Esposizione a pesticidi e rischi per la salute umana

Patrizia Gentilini

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.

Per brevità non si affronterà in questo testo il problema dell'avvelenamento acuto da pesticidi che può avvenire sia in modo volontario (suicidi) o accidentale; il problema non è certo di secondaria importanza dal momento che 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 (Prüss et al., 2011).

Non si affronterà neppure il problema legato ad incidenti nel sistema di produzione/stoccaggio (esplosioni/incendi ed altro), problema anche questo tutt'altro che trascurabile: si pensi 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 fuoriscita del "rogor" con formazione di una nube tossica che si diffuse per oltre 2000 km^2 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.

Si affronterà viceversa il problema delle conseguenze per la salute umana da esposizione "cronica" a pesticidi, ovvero dell'esposizione a dosi piccole e prolungate nel tempo che, come vedremo, non riguarda solo la popolazione esposta per motivi lavorativi, ma riguarda ormai tutta la popolazione generale (fig. 1).

Figura 1. Esposizione «cronica» e «a basse dosi»

L'esposizione a pesticidi può realizzarsi infatti non solo per motivi occupazionali, ma anche per ingestione di acqua o alimenti contaminati e per motivi residenziali. Questa ultima possibilità riguarda non solo chi vive in prossimità di aree agricole, ma anche l'ambito cittadino, per impropri trattamenti antizanzare o controllo del verde. Pesticidi sono sempre più frequentemente ritrovati nelle acque superficiali e profonde ed in oltre 1/3 degli alimenti che portiamo in tavola e sempre più spesso sotto forma di multi-residuo (contemporanea presenza di più pesticidi nello stesso campione).

Nessuno stupore desta quindi il fatto che indagini di biomonitoraggio (Freire et al., 2017; Haines et al., 2017; Ramos et al., 2017; Müller et al., 2017) evidenzino pesticidi nel plasma, nel cordone ombelicale o nelle urine anche in gravidanza: una recentissima ricerca "spontanea" sulle urine di 14 donne gravide romane, non professionalmente esposte, ha dimostrato in tutte la presenza di glifosate a dosi variabili a 0,43 ng/ml fino a 3,48 ng/ml[1]!

La mole più ampia di conoscenze sulla relazione fra esposizione a pesticidi e patologie croniche proviene dai dati dell'Agricoltural Health Study (AHS)[2], 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 dalle indagini sui veterani americani esposti all'Agente Arancio, defoliante ampiamente usato durante la guerra del Vietnam, ma in seguito studi sperimentali ed indagini epidemiologiche condotte non solo su lavoratori, ma anche su popolazioni residenzialmente esposte sono state condotte in ogni parte del mondo.

Una quantità crescente di evidenze scientifiche documenta in modo incontestabile che per esposizione cronica a pesticidi si registra un incremento del rischio di tumori nell'adulto e nel bambino, patologie metaboliche, neurodegenerative, polmonari, cardiovascolari, renali, nonché malformazioni, disordini riproduttivi, patologie autoimmuni. soprattutto danni al cervello in via di sviluppo con conseguenti deficit alla sfera cognitiva, comportamentale, sensoriale, motoria fino ad una riduzione del Quoziente di Intelligenza (Mostafalou & Abdollahi, 2013). Tali rischi inoltre sono ancor più elevati se l'esposizione avviene nelle fasi più precoci della vita, a cominciare dal periodo embrio-fetale (Roberts & Karr, 2012) e tutto ciò comporta importanti e negative ricadute sulla salute pubblica con conseguenti costi anche economici per l'intera società.

Esposizione cronica a pesticidi

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 aerea o ingestione (piretroidi, erbicidi, clorofenoli). Età, sesso, stato nutrizionale, abitudini personali e variabilità genetica individuale influenzano grandemente la suscettibilità ai pesticidi.

L'enzima paraoxonasi 1 (PON1) ha un ruolo fondamentale nella detossificazione di numerosi derivati dai pesticidi organofosforici e alcuni polimorfismi del gene PON1 possono aumentare la suscettibilità a tali pesticidi e influenzare il neurosviluppo in bambini in età scolare. È stato anche dimostrato che ridotte concentrazioni di enzima PON1 durante la gravidanza possono

[1] Glifosato, ricerca Salvagente lo trova in donne incinte. http://www.ansa.it/canale_ambiente/notizie/inquinamento/2017/05/24/glifosato-ricerca-salvagente-lo-trova-in-donne-incinte-roma_21333be2-d5b4-455d-9211-a3371754d472.html

[2] Sito: https://aghealth.nih.gov/

aumentare la suscettibilità di bambini alla neurotossicità da pesticidi organfosforici (Eskenazi et al., 2014).
I pesticidi possono generare conseguenze negative per la salute della generazione successiva per esposizioni genitoriali (sia paterna che materna) anche avvenute prima del concepimento (Kunkle, et al, 2014; Bailey et al 2014 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24700406).
Soprattutto nel caso delle esposizioni paterne, in particolare, il rischio può trasmettersi per alterazioni delle cellule germinali.

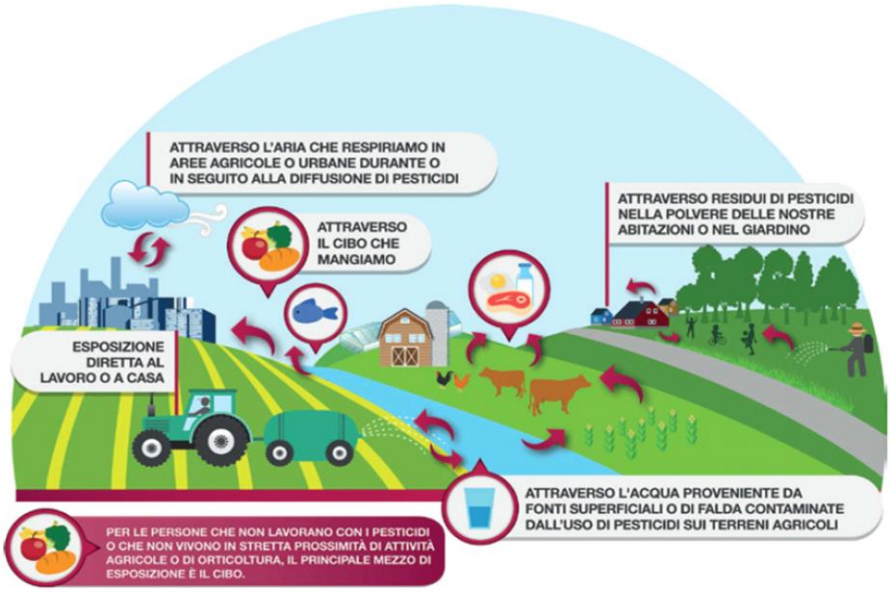

Figura 2: Esposizione cronica: come avviene.

Le principali modalità con cui può avvenire l'esposizione (fig. 2) 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.

- 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. Di particolare rilievo è anche 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.
Importanti sono anche i rischi connessi con l'utilizzo domestico di tali sostanze, ad es. le "bombe per le pulci" o l'utilizzo per piante da appartamento, giardinaggio, o per disinfestazione di animali. Anche i prodotti adulticidi per le zanzare non sono esenti da rischi. In particolare i piretroidi di 3° generazione (le molecole più in uso) sono molto più persistenti ed attivi rispetto alle piretrine naturali. La permetrina, la sostanza più in uso fra i piretroidi di sintesi, ha dimostrato di indurre uno stress ossidativo attraverso alterazioni del citocromo P450, di interferire con le vie enzimatiche dell'aldeidodeirogenasi e carbossilasi e di indurre una tossicità ad ampio spettro: ematica, epatica, cardiaca, neurologica e sul sistema immune e riproduttivo (Wang et al., 2016).

- 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'ultimo rapporto "Pesticidi nelle acque" (ISPRA, 2016) evidenzia una "*ampia diffusione della contaminazione"* ed il rilevamento nelle acque superficiali e profonde di ben *"224 sostanze diverse, un numero più elevato degli anni precedenti"* con riscontro di ben 36 sostanze in unico campione. Il tema delle miscele di sostanze è particolarmente preoccupante in quanto: *"la valutazione di rischio, infatti, nello schema tradizionale considera gli effetti delle singole sostanze, e non tiene conto dei possibili effetti delle miscele che possono essere presenti nell'ambiente. C'è la consapevolezza, sia a livello scientifico, sia nei consessi regolatori, che il rischio derivante dalle sostanze chimiche sia attualmente sottostimato".*
La sostanza più ritrovata è il glifosate ed il suo metabolita AMPA, ricercati sistematicamente solo in Lombardia. Di recente anche la Regione Toscana ha condotto su un centinaio di campioni di acque destinate al consumo umano la ricerca di questa sostanza ed è emerso che: "*l'erbicida glifosate, per quanto ricercato in un numero limitato di campioni a causa della complessità del metodo di analisi, è stato rilevato in una percentuale elevata di analisi, anche superiori a 1 microgrammi/litro*".
Nel 2016 anche in Emilia-Romagna è stata avviata questa indagine ed è emersa una situazione di gravissima contaminazione perché su 20 campionamenti solo 3 erano entro il limite 0,1µg/l. Le peggiori situazioni sono state trovate a Cesenatico dove nel canale Fossatone il livello di glifosato è 1,2 µg/l e a Ravenna dove l'AMPA raggiunge 6,1 µg/l (ARPAE, 2016).
Residui di pesticidi si ritrovano poi non solo in frutta e vegetali (Ministero della Salute, 2015), ma anche in carni, pesce e prodotti lattiero-caseari, grazie al loro bioaccumulo e biomagnificazione nella catena alimentare.
L'ultimo rapporto dell'EFSA condotto su 81.000 campioni provenienti da 27 Stati Membri, Islanda e Norvegia[3] (EFSA, 2017) 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. La situazione italiana - riportata nel rapporto di Legambiente "Pesticidi nel piatto" - mostra che in Italia il 36.4% dei campioni di frutta e verdura analizzati presenta residui e che sono in aumento (19,9%) i campioni con

[3] EFSA, 2015. Oltre il 97% degli alimenti contiene residui di pesticidi nei limiti di legge. http://www.efsa.europa.eu/it/press/news/150312

multiresiduo: addirittura 21 su un solo campione di the. Da queste ampie indagine emerge quindi che in oltre 1/3 degli alimenti che arrivano sulle nostre tavole sono presenti residui multipli 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.

Valutazione del rischio: caratteristiche e limiti

L'attuale valutazione del rischio per esposizione a pesticidi non può ritenersi sufficientemente adeguata per quanto riguarda la tutela della salute umana per i limiti sinteticamente riportati in Tabella 1. Fra le considerazioni più rilevanti vi è il fatto che ogni sostanza viene presa in considerazione singolarmente senza tener conto del multi-residuo e solo di recente si è avviato un percorso a livello europeo per prendere in esame l'effetto "cocktail". La crescente preoccupazione per la salute pubblica rappresentato dall'esposizione a multi-residuo attraverso la dieta è testimoniata dal fatto che, ad esempio, in Francia è stato avviato uno studio (PERICLES) che si propone di valutare su linee cellulari umane e test di laboratorio gli effetti di 79 residui di pesticidi in 7 diverse miscele (da 2 a 6) presenti abitualmente nella dieta dei francesi. Oggetto di indagine sono svariate funzioni cellulari quali: citotossicità, genotossicità, stress ossidativo, apoptosi, nonché impedenza cellulare in tempo reale e transattivazione del recettore nucleare (Crépet et al., 2013).

Tabella 1: Valutazione del rischio dell'esposizione a pesticidi: caratteristiche e limiti
I limiti di legge sono riferiti a persona adulta di 70 kg e non si tiene conto che dosi anche minimali e ben al di sotto dei limiti di legge possono essere pericolose specie in fasi cruciali della vita ed in particolare per sostanze che agiscono come "interferenti endocrini" (Mesnage et al., 2014, 2015)
Non si tiene conto della diversa suscettibilità in relazione a fattori genetici, età, genere, stato nutrizionale, abitudini personali.
Ogni sostanza viene valutata singolarmente senza tener conto dell'effetto "cocktail", ovvero del potenziale effetto sinergico delle miscele (Hernández et al., 2012).
La valutazione del rischio viene condotta sul principio attivo e non sul formulato commerciale in cui in genere sono presenti coadiuvanti, conservanti, diluenti etc. che rendono il formulato commerciale molto più tossico del principio attivo; questo è il caso ad esempio del glifosate, un erbicida estremamente diffuso anche al di fuori della pratica agronomica, che ha dimostrato su cellule umane coltivate in vitro, maggior tossicità rispetto al principio attivo per la presenza di un surfactante derivato dagli idrocarburi (Martini et al., 2012).
Non si tiene conto del fatto che i metaboliti possono essere più tossici della molecola originaria
La valutazione tossicologica viene fatta su documentazione del proponente (spesso non disponibile a terzi) e non sulla letteratura scientifica pubblicata.

Va anche segnalato che possono esistere pareri discordanti sulle valutazioni tossicologiche fra le diverse istituzioni ed il caso del glifosate è a questo proposito paradigmatico.
Il glifosate nel marzo 2015 è stato classificato dalla IARC (organo di riferimento dell'OMS) in base ad evidenze sufficenti sugli animali di genotossicità e stress ossidativo e limitate sull'uomo per i linfomi Non Hodgkin, come 2A (cancerogeno probabile) (Guyton et al., 2015), ma dopo 6 mesi l'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) rivalutandone il profilo tossicologico ha concluso che "è improbabile che il glifosato costituisca un pericolo di cancerogenicità per l'uomo", proponendo nel contempo nuovi livelli di sicurezza per il controllo dei residui di glifosato negli alimenti (EFSA, 2015b).
Di recente[4] anche l'ECHA (Agenzia Europea per le Sostanze Chimiche), pur riconoscendo che la sostanza è irritante per gli occhi e dannosa per l'ambiente acquatico, ha confermato il parere dell'EFSA. Numerose sono tuttavia le critiche che sono state sollevate per l'"opacità" e la presenza di conflitti di interesse per gli estensori del parere[5].

[4] https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/119564
[5] Greenpeace. L'ombra del conflitto di interessi sulla valutazione di sicurezza del glifosato http://www.greenpeace.org/italy/it/News1/Lombra-del-conflitto-di-interessi-sulla-valutazione-di-sicurezza-del-glifosato/

Principali meccanismi dell'azione tossica dei pesticidi

Stante le centinaia di principi attivi presenti sul mercato e l'immissione sul mercato di sempre nuove molecole, la conoscenza dettagliata della loro azione tossica sull'uomo, specie se a dosi minimali e prolungata nel tempo, è indubbiamente complessa e difficilmente esaustiva. Tuttavia una crescente mole di studi scientifici e di laboratorio ha evidenziato che queste molecole possono agire ad ampio raggio su tutte le funzioni vitali delle cellule umane inducendo le alterazioni di seguito riportate (Mostafalou & Abdollahi, 2013, vedi anche fig. 3):

• modificazioni genetiche ed epigenetiche
• squilibri nella funzione recettoriale con azione di "interferenza endocrina"
• disfunzione mitocondriale
• perturbazione della conduzione neuronale per alterazione dei canali ionici,
• alterazione dell'attività enzimatica specie per interferenza con l'acetilcolinesterasi,
• stress ossidativo
• stress del reticolo endoplasmatico e alterata aggregazione delle proteine

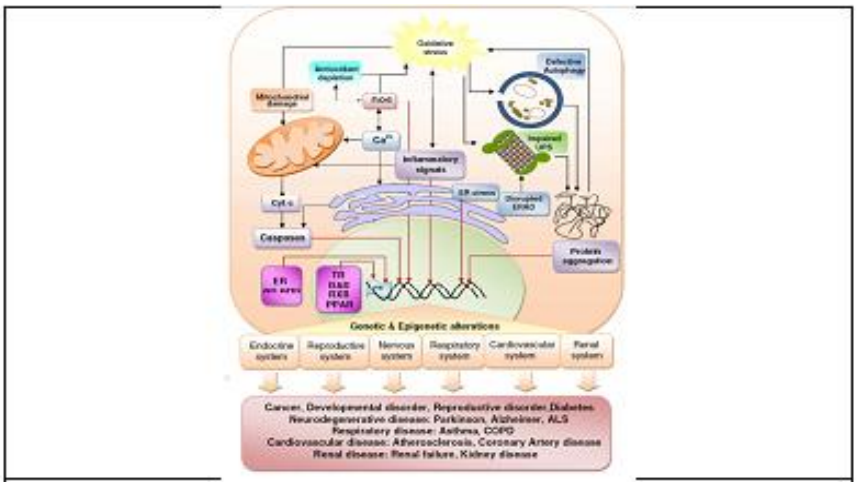

Figura 3: Azioni dei pesticidi sulle funzioni vitali e alterazioni conseguenti.

ROS: specie reattive dell'ossigeno (radicali liberi), Cyt c: citocromo c, UPS: sistema ubiquitina proteasoma, ER stress del reticolo endoplasmatico, ERAD: degradazione associata al reticolo endoplasmico, ER: recettore per Estrogeni, AR: recettore per Androgeni, AHR: recettore per idrocarburi arilici, TR: recettore tiroideo, RAR: recettore acido retinoico, RXR: recettore x per i retinoidi, PPAR: recettore attivante la proliferazione dei perossisomi, RE elemento di risposta, ALS: Sclerosi Laterale Amiotrofica, CODP: malattia ostruttiva polmonare cronica.

A questi effetti se ne aggiungono altri, fondamentali nella patogenesi di malattie metaboliche e cancro, mediati dalla flora batterica intestinale, la cui composizione può essere profondamente modificata (Joly et al., 2013, 2015, Gao et al., 2017) con conseguenze locali (intestino) e sistemiche negative sia in termini di produzione di molecole tossiche e potenzialmente cancerogene (ad es.acidi biliari idrofobici (Gao et al. 2017, (Joly et al., 2013) che di alterazioni metaboliche (Lee et al., 2011).

Questa molteplicità di azioni dà ragione dell'ampia gamma di patologie che risultano correlate, con sufficiente evidenza, all'esposizione a pesticidi quali: vari tipi di cancro, diabete, malattie neurodegenerative come il Parkinson, l'Alzheimer e la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), difetti di nascita e vari tipi di disordini riproduttivi. Ci sono anche prove indiziarie sull'associazione di esposizione ai pesticidi con alcune altre malattie croniche (in particolare asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattie cardiovascolari come l'aterosclerosi e la malattia coronarica, nefropatie croniche, malattie autoimmuni come il lupus e l'artrite reumatoide, la sindrome da stanchezza cronica e l'invecchiamento)

Ovviamente la stessa sostanza può presentare più di una azione tossica. Il glifosato, ad esempio, riconosciuto come probabile cancerogeno per i linfomi Non Hodgkin- ha dimostrato di indurre apoptosi e necrosi in cellule umane di derivazione embrionale, placentare e del cordone ombelicale (Benachour & Séralini, 2009), nonché di agire come interferente endocrino specie nella formulazione commerciale per l'azione sinergica di coadiuvanti e coformulanti (Defarge et al., 2016). Altri studi segnalano inoltre l'incremento del rischio di antibiotico-resistenza a ceppi di Escherichia e Salmonella (Kurenbach et al., 2015). Come ben noto ben noto l'antibiotico resistenza è in drammatica espansione e desta una crescente preoccupazione nella comunità scientifica. Da alcuni studi emerge che l'esposizione al glifosato potrebbe comportare altri effetti avversi quali alterazione della permeabilità delle membrane cellulari con conseguenti modifiche nell'assorbimento di nutrienti, vitamine, ferro e microelementi e correlazione con la celiachia, azione neurotossica e di interferente endocrino, stress ossidativo con formazione di radicali liberi, diminuzione dell'attività enzimatica del complesso del citocromo P450, alterazione di una via enzimatica (percorso shikimate), utilizzata sia dai batteri che dagli organismi superiori, tanto che proprio grazie a questa azione è stato registrato anche come antibiotico (Gasnier et al., 2009; Samsel & Seneff, 2013; Gress er al., 2015).

Principali patologie umane correlate a pesticidi

Il problema dell'esposizione cronica a pesticidi e dei conseguenti rischi per la salute umana è stato troppo a lungo sottovalutato anche da parte della comunità scientifica. Oggi, tuttavia, rappresenta un problema di crescente interesse e digitando su un motore di ricerca in data 13 luglio 2017 parole chiave come "pesticides human health" compaiono ben 16.604 lavori scientifici. Digitando "pesticides children" ne compaiono 6336[6].

Sono migliaia i lavori scientifici che attestano, ormai in modo incontrovertibile, come l'esposizione a pesticidi comporti un incremento statisticamente significativo del rischio di patologie cronico - degenerative oggi in drammatica espansione quali cancro, diabete, patologie respiratorie, malattie neurodegenerative, cardiovascolari, disturbi della sfera riproduttiva, infertilità maschile, disfunzioni metaboliche ed ormonali, patologie autoimmuni, disfunzioni renali.

Fra le principali modalità con cui i pesticidi danneggiano la salute umana ricordiamo l'azione neurotossica, di "interferenza endocrina" e l'azione cancerogena.

[6] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=pesticides+human+health

Interferenza endocrina

Questo termine, introdotto per la prima volta nel 1991, contempla tutte le sostanze di diversa natura (metalli pesanti, diossine, PCB, pesticidi, ritardanti di fiamma, bisfenolo A etc.) che interferiscono con sintesi, secrezione, trasporto, azione, metabolismo o eliminazione degli ormoni. Il meccanismo d'azione presuppone la possibilità di interferire con la capacità delle cellule di comunicare tra loro attraverso gli ormoni e vastissima è la gamma di effetti negativi per la salute che ne conseguono: difetti alla nascita, deficit riproduttivi, di sviluppo, alterazioni metaboliche, immunitarie, disturbi neuro-comportamentali e tumori ormono-dipendenti. Secondo la Società Europea di Endocrinologia sono circa 1000 le sostanze con questo tipo di azione, ma ben

85.000 quelle in uso e non testate al riguardo. Altra caratteristica comune per le sostanze dotate di questa modalità d'azione è l'assenza di soglie di sicurezza. Paradossalmente dosi minimali possono essere più pericolose delle dosi elevate proprio perché questi agenti mimano l'azione degli ormoni fisiologici che – sappiamo- esplicano i loro effetti a dosi bassissime.

L'Istituto Superiore di Sanità definisce gli interferenti endocrini come "sostanza esogena, o una miscela, che altera la funzionalità del sistema endocrino, causando effetti avversi sulla salute di un organismo, oppure della sua progenie o di una (sotto)popolazione". Queste sostanze quindi possono non solo esplicare effetti negativi sull'individuo esposto, ma anche sulle cellule germinali con effetti trans-generazionali, eventualità che desta ovviamente non poche preoccupazioni. I principali gruppi di pesticidi con questa azione sono: insetticidi clorurati (lindano, dieldrin), fungicidi (vinclozolin, linorun), triazolici (ciproconazolo), imidazoli (imizaloil), triazine (atrazina, simazina), ditiocarbammati (mancozeb), coformulanti (alchifenoli) (Mnif et al. 2011.)

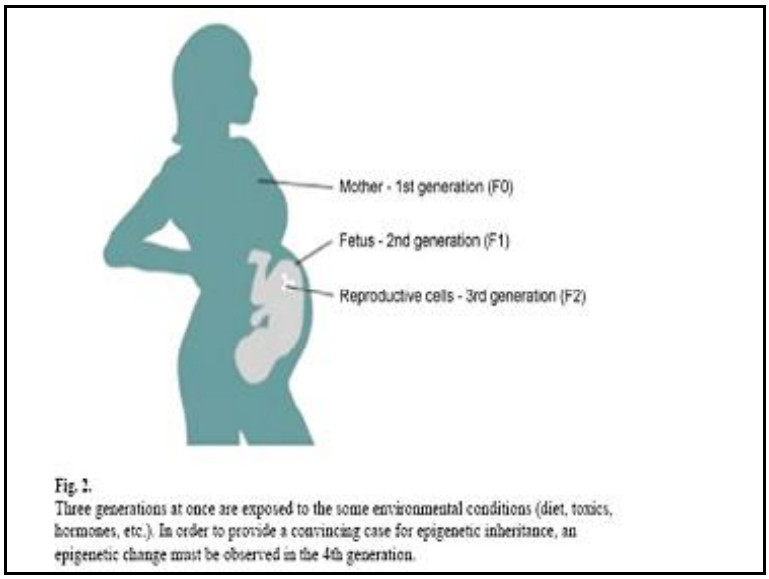

Fig. 2.
Three generations at once are exposed to the some environmental conditions (diet, toxics, hormones, etc.). In order to provide a convincing case for epigenetic inheritance, an epigenetic change must be observed in the 4th generation.

Figura 4. Interferenti Endocrini: Azione «Trans Generazionale»

Neurotossicità

La tossicità neurologica embrio-fetale, infantile e in età adulta è uno dei più importanti effetti della esposizione a pesticidi. Per esposizioni acute ad organofosfati, ad esempio, non solo si riscontrano nell'immediato sintomi a carico del sistema nervoso centrale sia di tipo sensoriale che motorio, ma anche sequele neuropsichiatriche a lungo termine quali deficit nel rilevamento di stimoli e nell'elaborazione delle informazioni, carenze nell'attenzione e nella memoria e maggiore incidenza di depressione.

Allo stesso modo, anche l'esposizione cronica a questi agenti è risultata associata con anomalie neuro-comportamentali tra cui ansia, depressione, sintomi psicotici, sintomi extrapiramidali, deficit nella memoria a breve termine, nell' apprendimento, nell'attenzione e nell'elaborazione.

I meccanismi con cui la neurotossicità si può esplicare sono molteplici: vi può essere una interferenza con la conduzione nervosa in seguito ad alterazione dei canali ionici come da parte di DDT, DDE, aldrin ,clordano, esaclorobenzene, toxafene, piretroidi, una alterazione delle funzioni mitocondriali, l'avvio di segnali pro-infiammatori come da parte degli erbicidi clorofenossiacetici 2,4-D, una interferenza con la trasmissione neuronale per inibizione dell'acetilcolina esterasi, come da parte degli organofosfati e dei carbammati. Con l'inibizione irreversibile dell'acetilcolinesterasi - enzima essenziale alla funzionalità nervosa – si impedisce la degradazione dell'acetilcolina che si concentra nello spazio sinaptico con gravi alterazioni della neurotrasmissione colinergica (Jett, 2011).

Azione cancerogena

Le modalità con cui i pesticidi esplicano l'azione cancerogena possono essere sia di danno diretto al DNA (frammentazione del DNA, formazione addotti, alterazioni cromosomiche) che, più frequentemente, attraverso modificazioni di tipo epigenetico, ovvero alterazioni della espressione genica o del fenotipo cellulare senza che la sequenza del DNA sia alterata. Le modificazioni di tipo epigenetico sono espressioni di adattamento all'ambiente esterno e sono in grado di alterare l'espressione dei nostri geni condizionando in vari modi le funzionalità cellulari. Nei periodi più critici della crescita possono incidere sullo sviluppo fisiologico e, se trasmesse dai genitori alla prole, potranno influenzare anche quello delle generazioni successive (Lane et al. 2014). Le variazioni epigenetiche sono l'espressione di un continuo scambio di informazioni e di adattamento della vita cellulare nei confronti dell'ambiente in un rapporto dinamico e, nel tempo, anche reversibile se si modificano le condizioni che le hanno indotte (Bollati & Baccarelli, 2010). Tali adattamenti sono quindi la prova evidente di come esista uno stretto rapporto tra ambiente e stato di salute. Le modificazioni di tipo epigenetico si rivelano sempre più importanti – tanto che si parla di "Rivoluzione Epigenetica" - perché sono coinvolte non solo nell'insorgenza del cancro, ma anche in numerosissime altre patologie non tumorali che compaiono sia in età pediatrica che in età adulta, quali malattie metaboliche, neurodegenerative, endocrine etc...

E' importante sottolineare che l'epigenetica ha in qualche modo "rivoluzionato" il concetto stesso che avevamo del genoma in quanto per lungo tempo - e con una visione estremamente riduzionista e "genocentrica" - si era pensato al DNA come ad una sequenza di geni con specifiche e predeterminate funzioni in cui potevano avvenire mutazioni in modo casuale, ma in cui l'informazione era prevalentemente "a senso unico": dal centro (gene) alla periferia

(cellula), ovvero "un gene = una proteina".
Viceversa l'epigenetica ci ha insegnato che il genoma è qualcosa di molto più "fluido", in continuo, diretto rapporto con l'ambiente e che l'informazione viaggia molto più dalla periferia (ambiente) al DNA che non viceversa, in quanto le informazioni contenute nel DNA vengono continuamente "silenziate" o "tradotte" e modulate, a seconda dei casi, attraverso meccanismi come metilazione del DNA, acetilazione/deacetilazione degli istoni, espressione di micro RNA non codificanti, a seconda dei segnali fisici, chimici, biologici che provengono dall'ambiente.
Le modificazioni epigenetiche sono, fortunatamente, in gran parte reversibili e se, come l'epigenetica ci insegna, è l'ambiente, nel senso più ampio del termine, ad influenzare il nostro genoma, è ovvio che risanare l'ambiente dovrebbe diventare l'obiettivo prioritario verso cui indirizzare il massimo impegno, perché solo riducendo l'esposizione alle sostanze tossiche e inquinanti si potrebbe davvero salvaguardare la salute umana (Prevenzione Primaria) (Landrigan & Fuller, 2016)

Verranno di seguito analizzate le più importanti patologie connesse con l'esposizione a pesticidi e si segnala che un dettagliato update sull'argomento è stato di recente condotto prendendo in esame 7419 articoli scientifici pubblicati a partire dal 1980 (Mostafalou & Abdollahi, 2017).

Cancro

Sotto il termine generico di "cancro" si comprendono oltre un centinaio di patologie tumorali diverse che possono insorgere in qualunque distretto dell'organismo[7]. Il cancro è la seconda causa di morte a livello globale e nel 2015 si sono registrati 8.8 milioni di decessi e 14 milioni di nuovi casi, ma si valuta (fonte: OMS) 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[8]. 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. Emerge inoltre che 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. Per l'Italia hanno partecipato all'indagine solo 15 registri su 47 accreditati e spicca sicuramente l'assenza di registri "storici" quali quello di Firenze/Prato e del Veneto.
Calcolando poi l'incidenza per ogni singolo Registro sia del Sud Europa che dell'Europa del Nord, dell'Est e dell'Ovest emergono risultati inquietanti, perché in Italia si osservano le più elevate incidenze rispetto a tutti gli altri paesi del continente europeo e in 4 Registri italiani (Umbria, Modena, Parma e Romagna) l'incidenza supera addirittura i 200 casi fra 0-14 anni per milione di bambini/anno (Steliarova-Foucher et al., 2017).
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.

[7] http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/
[8] http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2016/I_numeri_del_cancro_2016.pdf

Dai primi studi condotti sulla grande coorte degli agricoltori U.S.A. già dagli anni 60 (AHS), ma oggi estesi in molte aree del mondo, anche su popolazioni non professionalmente esposte, è emerso un incremento di rischio per tutti i tipi di tumore. Una recente revisione (Mostafalou & Abdollahi, 2017) ha estrapolato 243 studi che associano i pesticidi a rischi statisticamente significativi per le seguenti neoplasie: tumori cerebrali dell'adulto e del bambino, neuroblastoma, 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.

Le sostanze maggiormente coinvolte sono aldrin, chlordane, heptachlor, lindane cyanazine, (banditi o non approvati nell'Unione Europea), mancozeb (approvato con scadenza il 31/01/2018), glifosate, piretroidi, chlorpyrifos (approvati). Particolarmente elevati sono i rischi emersi per tumori del sistema emolinfopoietico, in particolare linfomi NH e mieloma (Weichental et al 2010). Anche negli studi epidemiologici condotti in Italia sono emersi rischi più elevati per insorgenza di linfomi NH, leucemie e mieloma multiplo (Miligi et al., 2006; Perrotta et al., 2013; Fazzi et al., 2010).

Di particolare interesse è quanto emerso da uno studio condotto su una coorte di agricoltori francesi esposti a pesticidi e seguiti per 9 anni: in questa coorte si è dimostrata una drammatica espansione di cloni di linfociti con traslocazione fra il cromosoma 14 e il 18 (t14;18) primo passaggio per l'evoluzione linfomatosa (Agopian et al., 2009).

Analoga alterazione cromosomica era stata riscontrata negli individui maggiormente esposti a diossina dopo l'incidente di Seveso, in cui l'incidenza di tumori del sangue era risultata più elevata. Sappiamo che a Seveso il reattore conteneva triclorofenolo, sostanza utilizzata ampiamente anche per la sintesi di pesticidi.

Anche nei bambini figli di agricoltori o comunque esposti a pesticidi aumenta il rischio di cancro, in particolare di linfomi, leucemie e tumori cerebrali (James R & Karr C, 2012).

Particolarmente a rischio appare l'esposizione in utero: una revisione di 13 studi caso-controllo pubblicati fra il 1987 e 2009 per indagare il rischio di leucemia infantile ed esposizione residenziale a pesticidi ha evidenziato che il rischio più elevato, oltre il doppio dell'atteso, si aveva per esposizione durante la gravidanza anche a pesticidi per uso domestico (Turner MC et al. 2011, Van Maele-Fabry et al. 2011).

Una ulteriore metanalisi ha confermato, per esposizione "indoor" (in particolare ad erbicidi), un incremento statisticamente significativo per la leucemia infantile del 46% e del 26% per i linfomi (Chen et al., 2015).

Risultati analoghi sono emersi di recente da un grande gruppo cooperativo cui erano presenti anche ricercatori italiani e da cui in particolare risulta un incremento statisticamente significativo del 55% di leucemie mieloidi nella prole per esposizione a pesticidi durante la gravidanza (Bailey et al., 2015).

Tuttavia, 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, il rischio più elevato (OR=2.3) si registra proprio per questo fattore che risulta quindi più pericoloso della stessa esposizione in utero o nell'infanzia. (Kunkle et al., 2014).

Ma non sono solo tumori del sistema emolinfopoietico e cerebrali a subire un incremento del rischio. 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, vedi Tabella 1 (Gómez-Barroso et al., 2016).

Table 4 ORs by quartiles with reference group: 0 % in the Global Crop Index

Crop Global Index	1Q (0–2.55]	2Q (2.55–8.91]	3Q (8.91–26.42]	4Q (26.42–100]	Trend PV
Leukemia	0.37 (0.05, 2.71)	*2.64 (1.42, 4.91)*	*2.40 (1.18, 4.88)*	*3.91 (1.68, 9.08)*	*≤0.05*
HL		2.71 (0.36, 20.38)	*13.42 (4.46, 40.39)*		*≤0.05*
NHL		*3.95 (1.40, 11.17)*	*7.29 (3.02, 17.59)*		*≤0.05*
CNS	2.50 (0.76, 8.16)	0.49 (0.07, 3.55)	1.84 (0.57,5.96)	2.71 (0.63,11.61)	
Neuroblastoma	1.21 (0.16, 8.92)	1.43 (0.35, 5.93)	*3.51 (1.25, 9.88)*	*5.76 (1.69, 19.58)*	*≤0.05*
Retinoblastoma		1.74 (0.23,12.99)		4.45 (0.57,35.07)	
Renal tumors	2.60 (0.35, 19.49)	3.01 (0.71,12.71)	*7.30 (2.53, 21.07)*		*≤0.05*
Hepatic tumors	7.20 (0.91, 57.14)		5.97 (0.75, 47.71)	*11.61 (1.35, 100.17)*	*≤0.05*
Malignant bone tumors	3.87 (0.50, 29.75)	2.33 (0.31, 17.70)			
Sarcomas	2.37 (0.32, 17.75)	2.84 (0.67, 12.00)	3.44 (0.81, 14.66)		
Germ cell tumors	4.15 (0.54, 31.61)	*5.00 (1.16, 21.61)*	3.22 (0.43, 24.34)		

By diagnostic group and type of crop. Statistically significant ORs are in italics. Results for the Madrid Region

Tab. 1. Significatività dell'aumento di neoplasie infantili in Spagna (da: Gómez-Barroso et al., 2016)

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 (Ming Y 2013) 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 (Hoppin et al., 2006). 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.

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 (Chakraborty et al., 2009). Parimenti nella grande coorte AHS è emerso che l'esposizione a organoclorurati (eptacloro, clordano, DDT, lindano e toxafene), organofosforici (coumaphos, diazinon, diclorvos, malathion e parathion) carbammati, permetrina, erbicidi clorofenossici (2,4,5-TP 2,4,5-T) e due erbicidi (chlorimuron-etile e olio di petrolio) comportava un rischio statisticamente significativo di bronchite cronica (Hoppin et al., 2007).

Patologie neurologiche

Le principali patologie neurodegenerative correlate a pesticidi sono: Morbo di Parkinson, Alzheimer e Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA): di particolare rilievo appare l'esposizione a lungo termine e a basse dosi di paraquat, maneb, dieldrin, piretroidi ed organofosforici. Sempre più inoltre emerge il ruolo dell'esposizione precoce in utero per malattie neurodegenerative che

si manifestano nell'età adulta (Modgil S et al 2014). Vi è inoltre una crescente mole di conoscenze che evidenzia seri rischi da esposizione a pesticidi per il cervello in via di sviluppo e conseguenti sequele neuropsichiche nell'infanzia.

Morbo di Parkinson: nello studio condotto sull'ampia coorte degli agricoltori americani (AHS) è emerso che anche l'esposizione residenziale rappresentava un fattore di rischio. Le categorie di pesticidi maggiormente responsabili per insorgenza di Parkinson sono risultati gli organofosforici, i carbammati, gli organoclorurati, i piretroidi (Kamel F. et al 2007). 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% (Van der Mark et al., 2012). Nel 2013 il Morbo di Parkinson è stato riconosciuto come malattia professionale in Francia.

Morbo di Alzheimer: qui il ruolo eziopatogenetico dei pesticidi appare minore rispetto al Parkinson, tuttavia molto recentemente si sono aggiunte interessanti evidenze. Nel 2010 è stato pubblicato un ampio studio di coorte longitudinale che ha dimostrato come le persone anziane che vivono in una zona agricola mostrano un più alto tasso di deficit di performance cognitiva e rischio di malattia di Alzheimer (Jones Net al, 2010). Anche un altro studio ecologico condotto in Andalusia ha evidenziato che le persone che vivono nelle zone più contaminate da pesticidi hanno un aumento del rischio di malattia di Alzheimer, come pure di altre patologie neurodegenerative (Parkinson, sclerosi multipla) e psichiatriche (psicosi e tentativi di suicidio) (Parron T. et al 2011).

Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA): è la forma più comune delle malattie del motoneurone caratterizzata da esito invariabilmente fatale: numerosi sono i fattori di rischio ipotizzati fra cui le esposizioni ad agenti chimici. Un grande studio caso-controllo condotto da McGuire e colleghi nel 1997 è stato il punto di partenza delle indagini che hanno correlato pesticidi e SLA. In questo studio, è stata valutata l'esposizione professionale a tre gruppi di sostanze chimiche: solventi, metalli e pesticidi; i risultati hanno mostrato il ruolo predominante di questi ultimi. Nel 2012 è stata pubblicata una metanalisi condotta nella grande coorte AHS che ha evidenziato un incremento del rischio di SLA (statisticamente significativo) del + 95% per esposizione a pesticidi nel loro insieme (Kamel et al., 2012)

Effetti sul cervello in via di sviluppo: Di particolare rilevo sono gli effetti di tali sostanze per esposizioni in utero: una mole crescente di conoscenze correla l'esposizione a questi agenti, oltre che a metalli pesanti, solventi, diossine etc, ad una "pandemia silenziosa". Con questo termine si indica un insieme di defict neuropsichici e comportamentali, spesso subdoli e di diversa gravità, che sempre più si verificano nell'infanzia e che vanno dai disturbi dello spettro autistico, ai deficit di attenzione ed iperattività, alla dislessia e a deficit cognitivi fino alla riduzione del Quoziente Intellettivo (QI). Molti pesticidi sono infatti lipofili e durante la vita fetale il cervello, che è l'unico organo in cui è presente tessuto adiposo, diventa un vero e proprio organo bersaglio per questi agenti.
Già nel 2006 su Lancet era comparso un allarmante articolo con un elenco di 202 sostanze, tra cui 90 pesticidi, note per essere tossiche per il cervello umano (Grandjean & Landrigan, 2006).

Recentemente gli stessi Autori hanno ripreso l'argomento sottolineando come in particolare il chlorpyrifos sia implicato in questo tipo di rischi e come sia indispensabile una politica di prevenzione globale per arginare questa vera e propria epidemia (Grandiean & Landrigan, 2014). Nello specifico si è dimostrato che i bambini con livelli più alti di tracce di metaboliti di insetticidi quali i derivati degli organofosforici presentano un rischio quasi doppio di sviluppare deficit di attenzione ed iperattività rispetto a quelli con livelli di "normale" contaminazione (Bouchard et al., 2010).
In seguito altri studi condotti indipendentemente presso l'Università di Berkeley, il Mt. Sinai Medical Center e la Columbia University hanno dimostrato 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. Un ampio studio di coorte condotto su 329 bambini sottoposti all'età di 7 anni a valutazione del Quoziente Intellettivo (QI) ed in cui erano stati dosati metaboliti degli organofosfati sia sulle urine materne in gravidanza che successivamente nella prima infanzia, ha dimostrato per i bambini maggiormente esposti in utero una diminuzione fino a 7 punti del QI (Bouchard MF et al, 2011).

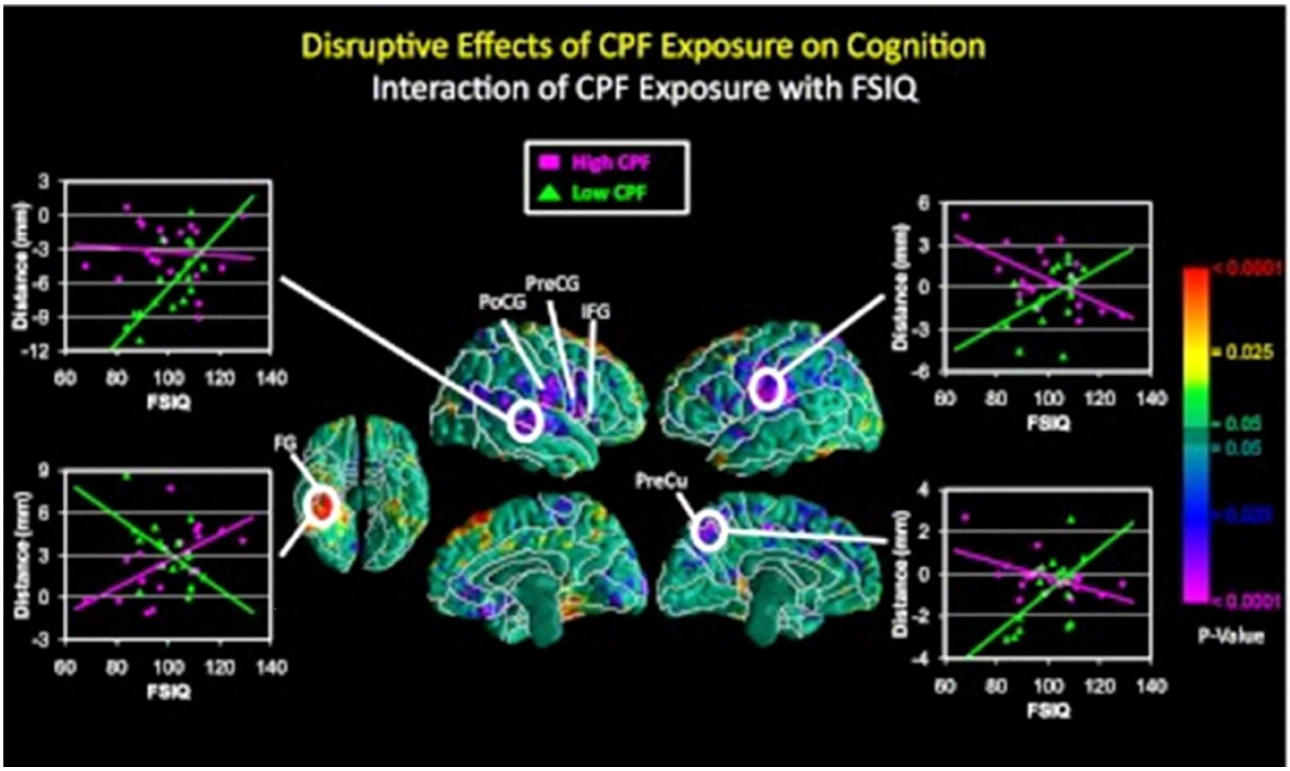

Fig. 5: Anomalie cerebrali alla RMN in due gruppi di bambini con livelli più o meno elevati di Chlorpyrifos (Rauh et al., 2012)

Una revisione del 2013 (Munoz-Quezeda et al., 2013) ha preso in esame gli effetti dei pesticidi sul neurosviluppo ed in particolare sulla sfera sensoriale, motoria, cognitiva, su QI e sulla morfologia cerebrale con risonanza magnetica (vedi Fig.3). Dallo studio è emerso che 26 su 27 studi evidenziano effetti neuro-comportamentali, con una relazione dose-risposta in 11 su 12

studi; inoltre 10 studi longitudinali, che hanno valutato l'esposizione prenatale, hanno riscontrato effetti comportamentali all'età di 7 anni ed alterazioni motorie specie nei neonati.
In 2 gruppi di 20 bambini ciascuno, con livelli medio/alti e medio/bassi di chlorpyrifos valutato sul cordone ombelicale, una RMN eseguita in età scolare ha evidenziato alterazioni cerebrali più o meno marcate in relazione alla differente esposizione (Rauh et al., 2012)
Un'ulteriore sistematica revisione che ha preso in esame 134 studi ha confermato che è proprio l'esposizione prenatale in utero quella che comporta i maggiori rischi (Gonzales Alzaga et al., 2014).

Diabete

Lo studio condotto sulla coorte dell'AHS ha evidenziato che per aldrin, chlordane, eptachlor, dichlorvos, trichlorfon, alachlor e cyanazine vi era 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% (Starling et al., 2014).
Del tutto recentemente una ulteriore indagine, condotta sull'ampia coorte delle mogli della coorte 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 diabete incidente con rischi statisticamente variabili dal +50% al +99% (Aminov et al., 2013).

Patologie cardiovascolari

Ipertensione ed assetto lipidico sono risultati alterati in relazione a contaminanti organici persistenti (POP's), inclusi pesticidi, sia fra i veterani U.S.A che per esposizioni residenziali. Fra i residenti in buona salute del sito industriale della Monsanto si è evidenziata una correlazione fra i più elevati livelli di PCB e pesticidi ed incremento di lipidi totali, trigliceridi e colesterolo totale con pattern diversi fra i diversi congeneri dei PCB e i diversi pesticidi (Aminov et al., 2013). Analoghi risultati sono emersi da uno studio condotto in Svezia e si conferma così l'alterazione dell'assetto lipidico connesso ad esposizioni ambientali (Penell et al., 2014).
Di particolare interesse i risultati emersi sul legame fra esposizione prenatale a DDT ed insorgenza di ipertensione prima dei 50 anni: in donne gravide fra il 1959 e il 1967 sono stati raccolti e stoccati prima del parto campioni di siero su cui si è dosato il DDT; a distanza di decenni si è valutata l'incidenza di ipertensione sulle figlie ad età fra 39 e 47 anni. Per esposizione prenatale a livelli medi/alti di DDT l'incremento del rischio di ipertensione è risultato del 260%; per i più bassi del 150% (La Merrill et al., 2013).
Uno studio condotto sulla AHS ha evidenziato che anche i disordini ipertensivi in gravidanza, compreso l'eclampsia, sono associati in modo statisticamente significativo con l'esposizione sia professionale che residenziale a pesticidi durante il primo trimestre di gravidanza (Saldana et al., 2009). Di particolare interesse a questo riguardo è quanto emerso da un recente studio condotto in Norvegia su 28.192 gravide: il rischio di eclampsia nel gruppo che aveva praticato abitualmente durante la gravidanza una dieta biologica è risultato quasi dimezzato (OR=0,76) rispetto al gruppo che aveva avuto una alimentazione convenzionale (Torjusen et al., 2014).

Disordini riproduttivi, infertilità, malformazioni e difetti di sviluppo

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 (Mehrpour O et al., 2014). 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: tutti questi effetti sono ben comprensibili se si pensa all'azione di interferenti endocrini svolta da molte di queste sostanze.

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. Importanti correlazioni fra esposizione a pesticidi (in particolari erbicidi), malformazioni, morte intrauterina, ritardi di crescita, alterazioni nell'impianto sono giunte da studi sperimentali e da studi epidemiologici di sorveglianza sui veterani americani del Vietnam, coorte in cui è stata documentato un aumentato rischio di spina bifida ed anencefalia. Un più alto rischio di ipospadia è emerso per esposizione prenatale sia materna che paterna (Rocheleau et al., 2009): è interessante notare che da un recente studio è emerso che una alimentazione di tipo biologico in gravidanza si è dimostrata protettiva nei confronti dell'ipospadia (Christensen et al., 2013).

Malattie della tiroide

Uno studio condotto nell'ambito dell'AHS ha valutato il rischio di ipo-ipertiroidismo fra le mogli degli agricoltori americani in relazione all'uso/non uso di organoclorurati: è emersa una prevalenza di malattie tiroidee clinicamente diagnosticate pari al 12,5% con una prevalenza di ipotiroidismo e ipertiroidismo rispettivamente del 6,9% e 2,1%. In particolare l'esposizione ad organoclorurati e fungicidi ha comportato un incremento notevole del rischio di ipotiroidismo, mentre per esposizione a mancozeb si è registrato un incremento statisticamente significativo sia di ipo che di ipertiroidismo (Whitney et al., 2010). Un ulteriore studio nella medesima coorte dell'AHS, ma questa volta prendendo in esame i 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 (Goldner et al., 2013).

Danni renali

La letteratura scientifica sugli effetti nefrotossici nell'uomo dai pesticidi è piuttosto limitata e la maggior parte delle conoscenze proviene da studi su animali da esperimento. Tuttavia studi condotti in El Salvador, Nicaragua, and Sri Lanka hanno evidenziato una più elevate presenza di patologie croniche e di insufficienza renale fra gli addetti all'agricoltura, rispetto alla popolazione generale. Più elevati livelli di pesticidi organoclorurati sono stati ritrovati in pazienti con ridotta filtrazione glomerulare ed anche l'esposizione a pesticidi che inibiscono l'acetilcolinaesterasi aumenta il rischio di insufficenza renale. In particolare in alcune regioni dello Sri Lanka le patologie renali croniche, fino alla insufficienza renale, rappresentano il maggior problema di salute pubblica: molte ipotesi sono state fatte e quella prevalente è che si tratti di una nefropatia tossica legata a fattori ambientali. È stata osservata infatti una forte

associazione tra il consumo di acqua dura e il verificarsi della patologia nelle aree dove si coltiva riso e si fa un uso massiccio di glifosato come erbicida. Un recente lavoro ha ipotizzato un ruolo causale dell'associazione fra acqua dura e glifosato per l'azione chelante dei metalli dell'erbicida. Il ruolo svolto dai complessi glifosato-metalli potrebbe spiegare situazioni analoghe osservate in Andra Pradesh (India) e in America Centrale.
Sebbene il glifosato da solo non causi epidemie di malattia renale cronica, sembra essere comunque responsabile di nefrotossicità in migliaia di coltivatori quando interagisce con particolari fattori locali geo-ambientali e con metalli nefrotossici (Channa J. et al., 2014).
Recentemente il problema dell'insufficienza renale all'ultimo stadio è stato indagato nella grande coorte degli agricoltori americani e delle loro mogli. Per quanto attiene i lavoratori esposti, è stata trovata una associazione positiva e statisticamente significativa fra la malattia e l'esposizione ad alachlor, atrazine, metolachlor, paraquat, pendimethalin e per il chlordane. Anche per i ricoveri ospedalieri per insufficenza renale da pesticidi si è registrato un rischio superiore di oltre 3 volte rispetto all'atteso (HR = 3.05; 95% CI: 1.67, 5.58). (Lebov et al., 2016). Anche fra le mogli che utilizzavano pesticidi il rischio di insufficienza renale in stadio terminale è risultato particolarmente elevato (HR: 4.22; 95% CI: 1.26, 14.20), mentre fra quelle esposte solo indirettamente per l'attività del marito i maggiori rischi sono emersi per paraquat (HR = 1.99; 95% CI: 1.14, 3.47) e butylate (HR = 1.71; 95% CI: 1.00, 2.95) (Lebov et al., 2015).

Costi economici per danni alla salute da pesticidi

Data la numerosità e la consistenza degli studi scientifici è ormai possibile fare una valutazione anche economica dei costi per danni alla salute umana conseguenti all'esposizione a pesticidi. Già nel 2012 uno studio quantificava l'impatto sulla salute ed i costi relativi ai danni derivanti dall'esposizione a 133 pesticidi applicati in 24 paesi europei nel 2003, pari a quasi il 50% della massa totale di pesticidi applicata in quell'anno. Solo 13 sostanze applicate a 3 classi delle colture (uva/viti, alberi da frutta, ortaggi) contribuivano, secondo questa indagine, al 90% degli impatti complessivi sulla salute per una perdita di circa 2000 anni di vita (corretti per la disabilità) in Europa ogni anno, corrispondente ad un costo economico annuo di 78 milioni di euro (Fantke et al., 2012).
Sempre nel 2012 è stata pubblicata un'indagine che ha valutato i costi per intossicazione acuta da pesticidi nello stato del Paranà, giungendo alla conclusione che il costo complessivo dell'avvelenamento acuto da pesticidi ammonta per lo stato del Paraná a 149 milioni di dollari ogni anno. Vale a dire per che per ogni dollaro speso per l'acquisto di pesticidi in questo stato, circa $ 1.28 vengono spesi a causa dei costi esternalizzati da avvelenamento (Soares et al., 2012).
È stato calcolato che negli anni '90 negli Stati Uniti i costi ambientali e per la salute pubblica conseguenti all'utilizzo di pesticidi ammontassero ogni anno a 8,1 miliardi di dollari. Per cui, essendo spesi ogni anno per il consumo pesticidi in questo paese 4 miliardi di dollari, significa che per 1 dollaro speso per l'acquisto di queste sostanze se ne spendono 2 per costi esternalizzati (Pimentel & Greiner, 1992).
Un altro studio pubblicato nel 2005 ha valutato che sempre negli USA i costi per patologie croniche ed avvelenamenti da pesticidi ammontino a 1.1 miliardi di dollari, di cui circa l'80% per il cancro (Pimentel et al., 2005). E' stato calcolato che nelle Filippine il passaggio da uno a

due trattamenti per la coltura del riso ha comportato un ulteriore profitto di 492 pesos, ma costi aggiuntivi per la salute di 765 pesos, con una perdita netta quindi di 273 pesos (Jungbluth, 1996). In Thailandia si è valutato che i costi esternalizzati da pesticidi possano variare annualmente da 18 a 241 milioni di dollari (Soares et al., 2002). In Brasile i soli costi per danni alla salute dei lavoratori addetti alle coltivazioni di fagioli e granturco ammontano al 25% del ricavo (Trasande et al., 2015). Per venire a dati più recenti e più vicini alla realtà europea, si può ricordare un recente lavoro condotto per valutare il carico di patologie ed i costi connessi all'esposizione ad interferenti endocrini in Europa: un panel di esperti ha valutato con "forte probabilità" che ogni anno in Europa si perdano ben 13 milioni di punti di Quoziente Intellettivo (QI) per esposizione prenatale ad organofosfati e che vi siano ulteriori 59.300 casi aggiuntivi di disabilità intellettuale (Trasande et al., 2015). Dal momento che è stato valutato che ogni punto di QI perso per esposizione prenatale a mercurio valga circa 17.000 euro, i conti sono, possono essere analogamente presto fatti anche per l'esposizione ad organofosforici (Pichery et al., 2011).