



## Procura della Repubblica presso il Tribunale di Udine

**VERBALE DI CONFERIMENTO DELL'INCARICO  
PER CONSULENZA TECNICA  
- artt. 359 c.p.p., 116 e 117 D.Lv. 271/89 -**

Il giorno 12.12.2019 alle ore 14.30 in Udine presso gli uffici della Procura della Repubblica, nel procedimento di cui in epigrafe nei confronti degli indagati iscritti nei procedimenti sindacali

per il reato di cui all'art.452 bis c.p.

Innanzi al Pubblico Ministero dott.ssa Viviana Del Tedesco Sost. Procuratore della Repubblica presso il Tribunale di Udine, che provvede personalmente alla redazione del presente verbale,

è presente il dr. Gustavo Mazzi nato a Cosenza il 24.02.1955, medico specialista in malattie dell'apparato digerente, nefrologia e patologia clinica.

Nominato consulente tecnico del Pubblico Ministero.

A domanda se si trovi in una delle condizioni previste dagli artt. 222 e 225, u.c., c.p.p., il consulente risponde: "**NO**", -

Il Pubblico Ministero quindi, informa il consulente tecnico dell'oggetto dell'incarico e formula i seguenti quesiti:

- 1) dica il consulente quali effetti possano derivare alla salute degli agricoltori per esposizione a polveri contaminate con principio attivo methiocarb.
- 2) Dica altresì se la dispersione di polveri contaminate possa generare rischi alla salute degli abitanti delle zone agricole interessate.
- 3) Dica quali siano, in base agli studi fino ad oggi disponibili, i rischi per la salute conseguenti all'esposizione di pesticidi nelle varie forme concepibili e quali siano i sintomi più comuni che in concreto si osservano, nonché le patologie più frequenti.



Il consulente dichiara di accettare l'incarico e viene autorizzato ad avvalersi di esperti ausiliari ed in particolare dr. Agostino Di Ciaula nato a Bari il 21.05.1965, dr. Patrizia Gentilini nata a Faenza il 15.12.1949, dr. Gianni Tamino, nato a Mogliano V. (TV) il 27/01/1947

Letto e sottoscritto alle ore 15.00

Dr. Gustavo Mazzi

IL PROCURATORE DELLA REPUBBLICA  
(dott. Viviana Del Tedesco)

**ALLA PROCURA DELLA REPUBBLICA DI UDINE**

**OGGETTO: Consulenza tecnica redatta in forza di incarico conferito in data 18.06.2019 dal Sostituto Procuratore Dr. Viviana Del Tedesco della Procura della Repubblica di Udine, in relazione ai procedimenti penali**

**Dr. Gustavo MAZZI**

Medico. Consulente in Ematologia e Coagulazione. Specialista in Patologie dell'apparato Digerente, in Nefrologia e in Patologia Clinica  
Cell.: 3338563114  
e-mail: [gustavo.mazzi55@gmail.com](mailto:gustavo.mazzi55@gmail.com).  
Presidente ISDE sezione di Pordenone

Il soggetto sopra citato è stato incaricato di rispondere ai seguenti quesiti:

1. dica il consulente quali effetti possano derivare alla salute degli agricoltori per esposizione a polveri contaminate con principio attivo methiocarb.
2. dica altresì se la dispersione di polveri contaminate possa generare rischi alla salute degli abitanti delle zone agricole interessate.
3. dica quali siano, in base agli studi fino ad oggi disponibili, i rischi per la salute conseguenti all'esposizione di pesticidi nelle varie forme concepibili e quali siano i sintomi più comuni che in concreto si osservano, nonché le patologie più frequenti.

e si è avvalso della consulenza ausiliaria di:

**Dr. Agostino DI CIAULA**

Medico. Specialista in Medicina Interna; Presidente Comitato Scientifico International Society of Doctors for Environment (ISDE)  
Cell.: 3387050038  
e-mail: [agostinodiciaula@tiscali.it](mailto:agostinodiciaula@tiscali.it)

**Dr. ssa Patrizia GENTILINI**

Medico. Specialista in Oncologia ed Ematologia Generale, Componente della Commissione Ambiente e Salute dell'Ordine dei Medici Forlì-Cesena e della Giunta Esecutiva dell'International Society Doctors for Environment (ISDE)  
Cell.: 3405995091  
e-mail: [patrizia.gentilini@villapacinotti.it](mailto:patrizia.gentilini@villapacinotti.it).

**Prof. Gianni TAMINO**

Docente di Biologia generale e di Diritto ambientale all'Università di Padova, in pensione.  
Membro del Comitato scientifico di International Society of Doctors for Environment (ISDE)  
Cell.: 335312951  
e-mail: [gtamin@tin.it](mailto:gtamin@tin.it)

## I° QUESITO

*“dica il consulente quali effetti possano derivare alla salute degli agricoltori per esposizione a polveri contaminate con principio attivo methiocarb”*

### RISPOSTA

Il Methiocarb è il principio attivo del pesticida Mesurol FS 500. È un estere dell'acido carbamico (carbammato) e viene utilizzato come repellente per uccelli, acaricida e molluscidica.

I carbammati sono estesamente utilizzati in agricoltura soprattutto come insetticidi ed erbicidi e possono essere assorbiti attraverso la cute e le membrane mucose<sup>1</sup>. Gli esseri umani possono assorbire il methiocarb sia in assenza di contatto diretto con le piante (per inalazione) che successivamente a manipolazione di piante trattate (assorbimento per via cutanea o ingestione accidentale)<sup>1</sup>. Già nel 1994 il methiocarb è stato classificato dall'Environmental Protection Agency (US-EPA, "Methiocarb RED fact sheet, 1994, <https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/0577fact.pdf>), sulla base di studi su modelli animali, come "altamente pericoloso" (categoria I, la più alta di 4 livelli) per gli effetti acuti in seguito ad introduzione per via orale. Secondo lo stesso documento gli esposti (lavoratori e residenti in aree esposte) "possono essere a rischio per alterazioni dello sviluppo in seguito a esposizione a methiocarb durante o dopo l'applicazione" e il rischio è anche presente per i "lavoratori che entrano in aree trattate dopo l'applicazione del methiocarb".

Numerosi studi hanno dimostrato che i principali effetti negativi che l'esposizione a methiocarb può comportare sulla salute umana sono:

- Inibizione dell'enzima acetil-colinesterasi
- Stress ossidativo e danni a carico di fegato, rene, encefalo e testicolo
- Interferenza con il citocromo P450
- Attività di interferenza endocrina (effetto estrogenico e anti-androgenico)
- Genotossicità

#### Inibizione dell'acetil-colinesterasi

Il principale meccanismo di azione del methiocarb è l'inibizione reversibile della acetilcolinesterasi (AChE), che è un enzima chiave nel funzionamento del sistema nervoso in quanto regola l'azione del neurotrasmettitore acetilcolina. L'enzima AChE è espresso prevalentemente nelle sinapsi neuronali e sulle membrane dei globuli rossi. Il suo ruolo è quello di idrolizzare il neurotrasmettitore acetilcolina, interrompendo gli impulsi nervosi. Il methiocarb, come tutti i pesticidi carbammati, inibisce l'attività dell'AChE, inducendo un accumulo di acetilcolina<sup>2</sup>.

La conseguente sovra-stimolazione dei recettori colinergici (nicotinici e muscarinici) nelle sinapsi può in tal modo promuovere patologie neurologiche acute (intossicazione)<sup>3</sup>.

Uno studio condotto in Kenya su una coorte di agricoltori mostrava, nei soggetti esposti cronicamente a pesticidi che comportano una inibizione dell'AChE (carbammati e organofosforici), un'augmentata frequenza di sintomi legati all'inibizione enzimatica a livello periferico (sudorazione, nausea, vomito, diarrea, ipersalivazione, dolore addominale, inappetenza) e centrale (disturbi della visione, astenia, disturbi del sonno, tremori delle mani, irritabilità). Gli effetti sul sistema nervoso centrale erano maggiori in chi aveva un più alto livello (>30%) di inibizione dell'AChE<sup>4</sup>.

Altri studi in agricoltori esposti a pesticidi in grado di inibire l'AChE hanno mostrato un'augmentata prevalenza di disturbi cronici come neuropatie periferiche<sup>5</sup> e alterazioni neuro-comportamentali<sup>5-7</sup>.

#### Stress ossidativo e danni a carico di fegato, rene, encefalo e testicolo

Studi condotti su modelli animali hanno dimostrato come il methiocarb sia in grado di promuovere stress ossidativo in seguito ad esposizione acuta e cronica, con conseguenze patologiche a carico del fegato, del rene<sup>8,9</sup>, dell'encefalo e del testicolo<sup>9</sup>.

Nel ratto è stato dimostrato che la somministrazione di methiocarb (dose pari a ¼ della dose letale mediana, LD50) causa un aumento delle concentrazioni epatiche e renali di malondialdeide, un indice di lipoperossidazione, e alterazioni istologiche del fegato e, in forma più grave, dei reni<sup>8</sup>.

### **Interferenza con il citocromo P450**

Dopo l'introduzione nell'organismo, i carbammati sono metabolizzati attraverso idrossilazione e ossidazione. L'ossidazione dei carbammati solforati (come il methiocarb) è catalizzata dal citocromo P450 (CYP) e dalla mono-ossigenasi contenente flavina (FMO).

Il CYP, in particolare, svolge un ruolo fondamentale nel metabolismo dei farmaci. Sostanze che interferiscano con le sue attività sono in grado di alterare l'emivita e la farmacocinetica di numerosi farmaci. Il methiocarb è in grado di interferire con il CYP, generando un effetto inibitorio molto potente, in particolare, sull'isoforma CYP1A2<sup>10</sup> e aumentando per questo in maniera significativa i rischi legati alla sicurezza di farmaci metabolizzati dalla stessa isoforma (ad esempio antipsicotici, anti-infiammatori, anticoagulanti, teofillina, verapamil).

Tale effetto si somma all'attività farmacologica di blocco dell'acetilcolinesterasi ed a tutti gli altri effetti negativi descritti nel presente documento.

### **Attività di interferenza endocrina (effetto estrogenico e anti-androgenico)**

Studi su modelli animali hanno dimostrato che il methiocarb possiede attività di interferenza endocrina sugli ormoni sessuali, con effetti sia di tipo agonista estrogenico che anti-androgenico<sup>11-16</sup>.

Il methiocarb ha anche effetti di tipo agonistico sui recettori epatocellulari PXR e PPAR $\alpha$  e dunque, attraverso questa azione, è in grado di alterare l'espressione genica di enzimi chiave per il metabolismo degli estrogeni<sup>12</sup>. L'effetto anti-androgenico del methiocarb è stato verificato da numerosi studi<sup>13-15</sup> e può essere potenziato dall'esposizione concomitante ad altri diffusi pesticidi dotati di effetti anti-androgenici<sup>17</sup>, con effetti anche legati ad accumulo<sup>15</sup>. L'attività estrogenica del methiocarb è principalmente legata ad una potente e prevalente azione sui recettori hER<sup>®</sup><sup>16</sup>.

È da sottolineare che effetti di interferenza endocrina (estrogenico, anti-androgenico) persistono anche successivamente a metabolismo del methiocarb, a causa della formazione di sostanze caratterizzate dalle stesse proprietà di interferenza endocrina del loro precursore<sup>14</sup>.

Come dimostrato da studi condotti su topi, un ulteriore meccanismo di interferenza endocrina del methiocarb è la soppressione della sintesi di prostaglandina D2 (PGD2) nelle cellule di Sertoli del testicolo. Questo meccanismo, in particolare, è potenzialmente in grado di aumentare il rischio di malformazioni congenite esprimendo in tal modo effetti trans-generazionali<sup>18</sup>.

L'interferenza endocrina del methiocarb è stata dimostrata, sempre su modelli animali, anche in vivo e in seguito a somministrazione di basse dosi, che sono in grado di causare un aumento, nel testicolo, dell'espressione dei recettori estrogenici ER $\alpha$ <sup>19</sup>.

### **Genotossicità**

Studi *in vitro* hanno dimostrato la capacità del methiocarb di alterare la permeabilità di membrana e di indurre danno al DNA in cellule umane (linfociti). A differenza di altri carbammati (Aldicarb, Carbaryl), per i quali il danno è dose-dipendente, il methiocarb è stato in grado, nello studio citato, di indurre danno del DNA a tutte le concentrazioni utilizzate, compresa quella più bassa (0.5  $\mu$ M)<sup>20</sup>. Uno studio precedente aveva dimostrato la presenza di aberrazioni cromosomiche in linfociti periferici prelevati da un gruppo di 29 agricoltori con esposizione occupazionale a methiocarb e altri pesticidi<sup>21</sup>.

### **Conclusioni I° quesito**

Le evidenze scientifiche disponibili sono sufficienti ad affermare che l'esposizione a polveri contaminate con methiocarb può comportare numerosi rischi per la salute non solo degli agricoltori

ma anche di chiunque possa essere accidentalmente esposto a tale sostanza per via inalatoria, per contatto cutaneo o per ingestione.

I rischi sono mediati da meccanismi fisiopatologici adeguatamente studiati e principalmente rappresentati da inibizione dell'enzima acetil-colinesterasi, da stress ossidativo e conseguenti danni a carico di fegato, rene, encefalo e testicolo, da interferenza con il principale citocromo responsabile del metabolismo di farmaci (e dunque da possibili effetti negativi legati a terapie utilizzate per il trattamento di svariate condizioni morbose acute e croniche) e, effetto di particolare rilevanza, da attività di interferenza endocrina. È da segnalare che questo ultimo meccanismo è in grado di generare possibili effetti morbosi trans-generazionali (effetti patologici sulla prole in seguito ad esposizione genitoriale).

Evidenze disponibili *in vitro* documentano anche possibile genotossicità su cellule umane.

Si ricorda che la Commissione Europea, con la direttiva n. 2015/495, ha inserito il methiocarb nell'elenco delle sostanze la cui concentrazione, nei Paesi dell'Unione Europea, deve essere sottoposta a monitoraggio nelle acque per *“forti dubbi in merito alla loro tossicità”* (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32015D0495&from=EN>)

Inoltre, in base sia alle evidenze scientifiche disponibili che ai numerosi dubbi ancora da chiarire, l'EFSA (European Food Safety Authority), l'agenzia europea per la sicurezza alimentare, ha descritto in un recente rapporto<sup>22</sup> l'esistenza di numerosi rischi legati all'utilizzo del methiocarb.

Il rapporto si conclude con la raccomandazione, rivolta alla Commissione Europea, di non rinnovare le autorizzazioni per l'utilizzo di tale sostanza a causa degli elevati rischi per i lavoratori esposti, per l'ambiente (rischio considerato inaccettabile per le conseguenze su uccelli, mammiferi e lombrichi) e per la mancanza di studi che escludessero il potenziale genotossico di un metabolita del methiocarb (M01).

In conseguenza delle determinazioni EFSA, gli Stati membri dovranno revocare le autorizzazioni dei prodotti fitosanitari contenenti methiocarb entro il 3 gennaio 2020. In particolare, EFSA descrive come la salute degli agricoltori esposti a polveri contaminate con il principio attivo methiocarb è a rischio per il superamento dei limiti di sicurezza denominati AOEL (“acceptable operator exposure level”, possibile superamento del 628% in condizioni di normale operatività) e AAOEL (“acute AOEL”, 826% della AOEL) *“anche con l'utilizzo di abiti da lavoro, guanti protettivi e dispositivi di protezione respiratoria FFP3”*<sup>22</sup>.

Infine, è opportuno ricordare che la Commissione Europea con regolamento di esecuzione 2019/1606 del 27.09.2019 ha disposto il mancato rinnovo della sostanza attiva Methiocarb sulla base di quanto dimostrato dall'Autorità europea per la sicurezza alimentare dichiarando al punto 9) *“un rischio inaccettabile per i lavoratori anche tenendo conto dell'utilizzo di dispositivi di sicurezza individuale nonché un rischio elevato per uccelli, mammiferi e lombrichi”* aggiungendo al punto 14) che i rischi per i lavoratori sono *“individuati nelle operazioni di carico e semina delle sementi trattate, nonché dei rischi che tali sementi pongono per gli uccelli, i mammiferi e i lombrichi”*.

Il Ministero della Salute, con un comunicato datato 18 novembre 2019, ha revocato l'autorizzazione ai prodotti contenenti methiocarb.

## Bibliografia I° Quesito

1. Bouchard M, Carrier G, Brunet RC. Assessment of absorbed doses of carbaryl and associated health risks in a group of horticultural greenhouse workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;81:355-70.
2. Lionetto MG, Caricato R, Calisi A, et al. Acetylcholinesterase as a biomarker in environmental and occupational medicine: new insights and future perspectives. *Biomed Res Int* 2013;2013:321213.
3. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, et al. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008;371:597-607.
4. Ohayo-Mitoko GJ, Kromhout H, Simwa JM, et al. Self reported symptoms and inhibition of acetylcholinesterase activity among Kenyan agricultural workers. *Occup Environ Med* 2000;57:195-200.
5. Cole DC, Carpio F, Julian J, et al. Assessment of peripheral nerve function in an Ecuadorian rural population exposed to pesticides. *J Toxicol Environ Health A* 1998;55:77-91.
6. Wesseling C, Keifer M, Ahlbom A, et al. Long-term neurobehavioral effects of mild poisonings with organophosphate and n-methyl carbamate pesticides among banana workers. *Int J Occup Environ Health* 2002;8:27-34.
7. Cole DC, Carpio F, Julian J, et al. Neurobehavioral outcomes among farm and nonfarm rural Ecuadorians. *Neurotoxicol Teratol* 1997;19:277-86.
8. Ozden S, Catalgol B, Gezginci-Oktayoglu S, et al. Acute effects of methiocarb on oxidative damage and the protective effects of vitamin E and taurine in the liver and kidney of Wistar rats. *Toxicol Ind Health* 2013;29:60-71.
9. Ozden S, Alpertunga B. Effects of methiocarb on lipid peroxidation and glutathione level in rat tissues. *Drug Chem Toxicol* 2010;33:50-4.
10. Giri P, Gupta L, Naidu S, et al. In Vitro Drug-Drug Interaction Potential of Sulfoxide and/or Sulfone Metabolites of Albendazole, Triclabendazole, Aldicarb, Methiocarb, Montelukast and Ziprasidone. *Drug Metab Lett* 2018;12:101-116.
11. Andersen HR, Vinggaard AM, Rasmussen TH, et al. Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;179:1-12.
12. Fujino C, Tamura Y, Tange S, et al. Metabolism of methiocarb and carbaryl by rat and human livers and plasma, and effect on their PXR, CAR and PPARalpha activities. *J Toxicol Sci* 2016;41:677-91.
13. Orton F, Rosivatz E, Scholze M, et al. Widely used pesticides with previously unknown endocrine activity revealed as in vitro antiandrogens. *Environ Health Perspect* 2011;119:794-800.
14. Tange S, Fujimoto N, Uramaru N, et al. In vitro metabolism of methiocarb and carbaryl in rats, and its effect on their estrogenic and antiandrogenic activities. *Environ Toxicol Pharmacol* 2016;41:289-97.
15. Birkhoj M, Nellemann C, Jarfelt K, et al. The combined antiandrogenic effects of five commonly used pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;201:10-20.
16. Kojima H, Katsura E, Takeuchi S, et al. Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. *Environ Health Perspect* 2004;112:524-31.
17. Orton F, Rosivatz E, Scholze M, et al. Competitive androgen receptor antagonism as a factor determining the predictability of cumulative antiandrogenic effects of widely used pesticides. *Environ Health Perspect* 2012;120:1578-84.
18. Kugathas S, Audouze K, Ermler S, et al. Effects of Common Pesticides on Prostaglandin D2 (PGD2) Inhibition in SC5 Mouse Sertoli Cells, Evidence of Binding at the COX-2 Active Site, and Implications for Endocrine Disruption. *Environ Health Perspect* 2016;124:452-9.
19. Han J, Park M, Kim JH, et al. Increased expression of the testicular estrogen receptor alpha in adult mice exposed to low doses of methiocarb. *J Appl Toxicol* 2009;29:446-51.
20. Oztas E, Özhan G. Cyto- and Genotoxic Potentials of Carbamates in Human Lymphocytes. *Toxicology International* 2015;22:101-107.
21. Carbonell E, Valbuena A, Xamena N, et al. Temporary variations in chromosomal aberrations in a group of agricultural workers exposed to pesticides. *Mutat Res* 1995;344:127-34.
22. EFSA ((Autorità europea per la sicurezza alimentare). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance methiocarb. *EFSA Journal* 2018;16 (10):5429.

## II° QUESITO

*“dica altresì se la dispersione di polveri contaminate possa generare rischi alla salute degli abitanti delle zone agricole interessate”*

### RISPOSTA

Il Methiocarb nel 2015 è stato inserito nella lista dei pesticidi da tenere sotto osservazione (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32015D0495&from=EN>) comprendente inquinanti emergenti e altre sostanze per i quali i dati disponibili sono ad oggi insufficienti per una valutazione del rischio. Per queste sostanze vengono raccolti dati di monitoraggio ambientale in grado di fornire informazioni esaustive, al fine di una loro eventuale inclusione nell'elenco delle sostanze prioritarie.

Le principali modalità con cui può avvenire l'esposizione sono quindi:

- **esposizione professionale.** Può avvenire durante la produzione, il trasporto, la preparazione e l'applicazione di pesticidi. I principali fattori coinvolti in questo tipo di esposizione includono l'intensità di applicazione, la frequenza, la durata e il metodo, il rispetto delle norme di sicurezza, l'uso di dispositivi di protezione individuale, nonché i profili fisico-chimici e tossicologici dei pesticidi in uso. Anche membri della famiglia di coloro che utilizzano pesticidi possono avere notevoli rischi per sversamenti accidentali, perdite, usi non corretti di attrezzature e non rispetto della sicurezza e delle linee guida. Ai fini della tutela della salute umana, sempre nel documento dell'EFSA 2018<sup>1</sup>, mentre per gli operatori (quelli direttamente coinvolti nel processo di trattamento delle sementi con il methiocarb e quelli all'interno dell'impianto di trattamento delle sementi non direttamente coinvolti nel trattamento) i livelli accettabili di esposizione al methiocarb erano inferiori ai limiti prestabiliti (applicando ovviamente le specifiche misure di controllo e utilizzando specifici dispositivi di protezione individuale), l'esposizione per i lavoratori che caricavano e seminavano il seme trattato era molto al di sopra dei livelli accettabili (fino a quasi il 900%) anche con l'uso di indumenti da lavoro, guanti e dispositivi di protezione respiratoria, come ben riportato nella risposta al I° Quesito.
- **esposizione ambientale/residenziale.** È ampiamente documentato che vivere vicino ai luoghi in cui i pesticidi vengono utilizzati, fabbricati o smaltiti può aumentare in modo significativo l'esposizione umana per inalazione e contatto con aria, acqua e suolo. L'esposizione residenziale è di particolare interesse in quanto è del tutto involontaria ed è subita da coloro che vivono in prossimità di aree agricole intensamente coltivate in cui si fa grande uso di pesticidi. Solo una minima parte (1-2%) di quanto irrorato infatti raggiunge il bersaglio e tutto il resto si disperde nell'ambiente circostante per il fenomeno della “deriva”, contaminando case, orti, scuole, asili etc. con cui vivai e aree agricole sempre più strettamente confinano. Di particolare rilievo è quindi l'effetto “deriva”: ovvero la dispersione aerea di particelle di miscela di pesticidi che non raggiungono il bersaglio, ma si diffondono nell'ambiente circostante. In presenza di coltivazioni intensive confinanti con residenze private o luoghi pubblici (scuole, asili, parchi ecc.) è possibile quindi la contaminazione dei residenti e della popolazione che vi si trova. Questo tipo di contaminazione è particolarmente importante se lo spargimento avviene con atomizzatori ed in condizioni di ventosità. Frequentemente si originano conflitti sociali perché le persone che ivi risiedono non solo possono lamentare sintomi quali lacrimazione, bruciore a occhi e gola, difficoltà respiratorie, ma anche perché aumenta la consapevolezza circa i rischi per la salute, specie dei bambini, che l'esposizione a queste sostanze comporta.



- **esposizione attraverso la dieta per presenza di residui nell'acqua o negli alimenti.** Questa modalità è di grande importanza e riguarda potenzialmente tutti i consumatori. L'esposizione a pesticidi può quindi avvenire sia attraverso l'assunzione di alimenti e acqua. Nell'ultimo rapporto "Pesticidi nelle acque" dell'ISPRA nel 2018 <sup>2</sup> il monitoraggio effettuato nel 2016 evidenzia una presenza diffusa di pesticidi nelle acque, con un aumento delle sostanze trovate e delle aree interessate. In particolare, ci sono pesticidi nel 67,0% dei punti delle acque superficiali e nel 33,5% di quelle sotterranee. Sempre più evidente è la presenza di miscele, con un numero medio di circa 5 sostanze e un massimo di 55 sostanze in un singolo campione." La tossicità di una miscela è sempre più alta di quella dei singoli componenti. La valutazione di rischio deve, pertanto, tenere conto che l'uomo e gli altri organismi sono spesso soggetti all'esposizione simultanea a diverse sostanze, mentre lo schema di valutazione usato nell'autorizzazione dei pesticidi, basato sulle singole sostanze, non è sufficientemente cautelativo". Residui di pesticidi si ritrovano poi non solo in frutta e vegetali, ma anche in carni, pesce e prodotti lattiero-caseari, grazie al loro bioaccumulo e biomagnificazione nella catena alimentare <sup>3</sup>. L'ultimo rapporto dell'EFSA <sup>4</sup> condotto su 81.000 campioni provenienti da 27 Stati Membri, Islanda e Norvegia riporta che il 55,4% degli alimenti esaminati contiene livelli di pesticidi che rientrano nei limiti di legge, nell'1,5% dei campioni i limiti di legge risultano nettamente superati e nel 27,3% sono presenti residui multipli.

Residui di pesticidi sono presenti in tutte le tipologie di alimenti (a meno che non siano di origine biologica/biodinamica): pane pasta, carne, latticini ed ovviamente in frutta e verdura. La situazione italiana al 2017, riportata nel rapporto di Legambiente "Stop Pesticidi" del 2019 <sup>5</sup> che ha preso in considerazione le analisi effettuate dai laboratori pubblici regionali – Agenzia per la Protezione dell'Ambiente, ASL e Istituti Zooprofilattici Sperimentali – accreditati per i controlli ufficiali dei residui dei pesticidi negli alimenti, mostra come residui di pesticidi si trovano nel 64% della frutta (nel 40% si tratta di multiresiduo, ovvero contemporanea di diversi principi attivi) e nel 36% della verdura (nel 15% multiresiduo). Anche se risulta irregolare solo l'1,3% dei campioni, non possiamo considerare tranquillizzante il fatto che siano rispettati i limiti di legge perchè le valutazioni tossicologiche sono purtroppo assolutamente inadeguate per i motivi che verranno in seguito descritti. Da queste ampie indagini emerge quindi che in oltre la metà degli alimenti ortofrutticoli degli alimenti che arrivano sulle nostre tavole (il 38% da coltivazione italiana) sono presenti multipli residui di pesticidi e la presenza contemporanea di più sostanze, anche se ciascuna presente entro i "limiti di legge", non può certo essere considerata scevra di rischi per la salute.

### **Conclusioni II° Quesito**

E' necessario premettere che le valutazioni tossicologiche attualmente in essere in relazione all'esposizione a pesticidi, specialmente legate ai rischi per la salute infantile, non possono ritenersi adeguate a tutelare la salute umana.

Le valutazioni tossicologiche infatti:

1. non tengono conto della molteplicità delle fonti di esposizione: limiti sono previsti per alimenti o acque ma non per l'esposizione residenziale o attraverso aria e suolo e quindi il complesso delle sostanze nell'organismo può facilmente raggiungere e superare le soglie di sicurezza
2. i limiti di legge sono riferiti a persona adulta di 70 kg e non si considera che dosi anche minimali e ben al di sotto dei limiti di legge possono essere pericolose specie in fasi cruciali

della vita (embrioni, feti bambini) soprattutto per sostanze che agiscono come “interferenti endocrini”

3. non tengono conto del fatto che i metaboliti possono essere più tossici della molecola originaria
4. considerano l'azione della singola molecola senza tener conto del cocktail di molecole che possono presentare un effetto sinergico e non semplicemente sommatorio<sup>6</sup>
5. si prende in considerazione la tossicità del solo principio attivo, trascurando le numerose altre sostanze presenti (adiuvanti, conservanti, diluenti, emulsionanti, propellenti etc) che aumentano notevolmente la tossicità del prodotto finale, come ampiamente documentato ad esempio per il glifosato<sup>7</sup>.
6. Non si tiene conto della diversa suscettibilità in relazione a fattori genetici, età, genere, stato nutrizionale, abitudini personali che influenzano grandemente la suscettibilità ai pesticidi. Ad esempio l'enzima paraoxonasi 1 (PON1) ha un ruolo fondamentale nella detossificazione dai pesticidi organofosforici e alcuni polimorfismi del gene PON1 possono aumentare viceversa la suscettibilità a tali pesticidi ed amplificare la loro tossicità, in particolare influenzando il neurosviluppo.
7. Viene presa in considerazione la documentazione del proponente e non la letteratura scientifica disponibile e ciò porta a pareri discordanti di cui, ancora una volta, il Glifosato e il Chlorpyrifos rappresentano un esempio emblematico<sup>8-9</sup>.

Nel documento EFSA del 2018<sup>1</sup>, si ritiene quindi che astanti e residenti non saranno esposti al methiocarb durante il processo di trattamento delle sementi negli impianti professionali, ma di conseguenza lo saranno durante il suo impiego all'esterno. Quindi a fronte di una esposizione professionale, noi dobbiamo considerare una importante esposizione diretta per i residenti o i presenti nelle zone limitrofe a quelle trattate.

D'altronde, la Commissione Europea con regolamento di esecuzione 2019/1606 del 27.09.2019 ha disposto il mancato rinnovo della sostanza attiva Methiocarb anche sulla base di quanto dimostrato dall'Autorità europea per la sicurezza alimentare dichiarando al punto 14) che i rischi per i lavoratori sono “*individuati nelle operazioni di carico e semina delle sementi trattate, nonché dei rischi che tali sementi pongono per gli uccelli, i mammiferi e i lombrichi*”.

Questo punto assume particolare rilevanza perché conferma che il pericolo per le persone e per l'ambiente deriva dalla dispersione di polveri tossiche generate all'atto del caricamento della semente nella tramoggia e nell'attività di semina poiché il fitofarmaco con cui la granella è concia si stacca e produce particelle destinate a propagarsi in maniera incontrollata e incontrollabile.

L'esposizione indiretta, che interessa tutta la popolazione attraverso l'assunzione con l'acqua e gli alimenti contaminati, sembra essere nel caso del methiocarb limitata ma non abbiamo studi specifici a confermare tale supposizione mentre si è ben certi che le polveri contaminate possono tranquillamente raggiungere le acque superficiali e le coltivazioni orticole contermini.

## Bibliografia II° Quesito

1. EFSA (Autorità europea per la sicurezza alimentare). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance methiocarb. EFSA Journal 2018;16 (10):5429.
2. <http://www.isprambiente.gov.it/it/pubblicazioni/rapporti/rapporto-nazionale-pesticidi-nelle-acque-dati-2015-2016.-edizione-2018>
3. Ministero della Salute, 2015. Controllo ufficiale sui residui di prodotti fitosanitari negli alimenti risultati in Italia per l'anno 2014. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2506\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2506_allegato.pdf)
4. EFSA, 2017 The 2013 European Union report on pesticide residues in food. doi:10.2903/j.efsa.2017.4791 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4791/epdf>
5. Legambiente . STOP PESTICIDI 2019. [https://www.legambiente.it/wp-content/uploads/dossier\\_stop\\_pesticidi\\_2019.pdf](https://www.legambiente.it/wp-content/uploads/dossier_stop_pesticidi_2019.pdf)
6. Hernández AF, Parrón T 2012 Jun 21 Toxicology. Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level: Their relevance to human health
7. Mesnage R, Antoniou MN Front Public Health. 2018 Jan 22;5:361 Ignoring Adjuvant Toxicity Falsifies the Safety Profile of Commercial Pesticides.
8. Peter Clausen, Claire Robinson, Helmut Bartscher-Schaden J Epidemiol Community Health. 2018 Mar 13 Pesticides and public health: an analysis of the regulatory approach to assessing the carcinogenicity of glyphosate in the European Union
9. Mie A, Ruden C, Grandjean P. Safety of safety evaluation of pesticides: developmental neurotoxicity of chlorpyrifos and chlorpyrifos methyl. Environmental Health volume 17, Article number: 77 (2018). <https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-018-0421-y>

### III° QUESITO

*“dica quali siano, in base agli studi fino ad oggi disponibili, i rischi per la salute conseguenti all'esposizione di pesticidi nelle varie forme concepibili e quali siano i sintomi più comuni che in concreto si osservano, nonché le patologie più frequenti”*

#### RISPOSTA

##### Introduzione

Il termine pesticida è un termine generico usato per indicare tutte le sostanze di sintesi concepite per combattere, interferire, ostacolare o distruggere organismi “nocivi” siano essi batteri, virus, insetti, funghi, vegetali etc. e fra essi rientrano:

- **prodotti fitosanitari** (Reg. CE 1107/2009) utilizzati in agricoltura [400 sostanze per complessive 130.000 tonnellate/anno distribuite sui suoli italiani]
- **biocidi** (Reg. UE 528/2012, Dir 98/8/CE) che hanno vari impieghi come disinfettanti, preservanti, pesticidi per uso non agricolo, ecc.) e su cui sono scarse le informazioni circa quantità utilizzate e scenari di uso.

In questo testo si farà riferimento solo ai pesticidi usati in agricoltura che, a seconda del bersaglio contro cui sono diretti, possono essere suddivisi in *insetticidi, fungicidi, erbicidi, battericidi, nematocidi, lumachicidi*. Qualunque sia il bersaglio cui sono indirizzati, i pesticidi sono comunque sostanze pericolose rilasciate intenzionalmente nell'ambiente, in grado di comportare effetti negativi per tutti gli habitat e per tutte le forme di vita. Una volta che i pesticidi sono stati utilizzati e si sono diffusi nell'ambiente il loro destino non può adeguatamente essere né previsto, né controllato, nonostante la legislazione molto complessa ed articolata che ne regola la produzione e la commercializzazione. Trattandosi in genere di molecole persistenti, tossiche e bioaccumulabili i pesticidi si ritrovano infatti ormai in tutti gli ecosistemi di ogni parte del pianeta, dalle profondità degli oceani alle vette dei ghiacciai ed anche ovviamente nei nostri suoli, nell'aria, nelle falde acquifere, nella catena alimentare e nei nostri stessi corpi, compreso il latte materno.

L'ultimo rapporto ISPRA<sup>1</sup> evidenzia un progressivo aumento dei residui di pesticidi nelle falde acquifere del nostro paese che attualmente riguarda il 67% delle acque superficiali e il 33,3% di quelle sotterranee, 259 sono i diversi pesticidi ritrovati e 55 diverse sostanze in un unico prelievo. La situazione è indubbiamente preoccupante perchè anche sostanze messe fuori legge da decenni come l'atrazina si ritrovano ancora nelle nostre acque e la loro concentrazione rimane stabile nelle falde profonde. Infatti, come risulta dalle indagini effettuate da ISPRA nel bacino del Po, mentre l'atrazina nelle falde superficiali si dimezza all'incirca ogni 10 anni, quella presente nelle falde profonde è stabile da decenni mancando ogni attività di degradazione da parte della luce e dei microbi. La contaminazione persistente delle falde profonde in modo probabilmente irreversibile è di estrema gravità, data l'importanza della risorsa acquifera.

##### Modalità di esposizione

Vedi risposta al II° Quesito

##### Pesticidi: classificazione e modalità di azione

In base alle loro proprietà chimiche, i pesticidi sono classificati in queste classi principali: organoclorurati (OC), organofosforici (OP), carbammati, ditiocarbammati, piretroidi, fenossiderivati, triazine, ammidi e cumarinici. I pesticidi possono anche essere classificati in base al loro meccanismo d'azione: ad esempio, OC, OP e insetticidi piretroidi sono progettati come neurotossine, alcuni erbicidi come i fenossiderivati sono analoghi agli ormoni vegetali (auxino-

simili), altri come triazine e urea alterano fisiologici processi metabolici e i rodenticidi cumarinici bloccano l'attivazione della vitamina K e quindi hanno proprietà emorragiche. Alcuni fungicidi quali i ditiocarbammati alterano i processi energetici cellulari e inducono stress ossidativo.

Nel Rapporto ISPRA sulla presenza dei pesticidi nelle acque italiane, i pesticidi sono indicati come "molecole di sintesi selezionate per combattere organismi nocivi e per questo generalmente pericolose per tutti gli organismi viventi", uomo compreso. Infatti funzioni essenziali alla vita - quali la trasmissione nervosa, la respirazione, l'attività endocrina, la produzione di energia etc. - che rappresentano il bersaglio dell'azione tossica dei vari pesticidi - si sono selezionate nel corso dell'evoluzione e sono in gran parte simili e condivise da esseri viventi anche estremamente diversi fra loro: dal moscerino della frutta - la drosophila - ai mammiferi, uomo compreso.

Molti pesticidi inoltre agiscono come "interferenti endocrini" (endocrin disruptor), con questo termine si intendono tutte le sostanze, di natura chimica anche molto diversa fra loro - quali diossine, alcuni metalli pesanti, bisfenolo A, PCB (Policlorobifenili) etc, per complessive circa 3.000 diverse molecole - che sono in grado di interferire con la sintesi, la secrezione, il trasporto, l'azione, il metabolismo o l'eliminazione degli ormoni fisiologicamente prodotti dall'organismo. Il meccanismo d'azione presuppone quindi la capacità di queste sostanze di alterare la comunicazione dei vari distretti dell'organismo attraverso gli ormoni e vastissima è la gamma di effetti negativi per la salute che ne conseguono: alterazione della fertilità e delle funzioni riproduttive per alterazione delle gonadi, alterazioni metaboliche per interferenza con gli ormoni tiroidei, ma anche malformazioni, patologie immunitarie, disturbi neurocomportamentali e tumori ormono-dipendenti. Queste sostanze sono caratterizzate dal fatto di agire a dosi minimali, al pari degli ormoni e dal non avere soglie di sicurezza; inoltre possono non solo esplicare effetti negativi sull'individuo esposto, ma, anche sulle cellule germinali, determinando alterazioni che si trasmettono alle generazioni successive attraverso modificazioni di tipo epigenetico;.

Tutto ciò apre ovviamente scenari ancor più preoccupanti in quanto siamo di fronte alla possibilità di una amplificazione del danno e alla sua trasmissibilità attraverso le generazioni e dà ragione della crescente attenzione e preoccupazione circa gli effetti di queste molecole specie sulle frange più sensibili della popolazione: feti, neonati, bambini, donne.

I principali gruppi di pesticidi con questa azione sono: insetticidi clorurati (lindano, dieldrin), organofosforici (clorpirifos) fungicidi (vinclozolin, linorun), triazolici (ciproconazolo), imidazoli (imizalolil), erbicidi (triazine (atrazina, simazina), glifosate, ditiocarbammati (mancozeb), coformulanti (alchifenoli).

Non dobbiamo poi dimenticare che noi viviamo in stretta simbiosi con le altre forme di vita e quand'anche il "bersaglio" di un pesticida non riguardasse la nostra specie, la salute umana ne può ugualmente risultare gravemente danneggiata.

L'esempio del glifosate è a questo proposito paradigmatico. Il glifosate (N-(fosfonometil)glicina) è un erbicida, brevettato come chelante degli ioni metallici ad ampio spettro da Stauffer Chemical Society nel 1964, poi come erbicida dalla Monsanto Company nel 1974 e infine come antibiotico sempre da Monsanto nel 2000; l'erbicida agisce come potente inibitore dell'enzima 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase, coinvolto nella sintesi di amminoacidi aromatici; è essenziale per le piante e presente in tutte le specie ad eccezione dei mammiferi e proprio per tale motivo, fu ritenuto innocuo per questi ultimi e quindi ampiamente utilizzato. Purtroppo non è però così perchè l'enzima altera gravemente l'ambiente microbico intestinale, il microbiota, che riveste un ruolo cruciale per il buon funzionamento dell'organismo umano. Il microbiota partecipa infatti a numerosi processi fisiologici essenziali per la salute, quali il corretto sviluppo del sistema immunitario, la sintesi di enzimi e vitamine (in particolare acido folico), il metabolismo di carboidrati, proteine, lipidi, la secrezione di ormoni e soprattutto la connessione intestino-cervello. Il glifosate, che arriva nel nostro intestino in quanto presente nella gran parte dei nostri alimenti, specie cereali, comporta dismicrobismi facendo prevalere sulle specie "benefiche" quali lactobacilli e bifidum, i batteri del genere clostridium, altamente resistenti all'erbicida e dotati di azione neurotossica. Una recente metanalisi, che ha raccolto studi caso/controllo condotti su bambini con

autismo, ha evidenziato in questi ultimi la netta prevalenza di batteri del genere clostridium nel loro microbiota e si ipotizza che questo possa essere concausa o comunque fattore aggravante la malattia (2,3). Ancora una volta un miope approccio riduzionistico nella valutazione tossicologica ha considerato la molecola innocua per la specie umana, trascurando il ruolo, riconosciuto sempre più essenziale, svolto dall'ambiente microbico intestinale per il mantenimento della nostra salute.

### Pesticidi e salute umana

Digitando in data 29 dicembre 2019 su un motore di ricerca quale PubMed (il database scientifico della US National Library of Medicine)<sup>4</sup> parole chiave quali “pesticides human health” compaiono 20.333 lavori scientifici e “pesticides children” 7050, una mole davvero enorme di indagini e studi che per la massima parte attestano come l'esposizione a pesticidi rappresenti oggi, di fatto, un problema di salute pubblica.

Per rispondere in maniera compiuta al quesito appare tuttavia indispensabile fornire alcune premesse di ordine generale sulle modalità di contatto ed esposizione.

I pesticidi possono entrare in contatto con l'organismo sia per assorbimento cutaneo, grazie alla loro liposolubilità (organofosfati, carbammati, organoclorurati, DDT, lindano, aldrin e clordano) che per inalazione od ingestione (piretroidi, erbicidi, clorofenoli); l'esposizione può avvenire in modo acuto (avvelenamenti accidentali o volontari) o cronico per dosi piccole e ripetute nel tempo, che nell'immediato non provocano sintomi visibili ma non sono certamente meno pericolose, anzi!

Ad esempio per i pesticidi che presentano una azione genotossica (ossia inducono un danno al DNA, come del resto anche gli altri agenti con attività simile) le “piccole” dosi possono essere molto più pericolose di quelle elevate perché mentre queste ultime sono in grado di indurre l'attivazione di meccanismi enzimatici di riparo del danno, dosi minori non sono uno stimolo sufficiente ad innescare la riparazione del danno che quindi diventa permanente rappresentando un rischio maggiore per l'insorgenza di patologie, in particolare cancro, patologie neurologiche e danni alla riproduzione<sup>5</sup>. Una conferma di questo proviene da uno studio recentemente condotto in Trentino, in cui è stato dimostrato che residenti che vivono a ridosso di meleti coltivati secondo l'agricoltura convenzionale, con impiego quindi di elevate quantità di pesticidi, mostravano più elevate concentrazioni nelle urine dei metaboliti di tali sostanze in coincidenza dei trattamenti ed una riduzione dell'attività di riparazione del DNA correlato al tempo di residenza nella zona agricola- e quindi all'esposizione cronica<sup>6</sup>. Analogamente uno studio condotto su una popolazione di bambini ha trovato una associazione tra danni al DNA, pesticidi nelle urine e tempo di residenza nelle aree coltivate: tanto più a lungo era il tempo di residenza maggiore era la quantità di pesticidi nelle urine ed il danno al DNA<sup>7</sup>.

### Esposizione acuta

Il problema dell'avvelenamento acuto da pesticidi può avvenire in ogni fase del processo: dalla produzione all'utilizzo, allo smaltimento delle scorte, ma anche in seguito ad incidenti quali esplosioni/incendi/incidenti di vario tipo. Quest'ultima evenienza è tutt'altro che trascurabile: basti pensare al disastro di Bhopal (India) nel 1984 con la fuoriuscita di 40 tonnellate di isocianato di metile che causò ben 8.000 morti nel territorio circostante e 500.000 intossicati o all'incidente alla Farmoplant, in Toscana, che nel 1988 comportò fuoriuscita di dimetoato con formazione di una nube tossica che si diffuse per oltre 2000 km<sup>2</sup> in Versilia; per non parlare dell'incidente di Seveso nel 1976 con lo scoppio di un reattore contenente triclorofenolo, sostanza chimica utilizzata anche come precursore di pesticidi.

Secondo l'OMS si contano ogni anno oltre 26 milioni di casi di avvelenamento con 258.000 decessi annui a livello mondiale e negli U.S.A il 45% di tutti gli avvelenamenti da pesticidi si registra nei bambini<sup>8</sup>.

In seguito ad esposizione acuta, a seconda della sostanza coinvolta, i più comuni sintomi sono: bruciore agli occhi, difficoltà respiratorie, infiammazione e rossore cutaneo, nausea, diarrea, vomito, disturbi visivi, ipersalivazione, tremori, confusione, convulsioni fino al coma e alla morte.

### Esposizione cronica

Il problema dell'esposizione cronica è di ancor maggiore interesse perché riguarda ciascuno di noi, dal momento che queste molecole o i loro metaboliti, spesso ancor più tossici e persistenti, sono ormai stabilmente presenti sia nelle matrici ambientali (aria, acqua, suolo) che nella catena alimentare e nei nostri stessi corpi. Questo tipo di esposizione inizia purtroppo già in utero o addirittura prima del concepimento per l'azione di queste molecole sulle cellule germinali sia maschili che femminili (spermatozoi, ovociti) ed i pesticidi, unitamente a centinaia di altre molecole tossiche, passano dalla madre al feto nel periodo più delicato della vita, quello intrauterino<sup>9</sup>.

Indagini di biomonitoraggio per la ricerca di pesticidi o loro metaboliti nel sangue o nelle urine di gravide o nel cordone ombelicale al momento della nascita, hanno permesso di eseguire correlazioni puntuali, dettagliate ed ampiamente confermate da studi condotti da diverse Istituzioni per quanto attiene la salute dei nati.

La mole più ampia di conoscenze sulla relazione fra esposizione cronica a pesticidi e salute proviene dai dati dell'Agricultural Health Study (AHS), grande studio prospettico di coorte che ha arruolato fra il 1993 ed il 1997 tutti gli agricoltori e le loro famiglie residenti in North Carolina e Iowa (N=89655) e da indagini sui veterani americani esposti all'Agente Arancio, defoliante ampiamente usato durante la guerra del Vietnam.

In seguito studi sperimentali ed indagini epidemiologiche condotte valutando altre modalità di esposizione, oltre quella occupazionale, hanno confermato che l'esposizione cronica a pesticidi può comportare alterazioni di svariati organi, apparati e sistemi dell'organismo umano quali quello nervoso, endocrino, immunitario, riproduttivo, renale, cardiovascolare e respiratorio, rappresentando un importantissimo fattore di rischio in particolare per le malattie cronico degenerative.

Particolarmente preoccupanti sono i rischi per l'infanzia e gli organismi in accrescimento in quanto l'esposizione a pesticidi, anche a dosi minimali, può alterare il neurosviluppo e rappresentare un indiscutibile fattore di rischio per l'insorgenza di autismo, deficit cognitivi e disturbi del comportamento quali il deficit di attenzione ed iperattività (AHDH).

Gli effetti a lungo termine dell'esposizione cronica ai pesticidi sono stati dettagliatamente illustrati in una recente review che ha valutato l'incidenza di numerose patologie e di diverse modalità di esposizione a pesticidi (occupazionale, ambientale, residenziale, genitoriale, materna e paterna) prendendo in esame 7419 articoli scientifici pubblicati a partire dal 1980<sup>10</sup>.

In sintesi è emerso che fungicidi, insetticidi ed erbicidi, in particolare organofosforici, organoclorurati, acidi fenossiacetici e composti triazinici comportano un incremento statisticamente significativo del rischio di patologie quali cancro, diabete, obesità, patologie respiratorie quali asma, bronchite cronica e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), malattie neurodegenerative quali Parkinson, Alzheimer, sclerosi laterale amiotrofica (SLA), malattie cardiovascolari ed ipertensione, disturbi della sfera riproduttiva, infertilità maschile, disfunzioni metaboliche ed ormonali, specie alla tiroide con ipotiroidismo, patologie autoimmuni, disfunzioni renali, malformazioni, disturbi del neurosviluppo, deficit cognitivi, deficit di attenzione ed iperattività, autismo. La possibilità che tali disfunzioni si trasmettano anche alle generazioni future, agendo molti pesticidi come "interferenti endocrini" in grado di alterare le cellule germinali sia maschili che femminili, come in precedenza illustrato, non può che accrescere le nostre preoccupazioni e dovrebbe essere di stimolo per ricercare e realizzare pratiche agronomiche in grado di soddisfare i bisogni alimentari delle popolazioni senza comprometterne in modo, forse irrimediabile, la salute<sup>11</sup>.

Di seguito vengo forniti ulteriori dettagli rispetto alle principali patologie che la letteratura scientifica evidenzia correlate in maniera causale e statisticamente significativa all'esposizione a pesticidi utilizzati in agricoltura.

### Azione cancerogena

Le modalità con cui i pesticidi esplicano l'azione cancerogena possono essere sia di danno genotossico diretto (frammentazione del DNA, formazione addotti, alterazioni cromosomiche) difficilmente riparabile proprio perché indotto da piccole dosi che non attivano i fisiologici meccanismi enzimatici di riparazione come più sopra illustrato, sia attraverso modificazioni di tipo epigenetico, ovvero alterazioni della espressione genica o del fenotipo cellulare senza che la sequenza del DNA sia alterata.

Sotto il termine generico di "cancro" si comprendono oltre un centinaio di patologie tumorali diverse che possono insorgere in qualunque distretto dell'organismo. Il cancro rappresenta il 16% di tutte le cause di morte a livello globale ed il 27% nel nostro paese. Sono circa 14 milioni i nuovi casi che a livello globale ogni anno si registrano e l'OMS valuta che l'incidenza possa aumentare del 70% nei prossimi 20 anni. Secondo i dati nazionali dei registri tumori (AIRTUM), in Italia la probabilità di ricevere una diagnosi di cancro nel corso della vita (0-84 anni) riguarda ormai un uomo su due ed una donna su tre.

In particolare sono in aumento i tumori alla mammella, pancreas, testicolo, cervello, i linfomi e il melanoma. Preoccupa soprattutto il costante incremento di cancro in bambini e adolescenti; a livello globale si è passati da un tasso standardizzato calcolato sulla popolazione mondiale di 124 casi per milione di bambini fra 0 e 14 anni nel 1980 a 140 casi nel 2010. L'area del mondo in cui si registra la più elevata incidenza sia fra 0-14 anni che fra 15-19 è il Sud Europa, in cui sono compresi Croazia, Cipro, Italia, Malta, Portogallo, Spagna con un triste primato per il nostro paese che registra la più elevata incidenza, superando in 4 Registri italiani (Umbria, Modena, Parma e Romagna) i 200 casi fra 0-14 anni per milione di bambini/anno<sup>12</sup>.

I pesticidi rappresentano indubbiamente un importante fattore di rischio per l'insorgenza del cancro sia in età infantile che negli adulti e tutte le principali classi di sostanze (insetticidi, erbicidi, fungicidi, pesticidi nel loro complesso) risultano responsabili.

Tutti i tipi di cancro risultano aumentati per esposizione a pesticidi ed in particolare i tumori cerebrali dell'adulto e del bambino, neuroblastomi, cancro ad esofago, stomaco, colon retto, fegato, vescica, rene, pancreas, tumori dell'osso, sarcomi dei tessuti molli, prostata, testicolo, mammella, ovaio, cervice uterina, laringe, bocca, lingua, polmone, tiroide, melanoma.

Particolarmente elevati sono i rischi emersi per tumori del sistema emolinfopoietico, quali linfomi Non Hodgkin (LNH) e mieloma multiplo nella grande coorte degli agricoltori americani (AHS) (13). Anche negli studi epidemiologici occupazionali condotti in Italia sono emersi rischi più elevati per insorgenza di LNH, leucemie e mieloma multiplo<sup>4-16</sup>

Particolarmente consistente il rischio di cancro nei bambini figli di agricoltori o comunque esposti a pesticidi per utilizzo domestico, in particolare si documenta l'aumento di linfomi, leucemie e tumori cerebrali e soprattutto pericolosa appare l'esposizione in utero: una metanalisi ha evidenziato che per uso domestico (in particolare di erbicidi) vi è un incremento statisticamente significativo per la leucemia infantile del 46% e del 26% per i linfomi<sup>17</sup>.

Risultati analoghi sono emersi di recente da un grande gruppo cooperativo cui erano presenti anche ricercatori italiani e da risulta un incremento statisticamente significativo del 55% di leucemie mieloidi nella prole per esposizione a pesticidi durante la gravidanza<sup>18</sup>.

Anche l'esposizione preconcezionale paterna a pesticidi rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di cancro nella prole: per i tumori cerebrali, ad esempio, un rischio oltre il doppio dell'atteso si registra se il padre, esposto a pesticidi prima del concepimento, non aveva utilizzato dispositivi di protezione individuale come i guanti<sup>19</sup>.

Anche l'esposizione residenziale a pesticidi rappresenta un importante fattore di rischio per l'insorgenza di cancro nell'infanzia. Uno studio condotto in Spagna su 3.350 casi di cancro infantile e 20.365 controlli sani ha analizzato la presenza e l'intensità della attività agricola entro un 1 km dalla residenza dei bambini. È emerso che tutte le tipologie di cancro infantile, dai neuroblastomi ai sarcomi, dai tumori epatici a quelli renali sono aumentati, spesso in modo elevato e statisticamente significativo<sup>20</sup>.



Analoghi risultati erano emersi da uno studio ecologico condotto in U.S.A. in cui si era valutato il rischio di cancro in bambini di età inferiore ai 15 anni nel periodo 1995-2001 in relazione all'attività agricola circostante la residenza al momento della diagnosi. Particolarmente consistente l'incremento del rischio nelle contee con  $\geq 60\%$  del totale superficie dedicata all'agricoltura; in particolare incrementi di rischio in relazione all'intensità dell'attività agricola per: linfoma di Hodgkin e tumore di Wilms + 30% , carcinomi renali + 130%, tumori epatici + 70%, sarcoma di Ewing + 80%, rhabdomyosarcomi + 50% ; carcinomi tiroidei + 80% e melanomi + 60%<sup>21</sup>. Per quanto riguarda i tumori cerebrali è stato condotto uno studio caso-controllo in Spagna prendendo in esame 714 casi di tumori cerebrali infantili (periodo 1996-2011) e 4284 controlli ed è stata valutata sia l'esposizione all'ambiente industriale e /o urbano che l'esposizione alle attività agricole rispetto agli indirizzi residenza dei bambini. Per l'attività agricola un aumento del 10% della superficie coltivata nel buffer di 1 km attorno alla residenza implicava un aumento del 22% per la comparsa di tumori cerebrali<sup>22</sup>.

### Patologie respiratorie

Numerosi sintomi e alterazioni della funzione polmonare si osservano per esposizione a pesticidi, in particolare: dispnea, irritazione delle vie respiratorie, gola secca/mal di gola, tosse, senso di costrizione toracica, rinorrea. Asma, Bronchite Cronica e Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) sono risultate le patologie maggiormente correlate<sup>23</sup>. In particolare l'asma è stata riconosciuta come la più comune malattia polmonare correlata ad esposizioni professionali: tra gli agricoltori U.S.A. di sesso maschile si è dimostrata una associazione statisticamente significativa, variabile dal +100% al + 134%, tra insorgenza in età adulta di asma atopico e utilizzo di coumaphos, eptachlor, parathion, dibromoetilene ed una miscela 80/20 di tetracloruro di carbonio/solfuro di carbonio. Tra le donne, l'esposizioni a pesticidi quali carbaril, coumaphos, DDT, malathion, parathion, permetrina, forate, erbicidi (2,4-D e glifosate) e un fungicida (metalaxil) è risultata maggiormente associata con l'asma atopico che non con quello non atopico<sup>24</sup>. In uno studio caso-controllo su agricoltori in India si è registrato un incremento del rischio del 154% di bronchite cronica per esposizioni ad organofosfati e carbammati<sup>25</sup>

### Patologie neurologiche

La principale patologia neurodegenerativa correlata a pesticidi è il Morbo di Parkinson, riconosciuto nel 2013 come malattia professionale in Francia e quindi adeguatamente risarcito. Esistono comunque segnalazioni di aumento di rischio anche per Alzheimer e Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA).

Per il Parkinson le categorie maggiormente responsabili sono gli organofosforici, i carbammati, gli organoclorurati, i piretroidi<sup>26</sup>. Una metanalisi del 2012 che ha rivisto la letteratura aggiornata, tra cui 39 studi caso-controllo, 4 studi di coorte e 3 studi trasversali, ha evidenziato che l'esposizione ad insetticidi ed erbicidi comportava complessivamente un incremento del rischio di Parkinson statisticamente significativo del + 62%<sup>27</sup>. Anche l'esposizione residenziale rappresenta un fattore di rischio di Parkinson: l'utilizzo di glifosate entro 1 km dall'abitazione ha aumentato del 33% la mortalità precoce per M. di Parkinson in una indagine condotta nello stato di Washington. Incremento di Parkinson è emerso anche da uno studio condotto in Olanda per esposizione entro 100 metri dall'abitazione a 21 pesticidi, in particolare paraquat. Deterioramento cognitivo e mortalità sono stati indagati nella popolazione anziana messicana a Sacramento, riscontrando più rapido deterioramento cognitivo e più alto tasso di mortalità fra coloro che erano stati esposti nei 5 anni precedenti ad organofosforici<sup>28-30</sup>.

### Effetti sul cervello in via di sviluppo:

Di particolare rilievo sono gli effetti di tali sostanze per esposizioni in utero, per esposizione occupazionale o residenziale della madre o per utilizzo domestico. Particolarmente pericolosa è l'esposizione ad insetticidi organofosforici, quali il clorpirifos. Gli organofosforici sono discendenti dei famigerati gas nervini, molecole utilizzate a scopo bellico e dotati di azione neurotossica in quanto in grado di contrastare l'acetilcolinesterasi, l'enzima che degrada l'acetilcolina, molecola essenziale per la trasmissione nervosa. Tuttavia gli organofosforici a dosi molto basse - tali da non inibire l'enzima e ritenute quindi non tossiche - alterano l'espressione di centinaia di geni coinvolti nel neurosviluppo e nessun livello può essere ritenuto sicuro per il normale sviluppo cerebrale nell'uomo<sup>31-32</sup>. Di recente l'Unione Europea ha accolto la richiesta sempre più pressante avanzata dal mondo scientifico di non rinnovare l'autorizzazione all'utilizzo del clorpirifos, con gli unici voti contrari di Italia e Spagna. Eppure si calcola che ogni anno in Europa i costi per danni cognitivi per l'esposizione ai soli organofosforici ammontino a 194 miliardi di euro<sup>33</sup>.

Gli studi sugli organofosforici sono iniziati oltre una decina di anni fa ed i principali sono stati condotti presso l'Università di Berkeley, il Mt. Sinai Medical Center e la Columbia University, dimostrando con accurate valutazioni di biomonitoraggio (misurazioni dei metaboliti sulle urine o alla nascita sul cordone ombelicale) che le donne esposte durante la gravidanza ai pesticidi, hanno maggiori probabilità di dare alla luce figli meno intelligenti della media, con perdita fino a 7 punti del Quoziente Intellettivo (QI)<sup>34</sup>.

Successive revisioni del 2013 e del 2014<sup>35-36</sup> che hanno preso in esame gli effetti dei pesticidi sul neurosviluppo hanno confermato alterazioni della sfera sensoriale, motoria, cognitiva, sul QI e sulla morfologia cerebrale indagata con risonanza magnetica nucleare, all'età di 7 anni, specie per esposizione prenatale.

Più recentemente uno studio condotto nella Salinas Valley in California su 238 coppie madre/bambino, ha stimato l'uso di pesticidi entro 1 km dalle residenze materne durante la gravidanza e ha valutato la relazione tra la vicinanza residenziale prenatale e sviluppo neurologico nei bambini all'età di 7 anni. Sono stati considerati cinque gruppi di pesticidi potenzialmente neurotossici (organofosforici, carbammati, piretroidi, neonicotinoidi e fungicidi a base di manganese) e cinque singoli organofosforici (acefate, clorpirifos, diazinon, malathion e ossidemeton-metile). Dallo studio è emersa una diminuzione di 2,2 punti nel QI su larga scala e 2,9 punti nella comprensione verbale per ogni aumento pari ad una deviazione standard nell'uso di organofosforici, valutati in base alla loro tossicità. Osservati decrementi simili nel QI su larga scala per ogni aumento pari alla deviazione standard nell'uso di due organofosfati (acefate e ossidemeton-metile) e di tre gruppi di pesticidi neurotossici (piretroidi, neonicotinoidi e fungicidi a base di manganese)<sup>37</sup>. Sempre a Salinas è stata condotta un'indagine per valutare l'esposizione a fumiganti agricoli entro 3 - 5 - 8 km dalla residenza sia durante la gravidanza (n = 285) che alla nascita (n = 255) fino all'età di 7 anni. Emersa la diminuzione di 2,6 punti e 2,4 punti nel QI per ogni aumento rispettivamente di dieci volte del bromuro di metile e della cloropicrina entro 8 km dalle residenze del bambino dalla nascita ai 7 anni<sup>38</sup>.

Uno studio condotto nelle comunità agricole della Spagna sud Orientale ha indagato le prestazioni cognitive in relazione all'esposizione residenziale a pesticidi sia in epoca pre che post natale in 305 bambini di età 6-11 anni. L'esposizione sia pre natale che post natale è stata stimata con un indice GIS (Geographic Information System), integrando vari parametri (misurazione della distanza, serie temporali delle aree di coltura per comune e anno, mappe dell'uso del suolo) ed in ogni bambino misurati i metaboliti degli organofosforici (dialchilfosfati -DAP) nelle urine. Maggiori livelli urinari di DAP sono risultati associati a prestazioni peggiori nel QI e nella comprensione verbale, con effetti più rilevanti nei maschi che nelle femmine. L'aumento di 10 ettari/anno della superficie coltivata intorno alla residenza del bambino durante il periodo postnatale è risultata associata a una diminuzione del QI, della velocità di elaborazione e dei punteggi di comprensione verbale<sup>39</sup>. Anche per quanto riguarda l'insorgenza di autismo in relazione ai pesticidi le evidenze sono ormai numerose. Nel 2019 è stato pubblicato un ampissimo studio caso- controllo condotto in California

nel periodo 1998-2010; indagati 2961 casi di autismo e 29.610 controlli sani e calcolata l'esposizione residenziale prenatale a 11 pesticidi valutando la quantità dei singoli pesticidi utilizzati mensilmente entro 2 km dalla residenza materna. Emersi rischi statisticamente significativo di autismo variabili dal + 10% al +16% per esposizione a: glifosate clorpirifos, diazionon, malathion, avermectin e permetrina. In 445 casi di autismo associati a disabilità intellettuale i rischi sono risultati nettamente superiori: dal + 27% al + 46%<sup>40</sup>.

### Obesità, Diabete e Insulino resistenza

Si tratta di patologie strettamente connesse fra loro e fonte di grande preoccupazione per la loro progressiva diffusione a livello globale. L'obesità ad esempio è ormai diventata una vera epidemia con una incidenza del 10,7% in Cina, nel 12,8% in Unione Europea e del 30,4% in Usa. Nella genesi di queste patologie sono implicati non solo fattori genetici, diete sbilanciate, assenza di attività fisica, ma anche fattori ambientali, in particolare sostanze che agiscono come interferenti endocrini, quali sono molti pesticidi, il cui ruolo causale viene sempre più riconosciuto dalla comunità scientifica<sup>41</sup>. Il ruolo causale di cocktail di pesticidi, pur entro i limiti di legge, è stato evidenziato da uno studio condotto in Francia che ha valutato su cavie l'azione di sei pesticidi comunemente presenti nella dieta, in particolare nelle mele<sup>42</sup>.

Le sostanze erano presenti nel cibo somministrato agli animali e ciascuna di esse a una dose considerata non tossica e quindi assolutamente tollerabile. Il cocktail conteneva sia insetticidi (thiacloprid, chlorpyrifos) che fungicidi (boscalid, captan, thiofanate, ziram) ampiamente usati anche in Italia e presenti nelle nostre falde acquifere. Le cavie che hanno ricevuto le piccole e ripetute dosi quotidiane di pesticidi (in modo quindi del tutto sovrapponibile a quella che è l'esposizione umana) hanno presentato, rispetto al gruppo di controllo alimentato col medesimo mangime ma senza residui di pesticidi, profonde alterazioni metaboliche, in particolare steatosi epatica, tendenza all'obesità, intolleranza al glucosio con effetto diabetogeno, alterazione del microbiota intestinale con effetti più marcati nei maschi. Gli autori concludono che l'uso diffuso di pesticidi può contribuire all'epidemia mondiale di obesità, con effetti addirittura superiori a quelli genetici e a quelli di una dieta ricca di grassi. Ulteriori studi hanno dimostrato come l'esposizione cronica anche al solo clorpirifos danneggi gravemente anche il microbiota, comportando alterazione della barriera intestinale, con liberazione di lipopolisaccaridi e conseguente infiammazione cronica, aumento del rischio di insulino-resistenza, diabete e obesità<sup>43</sup>. Anche l'esposizione di cavie in gravidanza per una sola settimana a dosi molto basse di glifosate (metà della dose considerata "sicura" dalla tossicologia ufficiale) ha causato nelle 3 generazioni successive un incremento di: obesità, gravi alterazioni ovariche, testicolari, prostatiche, renali, pubertà precoce, predisposizione a pluripatologia, tumori, confermando l'azione di interferenza endocrina della sostanza<sup>44</sup>.

Questi studi sperimentali non fanno che confermare quanto già era emerso dagli studi epidemiologici condotti sulla coorte dell'AHS che avevano evidenziato per esposizione ad aldrin, chlordane, eptachlor, dichlorvos, trichlorfon, alachlor e cyanazine un aumento del rischio di diabete sia per un uso continuativo sia per un uso di almeno 100 giorni durante il corso della vita; in quest'ultimo caso per esposizione ad aldrin, chlordane, eptaclor l'incremento del rischio era rispettivamente del 51%, 63%, e 94%<sup>45</sup>.

Una ulteriore indagine, condotta sull'ampia coorte delle mogli della coorte degli agricoltori americani AHS che avevano segnalato di non avere mai personalmente applicato o preparato pesticidi ha dimostrato che tre organofosforici un organoclorurato e l'erbicida 2,4,5-T/2,4,5-TP erano associati con incremento del rischio di diabete variabili dal +50% al +99%<sup>46</sup>.

### Disordini riproduttivi, infertilità, malformazioni e difetti di sviluppo

La salute riproduttiva, una delle funzioni più delicate e fragili della salute umana, è fra le più suscettibili ai fattori inquinanti ambientali, pesticidi in primis. Nel corso degli ultimi anni si è registrato un incremento delle patologie acute e croniche anche a questo livello: l'infertilità affligge ormai nel nostro paese oltre il 15% delle coppie che cercano di avere un figlio; tra le donne sono aumentate alterazioni tubariche, malattie infiammatorie pelviche, fibromi uterini, endometriosi, alterazioni ormonali e ovulatorie. Tra gli uomini aumentano le condizioni che alterano la produzione ormonale, riducono il testosterone e modificano la struttura e la funzione del testicolo, alterando la qualità del seme.

Negli uomini occidentali il numero e la concentrazione degli spermatozoi dal 1973 ai giorni nostri si sono ridotti di oltre il 50% rispetto al 1973 <sup>47</sup>.

Si registra inoltre a livello globale, un aumento di incidenza di patologie a carico del sistema urogenitale maschile quali Ipospadi, Criptorchidismo, Cancro testicolare. Ma anche l'esito della gravidanza può essere alterato per aumento dell'abortività spontanea, basso peso alla nascita in relazione all'epoca gestazionale, prematurità, malformazioni congenite, distacco di placenta, morte fetale, etc. In tutti questi ambiti il ruolo svolto come fattore causale dall'esposizione a pesticidi è ormai assodato e le principali evidenze saranno prese brevemente in esame. La maggior parte dei pesticidi, in particolare gli organofosforici, possono alterare la qualità del seme in vari modi: riduzione della densità, motilità e numero degli spermatozoi, inibizione della spermatogenesi, aumento delle anomalie al DNA e alterazioni della loro morfologia, riduzione del volume e peso di testicoli, epididimo, vescicole seminali e prostata <sup>48</sup>. Vi possono essere inoltre alterazioni dei livelli di testosterone per inibizione dell'attività testicolare, variazioni degli ormoni ipofisari e dell'attività degli enzimi antiossidanti a livello degli organi riproduttivi, effetti ben comprensibili se si pensa all'azione di interferenti endocrini svolta da molte di queste sostanze. Per quanto riguarda le malformazioni le prime importanti correlazioni con l'esposizione a pesticidi (in particolari erbicidi), sono giunte da studi sperimentali e da studi epidemiologici di sorveglianza sui veterani americani del Vietnam, coorte in cui è stata documentato nella prole un aumentato rischio di spina bifida ed anencefalia. Anche l'ipospadia, malformazione a carico del tratto urogenitale maschile e che consiste nello sbocco dell'uretra non nella sommità del glande ma lungo il decorso del pene a distanza variabile dalla sommità, è stato variamente associato all'esposizione a pesticidi. Un recente studio condotto in Francia e che ha preso in esame casi di ipospadia isolati escludendo i neonati con evidenti anomalie genetiche o ormonali o una storia familiare di ipospadia, ha ricercato nel meconio dei casi affetti da ipospadia ed in controlli sani una serie di pesticidi o loro metaboliti (organofosfati, carbammati, fenilurea e fenossierbicidi) più comunemente usati nella regione. I pesticidi più comunemente rilevati nel meconio erano organofosfati (fino al 98,6% dei campioni, a seconda della sostanza) e fenilurea (> 85,5%). Un'analisi multivariata ha rivelato un'associazione molto elevata e statisticamente significativa tra ipospadia isolata e presenza nel meconio di due erbicidi: isoproturon fenilurea e acido fenossierbicida 2-metil-4-clorofenossiacetico con un OR rispettivamente di 5,94 e 4,75 <sup>49</sup>. Nella Carolina del Nord il rischio di ipospadia è risultata incrementato per esposizioni entro 500 metri dall'abitazione a 2,4 -D, paraquat e pendimethalin e per quanto riguarda i difetti cardiaci del setto atriale sono risultati correlati ai livelli più elevati di: glifosato, cialotrina, S-metolaclor, mepiquat e pendimetalina con rischi variabili da +22% a +35% per le esposizioni dal 50° al 90° percentile e da +72% a +109% per le esposizioni > 90° <sup>50</sup>. Da uno studio condotto in Brasile tra il 2005 e il 2013 le malformazioni al Sistema Nervoso Centrale e al cuore erano incrementate rispettivamente del 100% e del 75% nelle aree con più alto consumo di pesticidi/ettaro e del 65% e 23% nelle aree con medio consumo <sup>51</sup>. Fra i 1149 nati in un distretto florovivaistico in Messico si è osservata una incidenza di malformazioni del 20%, rispetto al 6% osservato nel medesimo periodo fra i 5069 nati in area urbana; dagli Autori questo risultato viene attribuito all'uso dei pesticidi nell'area vivaistica <sup>52</sup>. Incremento dell'abortività spontanea, alterato rapporto maschi/femmine, effetti antiandrogeni con demascolinizzazione e cambiamenti

nello sviluppo puberale si sono osservati principalmente per esposizione a DDT, aldrin, chlordane, dieldrin, endosulfan, atrazina, vinclozolin.

Anche l'endometriosi, patologia complessa che affligge le giovani donne caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina e soggetto a sanguinamento ciclico analogamente a quanto accade fisiologicamente in utero, comporta gravi conseguenze sulla fertilità femminile. Aderenze, esiti cicatriziali, stenosi tubarica ed anche terapie farmacologiche, che devono essere adottate per contenere la malattia, riducono infatti notevolmente la possibilità del concepimento. Anche l'endometriosi è in aumento e fattori ambientali quali i pesticidi rappresentano un fattore di rischio non trascurabile. Su un centinaio di donne sottoposte a laparoscopia per endometriosi sono stati dosati nel sangue alcuni pesticidi: i più alti livelli di clordano, fungicidi aromatici, esaclorobenzene sono risultati associati con un rischio 5 volte superiore di endometriosi<sup>53</sup>. Questi risultati sono stati confermati recentemente in un ampio studio caso-controllo condotto su 248 casi di endometriosi chirurgicamente confermata e 538 controlli sani, tutti sottoposti a dosaggio ematico di  $\beta$ -esaclorocicloesano (HCH) e mirex. Per i livelli più elevati di HCH si è evidenziato un aumento del rischio per endometriosi del 70% e per il mirex del 50%. Limitando l'osservazione all'endometriosi ovarica il rischio è risultato oltre il doppio dell'atteso<sup>54</sup>.

### Malattie della tiroide

Disfunzioni della tiroide, in particolare ipotiroidismo e più raramente ipertiroidismo sono emerse dagli studi sulle mogli degli agricoltori americani nella coorte AHS per esposizione ad organoclorurati con una prevalenza di malattie tiroidee clinicamente diagnosticate pari al 12,5%<sup>55</sup>. Un ulteriore studio nella medesima coorte che ha preso in esame 22.246 maschi, ha valutato l'associazione tra l'uso di 50 diversi pesticidi e le patologie tiroidee ed anche in questo caso è emersa una aumentata probabilità di ipotiroidismo con l'uso degli erbicidi 2,4-D, 2,4,5-TP, alaclor, dicamba e olio di petrolio<sup>56</sup>. Di recente un ampio studio caso-controllo è stato condotto in Spagna sulle popolazioni che vivono in aree classificate come ad alto o basso uso di pesticidi secondo criteri agronomici, usati come indicatori per l'esposizione ambientale ai pesticidi. La popolazione dello studio era composta da 79.431 individui con diagnosi di gozzo, tireotossicosi, ipotiroidismo e tiroidite e 1.484.257 controlli corrispondenti per età, sesso e area di residenza. I dati sono stati raccolti dalle cartelle cliniche ospedaliere per il periodo 1998-2015 ed i tassi di prevalenza e il rischio di contrarre malattie della tiroide era significativamente più alto nelle aree con un uso maggiore di pesticidi: + 49% per ipotiroidismo, + 45% per tireotossicosi, +20% per tiroidite e + 5% per il gozzo<sup>57</sup>.

### Ulteriori considerazioni

Si segnala infine che la letteratura scientifica evidenzia un aumentato rischio di numerose altre patologie in relazione all'esposizione a pesticidi quali: malattie autoimmuni, problemi renali fino all'insufficienza renale, ipertensione, dislipidemie, pubertà precoce per l'azione simil-estrogenica indotta da molti pesticidi, che agiscono come interferenti endocrini. Per quanto riguarda la pubertà precoce nelle Marche, precisamente nel Fermano, grazie alle segnalazioni di pediatri che avevano notato un numero anomalo di casi di bambine con pubertà anche molto precoce, è iniziata una indagine dal titolo "Approccio integrato per la valutazione dell'esposizione dei pesticidi nei bambini" in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità con lo scopo di verificare il rapporto causale dei pesticidi ampiamente utilizzati nel territorio in relazione all'insorgenza della patologia. Ancora una volta è proprio la salute dei bambini in relazione a pesticidi quella che desta le maggiori preoccupazioni perché gli organismi in accrescimento quali embrioni, feti, bambini sono estremamente più suscettibili degli adulti all'azione tossica degli inquinanti, compreso i pesticidi per numerosi motivi. Innanzi tutto in proporzione al peso assumono maggiori quantità di acqua e

cibo, respirano più velocemente, per il loro comportamento (gattinare, portare tutto alla bocca etc) sono molto più esposti alla contaminazione sia attraverso il cibo, l'acqua, la pelle.

Fisiologici meccanismi di detossificazione non sono spesso ancora completamente efficienti e quindi la nostra attenzione dovrebbe essere massima per salvaguardarne la salute, specie negli ambienti maggiormente da essi frequentati. A questo proposito uno studio del 2019 condotto sui parchi giochi per bambini analizzati in alto Adige è emerso che su 71 esaminati, il 45% è risultato contaminato da almeno un pesticida e nel 24% dei i pesticidi erano più di uno. Le concentrazioni di pesticidi erano positivamente associate alla proporzione areale di meleti nei dintorni, alla quantità di pioggia e alla velocità del vento. Al contrario, l'aumento dell'irradiazione globale, la direzione opposta del vento, l'aumento della distanza dai siti agricoli e l'alta velocità del vento quando l'applicazione di pesticidi non era consentita erano associati alla riduzione della contaminazione da pesticidi <sup>58</sup>.

### **Conclusioni III° Quesito**

In base agli studi oggi disponibili i rischi per la salute umana conseguenti all'esposizione di pesticidi nelle varie forme concepibili sono ormai acclarati ed oltremodo ben documentati. L'esposizione acuta, in seguito ad esposizione a dosi elevate della sostanza in breve arco temporale, può verificarsi per avvelenamento volontario o accidentale in ogni fase del processo produttivo e comporta, a seconda della sostanza coinvolta, sintomi di vario tipo, fra cui i più comuni sono: bruciore agli occhi, lacrimazione, difficoltà respiratorie, infiammazione e rossore cutaneo, nausea, diarrea, vomito, disturbi visivi, ipersalivazione, tremori, confusione, convulsioni fino al coma e alla morte. Non meno gravi sono le conseguenze per esposizione a piccole dosi e per lungo tempo (esposizione cronica) in quanto i pesticidi sono in grado di indurre molteplici e complesse disfunzioni a carico praticamente di tutti gli apparati, organi e sistemi, comportando quindi patologie di tipo endocrino, nervoso, immunitario, respiratorio, cardiovascolare, riproduttivo, renale. Vi è ormai evidenza di forte correlazione fra esposizione a pesticidi e patologie in costante aumento quali: cancro, malattie respiratorie, Parkinson, Alzheimer, sclerosi laterale amiotrofica (SLA), autismo, deficit di attenzione ed iperattività, diabete, infertilità, disordini riproduttivi, malformazioni fetali, disfunzioni metaboliche e tiroidee.

Questi effetti, dapprima evidenziatisi per esposizioni professionali, riguardano oggi tutta la popolazione, data la presenza ubiquitaria di queste sostanze, specie in aria, acqua, suolo, cibo. Le conseguenze sono particolarmente gravi per esposizioni, anche a dosi minimali, che si verificano durante la vita embrio-fetale e la prima infanzia, comportando in special modo danni sullo sviluppo cerebrale e rischio di malattie non solo nell'infanzia, ma anche nelle fasi più tardive della vita.

Per i pesticidi che agiscono come interferenti endocrini non esistono soglie che possano ritenersi sicure e la possibilità che tali disfunzioni si trasmettano anche alle generazioni future, attraverso alterazioni epigenetiche della linea germinale, non può che accrescere le nostre preoccupazioni per la salute delle future generazioni.

Inoltre, sempre più frequentemente, i pesticidi si ritrovano in miscele di cui poco è noto circa la loro azione tossica che spesso non è semplicemente sommativa, ma sinergica.

Si può certamente affermare che i pesticidi rappresentano un pericolo per la salute umana, mettendo a rischio la salute pubblica.

### Bibliografía III° Quesito

1. <http://www.isprambiente.gov.it/it/pubblicazioni/rapporti/rapporto-nazionale-pesticidi-nelle-acque-dati-2015-2016.-edizione-2018>
2. Rueda-Ruzafa L, Cruz F, Roman P, Cardona D *Neurotoxicology*. 2019 Dec;75:1-8. Gut microbiota and neurological effects of glyphosate.
3. Argou-Cardozo I, Zeidán-Chuliá F *Med Sci (Basel)*. 2018 Apr 4;6(2).Clostridium Bacteria and Autism Spectrum Conditions: A Systematic Review and Hypothetical Contribution of Environmental Glyphosate Levels.
4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3037292/pdf/1476-069X-10-9.pdf>
5. Langie SA, Koppen G, Desaulniers D, Al-Mulla F, Al-Temaimi R et al. *Carcinogenesis*. 2015 Jun; 36(Suppl 1): S61–S88 Causes of genome instability: the effect of low dose chemical exposures in modern society.
6. Alleva R, Manzella N, Gaetani S, Bacchetti T, Bracci M, et al. *Environ Toxicol* 2018; 33:476-487 Mechanism underlying the effect of long-term exposure to low dose of pesticides on DNA integrity.
7. Sutris JM, How V, Sumeri SA, Muhammad M, Sardi D, Mohd Mokhtar MT, et al *Int J Occup Environ Med* 2016;7:42–51 Genotoxicity following organophosphate pesticides exposure among Orang Asli children living in an agricultural island in Kuala Langat, Selangor, Malaysia.
8. Prüss-Ustün A, Vickers C, Haefliger P, Bertollini R *Environ Health*. 2011 21: 10-19 Known and unknowns on burden of disease due to chemicals: a systematic review.
9. Di Renzo GC, Conry JA, Blake J, De Francesco MS et al *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Dec;131(3):219-25 International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals.
10. Mostafalou S., Abdollahi M. *Archives of Toxicology*. 91:549–599 2017. Pesticides: an update of human exposure and toxicity
11. Mnif W, Hassine AI. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2011, 8, 2265-2303; Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review
12. Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., *Lancet* 2017, 18(6):719–731. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study.
13. Weichenthal S, Moase C, et al. *Environmental health perspectives* 2010, 118(8):1117–1125. A review of pesticide exposure and cancer incidence in the Agricultural Health Study cohort.
14. Miligi L., Costantini A.S., Veraldi A., 2006 *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1076: 366-77 Cancer and pesticides: an overview and some results of the Italian multicenter case-control study on hematolymphopoietic malignancies.
15. Perrotta C., Kleefeld S., Staines A., *Cancer Epidemiology*, 37(3):300-5.2013. Multiple myeloma and occupation: a pooled analysis by the International Multiple Myeloma Consortium.
16. Fazzi R., Manetti C., Focosi D., Miligi L., *Annals of Hematology*; 89(9): 941-3.2010. Areas with high soil percolation by herbicides have higher incidence of low-grade non-Hodgkin lymphomas.
17. Chen M., Chang C.H., Tao L., Lu C., *Pediatrics*, 136(4): 719-729.2015. Residential Exposure to Pesticide During Childhood and Childhood Cancers: A Meta-Analysis.
18. Bailey H.D., Fritschi L., Infante-Rivard C., Glass D.C., Miligi L., Dockerty J.D et al *International journal of cancer*, 2014 135(9):2157-72 Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium.
19. Kunkle B., Bae S., Singh K.P., Roy D., 2014. *JP journal of biostatistics*, 11(2): 89-101. Increased risk of childhood brain tumors among children whose parents had farm-related pesticide exposures during pregnancy.
20. Gómez-Barroso D., García-Pérez J., López-Abente G., Tamayo-Uria I., Morales-Piga A., et al. , *International Journal of Health Geographics*, 15(1):18.2016. Agricultural crop exposure and risk of childhood cancer: new findings from a case-control study in Spain.
21. Carozza SE, Bo L, Kai E, Ryan W *Environ Health Perspect* 2008 Apr; 116(4): 559–565. Risk of Childhood Cancers Associated with Residence in Agriculturally Intense Areas in the United States
22. Ramis R, Tamayo-Uria I, Gómez-Barroso D, López-Abente G., Morales-Piga A, Pardo Romaguera E, Aragonés N, García-Pérez J, *Collection* 2017. Risk factors for central nervous system tumors in children: New findings from a case-control study. *PLoS One*. 2017 Feb 17;12(2)
23. Ming Y., Beach J, Martin J.W., Senthilselvan A., 2013. Occupational Pesticide Exposures and Respiratory Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10:6442-6471.
24. Hoppin J.A., Umbach D.M., London S.J., Lynch C.F., Alavanja M.C., Sandler D.P., 2006. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1076: 343–35. Pesticides and adult respiratory outcomes in the agricultural health study.
25. Chakraborty S., Mukherjee S., Roychoudhury S., Siddique S., Lahiri T., Ray M.R., 2009. *Journal of occupational health*, 51:488–497. Chronic exposures to cholinesterase-inhibiting pesticides adversely affect respiratory health of agricultural workers in India.

26. Kamel F, Tanner C, Umbach D, Hoppin J, Alavanja M et al. *Am J Epidemiol.* 2007 Feb 15;165(4):364-74. Epub 2006 Nov 20. Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study
27. Van der Mark M., Brouwer M., Kromhout H., Nijssen P., Huss A., Vermeulen R., 2012. *Environmental Health Perspectives*, 120(3):347. Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results
28. Caballero M, Amiri S, Denney JT, Monsivais P, Hystad P, Amram O *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Dec 16;15(12). Estimated Residential Exposure to Agricultural Chemicals and Premature Mortality by Parkinson's Disease in Washington State
29. Brouwer M, Huss A, van der Mark M, Nijssen PCG, Mulleners WM et al. *Environ Int.* 2017 Oct;107:100-110 Environmental exposure to pesticides and the risk of Parkinson's disease in the Netherlands.
30. Paul KC, Ling C, Lee A, To TM, Cockburn M, Haan M, Ritz B *Environ Res.* 2018 Jan;160:132-139. Cognitive decline, mortality, and organophosphorus exposure in aging Mexican Americans.
31. Slotkin TA, Seidler FJ *Brain Res Bull.* 2007 May 30;72(4-6):232-74. Epub 2007 Jan 25 Comparative developmental neurotoxicity of organophosphates in vivo: transcriptional responses of pathways for brain cell development, cell signaling, cytotoxicity and neurotransmitter systems.
32. Hertz-Picciotto J, B. Sass, S H. Bennett, DA Eskenazi B, *PLoS Med.* 2018 Oct 24;15(10):e1002671 Organophosphate exposures during pregnancy and child neurodevelopment: Recommendations for essential policy reforms.
33. Grandjean P, Bellanger M *Environ Health.* 2017 Dec 5;16(1):123. doi: 10.1186/s12940-017-0340-3. Calculation of the disease burden associated with environmental chemical exposures: application of toxicological information in health economic estimation.
34. Bouchard M.F., Chevrier J., Harley K.G., Kogut K., Vedar M., et al. 2011 *Environmental Health Perspectives*, 119:1189–1195. doi:10.1289/ehp.1003185. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children.
35. Munoz-Quezada M.T., Lucero B.A., et al 2013 *Neurotoxicology*, (39) 158-168. Neurodevelopmental effects in children associated with exposure to organophosphate pesticides: a systematic review.
36. Gonzales Alzaga B., Lacasana M., Aguilar-Garduño C., Rodríguez-Barranco M., Ballester F., Rebagliato M., Hernández A.F., 2014 *Toxicology letters*, 230(2):104-21. A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate exposure.
37. Gunier RB, Bradman A, Harley KG, Kogut K, Eskenazi B *Environ Health Perspect.* 2017 May 25;125(5):057002. Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticide Use and IQ in 7-Year-Old Children
38. Gunier RB, Bradman A, Castorina R, Holland NT, Avery D, Harley KG, Eskenazi B. *Environ Res.* 2017 Oct;158:358-365. Residential proximity to agricultural fumigant use and IQ, attention and hyperactivity in 7-year old children.
39. González-Alzaga B, Hernández AF, Rodríguez-Barranco M, Gómez I, Aguilar-Garduño C, et al. *Environ Int.* 2015 Dec;85:229-37 Pre- and postnatal exposures to pesticides and neurodevelopmental effects in children living in agricultural communities from South-Eastern Spain.
40. von EHrenstein OS, Ling C, Cui X, Cockburn M, Park AS, You F. *BMJ.* 2019; 364: 1962. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: population based case-control study
41. Czajka M, Matysiak-Kucharek M, Jodłowska-Jędrych B, Sawicki K, Fal B, et al. *Environ Res.* 2019 Nov;178:108685. Organophosphorus pesticides can influence the development of obesity and type 2 diabetes with concomitant metabolic changes.
42. Céline Lukowicz Sandrine Ellero-Simatos Marion Régnie *Environmental Health Perspectives* 2018 Vol. 126, No. 6 Research Open Access Metabolic Effects of a Chronic Dietary Exposure to a Low-Dose Pesticide Cocktail in Mice: Sexual Dimorphism and Role of the Constitutive Androstane Receptor
43. Liang Y, Zhan J, Liu D, Luo M, Han J, Liu X, Liu C, et al. *Microbiome.* 2019 Feb 11;7(1):19. Organophosphorus pesticide chlorpyrifos intake promotes obesity and insulin resistance through impacting gut and gut microbiota
44. Starling A.P., Umbach D.M., et al. *Occupational and Environmental Medicine*, 2014 71(9):629-35. Pesticide use and incident diabetes among wives of farmers in the Agricultural Health Study.
45. Aminov Z., Haase R.F., Pavuk M., Carpenter D.O., Anniston Environmental Health Research Consortium, 2013, Analysis of the effects of exposure to polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides on serum lipid levels in residents of Anniston, Alabama.
46. Kubsad D, Nilsson EE, King SE, Sadler-Riggelman I, Beck D, *Toxicology. Sci Rep.* 2019 Apr 23;9(1):6372. Assessment of Glyphosate Induced Epigenetic Transgenerational Inheritance of Pathologies and Sperm Epimutations: Generational



47. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R Swan SH Hum Reprod Update. 2017 Nov 1;23(6):646-659. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis.
48. Mehrpour O., Karrari P., 2014. . Toxicology Letters, 230(2):146-56. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: A review
49. Haraux E, Tourneux P, Kouakam C, Stephan-Blanchard E, Boudailliez B, Leke A, Klein C, Chardon K Environ Int. 2018 Oct;119:20-25. 18. Isolated hypospadias: The impact of prenatal exposure to pesticides, as determined by meconium analysis.
50. Rappazzo KM, Warren JL, Davalos AD, Meyer RE, Sanders AP, Brownstein NC, Luben TJ Birth Defects Res. 2019 Apr 1;111(6):312-323. Maternal residential exposure to specific agricultural pesticide active ingredients and birth defects in a 2003-2005 North Carolina birth cohort.
51. Froes Asmus CIR, Camara VM, Raggio R, Landrigan PJ, Claudio L. Jnt J Environ Health Res. 2017 Oct;27(5):420-426 Positive correlation between pesticide sales and central nervous system and cardiovascular congenital abnormalities in Brazil.
52. Castillo-Cadena J, Mejia-Sanchez F, López-Arriaga JA. Environ Sci Pollut Res Int. 2017 Mar;24(8):7662-7667. Congenital malformations according to etiology in newborns from the floricultural zone of Mexico state.
53. Cooney MA, Buck Louis GM, Hediger ML, Vexler A, Kostyniak P JReprod Toxicol. 2010 Nov;30(3):365-9. Organochlorine pesticides and endometriosis..
54. Upton K, De Roos AJ, Thompson ML, Sathyanarayana S, Scholes D, Barr DB, Holt VL. Organochlorine pesticides and risk of endometriosis: findings from a population-based case-control study. Environ Health Perspect. 2013 Nov-Dec;121(11-12):1319-24.
55. Whitney S.G, Dale P.S., et al. 2010. American Journal of Epidemiology, 171: 455–46 Pesticide Use and Thyroid Disease Among Women in the Agricultural Health Study.
56. Goldner W.S., Sandler D.P., et al 2013. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 55(10):1171-8. Hypothyroidism and pesticide use among male private pesticide applicators in the agricultural health study.
57. Requena M1, López-Villén A, Hernández AF, Parrón T4, Navarro Á, Alarcón R. Toxicol Lett. 2019 Oct 15;315:55-63. Environmental exposure to pesticides and risk of thyroid diseases.
58. Linhart et al. Environ Sci Eur (2019) 31:28 Pesticide contamination and associated risk factors at public playgrounds near intensively managed apple and wine orchard.

Pordenone 08/01/2020

Dr. Gustavo MAZZI  
 Iscrizione Ordine dei Medici di PN  
 n. 1329/21.03.1991



