To be continued .. .**

Jiao



I quesiti proposti ieri

La necrobiosi lipidica è una malattia granulomatosa associata al diabete ed alla glicemia ?

La necrobiosi lipidica è una malattia granulomatosa cronica della pelle che è spesso associata al diabete e può precedere lo sviluppo di un alterato controllo del glucosio. Tuttavia, la condizione si osserva anche in persone senza diabete, come è accaduto in questo paziente, che aveva risultati normali nei test glicemici.

Cosa suggeriscono le linee guida ?

Non esistono linee guida basate sull'evidenza per il trattamento e le lesioni spesso si risolvono da sole.

Alla paziente sono stati somministrati glucocorticoidi topici. Con che esito ?

In questo caso sono stati somministrati glucocorticoidi topici, ma il paziente ha interrotto il trattamento dopo 1 mese a causa del miglioramento minimo e delle preoccupazioni sugli effetti collaterali.

Al follow-up effettuato 13 anni dopo la visita iniziale qual è la situazione ?

Al follow-up effettuato 13 anni dopo la visita iniziale della paziente, le placche si erano risolte (pannello B) e il controllo glicemico era rimasto normale.



Lecture integrative consigliate

Lepe K, Riley CA, Salazar FJ. [Necrobiosis Lipoidica](#). 2023 May 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29083569.

La necrobiosi lipoidica (NL) è una malattia granulomatosa rara, cronica e idiopatica caratterizzata dalla degenerazione del collagene. Presenta un rischio associato di ulcerazione ed è classicamente associato al diabete mellito, solitamente di tipo 1. Si verifica un ispessimento delle pareti dei vasi sanguigni e deposito di grasso. La complicanza maggiore della malattia è la formazione di un'ulcera, che si verifica soprattutto in seguito a un trauma. Raramente possono verificarsi anche infezioni. Inoltre, se la necrobiosi lipoidica diventa cronica, raramente può trasformarsi in carcinoma a cellule squamose.

La necrobiosi lipoidica fu menzionata per la prima volta come dermatite atrofica lipoidica diabetica nel 1929 da Oppenheim. Tuttavia, nel 1932, Urbach ribattezzò la malattia necrobiosis lipoidica diabetorum (NLD). Nel 1935, il primo caso fu segnalato da Goldsmith in un paziente non diabetico. Successivamente, nel 1948, Meischer e Leder descrissero più casi di NLD in pazienti non diabetici. Nel 1960, Rollins e Winkelmann pubblicarono anche casi di NLD in pazienti non diabetici. Da qui il suggerimento di escludere il diabete dal nome della malattia. Oggi, un termine più ampio, necrobiosi lipoidica, comprende tutti i pazienti con le stesse lesioni cliniche senza considerare la presenza o l'assenza di diabete.

Nihal A, Caplan AS, Rosenbach M, Damsky W, Mangold AR, Shields BE. [Treatment options for necrobiosis lipoidica: a systematic review](#). Int J Dermatol. 2023 Dec;62(12):1529-1537. doi: 10.1111/ijd.16856. Epub 2023 Sep 29. PMID: 37772666.

Background: La necrobiosi lipoidica (NL) è una malattia rara, idiopatica e recalcitrante della degenerazione del collagene per la quale le opzioni terapeutiche sono state scarsamente studiate. A causa della sua natura ricorrente, del rischio di ulcerazione e dell'elevata morbilità, è necessario comprendere le modalità di trattamento esistenti per informare meglio l'assistenza clinica. **Obiettivo:** Questa recensione si propone di descrivere le modalità terapeutiche riportate in letteratura per il trattamento della NL. **Metodi:** è stata effettuata una ricerca bibliografica sui trattamenti cercando pubblicazioni tra gennaio 2016 e maggio 2022 su PubMed e Scopus. Data la limitata evidenza di alta qualità, sono stati inclusi case report e serie. Sono state incluse solo le pubblicazioni che presentavano informazioni sia sui trattamenti tentati che sui risultati. **Risultati:** sono stati identificati un totale di 60 nuovi articoli (54 case report, due serie di casi e quattro studi di coorte retrospettivi). Questi studi hanno riferito complessivamente su 274 pazienti e hanno coperto trattamenti tra cui fototerapia, corticosteroidi topici, inibitori topici della calcineurina, farmaci biologici, immunosoppressori, inibitori JAK, terapie combinate e molti altri. La maggiore evidenza è stata trovata per la terapia fotodinamica (miglioramento in 72 pazienti su 80), la fototerapia basata sugli UVA (12 su 33), i corticosteroidi topici (21 su 46), la terapia compressiva (15 su 20) e gli inibitori topici della calcineurina (11 di 17). Sono stati descritti anche diversi trattamenti più recenti, tra cui ustekinumab e gli inibitori JAK. **Conclusioni:** questa revisione sistematica fornisce un riepilogo completo dei trattamenti recentemente pubblicati per la NL. Poiché i dati esistenti provengono prevalentemente da casi clinici e serie, le conclusioni statistiche non vengono valutate. Per confrontare l'efficacia del trattamento è necessario un numero maggiore di studi randomizzati e controllati con endpoint standardizzati.

Palomares SJ, Farberg AS. [Nonulcerated Necrobiosis Lipoidica Successfully Treated with Tapinarof: A Case Report](#). Clin Cosmet Investig Dermatol. 2023 May 29;16:1373-1376. doi: 10.2147/CCID.S408070. PMID: 37275215; PMCID: PMC10237186.

La necrobiosi lipidica (NL) è una malattia granulomatosa cronica della pelle che di solito si presenta con papule e placche rosse sugli arti inferiori. È stato riscontrato che il diabete mellito è associato alla NL, ma la fisiopatologia della malattia è sconosciuta. Sulla base di uno studio di flussometria Doppler che mostra un aumento del flusso sanguigno nelle lesioni NL e la sovraregolazione dei macrofagi nei disturbi granulomatosi, è ragionevole concludere che vi sia una componente infiammatoria. I Paesi Bassi sono estremamente impegnativi da gestire. Il trattamento iniziale di scelta è solitamente costituito da corticosteroidi topici o intralesionali e, se questo non funziona, molti dermatologi dipendono dal piccolo numero di casi clinici per ulteriori opzioni di trattamento. Presentiamo un paziente pre-diabetico con NL non ulcerativo che è stato trattato con successo con l'agente modulante il recettore degli idrocarburi arilici terapeutici di prima classe (AHR) tapinarof crema (VTAMA, Dermavant). Dopo la presentazione del caso si discute di questo nuovo agente topico e del suo esclusivo meccanismo d'azione antinfiammatorio. Tapinarof si lega specificamente e attiva l'AHR portando alla downregulation di TNF- α /IL-23/IL-17 e all'inibizione dell'attivazione di STAT6 mediata da IL-4/IL-13. Anche gli agenti anti-TNF- α e gli inibitori della JAK si sono rivelati utili nel trattamento della NL; tapinarof sembra colpire entrambi questi percorsi senza il rischio di gravi reazioni avverse.

Panse K, Herrera M, Fung M, Brassard A, Moussa K. [Successful treatment of necrobiosis lipidica and associated retinal vasculitis with tumor necrosis factor \(TNF\)-alpha inhibitor](#). Am J Ophthalmol Case Rep. 2023 Jul 26;32:101908. doi: 10.1016/j.ajoc.2023.101908. PMID: 37560554; PMCID: PMC10407115.

Scopo: Riportare le caratteristiche cliniche e istopatologiche della necrobiosi lipidica e della vasculite retinica associata e descrivere il trattamento efficace delle manifestazioni cutanee e oculari con adalimumab, un inibitore del fattore di necrosi tumorale (TNF)-alfa. **Osservazioni:** un paziente di 35 anni con disturbo bipolare e ipertensione oculare è stato inviato per la valutazione di vasculite retinica bilaterale. L'angiografia con fluoresceina ha rivelato una vasculite retinica occlusiva bilaterale. L'esame fisico era notevole per molteplici chiazze e placche eritematose, anulari e rotonde, iperpigmentate e atrofiche su entrambe le estremità inferiori. La biopsia cutanea ha rivelato una diagnosi di necrobiosi lipidica, una rara malattia granulomatosa della pelle. Sia la vasculite retinica che i cerotti cutanei del paziente hanno risposto favorevolmente al trattamento con adalimumab, un inibitore del TNF-alfa.

Conclusioni e importanza: questo caso evidenzia l'importanza di ottenere un'anamnesi completa e un esame fisico nei pazienti che presentano infiammazione oculare, poiché possono essere presenti manifestazioni extraoculari della malattia. Dimostra inoltre l'efficacia di un approccio multidisciplinare alla valutazione e alla gestione di questi pazienti, poiché sia il coinvolgimento cutaneo che quello oculare sono stati trattati con successo con adalimumab, un inibitore del TNF-alfa.

Văță D, Stanciu DE, Temelie-Olinici D, Porumb-Andrese E, Tarcău BM, Grecu VB, Gheucă-Solovăstru L. [Cutaneous Manifestations Associated with Diabetes Mellitus-A Retrospective Study](#). Diseases. 2023 Aug 18;11(3):106. doi: 10.3390/diseases11030106. PMID: 37606477; PMCID: PMC10443279.

Il diabete mellito (DM) è uno dei problemi sanitari più importanti a livello mondiale e colpisce oggi più di mezzo miliardo della popolazione mondiale, con una prevalenza in costante aumento. Tra le manifestazioni più comuni del diabete ci sono le manifestazioni cutanee, con il 30-70% dei pazienti che manifestano complicanze cutanee durante il decorso della malattia. Condizioni come acanthosis nigricans, dermatopatia diabetica, necrobiosi lipidica, infezioni batteriche, infezioni fungine, xerosi cutanea e prurigo metabolico sono spesso associate al diabete e spesso precedono la sua diagnosi. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo su un gruppo di 103 pazienti ricoverati tra gennaio 2018 e dicembre 2022, in una clinica di un ospedale di contea, utilizzando come criterio la diagnosi di diabete mellito complicato da manifestazioni cutanee frequentemente associate al diabete. Lo scopo era quello di osservare quali sono le manifestazioni più comuni e se sono correlate con i dati presenti nella letteratura di ricerca. Nel presente studio erano predominanti manifestazioni quali piede diabetico (20% dei pazienti), infezioni batteriche (35%) e fungine e xerosi cutanea (45%). Spesso il coinvolgimento tegumentario può precedere la diagnosi della malattia di base. È quindi molto importante riconoscere, indagare e trattare queste manifestazioni il prima possibile.

López Sanz P, Faura Berruga C, Guerrero Ramírez C, Manso Córdoba S, Alfaro Martínez ME, García Vázquez A. [Daylight photodynamic therapy in necrobiosis lipoidica: A promising treatment?](#) Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2023 May;39(3):294-295. doi: 10.1111/phpp.12831. Epub 2022 Aug 31. PMID: 35996345.

Arnet L, Erfurt-Berge C. [Effect of abrocitinib in a patient with extensive necrobiosis lipoidica.](#) J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023 Oct;37(10):e1208-e1210. doi: 10.1111/jdv.19189. Epub 2023 May 18. PMID: 37170953.