

Dicembre 2014 anno 13
numero **38**

Rivista medico-scientifica
dell'Ordine dei Medici
Chirurghi e degli Odontoiatri
della Provincia di Arezzo



IL CESALPINO

APPROFONDIMENTI SPECIALISTICI

- La gestione del paziente oncologico in trattamento con farmaci potenzialmente cardiotossici.

APPROPRIATEZZA SANITARIA

- Slow Medicine e il progetto "Fare di più non significa fare meglio"
- Perché meno è meglio

8^E GIORNATE ITALIANE MEDICHE DELL'AMBIENTE AGRICOLTURA E SALUTE: IL CASO PESTICIDI

Il Cesalpino - Periodico quadrimestrale
Poste Italiane SpA - Spedizione in abbonamento postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27-02-2004 n. 46) art. 1, comma 1, CB Arezzo
Direttore Responsabile Roberto Romizi - Aut. Trib. n°7 - 2001/del registro stampa n°522/2001 - Stampa L.P. Grafiche Arezzo

ISSN 0394-6231

Sommario

Editoriale

- 2 ■ Lorenzo Droandi

Approfondimenti specialistici

- 3 ■ **La gestione del paziente oncologico in trattamento con farmaci potenzialmente cardiotossici.**

M. Felici, M. Pieroni, A. Fraticelli, S. Bracarda, L. Bolognese

Appropriatezza sanitaria

- 13 ■ **Slow Medicine e il progetto “Fare di più non significa fare meglio”**

S. Vernerò

- 17 ■ **Perché meno è meglio**

C. Carpeggiani

8^e Giornate Italiane Mediche dell'Ambiente

Agricoltura e salute: il Caso Pesticidi

- 22 ■ **Introduzione**

C. Panizza

- 24 ■ **Uso ed evoluzione dei pesticidi in Europa ed in Italia**

L. Campanella

- 27 ■ **I pesticidi: neuro-tossici, interferenti endocrini e pseudomorfogeni**

E. Burgio

- 33 ■ **I pesticidi nelle catene alimentari**

G. Beghini

- 39 ■ **Esposizione a pesticidi e patologie croniche non tumorali**

P. Gentilini

- 49 ■ **Pesticidi e cancro**

R. Magarotto

- 53 ■ **Esposizione a pesticidi e tumori emolinfopoietici ed infantili**

L. Miligi

IL CESALPINO

*Rivista medico-scientifica
dell'Ordine dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri
della Provincia di Arezzo*

Dicembre 2014

anno 13 - numero 38

Comitato editoriale e redazione

Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri

Presidente: Lorenzo Droandi

Direttore responsabile

Roberto Romizi

In redazione

Angiolo Agnolucci, Amedeo Bianchi,
Giovanni Casi, Alberto Cinelli,
Giovanni Falsini, Giovanni Iannelli,
Salvatore Lenti, Giovanni Linoli,
Giulio Ozzola, Piero Pieri, Mauro Sasdelli.

Coordinamento redazionale

Cesare Maggi, Isabella De Napoli

Segreteria redazionale e progetto grafico

Simona Ghezzi
redazionecesalpino@gmail.com
c/o Ordine dei Medici Chirurghi e
degli Odontoiatri
Viale Giotto, 134 - 52100 Arezzo
tel. (+39) 0575 22724
fax (+39) 0575 300758
chirurgi@omceoar.it
odontoiatri@omceoar.it
www.omceoar.it

Aut. Trib. n°7 - 2001

del registro stampa n° 522/2001

La informiamo che secondo quanto
disposto dall'art. 13, comma 1, della
legge 675/96 sulla "Tutela dei dati
personali", Lei ha diritto, in qualsiasi
momento e del tutto gratuitamente, di
consultare, far modificare o cancellare i
Suoi dati o semplicemente opporsi
al loro trattamento per l'invio
della presente rivista.

In copertina:

ANDREA CESALPINO

(Arezzo 1519 - Roma 1603)

Medico, botanico, filosofo aristotelico,
medico di Papa Clemente VII;
importantissime furono le sue
osservazioni sulla circolazione del sangue.

Retro copertina:

Piazza Grande di Arezzo

Fotografia di Marco Cerofolini®

Temi in discussione

LORENZO DROANDI

Presidente Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Cari Colleghi, questa fine di anno rappresenta anche la conclusione di una consiliatura ordinistica e l'inizio di un triennio con un nuovo Consiglio Direttivo.

Permettetemi, qui, di ricordare con grande affetto e profonda tristezza i Colleghi Giuliano Magi e Armando Bonelli, che ci hanno prematuramente lasciato. Hanno sempre svolto con competenza, responsabilità, passione e dedizione il compito di rappresentare i Colleghi che avevano dato loro fiducia. Erano due belle persone, e ci mancano molto.

Nel contempo, diamo il benvenuto ai Colleghi neo-eletti, Gianni Mura, Salvatore Lenti e Giulia Tenti, che certamente sapranno contribuire al lavoro dell'Ordine. Infine, un sentito ringraziamento, per il lavoro svolto ed il prezioso contributo, desidero rivolgerlo al Dr. Giovanni Iannelli, il quale ha ritenuto concluso il proprio percorso all'interno del Consiglio dell'Ordine.

Nonostante che siano momenti in cui i proclami programmatici sono la regola, preferisco rimanere con i piedi per terra ed indicare quali saranno i principali temi professionali che dovremo affrontare sia a livello locale che nazionale.

Non sembri presuntuoso accostare le questioni locali a quelle nazionali. Si pensi soltanto ai rapporti con le altre professioni sanitarie, alla irrisolta quanto delicata questione della responsabilità professionale, al dibattito sull'ospedale per intensità di cure, ai problemi proposti dalla obbligatorietà dell'assicurazione, ai rapporti con l'autorità giudiziaria, al processo telematico ed i problemi connessi, la questione ambien-

tale, e via discorrendo. Sono tutti argomenti che, a mio parere, hanno risvolti locali importanti e che il Consiglio dovrà affrontare. Ma soprattutto l'Ordine provinciale, attraverso il dibattito tra e con i colleghi, ed il contributo di tutte le componenti professionali, avrà il dovere di raccogliere le diverse istanze e rappresentarle e sostenerle a livello centrale, in FNOMCeO, affinché questa a sua volta intervenga autorevolmente presso i decisori politici, nell'intento di orientarli opportunamente, nell'interesse della categoria, ma anche della sostenibilità del sistema salute e soprattutto dei cittadini.

Conclusa la tornata elettorale a livello provinciale, si profilano ora appuntamenti nazionali importanti. Il primo sarà certamente l'elezione del nuovo Comitato Centrale della Federazione Nazionale (previsto per il mese di marzo), che poi esprimerà il Presidente. L'altro sarà il rinnovo del Consiglio di Amministrazione della Fondazione ENPAM (previsto per giugno) alla luce del nuovo Statuto. La situazione è più complessa di quello che appare, perché la legislazione ha introdotto alcune novità la cui portata non è ancora del tutto chiara. Per esempio, si parla di incompatibilità tra cariche istituzionali ed incarichi politici, ed altre questioni di questo genere. Cercherò di tenervi informati, anche se non sempre è facile dato il coacervo di norme esistenti e continuamente prodotte da un legislatore non sempre attento.

Concludo questa breve nota rivolgendo a tutti, da parte mia e del Consiglio Direttivo, i più fervidi auguri per il nuovo anno.

La gestione del paziente oncologico in trattamento con farmaci potenzialmente cardiottossici.

Abstract

La cardio-oncologia è una disciplina, finalizzata alla diagnosi, alla prevenzione ed alla terapia delle complicanze cardiovascolari delle terapie anti-neoplastiche. Vengono esaminati i meccanismi della cardiottossicità, le manifestazioni cliniche ed umorali e gli aspetti diagnostici per quanto riguarda farmaci tradizionali (antracicline e fluoro-pirimidine) e farmaci di più recente introduzione (trastuzumab e farmaci anti-angiogenici). La target therapy (anticorpi monoclonali e piccole molecole) ha radicalmente cambiato la prognosi delle malattie neoplastiche in generale ma provoca non raramente effetti collaterali cardiovascolari talora più gravi della classica polichemioterapia. La profilassi e la terapia si avvalgono dell'impiego di ACE-inibitori e/o beta-bloccanti ma non sappiamo ancora con esattezza se il miglioramento clinico-funzionale è legato alla interruzione del trattamento anti-neoplastico od alla terapia cardioattiva precoce ed aggressiva. La prognosi a distanza è comunque sconosciuta perché i "nuovi farmaci" sono utilizzati da poco tempo e gli stessi follow-up dei trials clinici sono ancora troppo brevi. Sono pertanto necessari ulteriori studi per meglio definire la prognosi di tali pazienti.

Parole chiave: Cardiottossicità, antracicline, farmaci anti-angiogenici, trastuzumab, target-therapy, cardioprotezione.

■ La cardiottossicità

Gli obiettivi della cardio-oncologia sono: formulare definizioni uniformi e condivise della cardiottossicità, stabilire i meccanismi della cardiottossicità, identificare percorsi diagnostico-terapeutici per il paziente oncologico prima, durante e dopo le terapie antineoplastiche, proporre modelli organizzativi efficienti

e sostenibili. Con l'istituzione dei team cardio-oncologici, le associazioni scientifiche di oncologia e di cardiologia italiane si sono uniformate alle migliori tradizioni europee e nord-americane.

La definizione di cardiottossicità da farmaci anti-tumorali non è univoca. Con le terapie attuali ed un attento controllo farmacologico delle comorbilità presenti al momento della diagnosi oncologica, gli eventi clinici precoci sono relativamente infrequenti. La cardiottossicità può invece emergere anche anni dopo il completamento delle terapie anti-neoplastiche. È verosimile che il sovrapporsi nel tempo di patologie cardiovascolari comuni trasformi una cardiottossicità silente in clinicamente manifesta. Diventa pertanto fondamentale ricercare nuovi elementi clinico-strumentali ed umorali che possano identificare pazienti a rischio più elevato di sviluppare cardiottossicità.

La cardio-oncologia non è più soltanto sinonimo di cardiottossicità da antracicline, dal momento che sono molti i farmaci antitumorali potenzialmente cardiottossici. Il rapporto rischio/beneficio rimane tuttavia spesso a favore dell'uso di farmaci antitumorali, fatta eccezione per i casi in cui il rischio cardiovascolare ab initio è talmente elevato da costituire una controindicazione assoluta. I nuovi farmaci (anticorpi monoclonali e farmaci antiangiogenici) hanno radicalmente cambiato la prognosi delle malattie neoplastiche e per questo motivo i c.d. lungo-sopravvivenenti (diagnosi di eteroplasia da oltre 5 anni) sono ormai il 2,2% della popolazione italiana (1.250.000) come risulta dai dati della Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM-AIRTUM – I numeri del cancro in Italia – 2012). Questa tipo di terapia tuttavia si accompagna all'insorgenza frequente di problematiche cardiovascolari ciò che spiega il crescente interesse della comunità scientifica

MASSIMO FELICI*,
MAURIZIO PIERONI*,
AURELIANO FRATICELLI*,
SERGIO BRACARDA**,
LEONARDO BOLOGNESE*

* UO Complessa - Cardiologia Ospedale S. Donato USL 8 Arezzo

** UO Complessa - Oncologia Ospedale S. Donato USL 8 Arezzo

Per corrispondenza:
maxfelici@alice.it

cardiologica per l'argomento. Queste terapie, impiegate sempre di più e sempre più a lungo, si collocano a pieno diritto, assieme alla classica polichemioterapia, alla terapia endocrina ed alla terapia con m-TOR inhibitors (mammalian target of rapamycin inhibitors) entro il perimetro della terapia anti-cancro. I farmaci m-TOR inhibitors (mammalian target of rapamycin inhibitors) non saranno trattati poiché scarsamente cardi tossici (tra gli effetti collaterali più frequenti le polmoniti non infettive, il diabete e la dislipidemia). I farmaci anti-angiogenici hanno, oltre agli effetti on-target, anche numerosi effetti off-target che rendono ragione degli effetti collaterali cardiovascolari. Basti pensare che Sunitinib inibisce oltre 50 fra ligandi e recettori per capire il grande impatto biologico, non del tutto noto, di questa terapia. Le principali manifestazioni cliniche della cardiotossicità sono indicate nella **tabella 1**¹.

I fenotipi clinici cardiovascolari indotti dalla target therapy comprendono l'ipertensione arteriosa spesso di grado 3 e scarsamente responsiva o non-risponiva alla terapia farmacologica, la disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica, l'insufficienza cardiaca fino allo scompenso cardiaco, la malattia ischemica del miocardio con sindromi coronariche acute (SCA), vasospasmo coronarico ed infarto acuto del miocardio (IMA), i fenomeni tromboembolici arteriosi e venosi, l'allungamento del QT-c con aritmie ventricolari e raramente il versamento pericardico.

Tabella 1: Manifestazioni cliniche della cardiotossicità da chemioterapici

- Insufficienza cardiaca e scompenso cardiaco
- Disfunzione ventricolare sinistra asintomatica
- Angina / Vasospasmo coronarico
- Sindromi coronariche acute / IMA (infarto acuto del miocardio)
- Ipertensione arteriosa
- Ipertensione arteriosa di grado elevato e/o refrattaria alla terapia
- Bradicardia, turbe di conduzione e sincope
- Aritmie ipercinetiche sopraventricolari, Flutter atriale e Fibrillazione atriale
- QT-c lungo / Torsione di punta / Aritmie ventricolari
- Tromboembolia arteriosa e Stroke (ictus ischemico)
- Trombosi venosa profonda (TVP) ed Embolia polmonare
- Pericardite, miocardite e/o mio-pericardite
- Fibrosi endomiocardica
- Sindrome di Raynaud e lesioni trofiche acroposte
- Neuropatia autonoma ed Ipotensione arteriosa ortostatica
- Ipotensione arteriosa.

da J.J. Monsuez et al.¹, modificata.

Il vascular endothelial growth factor (VEGF) ha anche effetto anti-infiammatorio e la sua inibizione aumenta la flogosi locale e la possibilità di rottura di placca con trombosi locale. L'inibizione del VEGF comporta anche la riduzione del turnover endoteliale con esposizione di fattori pro-coagulanti sottoendoteliali e tendenza alla

trombosi locale. Affascinante la genesi del QT-c lungo, spesso aggravato dall'ipotiroidismo indotto dalle stesse molecole anti-angiogeniche, messo in relazione a modificazioni dei canali del potassio (IKr), gli stessi che sono geneticamente modificati nella sindrome del QT-lungo (LQTS) tipo 1 e tipo 2 e nella sindrome del QT-corto (SQTS).

Lo sforzo attuale dovrebbe essere quello di individuare precocemente il danno cardiaco poiché la reversibilità della disfunzione ventricolare sinistra (VS) è possibile e completa solo se la terapia cardiologica è aggressiva e precoce.

L'ecocardiografia è un mezzo diagnostico insostituibile sia per quanto riguarda i parametri classici quali la valutazione morfo-funzionale del VS (comprensiva di indice MAPSE ed indice di Tei utili, semplici da eseguire e riproducibili) (MAPSE, Mitral Annulus Proximal Systolic Excursion) (MPI, Myocardial Performance Index od Indice di Tei) e lo studio TDI (Tissue Doppler Imaging), sia per quanto riguarda le metodiche innovative quali lo strain longitudinale e radiale con metodica speckle-tracking (bidimensional strain o 2D-strain).

La metodica speckle tracking consente di riconoscere nell'immagine bidimensionale del segmento miocardico alcuni markers acustici (speckles), ottenendo una stima della deformazione miocardica attraverso la valutazione degli spostamenti degli speckles frame dopo frame, in modo da calcolare la deformazione miocardica del segmento in esame sia in sezione radiale che longitudinale. In tal senso la metodica consente di valutare la funzione contrattile bi-ventricolare, segmento per segmento, con maggiore accuratezza e sensibilità. L'ecocardiografia "speckle tracking" sembrerebbe pertanto in grado di individuare precocemente un coinvolgimento cardiaco in vari contesti clinici². La tecnica è operatore-indipendente, riproducibile, economicamente sostenibile, con possibilità di analisi off-line ed indipendente (a differenza del TDI) dall'angolazione del fascio di ultrasuoni. Tuttavia, pur essendo estremamente fine nel riconoscere una cardiotossicità precoce, non permette a tutt'oggi di identificare con certezza i pazienti che svilupperanno disfunzione ventricolare sinistra.

La Risonanza magnetica (RM) è complementare alla ecocardiografia, da impiegare in casi selezionati, con la valutazione di zone di edema e di late enhancement (LE) e della sua distribuzione nel contesto parietale miocardico. È indispensabile nelle pazienti mastectomizzate con protesi mammarie che non possono essere adeguatamente studiate con metodica ecocardiografica. In **tabella 2** vengono riportati i vantaggi ed i limiti della RM cardiaca³.

Dal punto di vista bio-umorale le troponine cardiache hanno grande evidenza scientifica e ciò ne giustifica il loro uso routinario. Le troponine consentono di identificare precocemente il danno miocardico e di stratificare il rischio dei pazienti che pertanto vanno seguiti con timing diversi. Si identificano su questa base 3 popolazioni di pazienti con prognosi progressivamente più grave: 1) Pazienti troponina-negativi, 2) Pazienti tropo-

nina-positivi negativizzati nel follow-up in seguito alla terapia cardio-attiva e 3) Pazienti persistentemente troponina-positivi. Il gruppo 2 ed il gruppo 3 necessitano di monitoraggio clinico-strumentale più ravvicinato e di terapia cardioattiva precoce ed aggressiva.

Tabella 2: Risonanza Magnetica Cardiaca

SVANTAGGI e/o LIMITI
- Esame da riservare a casi selezionati.
- Non eseguibile in pazienti con insufficienza renale avanzata (classe IV sec. K-DOQI con VFG compreso fra 30 e 15 ml/min).
- Segnalati rari casi di dermatite fibrosante nefrogenica da mdc paramagnetico (gadolinio)
- Costi elevati, tempi di attesa e di esecuzione lunghi, controindicazioni (PM, protesi e clips metalliche).
- Pochi studi in ambito cardioncologico.
- Non ancora noto se è in grado di evidenziare le alterazioni precoci indotte dalla terapia oncologica.
- Obesità ed incapacità ad eseguire apnee ripetute.
- Aritmie od assenza di ritmo sinusale stabile.
VANTAGGI
- Valutazione morfo-funzionale di tutte le strutture cardiache.
- Valutazione della funzione sistolica e della cinetica segmentaria dei ventricoli
- Valutazione accurata e riproducibile di volumi ventricolari e della frazione di eiezione (FE%).
- Late-enhancement (LE) per identificare zone fibrotiche e/o cicatriziali (scar tissue).
- Possibilità di evidenziare zone di edema.
- Indispensabile in pazienti con finestra acustica insufficiente o con protesi mammarie (mastectomia sin. per etp) dove l'ecocardiografia è inadeguata.

da Cummings et al.³, modificata.

Per quanto concerne invece NT-pro-BNP ed endotelina-1 esse hanno evidenze ancora non conclusive e tali da non poterne giustificare l'impiego routinario.

La terapia si avvale prevalentemente di ACE-inibitori (Enalapril, Lisinopril e Ramipril), antagonisti recettoriali della angiotensina II (ARBs) (Valsartan) e beta-bloccanti (Carvedilolo che ha anche effetto anti-ossidante, Bisoprololo e Nebivololo) che risultano utili sia in senso anti-ipertensivo che per il trattamento della disfunzione ventricolare sinistra. Promettente appare inoltre l'impiego della Ranolazina, un inibitore selettivo della corrente tardiva del sodio (INaL). Il meccanismo d'azione della Ranolazina è legato all'inibizione della corrente tardiva di sodio nei miociti e tale inibizione farebbe diminuire anche il sovraccarico intracellulare di calcio. Il farmaco migliora la funzione diastolica ventricolare e vi sarebbero i presupposti farmacologici per agire come cardioprotettore nei confronti della cardiotoxicità da antracicline⁴. Il suo impiego è tuttavia, allo stato attuale, da considerare off-label.

La rilevazione precoce del danno cardiaco consente da un lato il tempestivo inizio della terapia cardiologica dall'altro permette all'oncologo di modificare dosaggi e

timing di somministrazione dei farmaci in relazione alla gravità del quadro clinico. Probabilmente è il sovrapporsi di elementi cardiotossici (chemioterapia convenzionale, radioterapia sul mediastino, target therapy, comorbilità e polimorfismi genetici) che determina il viraggio dalla cardiotoxicità asintomatica verso gli eventi cardiovascolari tardivi. Per molti aspetti non vi sono ancora linee guida consolidate ed il comportamento deve basarsi sui livelli di evidenza C (panel di esperti, piccoli studi di casistica clinica). Un aspetto controverso per esempio è la terapia del tromboembolismo venoso che viene per lo più condotta con terapia eparinica e successivamente dicumarolica e non è noto se e come impiegare i nuovi anticoagulanti orali.

Secondo la classica definizione di Schwartz del 1987, la terapia con antracicline deve essere interrotta se la frazione di eiezione del VS (FE%) si riduce di almeno 10 punti percentuali e/o scende al di sotto del 50%. Non sappiamo tuttavia esattamente come comportarci con gli anticorpi monoclonali e gli inibitori della tirosin-chinasi (farmaci anti-angiogenici) e quali siano esattamente i valori soglia della FE% da adottare. Anche la reversibilità della disfunzione VS non è ancora chiara e se è vero che il danno da antracicline è irreversibile e dose-correlato (danno tipo 1) e quello da trastuzumab è reversibile e dose-indipendente (danno tipo 2), per gli altri farmaci non vi sono certezze assolute. Tuttavia il danno da farmaci anti-angiogenici, inibitori delle tirosin-chinasi, sembra molto più vicino al tipo 2 che al tipo 1. Gli aspetti differenziali fra danno cardiaco tipo 1 e tipo 2 sono riportati nella **tabella 3**⁵ mentre la reversibilità del danno da farmaci potenzialmente cardiotossici è riportata nella **tabella 4**⁶.

Tabella 3: Tipi di Cardiotoxicità da Chemioterapici

TIPO I (es. Doxorubicina)
- Morte cellulare (necrosi/apoptosi)
- Danno dose-correlato
- Il danno comincia con la 1° dose
- Danno irreversibile
- Biopsia e.m. con vacuolizzazione cellulare, disarray delle miofibre e necrosi (quadro specifico alla microscopia elettronica).
- Fattori di rischio: età avanzata, pregressa patologia cardiaca, precedente o concomitante RT, ipertensione arteriosa.
TIPO II (es. Trastuzumab)
- Disfunzione cellulare e mitocondriale
- Danno non dose-correlato
- Danno non prevedibile
- Danno reversibile
- Non alterazioni tipiche alla biopsia e.m. Non alterazioni anthracyclin-like.
- Fattori di rischio: età, pregressa patologia cardiaca, precedente CHT, obesità o sovrappeso (BMI > 25,0).

Biopsia e.m.= Biopsia endomiocardica

CHT= Chemioterapia; RT= Radioterapia; BMI= Body Mass Index

da Ewer e Lippman⁵, modificata.

Tabella 4: Reversibilità della cardiotoxicità da chemioterapici

Antracicline	tipo 1 - irreversibile
Trastuzumab	tipo 2 - reversibile
Bevacizumab	descritta
Sorafenib	sconosciuta
Sunitinib	almeno parziale
Imatinib	Elevata

- In generale, per quanto concerne i VEGF-SPI (Vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors) la cardiotoxicità e la disfunzione ventricolare sinistra sembra più simile al tipo 2 da trastuzumab (reversibile).
 - Non sappiamo se il miglioramento clinico-funzionale è legato alla interruzione del trattamento anti-neoplastico od alla terapia cardiologica precoce ed aggressiva.
 - La prognosi a distanza è comunque sconosciuta perché i farmaci anti-angiogenici sono utilizzati da poco tempo e gli stessi follow-up dei trial clinici sono ancora troppo brevi.
 - È in crescita la popolazione in cui la prognosi della tossicità da terapia biologica è ancora sconosciuta.

da T.M. Suter e M.S. Ewer. *Eur. Heart J.* 2012⁶, modificata.

■ Cardiotoxicità da antracicline

Le antracicline sono antibiotici appartenenti alle rodomicine ed hanno una struttura diidrossi-antrachinonica legata ad un aminoglicoside⁷. La potenziale efficacia delle antracicline è stata riconosciuta nel 1963 con l'isolamento della daunomicina e nel 1969 è stata scoperta l'adriamicina, uno dei farmaci antitumorali con maggior efficacia e con ampio spettro di attività. Purtroppo le antracicline sono responsabili di effetti cardiotoxici irreversibili e dose-dipendenti.

I principali meccanismi alla base della loro citotossicità sono tre:

- 1 un legame ad alta affinità per il DNA che determina un blocco della sintesi degli acidi nucleici.
- 2 un legame alle membrane cellulari che ne altera lo stato fisico ed il trasporto degli ioni.
- 3 la produzione di un radicale libero semichinonico e di radicali liberi dell'ossigeno attraverso un processo enzimatico di riduzione. Questo ultimo meccanismo potrebbe essere responsabile della cardiotoxicità, a seguito di un danno di membrana causato da radicali liberi dell'ossigeno soprattutto in presenza di ioni ferrosi⁷. Le antracicline sono utilizzate in monoterapia o nell'ambito di schemi polichemioterapici per il trattamento di un ampio spettro di patologie neoplastiche, inclusi il carcinoma mammario, il carcinoma gastrico, il carcinoma uroteliale ed i linfomi.

L'impiego clinico delle antracicline è limitato dalla cardiotoxicità, che si esprime principalmente sotto forma di cardiomiopatia talora associata al quadro clinico di insufficienza cardiaca congestizia. La tossicità da antracicline è classificata in cardiotoxicità acuta, subacuta e cronica oppure in cardiotoxicità acuta, cronica ad insorgenza precoce e cronica ad insorgenza tardiva.

Le forme acute/subacute sono di scarso significato clinico, mentre la forma cronica è spesso causa di rilevanti

problemi clinici. La cardiotoxicità acuta si verifica in meno dell'1% dei pazienti, durante o poche ore dopo l'infusione di antracicline. Si manifesta con tachicardia, ipotensione arteriosa, alterazioni ECG ed aritmie di solito reversibili. Raramente si manifesta con scompenso cardiaco acuto o con sindrome pericardio-miocardica acuta (in genere osservati in pazienti anziani e con precedenti malattie cardiache).

La cardiotoxicità cronica è invece la forma più frequente, e può manifestarsi precocemente (durante la terapia o entro il primo anno dalla fine del trattamento: 1,6-2,1% dei pazienti) oppure tardivamente (dopo un anno dal termine del trattamento: 1,6-5% dei pazienti) come scompenso cardiaco congestizio secondario a cardiomiopatia diffusa, a decorso spesso grave e progressivo con elevata mortalità (30%-50%). Il rischio di cardiopatia cronica e clinicamente evidente aumenta con l'aumentare della dose di antracicline. Nello studio di Swain l'incidenza di scompenso cardiaco congestizio risulta essere pari al 5% con 400 mg/mq di dose totale di adriamicina, al 26% con 550 mg/mq e al 48% con 700 mg/mq⁸. Per tale motivo oggi si consiglia di non superare la dose complessiva di adriamicina di 400-450 mg/mq. Negli ultimi 10 anni sono state realizzate 2 importanti osservazioni. La prima è stata l'identificazione di una nuova forma di cardiotoxicità, detta tardiva, che compare anni o decenni dopo il termine della chemioterapia, anche in soggetti con basso profilo di rischio cardiovascolare e trattati con dosi non elevate di antracicline. La seconda è derivata dall'introduzione nella pratica clinica del trastuzumab in pazienti con carcinoma della mammella HER2-positivo. Il trastuzumab infatti esercita i suoi effetti dannosi principalmente attraverso la slentizzazione di una tossicità subclinica precedentemente indotta da antracicline. Studi clinici hanno rivelato una cardiotoxicità da trastuzumab particolarmente evidente in pazienti co-trattati o pretrattati con antracicline⁹. Recentemente è stato documentato che il miocardio è costituito da una popolazione eterogenea comprendente cardiomiociti maturi, cellule progenitrici e cardiomiociti immaturi, rappresentanti questi ultimi l'anello di congiunzione tra le cellule staminali e le cellule differenziate. Le cellule progenitrici sono più sensibili all'azione tossica delle antracicline, tanto che la cardiomiopatia da antracicline è stata interpretata da alcuni autori come la conseguenza della deplezione delle cellule progenitrici¹⁰⁻¹¹. Le antracicline possono inoltre alterare l'interstizio, sede dei fibroblasti cardiaci, modificare la secrezione delle metallo-proteasi, inattivando gli inibitori delle stesse e portando alla produzione di collagene patologico. Da queste alterazioni possono derivare due conseguenze: 1) la formazione di fibrosi cardiaca, con conseguente disfunzione diastolica e 2) il disallineamento dei cardiomiociti, con conseguenti alterazioni della funzione sistolica. Le antracicline possono infine agire a livello endoteliale e microvascolare, causando alterazioni della perfusione miocardica che possono contribuire alla disfunzione contrattile. Gli effetti "vascolari" delle antracicline sono stati fino ad oggi poco studiati, ma meritano particolare attenzione non

solo perché favoriscono la disfunzione ventricolare ma anche perché possono causare un aumentato rischio di eventi ischemici¹².

La prevenzione della cardiotoxicità da antracicline può essere effettuata attraverso diversi livelli di intervento: utilizzo di schemi di chemioterapia non contenenti antracicline, impiego di antracicline liposomiali (antracicline contenute in vescicole unilamellari di fosfolipidi insaturi che si accumulano selettivamente nel tessuto neoplastico, dove l'architettura vascolare è alterata, con fenestrature dell'endotelio capillare e minore densità dei vasi linfatici), profilassi e trattamento della disfunzione ventricolare sinistra prima che questa diventi sintomatica. Prima di tali interventi, è fondamentale una valutazione cardiologica basale del paziente candidato a terapia con antracicline. La valutazione basale permette infatti: il riconoscimento dei fattori di rischio cardiovascolare, la correzione dei fattori di rischio modificabili, l'identificazione di patologie cardiovascolari preesistenti e l'adeguamento della terapia cardiovascolare con ACEI, antagonisti recettoriali della angiotensina II e beta-bloccanti di ultima generazione (carvedilolo e il nebivololo)¹³. Un altro farmaco approvato per la cardioprotezione nella pratica clinica è il dexrazoxano (Cardioxane). Il dexrazoxano è un profarmaco che va infuso circa 30 minuti prima della somministrazione di antracicline. Entra facilmente nel cardiomiocita dove viene metabolizzato nella sua forma attiva, che esplica la sua azione grazie alla capacità di chelare il ferro¹⁴. L'agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato il 18/07/2011 una nota informativa di sicurezza con cui si precisa che l'uso di dexrazoxano è controindicato nei bambini e negli adolescenti. Questa restrizione dell'uso è stata determinata da evidenze di effetti dannosi gravi nei bambini a seguito dell'uso di dexrazoxano, inclusi un aumento del rischio di secondi tumori maligni primari (principalmente leucemia mieloide acuta e sindrome mielodisplastica), grave mielosoppressione, infezioni gravi e mancanza di evidenza di efficacia clinica.

Le alterazioni della funzione sistolica del VS sono precedute da alterazioni diastoliche, da alterazioni cellulari, da disfunzioni autonome ed endoteliali. Tutte queste disfunzioni possono essere studiate con numerosi test tra i quali l'utilizzo di biomarkers (troponina T-hs ed NT pro-BNP) e tecniche di imaging cardiaco. A causa della specificità quasi assoluta per il tessuto miocardico e l'alta sensibilità, le troponine sono i biomarcatori più adatti a rilevare il danno miocardico nella pratica clinica. È stato riportato che fisiologicamente l'uomo perde un grammo di miocardio all'anno, corrispondente a 64 milioni di cellule. Le antracicline determinano un'accelerazione della morte programmata dei cardiomiociti (apoptosi) che può a sua volta essere potenziata dalla presenza di altri fattori stressogeni. Vari studi hanno dimostrato che la positivizzazione della troponina durante cicli contenenti antracicline identifica i pazienti a maggior rischio di sviluppare disfunzione sistolica¹⁵. L'incremento della troponina è stato utilizzato come indicazione ad intraprendere una terapia cardiovascolare con ACE-inibitore anche in assenza di segni di disfunzione sistolica. L'u-

tilizzo precoce di ACE-inibitore in pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi si è dimostrato infatti efficace nell'annullare il rilascio di troponina ai successivi controlli e nel prevenire la comparsa di disfunzione ventricolare sinistra¹⁶.

Il dosaggio del NT pro-BNP potrebbe essere utile per la diagnosi di insufficienza cardiaca e per valutare la risposta alla terapia farmacologica, ma allo stato attuale manca per quest'ormone l'evidenza di marker precoce di cardiotoxicità e deve essere considerato un marker "complementare" piuttosto che alternativo alla troponina stessa.

Gli studi clinici hanno evidenziato che con gli attuali schemi di terapia contenenti antracicline l'evento cardiaco più frequente è l'insufficienza cardiaca in stadio B (sec. la classificazione American Heart Association/American College Cardiology - AHA/ACC). Nel momento in cui si sviluppa la disfunzione ventricolare sinistra asintomatica è fondamentale iniziare una terapia cardioattiva il più precocemente possibile. Uno studio di Cardinale et al. ha evidenziato come il trattamento precoce della disfunzione ventricolare sinistra sia accompagnato da una più alta quota di recupero della frazione di eiezione e come le probabilità, di avere successo, siano minori quanto più tardivamente venga iniziata la terapia¹⁷.

La terapia della disfunzione ventricolare sinistra da antracicline non si discosta dalla terapia dello scompenso cardiaco ed ha i suoi capisaldi negli ACE-Inibitori, negli antagonisti del recettore per l'angiotensina II (ARBs) e nei beta-bloccanti, i quali presentano le maggiori evidenze scientifiche nell'interrompere ed invertire i meccanismi di rimodellamento cardiaco che sono alla base dell'evoluzione dell'insufficienza cardiaca (**tabella 5**)¹⁸.

Tabella 5: *Trattamento e prevenzione farmacologica della cardiotoxicità*

CARVEDILOLO	da titolare: 6,25 mg x 2/die fino a 25 mg x 2/die
BISOPROLOLO	da titolare: 1,25 mg/die fino a 10 mg/die
ENALAPRIL	da titolare: 5 mg/die fino a 20 mg x 2/die
LISINOPRIL	da titolare: 5 mg/die fino a 20 mg/die
RAMIPRIL	da titolare: da 1,25 mg x 2/die fino a 5 mg x 2/die
VALSARTAN	da titolare: 40 mg/die fino a 320 mg/die in monosomministrazione
<ul style="list-style-type: none"> • Incremento delle dosi ad intervalli settimanali • Raggiungere la dose TARGET entro 4 settimane • Monitoraggio della funzione renale e degli elettroliti sierici ogni 1-2 settimane • Controllo frequente della pressione arteriosa, da mantenere normale. • Controllo periodico ECG 12 derivazioni. 	

da Tocchetti, G Gallucci, C Coppola, N Maurea. *Eur. J. Heart failure* 2013¹⁸, modificata.

■ Cardiotoxicità da fluoro-pirimidine

Le fluoropirimidine sono una classe di farmaci antimetaboliti che hanno la caratteristica di impedire la biosin-

tesi dei nucleotidi pirimidinici o di imitarli, interferendo così con la sintesi ed il funzionamento degli acidi nucleici. Le fluoropirimidine maggiormente utilizzate nella pratica clinica sono il 5-Fluorouracile (5-FU) e la capecitabina. Il primo è un analogo dell'uracile mentre la capecitabina è un profarmaco del 5-fluorouracile e viene assunta come molecola inattiva per poi essere metabolizzata nel fegato e nel tessuto neoplastico.

La farmacocinetica del 5-FU non è di tipo lineare, il suo catabolismo è saturabile e la clearance del farmaco diminuisce con l'aumentare della dose. Le tossicità riscontrate più frequentemente sono quella gastrointestinale, ematologica e dermatologica, in particolar modo l'eritrodismetria palmo-plantare (Hand-Foot Syndrome) che si osserva maggiormente dopo infusione continua. Raramente si presenta neurotossicità, correlata alla formazione di un metabolita neurotossico, il 5-fluorocitrato. Il 5-FU è un farmaco utilizzato in ambito adiuvante e/o palliativo nel carcinoma colon-retto, mammario, gastrico, pancreatico, esofageo, del canale anale e del distretto cervico-cefalico.

La capecitabina è un pro-farmaco del 5-FU. La capecitabina viene convertita nel suo metabolita attivo, il 5-fluorouracile, attraverso tre passaggi enzimatici (carbossilasi, citidina deaminasi e timidina fosforilasi). L'ultimo passaggio avviene prevalentemente a livello delle cellule tumorali, aumentando la concentrazione del metabolita attivo soprattutto nei tessuti bersaglio. La capecitabina è ben assorbita per os e la tossicità ematologica è meno frequente rispetto al 5-FU.

La cardiotoxicità da fluoro-pirimidine è estremamente variabile (dall'1% al 68%) con una media intorno al 4-6%, ed una chiara relazione inversa rispetto alla numerosità campionaria¹⁹. La tossicità del 5-FU è influenzata sia dalla dose (> 800 mg/mq) che dalla durata della somministrazione. Il rischio di tossicità aumenta anche nel caso di uso concomitante di cisplatino o nel caso di pregressa radioterapia sul mediastino²⁰.

Per quanto riguarda la capecitabina, l'incidenza di eventi avversi cardiaci varia da 3% a 9% ed i sintomi hanno un picco di frequenza intorno al 3°-4° giorno dall'inizio della somministrazione²¹.

La patogenesi della cardiotoxicità non è nota. L'ipotesi più accreditata è che l'effetto tossico sia indiretto e conseguente al danno dell'endotelio con successivo aumento dei livelli di endotelina-1, che induce vasospasmo e quindi ischemia. Altre ipotesi identificano come cause patogenetiche della cardiotoxicità da fluoropirimidine la tossicità diretta sul miocardio mediata da sostanze cardiotoxiche (es. fluoro-acetato), la reazione immunologica, la ridotta produzione di prostaciline e l'attivazione della cascata della coagulazione.²²⁻²³

Lo spettro delle manifestazioni cliniche è ampio²⁴. Le più comuni sono rappresentate dalla cardiopatia ischemica (frequente il vasospasmo coronarico) e dalle aritmie, sia sopraventricolari (flutter e fibrillazione atriale) che ventricolari. Sono stati descritti anche scompenso cardiaco fino allo shock cardiogeno, blocchi atrio-ventricolari e morte improvvisa. La manifestazione più frequente è tuttavia rappresentata dalle alterazioni ECG asintoma-

tiche. Il sintomo più frequente della cardiotoxicità da fluoro-pirimidine è rappresentato dal dolore toracico a riposo o da sforzo che nel 30% dei casi insorge nei primi 2 giorni dall'inizio della terapia infusiva con 5-FU²⁵ o nei primi 7-9 giorni dall'inizio della terapia con capecitabina. Il dolore può associarsi a modificazioni ECG in circa la metà dei casi²⁶ ed in un terzo dei casi può evolvere in angina instabile con movimento enzimatico, fino all'infarto miocardico²¹. Le anomalie elettrocardiografiche generalmente regrediscono dopo 48-72 ore dalla sospensione del farmaco anche se sono stati descritti casi con anomalie persistenti o a comparsa tardiva. In caso di reazione avversa alle fluoropirimidine la prima misura da attuare è la loro sospensione e la ripresa di tale terapia anti-neoplastica è generalmente sconsigliato poiché il trattamento anti-ischemico può non prevenire la recidiva delle crisi e la loro evoluzione clinica.

■ Cardiotoxicità da farmaci anti-her2

La famiglia dei recettori HER/ErbB (Human Epidermal growth factor Receptor) è un gruppo di proteine di membrana ad attività tirosinchinasica composto da quattro membri: HER1, HER2, HER3 e HER4. Tali recettori svolgono un'importante azione di trasduzione dei segnali tra ambiente extra ed intracellulare e sono coinvolti nella crescita, sopravvivenza e differenziazione della cellula. Negli ultimi anni sono stati sviluppati numerosi farmaci diretti contro i recettori HER/ErbB che possono essere classificati in base alle loro caratteristiche strutturali in anticorpi monoclonali e piccole molecole ad attività anti-tirosinchinasica. Il trastuzumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che si lega al dominio extracellulare (ECD) IV del recettore HER2²⁷. I meccanismi d'azione con cui il trastuzumab esercita la propria attività anti-tumorale non sono ad oggi completamente noti²⁸. Essi includono: Attivazione della citotossicità cellulare anticorpo-mediata (ADCC); inibizione del segnale di trasduzione intracellulare legata all'iperespressione dell'HER2 con conseguente inibizione delle vie del ciclo cellulare e dell'apoptosi; inibizione dell'angiogenesi tumorale. Il trastuzumab è indicato in pazienti con carcinoma mammario e carcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea metastatico, con iperespressione di HER2. Altri farmaci appartenenti allo stesso gruppo sono pertuzumab, lapatinib ed afatinib. Dal 1998 il trastuzumab è stato utilizzato per il trattamento di più di 500.000 donne con cancro mammario nel mondo.

Gli studi condotti in adiuvante hanno dimostrato che, usato singolarmente o in combinazione con la chemioterapia, riduce il rischio di recidiva del 50% ed il rischio di morte del 33%²⁹. La cardiotoxicità da trastuzumab, attribuita al blocco di ErbB2 nei cardiomiociti, si manifesta come scompenso cardiaco (heart failure, HF) sintomatico o disfunzione ventricolare sinistra asintomatica con riduzione della frazione di eiezione (FE%).

Il trastuzumab non sembra causare perdita di cardiomiociti, il danno non è dose-dipendente ed è reversibile (danno di tipo II) (**tabella 3**). Nella cardiotoxicità di tipo II, i miociti appaiono infatti istologicamente normali

(fini alterazioni strutturali possono essere evidenziate con la microscopia elettronica)³⁰, la FE ha possibilità di recupero e vi è evidenza che la risomministrazione del farmaco dopo interruzione sia sufficientemente sicura. Nell'HERA trial, l'inizio del trattamento con Trastuzumab 90 giorni dopo la fine della chemioterapia ha ridotto lo scompenso cardiaco allo 0,6% e la disfunzione sistolica al 3%³¹.

I fattori di rischio per l'insorgenza della disfunzione ventricolare sinistra secondaria al Trastuzumab sono risultati: l'età superiore ai 50 anni, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, l'obesità, la cardiopatia preesistente ed il pregresso trattamento con antracicline o paclitaxel³². Markers plasmatici come NT-pro-BNP e la troponina T-hs possono essere usati per identificare il rischio di sviluppo di disfunzione cardiaca durante il trattamento³³. Attualmente è raccomandata la valutazione basale (immediatamente prima dell'inizio del trastuzumab) della funzione sistolica VS mediante ecocardiografia. Le raccomandazioni circa la frequenza del monitoraggio ecocardiografico durante il trattamento con trastuzumab³⁴ consistono nell'esecuzione dell'ecocardiografia ogni 3 mesi e alla fine del trattamento. Fino ad ora l'algoritmo di Suter³⁵ è stato spesso utilizzato per il monitoraggio della funzione cardiaca nei pazienti trattati con trastuzumab. È necessario, prima dell'inizio del trastuzumab, raccogliere l'anamnesi del paziente, valutare la FE% del VS basale, correggere i fattori di rischio CV e ripetere la valutazione della funzione cardiaca ogni 3 mesi. Se la paziente presenta una riduzione della FE% rispetto al valore basale superiore al 15% in termini assoluti o superiore al 10% in presenza di LVEF < 50%, il trastuzumab deve essere interrotto per 3 settimane. Il trattamento della cardiotoxicità da trastuzumab non è differente dal trattamento dello scompenso cardiaco ed è indicato nelle linee guida sullo scompenso cardiaco (tabella 5)¹⁸. In molti pazienti la FE% ritorna al valore di base entro 1-2 mesi ed in tal caso può essere risomministrato il trastuzumab. Se la FE% resta bassa, la decisione di riprendere il trattamento è individuale e si basa sulle condizioni cliniche e la prognosi. Se la paziente in trattamento con trastuzumab presenta una nuova volta riduzione della FE% mentre è in terapia cardioattiva, è raccomandata l'interruzione definitiva del trastuzumab. In accordo con Carver³⁶ nella paziente con carcinoma mammario metastatico può essere consentita una maggiore aggressività, per cui le pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra "asintomatica" possono continuare a ricevere trastuzumab fino a quando la loro FE% diminuisce > 20% rispetto al basale fino ad arrivare ad una FE% < 40% oppure fin quando la loro FE% è inferiore al 30%. In questi casi è indicata la sospensione per almeno un ciclo, l'ottimizzazione della terapia per il trattamento della disfunzione ventricolare sinistra e la risomministrazione del trastuzumab se FE% uguale o superiore al 45%. Nel paziente sintomatico per scompenso cardiaco o se la FE% è stabilmente al di sotto del 30%, è indicata l'interruzione definitiva del trattamento con trastuzumab.

La percentuale di scompenso cardiaco da trastuzumab

clinicamente conclamato è bassa, mentre l'incidenza di disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica è sicuramente più alta. Una volta che il trastuzumab viene sospeso, la terapia standard per l'insufficienza cardiaca è quasi sempre efficace. Gli ACE-inibitori, i bloccanti del recettore dell'angiotensina II ed i beta-bloccanti possono essere utilizzati nei pazienti con segni precoci di cardiotoxicità.

L'ecocardiografia TDI e 2D-strain con metodica speckle tracking ed il dosaggio della TnT-hs sono metodiche integrate nella pratica clinica ed utili nella valutazione della cardiotoxicità da trastuzumab. Il dosaggio del NT-pro-BNP potrà, in un prossimo futuro, entrare anch'esso nel novero delle metodiche diagnostiche impiegabili in tal senso. Promettente area di ricerca è inoltre quella che riguarda gli inibitori di ErbB2 meno cardi tossici.

■ Cardiotoxicità da farmaci anti-angiogenici

La terapia anti-angiogenica ha rivoluzionato l'approccio al paziente oncologico, con risultati talora eclatanti in termini di sopravvivenza e di guarigione. Alcuni di questi farmaci possono tuttavia provocare patologia cardiaca con incidenze e prevalenze più elevate di quelle osservabili con le antracicline ed altri chemioterapici classici. Per il proprio accrescimento le neoplasie hanno bisogno di una congrua vascolarizzazione. Quando la massa tumorale raggiunge un livello critico (circa 2 mm di diametro) l'ambiente ipossico che si sviluppa rappresenta un potente stimolo alla produzione del VEGF che, agendo sulle cellule endoteliali dei vasi sanguigni circostanti, ne aumenta la permeabilità ed induce la produzione di nuovi vasi. Migliora così l'irrorazione vascolare del tumore che in questo modo può espandersi ed avere nuove vie per la disseminazione a distanza³⁷ (Figura 1). Tutti i membri della famiglia VEGF stimolano risposte cellulari legandosi ai recettori tirosin-chinasici sulla superficie cellulare, forzandone la dimerizzazione e l'attivazione tramite transfosforilazione. I recettori per VEGF hanno una porzione extracellulare consistente in 7 domini simili a immunoglobuline, una singola porzione

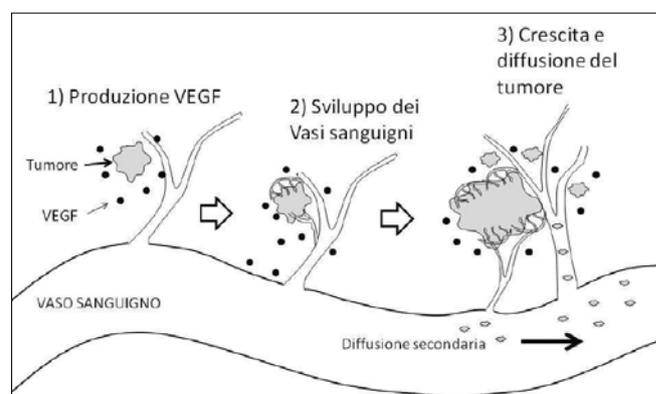


FIGURA 1: Angiogenesi tumore-associata.

(da *Cardioncologia 2013 - Progetto speciale "Cardioncologia" 2011-2013 - AIOM - ANMCO - AICO - ICOS - SIF- La gestione del paziente oncologico prima, durante e dopo il trattamento con farmaci potenzialmente cardi tossici*)³⁷, modificata.

attraversante la membrana e una porzione intracellulare contenente un dominio tirosina-chinasi. Il VEGF-A si lega coi recettori VEGFR-1 (Flt-1) e VEGFR-2 (KDR/Flk-1); di questi il secondo media quasi tutte le risposte cellulari note al VEGF, il primo invece, meno conosciuto, pare modulare l'attività dell'altro. Esiste inoltre un terzo recettore, VEGFR-3, in grado di legare VEGF-C e VEGF-D intervenendo nella linfangiogenesi³⁷ (**Figura 2**). Il segnale principale per l'attivazione dell'angiogenesi è rappresentata dal legame VEGF-A/VEGFR-2. Il VEGFR-1 viene prodotto anche in forma solubile inattiva e controlla la spinta angiogenetica sequestrando VEGF-A che pertanto non può legarsi a VEGFR-2 ed impedendo in tal modo l'innescare della attività tirosina-chinasi.

I potenziali meccanismi alla base della cardiotossicità da farmaci anti-angiogenici sono:

- 1) Il blocco della AMP-kinasi mitocondriale con deplezione di ATP (energy stress);
- 2) Il blocco di PDGFR, VEGFR con disfunzione endoteliale e riduzione di sintesi e rilascio di nitrossido (NO) e prostaciclina (PGI₂);
- 3) La riduzione anatomica dei capillari (reduction of capillary network);
- 4) L'attivazione delle caspasi con apoptosi miocardica, riduzione ed ostacolo alla ipertrofia miocardica con dilatazione del ventricolo sinistro e riduzione della frazione di eiezione³⁸.

L'ipertensione arteriosa è la manifestazione clinica cardiovascolare più comune e nella **tabella 6** sono riportate le caratteristiche peculiari della stessa in questo setting di pazienti oncologici trattati con farmaci anti-angiogenici.

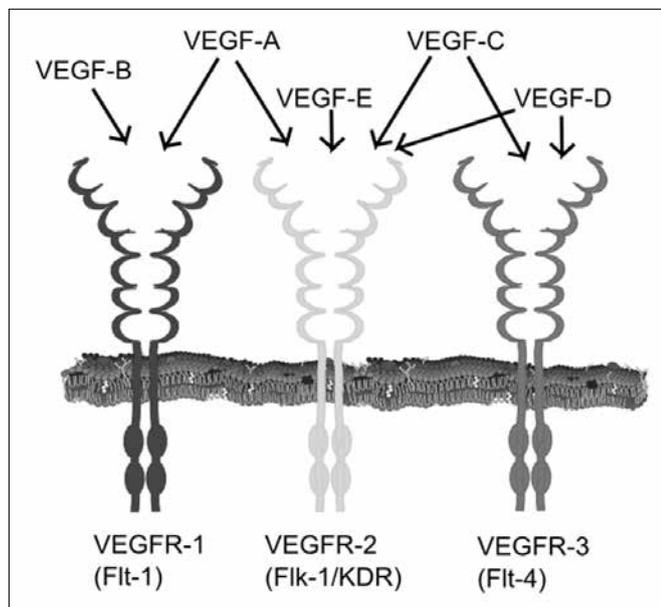


FIGURA 2: VEGF/VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor/ Vascular Endothelial Growth Factor receptor)

(da *Cardioncologia 2013 - Progetto speciale "Cardioncologia" 2011-2013 - AIOM - ANMCO - AICO - ICOS - SIF- La gestione del paziente oncologico prima, durante e dopo il trattamento con farmaci potenzialmente cardiotossici*)³⁷, modificata.

Tabella 6: Caratteristiche della ipertensione arteriosa in pazienti oncologici trattati con farmaci anti-angiogenici.

- Ridotta produzione di Neuregulina-1 (NRG-1) endoteliale
- Gli inibitori dell'angiogenesi possono indurre ipertensione arteriosa riducendo la superficie arteriolo-capillare periferica (aumento RVP) (rarefazione del microcircolo, fattore anatomico).
- Inibizione della NO-sintetasi associata all'endotelio con vasocostrizione (disfunzione endoteliale, fattore funzionale) (Dincer, Kamba).
- Ridotta produzione endogena endoteliale di nitrossido (NO) e prostaciclina (PGI ₂).
- Prevalenza moderata.
- Reversibilità: sconosciuta.
- Ipertensione arteriosa (dose dipendente) talora high-grade (grado 3) e refrattaria alla terapia.
- Indicata terapia con ACEI, ARBs e beta-bloccanti (specialmente carvedilolo).
- Alfa-bloccanti e calcio-antagonisti diidro-piridinici hanno efficacia ridotta e tardiva.
- Con calcio-antagonisti non diidro-piridinici (verapamil e diltiazem) aumento dei livelli ematici di sorafenib e sunitinib per interferenza con isoenzima CYP3A4 (Wu).
- Analoga azione sul microcircolo coronarico con riduzione rapporto capillari/miocita e conseguente fibrosi interstiziale, fenomeni ischemici e necrotici, aritmie sopraventricolari e ventricolari anche life-threatening.
- Evoluzione in CMP ipocinetico-dilatativa.

da T.M. Suter e M.S. Ewer. *Eur. Heart J.* 2012⁶, modificata.

I principali farmaci appartenenti a questa classe sono: Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib e Vandetanib.

Bevacizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato contro vascular endothelial growth factor (VEGF). Può essere associato con insufficienza cardiaca (1,6%), eventi tromboembolici arteriosi (4%), tromboembolismo venoso; può indurre ipertensione arteriosa (complessivamente 4%-35%) (grave 11%-18%) ed infarto miocardico acuto (1,4%) (RR 2,14). È impiegato nel carcinoma colon rettale, nel carcinoma polmonare e renale, nel carcinoma della mammella, ovarico e nella carcinomatosi peritoneale.

Sorafenib e Sunitinib sono farmaci multi-target che provocano cardiotossicità reversibile. Entrambi agiscono inibendo la pathway del gene HIF (Hypoxia-inducible factor) con inibizione della angiogenesi e della proliferazione cellulare. Il gene HIF codifica per mediatori fisiologici implicati nella risposta ad ischemia miocardica acuta e cronica, nel rimodellamento ventricolare e nella vaso-permeabilità. L'ipertensione arteriosa è talora grave (grado 3) e refrattaria alla terapia (inefficaci specialmente i vasodilatatori arteriolo-capillari). Tali farmaci, attraverso la disfunzione/distruzione microvascolare capillare provocano inoltre fibrosi miocardica, fenomeni ischemici e necrosi parcellare miocardica con possibili aritmie sopraventricolari e ventricolari anche fatali. L'evoluzione finale può essere, in assenza di congruo trattamento, la cardiomiopatia dilatativo-ipocinetica⁶⁻³⁸. Sorafenib trova indicazione nella terapia dell'epatocarcinoma e del carcinoma metastatico renale in II linea.

Sunitinib viene impiegato nel carcinoma metastatico del rene e nel GIST (tumore gastro-intestinale stromale) in II linea. Per quanto concerne Sorafenib l'ipertensione arteriosa è 6 volte più frequente rispetto ai controlli. In una metanalisi di 9 trials (4599 pazienti) la prevalenza di ipertensione arteriosa di tutti i gradi era del 23,4% mentre quella di grado 3 era del 5,7%¹.

Per quanto riguarda invece Sunitinib l'ipertensione arteriosa aveva una prevalenza del 45% (tutti i gradi) e del 20% (grado 3). L'insufficienza cardiaca si verificava invece nel 3%-8%. Tale disfunzione sistolica del VS era simile al tipo II da Trastuzumab (non dose-dipendente ed almeno parzialmente reversibile)¹.

Pazopanib è una piccola molecola con attività anti-angiogenica attiva per os. Pazopanib è approvato dalla FDA nella terapia del carcinoma renale e dei sarcomi dei tessuti molli. Può provocare allungamento del QT-c, torsione di punta e morte improvvisa (< 1%) e tromboembolismo venoso nel 3%. È stato inserito da FDA (Food and Drug Administration) nella cosiddetta black box warning (monitoraggio funzione cardiaca)⁶⁻³⁸.

Vandetanib è una piccola molecola. Inibisce angiogenesi tumorale e proliferazione delle cellule neoplastiche. Vandetanib è un potente e selettivo inibitore delle tirosinchinasi associate al recettore del fattore di crescita angio-endoteliale (VEGFR), al recettore del fattore di crescita epidermoidale (EGFR) e al RET (Rearranged during Transfection), uno stimolatore di crescita di molti tumori della tiroide. Vandetanib è approvato dalla FDA per il trattamento del carcinoma midollare della tiroide⁶⁻³⁸.

Conclusioni

La cardiotoxicità è una complicanza frequente e potenzialmente grave delle terapie antitumorali. La sua incidenza è in aumento parallelamente all'incremento del numero di pazienti oncologici trattati, all'aumento dei

cosiddetti lungo-sopravvissuti ed alla sempre maggiore complessità ed aggressività delle terapie oncologiche. Gli eventi avversi cardiovascolari delle "nuove" terapie biologiche possono essere più gravi di quelli delle "vecchie" antracicline.

La valutazione della troponina prima, durante e dopo target therapy consente di intercettare precocemente lo sviluppo di cardiotoxicità, di stratificare il rischio cardiovascolare del paziente e di impostare strategie terapeutiche precoci ed individualizzate. L'utilizzo di questi biomarcatori deve essere incluso nella definizione di cardiotoxicità. Risultati ancora non del tutto consolidati per quanto riguarda l'impiego dei peptidi natriuretici (NT-pro-BNP) come marker biochimico di cardiotoxicità correlata alla terapia oncologica.

L'ecocardiografia è una metodica insostituibile per la valutazione morfo-funzionale del ventricolo sinistro validamente affiancata dallo studio TDI (Tissue Doppler Imaging). Tecniche innovative quali la valutazione dello strain longitudinale e radiale con metodica speckle-tracking (2D-strain), per la diagnosi precoce del danno cardiaco, sono promettenti ma necessitano di ulteriori e più approfondite valutazioni. La Risonanza magnetica è complementare alla ecocardiografia, da impiegare in casi selezionati.

Nei pazienti con cardiotoxicità indotta da terapia con farmaci anti-angiogenici, un recupero completo è possibile solo quando la diagnosi è eseguita precocemente ed il trattamento farmacologico aggressivo è iniziato tempestivamente. È in crescita la popolazione in cui la prognosi della tossicità da terapia biologica è ancora sconosciuta. La disfunzione ventricolare sinistra indotta da farmaci anti-angiogenici sembra almeno parzialmente reversibile e quindi diversa da quella dose-dipendente ed irreversibile da antracicline.

Non vi è al momento attuale una univoca classificazione del danno cardiaco né vi sono linee-guida precise

Tabella 7: Valutazione/Follow-up del paziente oncologico in trattamento con farmaci potenzialmente cardi tossici

	Esami diagnostici	Timing esami diagnostici	Durata follow-up	Terapia e/o profilassi
Assenza di cardiopatia e/o fattori di rischio	Valutazione cardiologica iniziale (visita, ECG, Ecocardiogramma)	-	Valutazione cardiologica alla fine della terapia anti-neoplastica (visita, ECG, Ecocardiogramma)	Non necessaria
Presenza solo fattori di rischio cv	Valutazione cardiologica iniziale (visita, ECG, Ecocardiogramma)	Valutazione cardiologica intermedia (visita, ECG, Ecocardiogramma)	Valutazione cardiologica alla fine della terapia anti-neoplastica (visita, ECG, Ecocardiogramma)	Non necessaria
Cardiopatia strutturale asintomatica	Valutazione cardiologica iniziale (visita, ECG, Ecocardiogramma) Troponina T-hs Monitoraggio PA	Ogni 3 mesi	Fino ad 1 anno dalla fine della terapia anti-neoplastica	Terapia con ACEI, ARBs e/o beta-bloccanti
Cardiopatia strutturale sintomatica	Valutazione cardiologica iniziale (visita, ECG, Ecocardiogramma) Troponina T-hs NT-Pro-BNP Monitoraggio PA Monitoraggio del QT-c con ECG	Ogni mese. Prima in caso di peggioramento clinico e/o reperti umorali-strumentali in trend peggiorativo	Variabile. Comunque prolungata. Dopo 1 anno dalla fine della terapia anti-neoplastica i controlli possono essere semestrali	Profilassi e terapia con ACEI, ARBs e/o beta-bloccanti al massimo dosaggio tollerato dal paziente
Cardiopatia strutturale sintomatica refrattaria alla terapia	Paziente non elegibile a CHT tradizionale e/o target-therapy	-	-	Terapia dello scompenso cardiaco refrattario

circa il timing, la frequenza dei controlli e la durata del follow-up. Il metodo tradizionale del monitoraggio del danno mediante il controllo seriato della frazione di eiezione è poco sensibile e l'utilizzo su larga scala dei metodi ecocardiografici alternativi e dei biomarcatori non-troponinici è ancora prematuro e non applicabile su larga scala nella pratica clinica.

La stretta collaborazione tra cardiologi ed oncologi, attraverso la condivisione delle competenze, può consentire una corretta stratificazione del rischio dei pazienti che consenta di realizzare il programma di monitoraggio più adeguato ed efficace volto ad intercettare precocemente il danno cardiaco ed a stabilire la più opportuna terapia cardiologica ed oncologica.

Tuttavia nella realtà clinica ed organizzativa attuale i programmi di cardioncologia risultano spesso non completamente applicabili e/o realizzabili per l'importante sovraccarico di lavoro che viene ad aggiungersi ad attività già sottoposte a pressioni elevate (controllo delle liste di attesa, risorse umane e/o strumentali limitate). Proponiamo pertanto (**tabella 7**) un metodo di valutazione/follow-up del paziente oncologico in trattamento farmacologico, come razionale compromesso fra efficace monitoraggio e limitazione delle risorse.

Bibliografia

- J.J. Monsuez et al. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int. J. Cardiology* 2010 sep. 24; 144: 3-15.
- Geyer H, Caracciolo G et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:351-69.
- K. W. Cummings et al. A pattern-based approach to assesment of delayed enhancement in non ischemic cardiomyopathy at MR-ima-ging. *Radiographics* 2009; 29: 89-103.
- F. Corradi, L. Paolini, R. De Caterina. La rano-lazina nella prevenzione della cardiotoxicità da antracilina. Presupposti razionali. *Ital. Heart J.* 2013; 14 (6): 424-437
- M.S. Ewer, S.M. Lippman. Type II Chemotherapy-Related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *Journal Clinical Oncology* 2005; vol. 23. Number 13: 2900-02.
- T.M. Suter, M.S. Ewer. Clinical update. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart Journal* July 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs181. Pag. 1-12.
- B.G.Katsung, "Farmacologia generale e clinica", IV Edizione Italiana, Piccin Nuova libreria, S.p.A., Padova, 2000, 55, 950.
- Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Cardioprotection with dexra-zoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1318-1332.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B et al. Use of chemotherapy plus a mono-clonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-792.
- Prezioso L, Tanzi S, et al. Cancer treatment-induced cardiotoxicity: a cardiac stem cell disease ? *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2010; 8:55-75.
- Piegari E, De Angelis A, Cappetta D, et al. Doxorubicin induces senescence and impairs function of human cardiac progenitor cells. *Basic Res Cardiol* 2013; 108:334.
- Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, et al. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. *J Clin Oncol* 2008; 26:3777-84.
- Spallarossa P, Garibaldi S, Altieri P, et al. Carvedilol prevents doxorubi-cin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37:837-846.
- Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Cardioprotection with dexra-zoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:1318-1332.
- Cardinale D, Sandri MT et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemo-therapy. *Circulation* 2004;109:2749-2754.
- Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angio-tensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114:2474-2481.
- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:213-220.
- CG Tocchetti, G Gallucci, C Coppola, N Maurea. et al. The emerging issue of cardiac dysfunction induced by antineoplastic angiogenesis inhibitors. *Eur. J. Heart fail.* 2013 May; 15(5): 482-9.
- Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K et al. Cardiotoxicity in cancer pa-tients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: A systematic re-view of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev* 2013.
- Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, et al. Cardiotoxicity of fluo-ro-pyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134:75-82.
- Yeh ET, Bickford CL Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Car-diol* 2009; 53:2231-47.
- Jones RL, Ewer MS et al, Cardiac and cardiovascular toxicity of non-anthracycline anticancer drugs, *Exp Rev Anticancer Ther* 2006; 6:1249-1269.
- Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxi-city: revisited *Exp Opin Drug Saf* 2009; 8:191-202.
- Meyer CC, Calis KA, Burke LB, et al. Symptomatic cardiotoxicity asso-ciated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy* 1997:729-736.
- Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxi-city: revisited *Exp Opin Drug Saf* 2009; 8:191-202.
- Bertolini A, Flumano M, Fusco O, et al. Acute cardiotoxicity during capecitabine treatment: a case report. *Tumori* 2001; 87:200-206.
- Lewis GD, Figari I, Frendly B, et al. Differential responses of human tumor cell lines to anti-HER2 monoclonal antibodies. *Cancer Im-munol Immunother* 1993; 37: 255-263.
- Spector NL, Blackwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5838-5847.
- De Azambuja E, Bedard PL, Suter T, et al. Cardiac toxicity with an-ti-HER-2 therapies: what have we learned so far? *Target Oncol* 2009;4:77-88.
- Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Can-cer Center Experience. *J Clin Oncol* 2006;24:4107-4115.
- Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:564-575.
- Harbeck N, Ewer MS, et al. Cardiovascular complications of con-ventional and targeted adjuvant breast cancer therapy. *Ann Oncol* 2011;22:1250-1258.
- Carver JR. Management of trastuzumab-related cardiac dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:130-139.
- Fox KF. The evaluation of left ventricular function for patients being considered for, or receiving Trastuzumab (Herceptin) therapy. *Br J Cancer* 2006;95:1454.
- Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the Herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3859-3865.
- Carver JR. Management of trastuzumab-related cardiac dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:130-139.
- Cardioncologia 2013 - Progetto speciale "Cardioncologia" 2011-2013 - AIOM - ANMCO - AICO - ICOS - SIF- La gestione del paziente on-cologico prima, durante e dopo il trattamento con farmaci potenzial-mente cardiotoxici).
- R.M. Steingart, G.L. Bakris et Al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J* - 2012. Feb; 163 (2): 156-63.

Slow Medicine e il progetto Fare di più non significa fare meglio

Relazione tenuta nell'ambito del Convegno/Corso

FARE DI PIÙ NON SIGNIFICA FARE MEGLIO

Sabato 13 Settembre 2014

Auditorium Pieraccini
Ospedale S. Donato di Arezzo

Premessa

Una importante percentuale di prestazioni sanitarie, esami e trattamenti, non apportano benefici significativi ai pazienti e rischiano al contrario di apportare danni.

Solo negli ultimi anni sono state lanciate importanti iniziative negli Usa e in altre realtà, tra cui in Italia, che chiamano in causa l'assunzione di responsabilità dei professionisti, e in primo luogo dei medici, per ridurre tali prestazioni nell'interesse di pazienti e cittadini, oltre che per diminuire gli sprechi.

Nonostante sia universalmente riconosciuto che la medicina debba basarsi su prove scientifiche di efficacia (EBM), da tempo è stato evidenziato che molti esami e molti trattamenti farmacologici e chirurgici largamente diffusi nella pratica medica non apportano benefici per i pazienti, anzi rischiano di essere dannosi. Negli USA si valuta che l'ammontare delle prestazioni che sono inefficaci e di conseguenza rappresentino uno spreco e un possibile danno, corrisponda ad almeno il 30% della spesa sanitaria¹.

Un rapporto dell'OMS del 2010 stimava tra il 20 e il 40% della spesa sanitaria la prevalenza delle prestazioni e dei servizi che non danno nessun beneficio ai pazienti.

Il concetto di appropriatezza clinica, che prevede che venga effettuata la prestazione giusta, in modo giusto, al momento giusto, al paziente giusto, non ha finora trovato una adeguata applicazione pratica in medicina. Eppure la sua definizione risale almeno agli anni '90: "Si definisce appropriata una procedura se i benefici da essa derivanti superano i rischi ad essa connessi con una probabilità tale da renderla preferibile alle possibili alternative²"

E l'Institute of Medicine (IOM) degli USA ha messo al centro del suo rapporto del 2001 "Crossing the Quality Chasm"³, pietra miliare nel mondo della qualità in medicina, la necessità di superare tre tipologie di problemi di inappropriata clinica:

- il sovra utilizzo (overuse)
- il sottoutilizzo (underuse)
- lo scorretto utilizzo o errore (misuse) di esami o prestazioni terapeutiche.

Nella realtà delle organizzazioni sanitarie invece, come faceva notare Pierluigi Morosini, l'appropriatezza è stata più spesso applicata nella sua componente organizzativa, trascurando quella clinica o professionale.

Quando poi la pratica clinica è stata analizzata dai professionisti attraverso audit strutturati, la maggiore attenzione è stata posta al sottoutilizzo, cioè a esami e trattamenti non erogati quando sarebbero stati necessari, e allo scorretto utilizzo o errore, trascurando il terzo problema di appropriatezza indicato dall'IOM, quello del sovrautilizzo, ovvero l'erogazione di esami e trattamenti non necessari e spesso addirittura dannosi.

Solo negli ultimi anni è aumentata l'attenzione da parte dei medici e delle loro associazioni scientifiche verso il sovra utilizzo di test e trattamenti, sempre più considerato non solo come uno

SANDRA VERNERO - MD

Cofondatore e segretario generale di Slow Medicine
Coordinatore del Progetto Nazionale "Fare Di Più Non Significa Fare Meglio"

Per corrispondenza:
s.vernero@slowmedicine.it

spreco di risorse ma anche come un vero e proprio errore: emergono con evidenza i danni conseguenti alle radiazioni ionizzanti, specie nei bambini, gli effetti collaterali dei farmaci e le loro interazioni, i falsi positivi e le sovradiagnosi derivanti da esami inappropriati⁴ con conseguenti stress e ansia, ulteriori indagini diagnostiche spesso invasive e trattamenti interventistici e chirurgici anche pesanti, in un circolo vizioso molto pericoloso.

Nel 2002 è stata lanciata, da parte della Fondazione ABIM (American Board of Internal Medicine Foundation), della Fondazione dell'ACP (American College of Physicians) e dalla Federazione Europea di Medicina Interna, la "Carta della Professionalità Medica per il nuovo millennio"⁵: la Carta ha come suoi principi fondamentali il primato del benessere del paziente, la sua autonomia e la giustizia sociale. In particolare la Carta sottolinea l'impegno ad una equa distribuzione di risorse limitate e chiama in causa i medici perché si assumano la responsabilità dell'allocazione appropriata delle risorse e dell'evitare test e procedure superflue, dato che "fornire servizi non necessari non solo espone i pazienti a rischi e costi evitabili ma anche riduce le risorse disponibili per gli altri".

La stessa fondazione ABIM, con la collaborazione di Consumer Reports, organizzazione non profit e indipendente di consumatori, ha promosso nel 2012 l'iniziativa Choosing Wisely^{6,7}, invitando le società scientifiche USA ad individuare ognuna una lista di 5 test o trattamenti sanitari comunemente utilizzati nella propria specialità, il cui impiego debba essere messo in discussione da pazienti e clinici.

L'adesione delle società scientifiche USA è stata molto alta: dopo le prime 9 liste di test e trattamenti a rischio di inappropriata pubblicazione in aprile 2012, risultano complessivamente 60, a settembre 2014, le società che hanno presentato una o più liste per un totale di 330 pratiche.

E molte altre associazioni di consumatori si sono aggregate a Consumer Reports nel rappresentare il punto di vista dei cittadini.

Grazie alla loro collaborazione è stato elaborato materiale informativo relativo ad un gran numero di pratiche a rischio di inappropriata, di facile comprensione per pazienti e cittadini.

Questi ultimi infatti dovranno sempre più assumere un ruolo attivo nell'ambito del rapporto medico-paziente: la decisione circa l'effettuazione di quegli esami e trattamenti non deve essere lasciata al solo medico, ma venire il più possibile condivisa tra medico e paziente, grazie ad un colloquio in cui il medico esponga i benefici e i possibili danni del trattamento in questione e ascolti e tenga in considerazione valori, aspettative e preferenze della persona che ha di fronte.

L'assunzione di un ruolo più attivo da parte del paziente comporta anche che questi si abitui a porre al medico delle domande, come ad esempio:

- Ho veramente bisogno di questo esame/trattamento?

- Quali sono i rischi?
- Ci sono alternative più semplici e sicure?
- Cosa succede se non faccio questo esame/trattamento?
- Quanto costa?

In Italia il rapporto tra risultati clinici e spesa pro capite per la salute è uno dei migliori a livello internazionale e nettamente più favorevole rispetto a quello USA: la spesa pro capite per l'assistenza sanitaria è inferiore alla media dei paesi OCSE e i risultati di salute mediamente superiori.

Sono però presenti aree di sottoutilizzo di risorse (es. la spesa per le cure agli anziani e ai disabili) accanto ad aree in cui si rileva un eccesso di esami e trattamenti: basti pensare all'altissimo numero di apparecchiature e di esami TAC e RMN per numero di abitanti, alla percentuale di parti con cesareo, al sovrautilizzo di antibiotici. Gli stessi radiologi, ad esempio, anche nella consapevolezza dei danni conseguenti ad un'eccessiva esposizione alle radiazioni ionizzanti, si stanno interrogando sull'appropriatezza degli esami radiologici che eseguono. Un loro recente studio eseguito in Italia su prestazioni radiologiche ambulatoriali⁸ ha dimostrato l'appropriatezza solamente del 56% di queste: il 44% delle prestazioni prese in esame poteva essere evitato senza recare alcun danno al paziente.

È stata fondata in Italia, a fine 2010, il movimento **Slow Medicine**⁹, rete di medici, altri professionisti della salute e cittadini, che promuove una Medicina Sobria, Rispettosa e Giusta e che, fin dal primo workshop tenuto nel castello di Ferrara nel giugno 2011, ha individuato tra i principali obiettivi della cura del paziente acuto e cronico quello di migliorare l'appropriatezza clinica, riducendo il sovra utilizzo di esami e trattamenti. A questo fine viene ritenuto fondamentale ridare importanza alla visita del paziente, all'esame obiettivo, insieme alla storia del paziente e al suo ascolto.

Considerata la marcata analogia dei principi di Slow Medicine con quelli alla base del progetto USA Choosing Wisely, Slow Medicine ha lanciato in Italia, a fine 2012, il progetto "FARE DI PIÙ NON SIGNIFICA FARE MEGLIO"¹⁰ partendo dal presupposto che la spinta all'utilizzo appropriato e senza sprechi delle risorse disponibili non possa che partire dall'assunzione di responsabilità da parte dei professionisti della salute e in primo luogo dei medici.

Il progetto italiano, a differenza di Choosing Wisely USA, coinvolge fin dall'inizio non solo i medici ma anche gli altri professionisti della salute, e vuol favorire la collaborazione tra le diverse discipline e professionalità. È inoltre prevista la partecipazione attiva dei cittadini e dei pazienti.

Dopo il lancio da parte di Slow Medicine, si sono associate nella promozione del progetto anche FNOM-CeO, IPASVI, SIQuAS-VRQ, l'Istituto Change di Torino, PartecipazioneSalute, Altroconsumo, Inversa Onlus e Slow Food Italia: professionisti in alleanza con pazienti e cittadini, i cui referenti sono parte del gruppo di regia del progetto.

Centrale al progetto è l'attiva partecipazione di Società Scientifiche e Associazioni professionali, invitate ognuna a definire, tenendo in considerazione le pratiche già individuate nell'iniziativa Choosing Wisely, una lista di cinque esami diagnostici o trattamenti a rischio di inappropriatezza in Italia, del cui utilizzo professionisti e pazienti dovrebbero interrogarsi e parlare al fine di pervenire a decisioni sagge e condivise.

Si tratta di pratiche che:

- sono effettuate molto comunemente in Italia;
- non apportano benefici significativi ai pazienti ai quali vengono generalmente prescritte;
- possono esporre i pazienti al rischio di subire effetti dannosi.

Non è stato volutamente incluso tra i criteri di scelta quello dell'alto costo, perché il progetto non fosse considerato come un "razionamento" di risorse.

La definizione delle pratiche rappresenta solo il primo passo: sono previste da una parte una diffusa informazione e formazione dei medici e degli altri professionisti sanitari e iniziative atte a migliorare il dialogo e la relazione tra medici e pazienti, dall'altra un'ampia diffusione delle pratiche a cittadini, pazienti e loro rappresentanze anche grazie alla messa a punto di materiale informativo ad hoc.

La principale scommessa del progetto è quella culturale: diffondere presso i professionisti e i cittadini il messaggio che in sanità a volte è meglio fare meno, nell'interesse del paziente, e che non sempre il medico che prescrive più esami e prestazioni è il medico più competente.

"*Primum non nocere*" rappresenta la principale motivazione per ridurre il sovrautilizzo di esami e trattamenti, verso una medicina più sobria, rispettosa e giusta.

Al progetto hanno aderito fin dall'inizio molte società scientifiche italiane, tanto che sono già state pubblicate nel sito di Slow Medicine dieci liste di esami e trattamenti a rischio di inappropriatezza definite da parte di:

1. Società Italiana di Radiologia Medica – SIRM
2. Collegio Italiano dei Primari Medici Oncologi Ospedalieri - CIPOMO
3. Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica - AIRO
4. Cochrane Neurological Field – CNF
5. Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica – ADI
6. Società Italiana di Medicina Generale – SIMG
7. Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri – ANMCO
8. Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica – SIAIP
9. Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica – SIAAIC
10. Società scientifiche di IPASVI: AICO, AIOSS, AIUC, ANIMO

Hanno inoltre aderito al progetto e stanno elaborando loro liste le seguenti società scientifiche e associazioni:

- Associazione Italiana di Neuroradiologia – AINR
- Associazione Medici Diabetologi – AMD
- Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti - FADOI
- Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani – ADOI
- Associazione per un'assistenza appropriata in ostetricia e ginecologia - ANDRIA
- Società Italiana di Genetica Umana – SIGU
- Associazione Italiana di Medicina Nucleare – AIMN
- Collegio Italiano dei Primari di Chirurgia Vascolare
- Società Italiana di Cure Palliative – SICIP
- Federazione Italiana Medici pediatri – FIMP
- Associazione Culturale Pediatri - ACP
- ISDE Medici per l'Ambiente
- Società Italiana di Pedagogia Medica - SIPeM
- Associazione Nazionale dei Medici delle Direzioni Ospedaliere – ANMDO
- Società Italiana di Medicina di Laboratorio - SIMeL
- Coordinamento Medici Legali az. Sanitarie - COMLAS
- Altre Società scientifiche di IPASVI tra cui ANIARTI e AISLEC

Inoltre molti ospedali si stanno interrogando su esami e trattamenti a rischio di inappropriatezza nella loro pratica corrente, a cominciare da quello di Cuneo, che ha già elaborato liste relative alle varie discipline specialistiche, e da quello di Locarno in Svizzera.

Una prima sperimentazione del progetto è prevista a Torino e in Piemonte, in collaborazione con la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG). A seguito dell'individuazione delle pratiche a rischio di inappropriatezza da parte della SIMG, la sperimentazione prevede:

- uno specifico intervento formativo rivolto ai medici, particolarmente rivolto all'acquisizione di competenze di comunicazione e di counselling;
- la progettazione e realizzazione, in collaborazione con i medici, di materiali informativi per i cittadini che facilitino la comprensione e la condivisione di atteggiamenti di "scelta saggia" riguardo ai farmaci e agli interventi di diagnosi e cura;
- la valutazione con metodiche qualitative e quantitative dell'impatto dell'iniziativa.

Hanno nel frattempo preso il via altri progetti analoghi a Choosing Wisely USA in vari paesi, a cominciare dal Canada.

Nel corso dell' International Roundtable on Choosing Wisely di Amsterdam l'11 e 12 giugno 2014, cui erano presenti rappresentanti di USA, Canada, Olanda, Italia, UK e Wales, Germania, Danimarca, Svizzera, Giappone, Australia e Nuova Zelanda, si è ufficialmente costituito il movimento **Choosing Wisely internazionale**¹¹, di cui il progetto italiano "FARE DI PIÙ NON SIGNIFICA FARE MEGLIO" è parte integrante¹². Nell'incontro sono stati condivisi i principi fondamentali della campagna Choosing Wisely internazionale:

- la campagna parte dai medici ed è bottom up
- viene attribuita massima importanza alla relazione con il paziente (skills e tempo) per arrivare a decisioni "sagge" e condivise

- le raccomandazioni sono basate sulle prove di efficacia (EBM)
- l'approccio è di squadra e multi professionale
- il processo messo in atto per sviluppare le raccomandazioni è trasparente.

Primo obiettivo della campagna è un cambiamento culturale sia dei professionisti sia di pazienti e cittadini per ridurre i danni derivanti ai pazienti da pratiche inappropriate.

Il movimento internazionale si è configurato come una rete, a supporto dei vari progetti nazionali e nella quale i componenti possano imparare l'uno dall'altro e mettere in comune esperienze.

Trattandosi di un vero e proprio cambiamento culturale, numerosi ostacoli sono da prevedere nei confronti della sua realizzazione. I principali possono essere individuati in:

- abitudini consolidate- si è sempre fatto così, perché cambiare?
- "medicina difensiva" - molti medici affermano di dover prescrivere esami e trattamenti in eccesso per evitare reclami e denunce da parte dei pazienti. In realtà, come affermano i medici legali e come è dimostrato in letteratura, il miglior mezzo per ridurre il contenzioso è un miglior rapporto medico-paziente insieme alla condivisione delle decisioni¹³
- scarsa abitudine alla relazione con il paziente - manca nella formazione dei medici, sia pre sia post laurea un'adeguata formazione sulla comunicazione medico-paziente. E l'attuale organizzazione dei servizi sanitari non attribuisce alla comunicazione medico-paziente l'adeguata importanza né l'adeguato tempo essere percepito come un'imposizione dall'alto e non a partenza dai professionisti
- essere visto come un razionamento, un togliere prestazioni - per questo motivo il fattore "costo" non è stato incluso tra quelli di scelta delle pratiche, ponendo invece l'accento sui danni che queste possono arrecare ai pazienti
- parametri di valutazione economici e quantitativi e non basati su appropriatezza ed esiti clinici - i meccanismi di finanziamento delle organizzazioni sanitarie incentrati sul numero di prestazioni e non sul raggiungimento di obiettivi di salute hanno avuto il loro ruolo nel favorire il sovra utilizzo di prestazioni. Da molte parti si sta studiando come modificarli.
- frodi - conflitti di interesse, economici e professionali - è ovvio che la riduzione di esami e trattamenti inappropriati si scontra con precisi interessi economici e professionali, di cui bisogna tener conto
- comunicazione miracolistica, cultura del "fare di più", pubblicità ingannevoli - l'attuale comunicazione, anche quella istituzionale, è orientata alla promozione del "fare di più" del "nuovo" indicandoli come elementi essenziali per ottenere migliori risultati di salute. È indispensabile una diversa modalità di comunicazione, che introduca la cultura del limite, che incoraggi pazienti e cittadini ad assumere un ruolo più attivo e

che sia più centrata sul rapporto tra benefici e danni informando anche sui fenomeni di sovra diagnosi e sovra trattamento¹⁴.

■ Conclusioni

L'adesione di un gran numero di società scientifiche al progetto Choosing Wisely negli USA e l'attiva partecipazione di quelle italiane al progetto "FARE DI PIÙ NON SIGNIFICA FARE MEGLIO" lanciato da Slow Medicine potrebbe rappresentare il primo passo verso un nuovo paradigma di medicina, più sobria, rispettosa e giusta. Sarà fondamentale una stretta alleanza tra i professionisti e i pazienti/ cittadini perché questo percorso si consolidi, partendo da una presa di coscienza diffusa e a tutti i livelli.

Bibliografia e sitografia

1. Brody H. From an Ethics of Rationing to an Ethics of Waste Avoidance. *N Engl J Med* 2012;366:1949-51
2. Kahan JP, Bernstein SJ, Leape LL et al: Measuring the necessity of medical procedures. *Med Care* 1994;32:357-365
3. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington, DC, USA: National Academies Press; 2001
4. Welch HW, Schwartz LM, Woloshin S. Sovradiagnosi. Come gli sforzi per migliorare la salute possono renderci malati. *Il Pensiero Scientifico Editore* 2014.
5. American Board of Internal Medicine Foundation; ACP-ASIM Foundation; European Federation of Internal Medicine. *Medical professionalism in the new millennium: a physician charter*. *Ann Intern Med*. 2002;136(3):243-246.
6. Cassel CK, Guest JA. Choosing wisely: helping physicians and patients make smart decisions about their care. *JAMA*. 2012;307:1801-2.
7. <http://www.choosingwisely.org/>
8. Appropriateness: analysis of outpatient radiology requests. M. Cristofaro et al *Radiol med* (2011) 116:000-000 DOI 10.1007/s11547-011-0725-2
9. www.slowmedicine.it
10. Vernero S. Slow Medicine e il progetto Fare di più non significa fare meglio. *Il radiologo* 2013;1:41-43
11. Hurlley R. Can doctors reduce harmful medical overuse worldwide? *BMJ* 2014;349:g4289
12. Vernero S, Domenighetti G, Bonaldi A. Italy's "Doing more does not mean doing better" campaign. *BMJ* 2014;349:g4703
13. Levinson W, Roter DL, Mullooly JP et al Physician-Patient Communication: The Relationship With Malpractice Claims Among Primary Care Physicians and Surgeons *JAMA*. 1997;277(7):553-559
14. Domenighetti G, Vernero S. Fare di più non significa fare meglio. *Salute Internazionale*. info 8 maggio 2013. www.saluteinternazionale.info/2013/05/fare-di-piu-non-significa-fare-meglio/

Perché meno è meglio

Riassunto

Negli ultimi anni c'è stato un abuso nell'utilizzo della diagnostica per immagini e nella esposizione dei pazienti alle radiazioni ionizzanti. La diagnostica per immagini, ha avuto uno sviluppo ancora più rapido che altri settori della medicina, e ha contribuito in modo rilevante all'incremento della spesa sanitaria. Si calcola che le procedure di immagine (radiologica, di medicina nucleare, ecografica, o di risonanza magnetica) producano circa 60 milioni di esami l'anno. Il progresso delle tecnologie in questo campo non è stato accompagnato da una crescita parallela di razionalità del suo utilizzo e da una corrispondente sensibilità verso i rischi che ne derivano. Almeno un terzo di questi esami sono parzialmente o totalmente inappropriati "in quanto non aggiungono valore al sospetto diagnostico, né lo correggono; non sono utili a modificare la gestione clinica del paziente". I medici dovrebbero adottare ogni possibile strategia per prescrivere il test più appropriato, al momento giusto e se ionizzante con la giusta dose di esposizione.

Parole chiave: Diagnostica per immagini; appropriatezza; radiazioni ionizzanti.

L'imaging medico è la voce di spesa in più ripida ascisa negli ultimi dieci anni negli Stati Uniti. Si calcola che le procedure di immagine (radiologica, di medicina nucleare, ecografica, o di risonanza magnetica) producano circa 5 miliardi di esami l'anno¹. La causa principale di questo incremento è stata attribuita allo sviluppo delle tecnologie che nel campo della diagnostica per immagini hanno avuto una espansione ancora più rapida che in altri settori della medicina. Ulteriori fattori di questa crescita possono essere riconducibili alla mag-

gior accessibilità ai servizi diagnostici, all'aumento della richiesta da parte degli stessi utenti sensibilizzati dai diversi canali di informazione, al sistema di finanziamento delle organizzazioni sanitarie, al ricorso sempre più frequente alla medicina difensiva. Questa crescita non è stata accompagnata da una crescita in qualità e razionalità del suo utilizzo¹. Almeno un terzo di questi esami sono parzialmente o totalmente inappropriati "in quanto non aggiungono valore al sospetto diagnostico del clinico, né lo correggono; non sono utili a modificare la gestione clinica del paziente². Una procedura è appropriata se le informazioni che fornisce superano le conseguenze negative che includono i rischi della procedura e l'impatto sociale della performance negativa come un ritardo della diagnosi (falsi negativi) o una diagnosi inappropriata (falsi positivi)³. Questo implica potenziali pericoli per il paziente che prende i rischi della procedura senza un beneficio commisurato, per altri pazienti per un eccessivo ritardo delle liste di attesa per quella procedura e un costo esorbitante per la società, con nessun miglioramento e forse una riduzione della qualità della assistenza sanitaria. Due terzi degli esami di imaging utilizzano radiazioni ionizzanti X o gamma che sono riconosciuti cancerogeni dalla Organizzazione Mondiale della Sanità, dall'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro, e da altre istituzioni internazionali.

L'uso delle radiazioni negli esami medici è oggi la maggior fonte artificiale di esposizione alle radiazioni. La dose di radiazioni dovuta ai comuni esami cardiologici di imaging può essere significativa soprattutto quando vengono utilizzate grandi apparecchiature quali la angio-TC coronarica (che eroga una dose pari a 750 radiografie del torace), o una scintigrafia miocardica da stress con sestamibi (che eroga una dose pari

CLARA CARPEGGIANI - MD

CNR Istituto di Fisiologia Clinica, Pisa

Per corrispondenza:
clara@ifc.cnr.it

a 500 radiografie del torace). Ancora oggi pochi medici conoscono l'esposizione radiologica dell'esame che pure prescrivono – o addirittura eseguono al loro paziente, indipendentemente dalla specialità in cui operano⁴. I cardiologi hanno anche una esposizione professionale su sé stessi pari a circa il triplo dei radiologi⁵.

Una ragione di questa sorprendente e sistematica mancata conoscenza è che l'informazione radiologica essenziale sulle dosi è spesso difficile da trovare e – una volta trovata – non facile da capire, vista la varietà di misure largamente incomprensibili utilizzate (milliampere e megabecquerel, millicurie e rad, dose-area product e centigray)⁴. Se è difficile per i medici comprendere le dosi è ancor più difficile trasferire correttamente l'informazione ai pazienti, che infatti ignorano sia dosi che rischi.

Una conseguenza della mancata conoscenza è che l'utilizzo improprio degli esami è inaccettabilmente alto in cardiologia, anche per procedure con alto carico radiante³. Questa esposizione evitabile è associata con un aumento del rischio cancerogeno a lungo termine sia a livello individuale che di popolazione. Nel complesso, i dati indicano che all'esposizione alle radiazioni per uso medico è imputabile una percentuale di casi di cancro di circa il 10% di tutti quelli registrati nei paesi industrializzati⁶, un dato che, secondo gli esperti, rappresenta una stima al ribasso, perché ricavato sull'esposizione medica dei primi anni novanta, circa sei volte più bassa di quella attuale. Uno studio del 2007 ha calcolato che i 72 milioni di TC eseguite negli Stati Uniti nel 2007 (di cui almeno 4 milioni nei bambini) possano produrre almeno il 2 per cento di tutti i cancri nei decenni a venire⁶. I bambini sono a rischio molto più alto rispetto agli adulti perché hanno cellule in divisione rapida e hanno una maggiore aspettativa di vita al momento dell'esposizione. Per una stessa esposizione radiologica, il bambino di 1 anno ha una probabilità 3-4 volte maggiore rispetto all'adulto di 50 anni di sviluppare un cancro⁴.

Nella spesso convulsa pratica medica quotidiana, i rischi a lungo termine non vengono sempre pesati contro il beneficio diagnostico immediato nella valutazione di rischio-beneficio comparativo di varie metodiche. Questo può portare a ripetere in maniera seriatà esami ad alta dose di esposizione anche in pazienti con una malattia benigna, come una coronaropatia cronica stabile, con dosi cumulative che arrivano fino a 5.000-15.000 radiografie del torace, per singolo paziente, e a volte per singolo ricovero⁷.

I soldi sprecati in diagnostica inutile in Italia, sono stimati tra i 4 e i 10 miliardi di euro per anno. In un sistema sanitario con risorse e competenze infinite, la crescita potrebbe essere tollerata se fosse accompagnata da un miglioramento della salute e da una maggior soddisfazione dell'utente. I fatti contraddicono questo assunto¹. Spesso noi abbiamo imperfette valutazioni dei costi, parziali evidenze che dimostrino il reale beneficio degli esami di imaging e basiamo la bilancia rischi/benefici su una incompleta documentazione. L'aumento dei costi sanitari e la crescita della domanda, ha collocato la valutazione dell'appropriatezza delle prestazioni sanitarie

al centro delle politiche sanitarie internazionali, nazionali, e regionali. Recentemente, sia negli Stati Uniti che in Italia si è sviluppata una campagna di opinioni, *Choosing Wisely* che sottolinea l'importanza dell'appropriatezza nella pratica medica e degli interventi da attuare soprattutto nel campo dell'imaging, per limitare il ricorso a prestazioni inappropriate, clinicamente non utili e potenzialmente pericolose⁴.

La Società Europea di Cardiologia nel gennaio 2014 ha pubblicato il Position Paper congiunto delle società di imaging cardiovascolare, di interventistica coronarica e di elettrofisiologia, che riporta le dosi aggiornate e i rischi degli esami cardiologici più comuni e raccomanda una riduzione degli esami radiologici non strettamente appropriati⁸. La direttiva 97/43 Euratom in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche⁹ già stabiliva che prima di eseguire una procedura che utilizza radiazioni ionizzanti si dovrebbe valutare l'effettiva necessità dell'esame cioè seguire il principio di giustificazione, (articolo 3), definire le modalità più opportune per ottenere le informazioni volute con l'impiego della minima dose possibile, principio di ottimizzazione (articolo 4), e di responsabilità (articolo 5). In altre parole, prima di prescrivere un esame con radiazioni ionizzanti il medico dovrebbe stabilire la reale utilità per il paziente, valutando se le informazioni possano essere reperite dai risultati di esami precedenti o attraverso indagini di altro tipo, che non comportino l'uso di radiazioni ionizzanti. Stabiliva inoltre che se una esposizione non può essere giustificata dovrebbe essere proibita (articolo 3). A questi principi si aggiunge il diritto del paziente ad essere correttamente informato sulla procedura, sui suoi rischi e benefici. Il decreto legislativo 187 del 26 maggio 2000 è l'attuazione della direttiva 97/43/Euratom e impone sanzioni pecuniarie e penali a chi prescrive ed esegue esami con radiazioni ionizzanti senza adeguata giustificazione¹⁰. Applicare le esistenti linee guida europee¹¹ e italiane¹² sulla diagnostica per immagini, mettere in pratica le leggi vigenti¹² e pertanto implementare la strategia proposta nel '2010 dall'International Atomic Energy Agency¹³ basata sulle 3A: Audit; Awareness; Appropriateness (Audit, Consapevolezza, Appropriatezza) porta a ridisegnare la pratica clinica cardiologica basandosi soltanto sull'espansione della conoscenza. Basta seguire poche e semplici regole per ottenere e migliorare i risultati⁸.

Vanno predisposte griglie di appropriatezza accessibili (in ambulatorio, su PC e telefonino) per tutti i prescrittori, con ben chiare le indicazioni, i rischi e i costi dei vari esami nelle varie situazioni cliniche. Panel di esperti potrebbero essere costituiti negli ospedali allo scopo di stabilire criteri di accesso alle procedure invasive ed ionizzanti, vagliare le richieste e stabilire le priorità. Quando si può, si deve prescrivere l'esame più semplice e innocuo, evitando esami più costosi e rischiosi e va prevista una verifica di appropriatezza della prescrizione.

Quando le informazioni che si ottengono sono sovrapponibili, a parità di accuratezza, dobbiamo prescrivere

un esame che non utilizzi radiazioni ionizzanti.

La dose di esposizione deve essere sempre registrata nel referto che si consegna al paziente, espressa chiaramente in termini comprensibili quali i multipli di radiografie del torace, soprattutto in cardiologia dove spesso i pazienti eseguono le stesse procedure più volte nel corso della vita.

Bisogna produrre software user-friendly per il calcolo rapido della dose di esposizione da procedure diagnostiche e per il calcolo del rischio di cancro a lungo termine¹⁴.

Bisogna sviluppare insieme ad esperti di comunicazione e rappresentanti delle associazioni dei diritti del malato, un consenso informato per le principali procedure di imaging ionizzante utilizzate in cardiologia, semplice e facilmente comprensibile¹⁵.

È necessario elevare il livello culturale medio di medici, amministratori e pazienti. Il medico ha il dovere di conoscere i rischi nella diagnostica per immagini e il paziente il diritto di esserne messo al corrente. È necessario che anche il paziente diventi più consapevole di quello che spesso egli stesso richiede e a volte pretende in una visione culturalmente e anche legalmente più sostenibile del rapporto medico-paziente.

Fondamentale è l'azione a livello politico. La regolare applicazione dei principi di audit clinico, di consapevolezza e di appropriatezza non è facilitata da un sistema sanitario che paga per volume e non per appropriatezza. Nuovi modelli di rimborso dovrebbero essere implementati per pagare di più i medici che prescrivono e/o eseguono procedure appropriate.

■ Conclusioni

Servono poche regole per migliorare la pratica clinica dell'imaging. Il miglioramento della consapevolezza radiologica porterà una riduzione degli esami inutili e della spesa sanitaria e migliorerà la qualità del sistema sanitario. Questo processo dovrà essere accompagnato da un modello innovativo di Governance che non tagli la spesa sanitaria appropriata ma penalizzi la medicina dell'inutile. Le informazioni diagnostiche e prognostiche fornite dalle procedure di imaging quando appropriate

sono immense e salvano molte vite. Al contrario, l'imaging non appropriato porta costi sempre più esorbitanti con benefici sempre più marginali, e rischi potenziali fino all'errore medico.

Bibliografia

1. Picano E. Sustainability of medical imaging. Education and debate. *BMI* 2004; 328: 578-80.
2. Redberg R. The appropriateness imperative. *Am Heart J* 2007; 154:201-202.
3. Patel MR, Spertus JA, Brindis RG, Hendel RC, Douglas PS, Peterson ED, et al. American College of Cardiology Foundation ACCF proposed method for evaluating the appropriateness of cardiovascular imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1606-613.
4. Rao VM, and Levin DC. The overuse of diagnostic imaging and the Choosing Wisely Initiative. *Ann Intern Med*. 2012;157:574-76.
5. Knuuti J, Jarvinen J. Radiation exposure and the risk of cancer for interventional cardiologists and electrophysiologists. *European Heart J* 2014 March 8 [Epub ahead of print]
6. Berrington de González A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet*. 2004;363:345-51
7. Carpeggiani C, Landi P, Michelassi C, Marraccini P, Picano E. Trends of Increasing Medical Radiation Exposure in a Population Hospitalized for Cardiovascular Disease (1970-2009). *PLOS ONE* 2012; 7: e50168,1-6.
8. Picano E, Vañó E, Rehani MM, Cuocolo A, Mont L, Bodi V, Bar O, Maccia C, et al. The appropriate and justified use of medical radiation in cardiovascular imaging: a position document of the ESC Associations of Cardiovascular Imaging, Percutaneous Cardiovascular Interventions and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 2014 Jan 8. [Epub ahead of print]
9. Direttiva 97/43/Euratom del Consiglio del 30 giugno 1997. *Gazzetta ufficiale* n. L 180 del 09/07/1997 pag. 0022-0027.
10. Decreto Legislativo del Governo n. 187 del 26 maggio 2000. (GU n.157 del 7-7-2000 - Suppl. Ordinario n. 105
11. Referral guidelines for imaging. 2000. <http://www.healthlink.ie/IIR-referral-guidelines.pdf>
12. La diagnostica per immagini. Linee guida nazionali di riferimento, 2004. http://www.agenas.it/agenas_pdf/diag_per_immag.pdf
13. The 2010 Annual Report of the International Commission on Radiological Protection: ICRP reference 4812. www.icrp.org.
14. Carpeggiani C, Paterni M, Caramella D, Vano E, Semelka RC, Picano E. A novel tool for user-friendly estimation of natural, diagnostic and professional radiation risk: Radio-Risk software. *Eur J Radiol* 2012;81:3563-567.
15. Terranova G, Ferro M, Carpeggiani C, Virginia Recchia V, Larissa Braga L, Semelka RC et al. Low quality and lack of clarity of current informed consent forms in cardiology. How to Improve Them. *JACC CARDIOVASCULAR IMAGING* 2012;5:649-55.

8^e Giornate Italiane Mediche dell'Ambiente Agricoltura e salute: il Caso Pesticidi



Auditorium Pieraccini,
Ospedale San Donato - Arezzo
24-25 Ottobre 2014

Promosso da ISDE Italia e Ordine dei Medici di Arezzo

Con il patrocinio di

Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile - ENEA, Commissione Nazionale Italiana per l'UNESCO, Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri - FNOMCeO, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare, Ministero della Salute, Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale - ISPRA, ASL 8 Arezzo, Comune di Arezzo

In collaborazione con

Aboca, Associazione Arca Sannita, Associazione di Medici Endocrinologi - AME, Associazione Greencommerce, Associazione Italiana di Oncologia Medica - AIOM, Unione Nazionale Consumatori, Collegio Italiano dei Primari Medici Oncologi Ospedalieri - CIPOMO, Cooperazione per lo Sviluppo dei Paesi Emergenti (COSPE), Coordinamento Agende 21 Locali Italiane, Coordinamento Zero OGM, FederBio, Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica - ISPO, Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale - ISPRA, Legambiente, Pesticide Action Network - PAN Italia, ReTe dei Comitati per la difesa del territorio, Rete Italiana Città Sane, Società Italiana di Pediatria - SIP

PROGRAMMA

Venerdì 24 Ottobre, ore 9.00 - 19.00

Ore 9.00 Iscrizione partecipanti

Ore 9.15 Apertura Roberto Romizi

Ore 9.30 Saluti delle autorità locali

Enrico Desideri, Direttore Generale ASL 8 Arezzo

Lorenzo Droandi, Presidente Ordine dei Medici di Arezzo

Marcello Caremani, Assessore alle Politiche Sanitarie e Sociali del Comune di Arezzo

Ore 10.00 Prima sessione "Contraddizioni e impatto dell'attuale sistema agroalimentare" Introducono e moderano Ernesto Burgio e Ferdinando Laghi

Ore 10.15 La produzione e la distribuzione del cibo nel mondo Gianni Tamino

Ore 10.40 Sistema agroalimentare convenzionale ed ecologia umana

Carlo Maurizio Modonesi

Ore 11.05 OGM e impatto sociale, economico e politico Marcello Buiatti

Ore 11.30 Tavola rotonda "Dalla Dieta Mediterranea alla Dieta Globalizzata. Cibo spazzatura e cibi transgenici" - Moderano Mariano Cherubini e Dario Bossi

Intervengono: Giovanna Masala, Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica

(ISPO) - Beppe Croce, Legambiente - Agostino Macri, Unione Nazionale Consumatori

Emilio Guerrieri, Istituto per la Protezione delle Piante Consiglio Nazionale delle

Ricerche (CNR) - Adriano Marini, Sindaco Comune di Malosco - Giorgio Menchini, Co-

operazione per lo Sviluppo dei Paesi Emergenti (COSPE)

Ore 13.00-14.30 Pausa pranzo

Ore 14.30 Seconda sessione "I pesticidi" - Introduce e modera Celestino Panizza

Ore 14.40 Uso ed evoluzione dei pesticidi in Europa e in Italia - Luigi Campanell

Ore 15.00 Contaminazione della catena alimentare - Giovanni Beghini

Ore 15.20 Pesticidi e neurosviluppo: dalla genetica all'epigenetica - Ernesto Burgio

Ore 16.00 Effetti sulla salute umana. Esposizioni croniche a pesticidi e patologie

non tumorali - Patrizia Gentilini

Ore 16.20 Esposizione a pesticidi e tumori solidi negli adulti - Roberto Magarotto

Ore 16.40 Esposizione a pesticidi e tumori emolinfopoietici ed infantili - Lucia Miligi

Ore 17.00 Tavola rotonda "Norme, procedure autorizzative e controlli post-mar-

keting: efficienza e responsabilità delle Agenzie regolatorie e di salute pubblica" e

dibattito - Introduce e modera Carlo Maurizio Modonesi

Intervengono: Lucia Miligi, Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO)

Angela Santilio, Dip. Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria Istituto Superiore

di Sanità - Pietro Paris, Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale

(ISPRA) - Alberto Mantovani, Istituto Superiore di Sanità (ISS)

Riccardo La Ferla, Sindaco di Anghiari (AR)

Ore 19.00 Chiusura dei lavori

Ore 21.00 Cena sociale e consegna riconoscimenti ISDE Italia a Referenti e Sezioni

che si sono particolarmente distinti

Sabato 25 Ottobre, ore 9.00 - 18.00

Terza sessione "Che fare?"

Ore 9.00 Introduce e modera Maria Grazia Petronio

1 - Sistema integrato per la individuazione e la previsione della diffusione dei pesti-

cidi in aree agricole - Teresa Lo Feudo, CNR-ISAC/BOLARIS srls

2 - Presupposti e rationale per un'indagine epidemiologica sulle malattie PFAS as-

sociate nelle popolazioni venete contaminate con l'acqua potabile e la catena ali-

mentare - Vincenzo Cordiano, ISDE Vicenza

3 - Possibile relazione tra esposizione a pesticidi e prevalenza di cancro della tiroide

in aree iodio carenti - Agostino Paoletta, AME

4 - Aumentare i consumi di frutta e verdura: una strategia sostenibile per la preven-

zione primaria - Giovanna Masala, SC Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale ISPO

5 - Residui di pesticidi: valutazione del rischio per il consumatore - Angela Santilio,

Istituto Superiore di Sanità

6 - Fra "The zero marginal cost society", "Popular epidemiology", companies e conflitti

di interesse: il ruolo delle società medico-scientifiche - Ruggero Ridolfi, AIOM-ISDE

Forlì-Cesena

7 - Monitoraggio nazionale dei pesticidi nelle acque - Gianluca Maschio, ISPRA

8 - Nuovi sviluppi nella valutazione del rischio dei pesticidi - Alberto Mantovani,

Istituto Superiore di Sanità

9 - Il sistema agroalimentare locale come dimensione dell'autosostenibilità: il caso

della filiera ceralicola "GranPrato" - Fanfani David, Università di Firenze

Discussione

Ore 11.00 Introduce e modera Stefania Borgo

1 - La delibera del Comune di Vallarsa per un'agricoltura sostenibile - Geremia Gios,

Sindaco di Vallarsa - Geremia Gios, Sindaco di Vallarsa

2 - Implementare un modello di agricoltura evoluta - Jacopo Gabriele Orlando, Aboca

3 - Puntare sul connubio agricoltura-salute per una crescita qualitativa - Massimo

Mercati, Aboca

4 - Il ruolo di un'informazione eco-logica - Andrea Gandiglio, Associazione Green-

commerce e Greenews.info

5 - No agli OGM: lavoro sociale e tecnico giuridico - Franco Trinca, Coordinamento

Zero OGM

6 - Agricoltura biologica, un modello sostenibile per la biodiversità - Roberto Pinton,

Osservatorio Biologico, Salute e Ambiente di FederBio

7 - L'attività dell'Associazione PAN Italia - Fabio Taffetani, Pesticide Action Network

- PAN Italia

8 - Esperienza e motivazioni di un agricoltore biologico - Franco Fischetti, Associa-

zione Rurale Italiana

9 - Esperienze di recupero e valorizzazione di semi, piante e frutti del Molise - Miche-

le Tanno, Associazione Arca Sannita

10 - L'urgenza ambientale in Valtiberina - Andrea Pedrazza, Gruppo Amici della Terra

Valtiberina-Associazione La Voce dei Piccoli-Cittadinanza Attiva

Discussione

Conclude Antonella Litta

Ore 13.00-14.30 Pausa pranzo

Ore 14.30 Quarta sessione "Scienza ed advocacy: potere e indipendenza della ricer-

ca"

Introducono e moderano Giuseppe Masera e Fabrizio Bianchi

Interventi preordinati: Agostino Di Ciaula; Giovanni Beghini; Federico Balestreri;

Giuseppe Comella;

Ore 18.30 Chiusura dei lavori

■ Razionale

Il termine pesticida include fungicidi, insetticidi, repellenti per insetti, nematocidi, molluschicidi, alghicidi, erbicidi, defolianti, battericidi ecc. molti dei quali estremamente tossici non solo per i loro bersagli intenzionali, ma anche per l'uomo e per altre specie animali e vegetali. Non è certamente un caso che ben 9 su 12 tra i più pericolosi inquinanti organici persistenti elencati nella Convenzione di Stoccolma siano pesticidi, tanto in ragione della loro azione tossica e in particolare neurotossica diretta, quanto in relazione alla loro persistenza in ambiente e alla particolare propensione al bioaccumulo in vari tessuti e organi e nelle catene alimentari. È importante sottolineare come i pesticidi si siano andati via via rivelando assai più pericolosi di quanto fosse stato inizialmente previsto sia per gli equilibri eco-sistemici (assai temuta è e in questo senso la loro possibile azione distruttiva nei confronti degli insetti impollinatori), che per la bio-diversità in generale, che per la salute umana.

Per quanto concerne più specificamente la salute umana, mentre per decenni ci si era concentrati sugli effetti tossici nei soggetti direttamente e massicciamente esposti per motivi occupazionali, la preoccupazione di scienziati e medici di tutto il mondo si è progressivamente spostata sulla popolazione generale e soprattutto sugli organismi in via di sviluppo, notoriamente assai più sensibili all'azione tossica e soprattutto (epi) genotossica di queste sostanze.

Centinaia di studi hanno attestato la presenza di pesticidi in quantità potenzialmente tossiche nelle falde idriche superficiali e profonde, nelle catene alimentari e persino nel sangue di donne e bambini di tutto il mondo; identificato numerosi meccanismi patogenetici a carico di tutti i principali sistemi, organi e tessuti animali e umani; dimostrato la loro persistenza in vari tessuti e organi e la possibile sinergia d'azione. Tra le malattie più frequentemente associate a esposizione persistente a piccole dosi di pesticidi vanno ricordate le patologie neurodegenerative (Parkinson, SLA, Alzheimer) e del neurosviluppo (patologie dello spettro autistico, ADHD); della sfera genitale e riproduttiva; endocrino-metaboliche (obesità, diabete 2), e varie forme di cancro. Per queste ragioni abbiamo deciso di mettere il tema dei pesticidi al centro delle VIII Giornate Italiane Mediche dell'Ambiente (GIMA) per coinvolgere ricercatori, medici, biologi, società scientifiche, associazioni ambientaliste, associazioni di consumatori, stakeholders perché si confrontino e concordino possibilmente una comune strategia di intervento nella convinzione che una drastica riduzione nella produzione e nell'uso di tali sostanze potrebbe, nei prossimi anni, contribuire a ridurre il carico drammatico di malattie croniche e degenerative che, secondo la stessa OMS influiscono già pesantemente sul bilancio dei sistemi sociosanitari del Nord del pianeta. Infine il tema della sicurezza dei pesticidi riguarda anche la corretta applicazione del Principio di Precauzione in particolare considerazione del fatto che al loro uso ne consegue la contaminazione diffusa delle matrici

ambientali, della catena alimentare e quindi in generale di tutta la popolazione. Questo punto rimanda al ruolo fondamentale delle agenzie regolatrici, in primis dell'EFSA, il cui compito principale è quello di garantire la sicurezza alimentare nei paesi dell'Unione.

■ Obiettivi dell'evento

- Focalizzare l'attenzione sull'inquinamento ambientale da pesticidi, anche sulla base degli orientamenti e delle strategie adottate a livello internazionale ed europeo (UE).
- Favorire l'integrazione dei servizi e gli interventi per la tutela della salute sia nei settori della sanità che tra settori diversi: agricolo, sociale, ambientale, educativo.
- Favorire un confronto tra rappresentanti delle istituzioni, della comunità scientifica e della società civile sugli aspetti più rilevanti relativi alle problematiche "agricoltura e salute" con particolare riguardo ai danni alla salute da pesticidi, rilevando i bisogni di salute, esaminando le criticità, valorizzando le buone pratiche e implementando un laboratorio di idee e di proposte.
- Promuovere azioni intersettoriali attraverso l'implementazione di una rete permanente di soggetti interessati all'area tematica in oggetto, al fine di creare un'occasione di dibattito e di condivisione delle conoscenze su questo tema di crescente rilievo in sanità pubblica e di contribuire a promuovere la multidisciplinarietà e la promozione della salute in tutte le politiche.
- Individuare le azioni necessarie per il raggiungimento degli obiettivi e per il monitoraggio delle attività al fine di fare applicare la legislazione; sviluppare i programmi educativi.
- Individuare specifiche iniziative formative per operatori della salute e per operatori di altri settori di rilievo.
- Promuovere attività di consulenza e supporto tecnico per i decisori politici e i soggetti sociali rilevanti attraverso l'individuazione di raccomandazioni e linee guida.
- Promuovere la discussione sulla opportunità di abbassare i valori soglia di tollerabilità dei pesticidi stabiliti dalle leggi vigenti.
- Supportare con metodologie scientifiche ed operative le politiche e le strategie locali di promozione della salute, supportando i decisori politici ed i soggetti sociali di rilievo.
- Adottare un modello integrato intersettoriale, interistituzionale e interdisciplinare per poter efficacemente affrontare i problemi relativi alle conseguenze negative che l'uso dei pesticidi può avere sulla salute.
- Contribuire a sviluppare attività di ricerca, informazione, formazione, sperimentazione e valutazione delle politiche e degli interventi, secondo criteri di progettualità condivisa ed azioni di rete.

Introduzione

CELESTINO PANIZZA

Coordinatore gruppo di lavoro ISDE Italia sui pesticidi

Per corrispondenza: cele.panizza@gmail.com

Gli esseri umani probabilmente sono da secoli la più importante forza di cambiamento e di distruzione della cosiddetta "biosfera", la componente biologica del pianeta. La via principale attraverso cui tale forza si esprime è quella dell'inquinamento chimico. Il problema venne per la prima volta segnalato e argomentato in modo scientifico esattamente 52 anni fa dall'ecologa statunitense Rachel Carson, alla quale la presente pubblicazione è dedicata. *Silent Spring* (Primavera silenziosa) – questo il titolo del libro della Carson – può a buon diritto essere ricordato come uno dei saggi scientifici più influenti di tutto il ventesimo secolo per la ricaduta che ebbe sulla nascita e sullo sviluppo globale dell'ecologia scientifica e del pensiero ecologico *tout-court*.

I metodi standard dell'agricoltura industriale e intensiva si basano su un modello "fordista" di produzione che richiede consistenti input di energia fossile e impressionanti trattamenti a base di anti-parassitari. In merito a questi ultimi composti, detti anche pesticidi, ci sarebbero molti nodi da chiarire, perché normalmente su di essi circolano informazioni piuttosto vaghe e contraddittorie, talora maggiormente tese a mitigare le preoccupazioni dell'opinione pubblica sulla loro pericolosità che a fornire un quadro attendibile dei reali problemi che essi creano.

Naturalmente, la gamma dei guasti ambientali e di salute pubblica che può essere addebitata ai pesticidi non è completamente nota e molto resta ancora da scoprire. Il punto fondamentale sta nel fatto che quando si parla di attività umane che potrebbero avere effetti importanti sull'ambiente e sulla salute, "la mancanza di evidenza non può costituire in alcun modo evidenza di mancanza". La precisazione non è superflua. Com'è noto, infatti, su vari argomenti connessi con la salubrità dei processi e dei prodotti della filiera agro-alimentare, spesso incombe l'equivoco inconsapevole o il travisamento volontario del dato reale, anche per via dell'ormai diffusissimo e popolarissimo "conflitto di interessi": una condizione in cui si intrecciano interessi pubblici e privati che può essere invisibile o difficilmente dimostrabile, ma che spesso può coinvolgere varie figure tecniche e/o politiche implicate nei processi decisionali e autorizzativi con risultati che vanno quasi sempre a discapito dell'interesse collettivo e dei beni comuni.

Attualmente, agricoltura e agro-industria hanno un impatto molto importante sull'ambiente e sulla salute. An-

che in termini energetici, esse richiedono input di combustibili fossili e di additivi chimici talmente alti che il bilancio complessivo, in termini di quanto si recupera sottoforma di energia alimentare, è il più delle volte negativo. Una "politica del territorio" come principio-guida per tutelare suoli, falde, corpi idrici, biodiversità, qualità dei prodotti agricoli e salute umana appare ormai una scelta irrinunciabile.

In questo contesto, i pesticidi occupano una posizione molto particolare fra le numerose sostanze chimiche cui l'uomo è esposto, poiché essi vengono deliberatamente sparsi rilasciati nell'ambiente con l'intento di eliminare alcune forme di vita. Il pesticida ideale dovrebbe essere estremamente tossico per la specie che si desidera eliminare e innocuo per l'uomo e per gli altri organismi. Purtroppo pochissimi pesticidi sono così selettivi. Questo fatto fa sì che essi divengano un rischio per gli equilibri ecologici, per le matrici ambientali e dunque anche per la salute umana, soprattutto in quei paesi dove i controlli e le attività di sorveglianza non sono molto sviluppati.

Inoltre molti di questi composti sono bio-persistenti: 15 sono inclusi nella convenzione di Stoccolma¹ sui POPs (Persistent Organic Pollutants). Emblematico il caso del DDT, bandito nei paesi occidentali fin dagli anni '70 ma che si ritrova ancora nel latte materno di molte popolazioni umane o in molti ecosistemi acquatici come i nostri laghi subalpini, ove le concertazioni tendono ad aumentare per effetto dello scioglimento dei ghiacciai.

Nel mondo l'impiego di pesticidi erbicidi per uso agricolo è massiccio: nel 2007 ne sono stati usati 153,4 mila tonnellate (148,9 mila tonnellate nel 2006). In Italia si distribuisce il 33% della quantità totale di insetticidi utilizzati nell'intero territorio comunitario e sono 600 i prodotti presenti sul mercato. Il quantitativo medio di pesticidi distribuiti sul territorio nazionale è di 5,64 chilogrammi per ettaro e l'uso interessa circa il 70% della superficie agricola utilizzata, pari a circa 13.000.000 ettari. Scienze² colloca l'Italia fra i maggiori utilizzatori di pesticidi ed erbicidi per ettaro in Europa.

In questo quadro il dato preoccupante è che i prodotti tossici e molto tossici distribuiti in agricoltura sono aumentati del 57% e quelli nocivi del 6,2%.

Se questo è il quadro di riferimento, allora la difesa della salute, della diversità biologica e del paesaggio, e la

prospettiva della riqualificazione del territorio impongono un ripensamento radicale del rapporto tra l'uomo e il proprio ambiente. Gli agricoltori avranno un ruolo cruciale in questo processo, ma al tempo stesso le strategie che governano le politiche alimentari dovranno essere profondamente riformate, mettendo al centro nuove relazioni tra mercato alimentare, risorse naturali e sistemi produttivi.

L'esposizione ai pesticidi interessa non soltanto gli agricoltori che sono il gruppo di lavoratori esposti ma coinvolge la tutta la popolazione poiché tali composti si possono trovare in tutte le matrici ambientali. Di fatto essi contaminano la catena alimentare attraverso i prodotti dell'agricoltura, l'acqua oppure per esposizione residenziale di prossimità dei luoghi dove vengono impiegati³; e anche i suoli, naturalmente, possono presentare forte contaminazione da pesticidi.

L'EFSA (l'Agenzia per la Sicurezza Alimentare Europea) nel 2008 ha riscontrato⁴ che il 2,2% dei campioni hanno concentrazioni di alcuni dei 78 pesticidi ricercati superiore al massimo livello consentito (MRL), ma soprattutto essi sono rintracciabili nel 35,7% dei casi, sia pure al di sotto del livello consentito. A livello europeo, nel 28% di campioni analizzati viene rilevata la presenza di più di un pesticida e questa quota aumenta negli anni. Anche in 76 casi di prodotti alimentari per bambini sui 2.063 analizzati è stata riscontrata presenza di pesticidi e in 4 casi la concentrazione era superiore alla MRL.

Per quanto riguarda le acque, il monitoraggio nazionale dei pesticidi (dati 2007-2008) dell'ISPRA (Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale) ha raccolto 19.201 campioni in 19 regioni italiane e cercato 300 principi attivi⁵. Nelle acque superficiali sono stati rilevati residui di pesticidi in 518 punti di monitoraggio, che rappresentano il 47,9% del totale dei campioni analizzati, nel 31,7% dei casi con concentrazioni superiori ai limiti di legge previsti per le acque potabili.

Nelle acque sotterranee sono risultati contaminati 556 punti di monitoraggio, che rappresentano il 27,0% del totale dei campioni, nel 15,5% dei casi con concentrazioni superiori ai limiti di legge. Le sostanze rilevate complessivamente sono 118, con una presenza maggiore nelle acque superficiali dove ne sono state trovate 95, mentre in quelle sotterranee ne sono state rinvenute 70. Tutte le tipologie di sostanze sono presenti nelle acque, ma sono gli erbicidi e i relativi metaboliti le sostanze più largamente rinvenute (86,7% delle 6.503 misure positive totali sono infatti erbicidi). Questo fatto si spiega sia con le modalità di utilizzo degli erbicidi, che può avvenire direttamente al suolo, sia con il periodo dei trattamenti, in genere concomitante con le precipitazioni meteoriche più intense, con il conseguente ruscellamento e l'infiltrazione che determinano il rapido trasporto ai corpi idrici.

I dati del biennio confermano uno stato di contaminazione già rilevato negli anni precedenti.

Il rapporto sottolinea anche che il numero massimo

di sostanze rinvenute in un singolo campione è 14, sia nelle acque superficiali sia in quelle sotterranee, il che ribadisce l'importanza di considerare i possibili effetti cumulativi delle miscele ribadita sia nei consessi scientifici sia in quelli regolatori. Si segnala ancora, inoltre, la presenza diffusa in tutta l'area padano-veneta di atrazina, sostanza fuori commercio da circa due decenni!

È evidente da qui l'impatto sanitario che l'agricoltura ha sull'ambiente e quindi sulla salute.

La letteratura scientifica fornisce numerose evidenze che i pesticidi provocano svariati e gravi effetti negativi sulla salute umana, innanzitutto nei lavoratori agricoli^{6,7,8}. Questo aspetto è molto importante nell'indagine sui rischi generati dai pesticidi, in quanto la conoscenza degli effetti delle esposizioni a contaminanti chimici in ambito occupazionale può anticipare il quadro degli effetti sulla popolazione generale, anche se le dosi alle quali i lavoratori sono esposti sono di gran lunga superiori a quelle della popolazione generale. Resta il fatto che gli studi epidemiologici sui lavoratori presentano il grande vantaggio metodologico che è più semplice individuare il gruppo esposto da confrontare con gruppi di controllo.

Nel caso dei pesticidi, comunque, le indagini sono di particolare complessità in quanto dovrebbero tener conto di questi aspetti:

- il grande numero di molecole in gioco,
- l'enorme numero di formulati (si stimano 80.000 formulati in commercio in tutto il mondo) che almeno in alcuni casi aumentano la potenza tossicologica delle molecole,
- gli effetti a lungo termine a basse dosi⁹,
- gli effetti nelle fasi precoci della vita che negli studi occupazionali sono raramente considerati,
- gli effetti delle esposizioni parentali in epoca pre concepimento^{10,11,12}.

Emergono crescenti evidenze che la popolazione generale non professionalmente esposta, soprattutto le donne in gravidanza e i bambini rappresentano i target più sensibili: l'esposizione in epoca gestazionale a pesticidi è associata all'insorgenza di disturbi psichiatrici e autismo¹³ e altre patologie degenerative. In uno studio condotto su 415 bambini autistici i figli di madri che durante la gestazione, nella finestra dello sviluppo cerebrale, avevano abitato entro 500 metri da campi trattati con pesticidi organoclorurati, avevano un rischio molto elevato di sviluppare disturbi di tipo autistico.

Recentemente¹⁴ è stata richiamata l'attenzione sull'insufficiente efficacia del monitoraggio dei pesticidi che hanno un impatto sul sistema endocrino: 14 pesticidi testati che erano sospettati di avere capacità di interferire con i recettori degli ormoni maschili si sono confermati tali, ma altri 9 non testati precedentemente hanno dimostrato avere tale capacità. I pesticidi sono chiamati in causa come uno dei fattori di riduzione della fertilità maschile che oggi rappresenta un serio problema sanitario poiché in forte declino.

Il dibattito pubblico e la consapevolezza e l'azione delle istituzioni sembrano ancora lontani dall'affrontare il rischio per la salute umana generato dai pesticidi, soprattutto nella prospettiva di mettere in campo concrete azioni di prevenzione.

Il tema della sicurezza dei pesticidi riguarda la corretta applicazione del Principio di Precauzione anche in considerazione del fatto che al loro uso implica la contaminazione diffusa delle matrici ambientali, della catena alimentare e quindi della popolazione umana in generale. Questo punto rimanda al ruolo delle agenzie regolatrici, in primis l'EFSA – spesso accusata di non adempiere pienamente al proprio ufficio - a perseguire il mandato istituzionale che le è stato conferito dai cittadini europei attenendosi unicamente a valutazioni scientifiche indipendenti¹⁵. L'Agenzia infatti opera per garantire la sicurezza alimentare nei paesi dell'Unione e non per tutelare gli interessi dell'industria e dei gruppi di pressione.

Bibliografia

1. Stockholm convention on persistent organic pollutants. 2001 - http://chm.pops.int/Portals/0/Repository/convention_text/UNEP-POPS-COP-CONVTEXT-FULL.English.PDF
2. Science vol 341 – 16 August 2013 – www.sciencemag.org. Accesso 16.10.2013
3. Ward M.H, Proximity to Crops and Residential Exposure to Agricultural Herbicides in Iowa – *Env.Health Persp.* 114, 6; 2006.
4. SCIENTIFIC REPORT OF EFSA 2008 Annual Report on Pesticide Residues according to Article 32 of Regulation (EC) No 396/2005 European Food Safety Authority.
5. ISPRA, rapporto 114/2010
6. Bassil KL, et al., Cancer health effects of pesticides: systematic review. *Can Fam Physician.* 53, 10; 2007.
7. Blair A. et al., Epidemiologic Studies in Agricultural Populations: Observations and Future Directions, *J. Of Agromed.* 14, 2009.
8. Weichenthal S. et al., A Review of Pesticide Exposure and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study Cohort; *EHP* 118,8; 2010.
9. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr et al. (2012) Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 33:378-455.
10. Balbus JM, Barouki R, Birnbaum LS, et al, 2013, Early-life prevention of non-communicable diseases, *Lancet*, 381, pp. 3–4.
11. Sharpe CR et al., Parental exposures to pesticides and risk of Wilms' tumor in Brazil. *Am J Epidemiol*; 141:2, 1995.
12. Vinson F. et al., Exposure to pesticide and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup.Env.Med*; 1:68, 2011.
13. Shelton J.F., et al., Tipping the Balance of Autism Risk: Potential Mechanisms Linking Pesticides and Autism; *Env.Health Persp.*; 120:7, 2012.
14. Orton F. Widely Used Pesticides with Previously Unknown Endocrine Activity Revealed as in Vitro Antiandrogens ; *Env Health Persp.*; 117:6 2011.
15. Robinson C, et al. - Conflicts of interest at the European Food Safety Authority erode public confidence - *J Epidemiol Community Health* Month 2013.

Uso ed evoluzione dei pesticidi in Europa ed in Italia

LUIGI CAMPANELLA

Docente di Chimica dell'ambiente, Dip.to Chimica, Sapienza Università di Roma

Per corrispondenza: Luigi.Campanella@uniroma1.it

La Commissione della Comunità Europea tra il 2005 ed il 2006 ha adottato 7 strategie tematiche che affrontano questioni ambientali e che vogliono essere gli strumenti principali di un programma di azione. Fra queste strategie (qualità dell'aria, ambiente marino, uso sostenibile delle risorse, prevenzione e riciclaggio dei rifiuti, qualità del suolo, ambiente urbano) si colloca anche l'uso sostenibile dei pesticidi. L'UE oltre ad impegnarsi per tutelare i consumatori e gli animali dai residui dei pesticidi negli alimenti e nei mangimi cerca di ridurre l'impatto globale dei pesticidi su salute ed ambiente.

La strategia si prefigge di incoraggiare le coltivazioni naturali o a basso uso di pesticidi e di avanzare – come è poi stato fatto – proposte giuridiche riguardanti la commercializzazione e l'uso sostenibile dei pesticidi, migliorando qualità ed efficacia delle attrezzature di applicazione, garantendo un'adeguata formazione degli addetti e degli utenti, sviluppando sistemi di lotta integrata contro i parassiti. Sostituendo i pesticidi più tossici con alternative più sicure, istituendo infine un sistema trasparente di comunicazione e monitoraggio dei progressi ottenuti nel conseguimento degli obiettivi.

tivi della strategia.

Il termine pesticidi spesso usato come sinonimo di prodotti fitosanitari indica i prodotti principalmente usati in agricoltura per proteggere le colture ed impedire che vengano distrutte da malattie ed infestazioni che si è calcolato siano responsabili di perdite fino al 30% nei Paesi sviluppati e fino ed oltre il 40% nel caso dei Paesi del Terzo Mondo. C'è poi un altro aspetto da considerare relativo alla conservazione degli alimenti necessaria per poterli consumare in tempi e luoghi diversi da quelli di produzione. È questa un'esigenza che, se non ha interessato i primi esseri umani che consumavano immediatamente il cibo faticosamente conquistato, ha certamente interessato e drammaticamente le generazioni successive. Uno dei principali metodi di conservazione per garantire tutte le caratteristiche qualitative dell'alimento (chimiche, fisiche, biologiche, organolettiche) accanto alla refrigerazione, al congelamento, al surgelamento, alla pastorizzazione, alla sterilizzazione, all'affumicamento, all'essiccamento, alla liofilizzazione, è certamente la conservazione in campo che si esercita per l'appunto con l'uso dei pesticidi.

■ Destino dei Pesticidi

Le principali proprietà per valutare il destino di una sostanza nell'ambiente sono il coefficiente di assorbimento del terreno e la relativa costante riferita all'unità di % di carbonio organico, le costanti di distribuzione acqua/aria ed ottanolo/acqua, il fattore di bioconcentrazione, la stabilità termodinamica e condizionale. Sulla base di tale valutazione i composti testati vengono classificati come non persistenti (fino a 12 settimane), moderatamente persistenti (fino a 18 mesi), persistenti (2-6 anni ed oltre).

Per quanto riguarda in particolare il comparto acque nel 2003 nasce nell'ambito della regolamentazione nazionale sull'immissione in commercio dei prodotti fitosanitari (decreto legislativo 194/95, in attuazione della Direttiva 91/414/CEE, ad oggi abrogata dal Regolamento CE n. 1107/2009) il monitoraggio dei pesticidi a livello nazionale. Negli anni di monitoraggio finora svolti si è registrato un progressivo incremento della copertura territoriale e della significatività delle indagini. Permangono ancora sensibili differenze fra le regioni per copertura delle aree monitorate e frequenza di campionamento, il che non rende completamente rappresentativo il quadro nazionale che ne deriva. Comunque a detenere il primato di zona più contaminata è la pianura padano-veneta, soprattutto a causa delle caratteristiche idrologiche dell'area e del suo intenso utilizzo agricolo.

■ Evoluzione quantitativa

Le tipologie di prodotti fitosanitari presenti nelle acque superficiali e sotterranee sono 166 contro le 118 del 2008. I residui di pesticidi sono stati ritrovati secondo

gli ultimi dati in oltre il 56% dei campioni superficiali ed il 28% dei campioni sotterranei. I residui sono contenuti non solo nei prodotti fitosanitari usati in agricoltura (di cui si contano circa 350 sostanze diverse per un quantitativo superiore alle 140 mila tonnellate), ma anche nei biocidi, ossia pesticidi per uso non agricolo. In un solo campione sono state individuate fino a 34 specie diverse, da cui la possibilità di rischio integrato da esposizione addittiva che potrebbe comportare pericoli ed effetti nocivi anche a concentrazioni di sicurezza della singola sostanza pesticida. Purtroppo i metodi integrali di valutazione sono in fase di ufficializzazione, al contrario dei differenziali oggi affidati alla cromatografia in fase alla spettrometria di massa. La sensoristica sta facendo importanti passi verso la possibilità di un monitoraggio on line ed automatizzato dei pesticidi, soprattutto nel caso degli organofosforici, tenuto conto delle loro capacità di inibizione degli enzimi colinesterasici.

■ Evoluzione qualitativa

Nel 1990 Bruce Ames, inventore di un metodo di valutazione della tossicità delle sostanze, scriveva: "La metà di tutte le sostanze chimiche, siano naturali o sintetiche sono positive ai test di cancerogenicità condotte con alte dosi sui ratti. L'esposizione dell'uomo ai cancerogeni (per i roditori) naturali è così diffusa da rendere senza importanza l'esposizione ai cancerogeni di sintesi" ed aggiungeva che il 99% dei pesticidi sono naturali e che le piante sotto stress producono un gran numero di sostanze pesticide ed in quantità così elevata da potere provocare tossicità acuta nell'uomo. Il risultato di questa situazione si ha in un altro dato disponibile: la media degli Americani ingerisce da 5 mila a 10 mila differenti pesticidi naturali con una quantità totale giornaliera circa 1000 volte superiore a quella dei pesticidi di sintesi. Per ricordare alcuni dei composti naturali più pericolosi basta riferirsi alle aflatoxine presenti nei prodotti naturalmente ammuffiti da certe specie di muffe e considerate fra i più potenti cancerogeni. Ed ancora la dieta normale contiene composti chimici naturali provvisti di un'attività estrogenica milioni di volte superiore a quella delle sostanze estrogeniche di sintesi. Alcuni altri dati a conferma di quanto detto: i PCB, il DDT, il Dieldrin hanno dosi letali comprese fra 3,7 e 96 g/persona, la saccarina-primo dolcificante di sintesi- 140 g/persona, contro gli 0,2 mg di alcuni veleni di serpente e della aflatoxina e addirittura 0,057 microgrammi/persona da batterio responsabile del tetano. Per curiosità è stata valutata anche la cancerogenicità dell'acqua: la dose cancerogena è risultata pari a 162 Kg/Kg peso corporeo.

Il primo passaggio dai pesticidi naturali a quelli di sintesi risale alla seconda metà del '900 ed ha permesso il raggiungimento di ingenti rese produttive, tali da sostenere il trend progressivamente crescente della popolazione mondiale. Purtroppo è mancata quella visione

ecosistemica che doveva prevenire, nell'uso di preziosi coadiuvanti, il loro abuso. Si tratta di sostanze xenobiotiche (estrane ai processi biologici) introdotte nei comparti ambientali in modo sistematico e massivo, spesso ignorandone gli effetti a carico di organismi non ritenuti potenziali bersagli dei fitofarmaci e la diffusione in aree lontane dai siti di immissione. L'utilizzo di una molecola di sintesi, quindi che non è il prodotto di un'evoluzione biologica, il che ne garantirebbe la ecocompatibilità con gli equilibri biosferici, meriterebbe una valutazione eccezionalmente prudente della tossicità, stabilità, accumulabilità, capacità di migrazione da un comparto ambientale all'altro e dai potenziali siti di concentrazione nei comparti stessi, che possono costituire delle aree a rischio proprio per un elevato accumulo dello xenobiotico.

I fitofarmaci possono essere assorbiti per inalazione, per contatto cutaneo o attraverso l'apparato digerente. Sulla base della tossicità acuta vengono catalogati in quattro classi tossicologiche, dalla prima che comprende le sostanze il cui uso può causare un'intossicazione mortale alle altre scendendo fino all'intossicazione lieve ed a rischi trascurabili. Gli effetti possono essere di tossicità acuta o cronica. Gli studi per la prima si riferiscono all'ingestione, all'assorbimento cutaneo, all'inalazione, alla neuropatia, all'inibizione enzimatica; per la seconda agli studi di cancerogenesi, di mutagenesi, di fertilità, di teratogenesi. Gli indici di un composto che lo associano ad un livello di rischio per un soggetto esposto sono il NOEL/DSET (dose sprovvista di effetti tossici), il DGA/ASI (dose giornaliera accettabile), il Limite teorico tossicologico ammissibile ed il Residuo massimo legale.

La Convenzione di Stoccolma adottata a maggio 2001 vieta la produzione, l'uso ed il rilascio delle sostanze chimiche pericolose conosciute come POP (persistent organic pollutants) ed individua una prima lista di POP comprendente 12 sostanze o classi di sostanze tossiche fra le quali alcuni insetticidi di sintesi (dieldrin, DDT, toxofene, clordano) prevedendone la graduale eliminazione.

Questi ricadono in una delle classi chimiche dei pesticidi di sintesi quella degli alogenoderivati organici. Ma la sintesi di pesticidi si è sviluppata anche in altre direzioni: derivati azotoorganici, derivati organofosforici, carbammati. Estremamente rappresentativo di un altro tipo di processo basato sulla combinazione di composti naturali con composti di sintesi è quanto è avvenuto ai composti naturali denominati piretrine, esteri estratti da alcune piante e potenzialmente attivi come insetticidi. Questi composti naturali, però, sono estremamente fotolabili e termolabili. A partire dalla molecola originaria, l'industria chimica ha prodotto una evoluzione di questi insetticidi: aggiungendo prima alogeni (Cl, Br) (Barthin), poi sostituendo l'anello furinico della parte alcolica con un secondo benzene (Permethrin); in questo modo si è ottenuta una molecola a bassa tossicità per gli animali superiori e una persistenza di 30-40 giorni (uso domestico e zootecnico). Successivamente è stato introdotto

nella molecola un gruppo cianidrico (CN) (Cypermethrin) e poi la sostituzione di due atomi di Cloro con due di Bromo (Decamethrin) ottenendo una capacità insetticida 40 volte maggiore del Parathion. Infine la parte acida è stata sostituita in blocco con isopropil-clorofenil-acetato e composti affini contenenti Fluoro (es. Fluvalinate). In altra direzione l'industria ha sostituito la parte alcolica con un anello benzenico, ottenendo il Dimethrin (2, 4, dimetil-benzil-crisantemato), a bassissima tossicità ed utilizzato come disinfestante di acque potabili ai tropici. In seguito, mediante la sostituzione del benzene con un gruppo N-ftalmidico, si è ottenuto il Tetramethrin (neopinamina) e, sostituendo con composti furilici a catena laterale a triplo legame, si sono ottenuti il Furamethrin ed il suo isomero più attivo, il Proparathrin. Questi ultimi tre insetticidi sono aerosolizzati contro mosche e zanzare. Al gruppo furilico è stato poi agganciato un anello benzenico (Resmethrin) il quale conferisce all'insetticida una maggiore resistenza alla degradazione ossidativa (pur non diminuendone la fotolabilità). Infine manipolando la catena laterale dell'acido crisantemico si è ottenuto il Kadethrin, un insetticida ad effetto fulminante 60 volte più potente delle piretrine naturali. I piretroidi, forse oggi i più diffusi fra gli insetticidi, nascono da tutte queste operazioni di modifica sintetica di molecole naturali.

■ Ai giorni nostri

Delle 1000 sostanze diffuse sul mercato europeo prima del 1993 soltanto 250 (circa il 25%) hanno superato i nuovi accertamenti a livello europeo. Nel 2008 l'EFSA (l'Autorità Europea per la sicurezza alimentare) ha raggiunto un importante traguardo del proprio lavoro di revisione della sicurezza delle sostanze attive attualmente impiegate nei pesticidi, come previsto nell'ambito della direttiva 91/414/CEE del Consiglio. Tale lavoro ha consentito di portare a termine il processo di revisione di tutte le sostanze commercializzate prima del 1993 e di stabilire un elenco di sostanze attive che possono essere incluse nei prodotti fitosanitari in tutta l'Unione Europea. A settembre 2008 l'EFSA ha istituito un nuovo Comitato direttivo sui pesticidi formato da rappresentanti dell'EFSA, della Commissione Europea e degli Stati membri per arrivare ad una omogenizzazione dei livelli massimi di residuo di pesticidi ammessi. Prima dell'introduzione della nuova direttiva il livello di protezione variava a seconda del Paese considerato.

L'EFSA ha anche affrontato il problema del rischio cumulativo a cui si accennava più sopra tanto che è stato espresso un parere su tutti i tipi di tossicità combinata dei pesticidi, compresa l'interazione fra sostanze chimiche diverse, in cui si concludeva che soltanto gli effetti cumulativi derivanti dall'esposizione concomitante a sostanze che hanno comuni modalità di azione davano adito a timori e richiedevano pertanto ulteriori approfondimenti.

I pesticidi: neuro-tossici, interferenti endocrini e pseudomorfogeni

ERNESTO BURGIO

Coordinatore Comitato Scientifico ISDE Italia

Per corrispondenza: erburg@gmail.com

Non sarebbe possibile, in questa sede trattare dei numerosi e complessi effetti dei pesticidi sulla salute umana. Se gli effetti neurotossici di queste sostanze, connessi direttamente al loro meccanismo tossico fondamentale (per così dire intenzionale) sono noti da decenni e sono stati studiati in modo approfondito, da alcuni anni stanno emergendo effetti nuovi e per certi versi ancora più allarmanti in quanto potenzialmente in grado di interferire sugli equilibri dell'intera biosfera¹. Intendiamo riferirci agli effetti generalmente definiti di "interferenza endocrina", essendo stati inizialmente studiati in questo ambito: effetti biochimici complessi prodotti sugli organismi più disparati da molecole sintetiche introdotte in ambiente dall'uomo e dotate di capacità mimetiche o di interferenza diretta e indiretta nei confronti delle più importanti molecole-segnaletto (ormoni, neurotrasmettitori, citochine ecc.) e/o dei loro recettori.

Questa drammatica storia ebbe inizio 50 anni fa, nel 1962, quando una biologa americana, Rachel Carson, scrisse uno dei libri più profetici (e più denigrati) del nostro tempo: *Silent Spring* (Primavera Silenziosa), nel (vano) tentativo di avvertire l'umanità di una nuova, immensa minaccia che la sovrastava: l'inquinamento ambientale, che cominciava proprio allora a dare i suoi primi frutti di morte. Il libro era dedicato ad Albert Schweitzer, che aveva scritto "L'uomo ha perduto la capacità di prevenire e prevedere. Andrà a finire che distruggerà la Terra". Il titolo, fortemente evocativo, alludeva al silenzio che caratterizzava, già allora, i territori trattati con insetticidi e pesticidi, che avevano decimato gli uccelli canori.

"Più cose imparo sull'uso dei pesticidi, più sono preoccupata" scrisse la Carson, per spiegare le ragioni profonde della sua ricerca e di quella che ben presto fu definita (spesso sarcasticamente) la sua "crociata". "Quello che ho scoperto era che tutto ciò che era importante per me come naturalista veniva maltrattato, e che non c'era nient'altro di più importante che io potessi fare". E ancora: "Stiamo esponendo intere popolazioni a sostanze chimiche che sono state dichiarate estremamente velenose e in molti casi con effetti cumulativi. Queste esposizioni cominciano alla nascita, se non addirittura prima, e - a meno che le cose non cambino - continuerà per tutta la vita delle persone."

Inevitabilmente la Carson fu violentemente attaccata e

delegittimata. Il Time riferiva nel 1999: "La Carson venne assalita violentemente da minacce di cause e derisione, inclusa l'insinuazione che questa scienziata così meticolosa fosse una "donna isterica" non qualificata a scrivere un libro di tale portata. Un imponente contratto venne organizzato e guidato da Monsanto, Velsicol, American Cyanamid e da tutta l'industria chimica, puntualmente supportata dal Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti come pure dai media." Scienziati dell'American Cyanamid come Robert White-Stevens (che scrisse: "Se l'uomo dovesse seguire gli insegnamenti di Miss Carson, si tornerebbe al Medioevo e gli insetti e le malattie erediterebbero ancora una volta la terra"), compagnie chimiche e altri critici attaccarono i dati e le interpretazioni presenti nel libro. Altri andarono ancora più a fondo attaccando le credenziali scientifiche della Carson perché "la sua specializzazione era la biologia marina e la zoologia, non la biochimica". Alcuni la definirono una semplice birdwatcher con troppo tempo libero e scarsa conoscenza scientifica, definendola non professionale. E una parte dei suoi oppositori la accusò di essere comunista (sic), che negli anni del maccartismo era un'accusa infamante ed estremamente pericolosa.

Il libro divenne comunque una sorta di "manifesto" del nascente movimento ambientalista. Pochi anni prima, nel 1956 in Giappone una fabbrica aveva rilasciato mercurio nella baia di Minamata e decine di bambini erano nati con gravi malformazioni a carico del Sistema Nervoso Centrale. Nel 1958 un medico americano aveva parlato per la prima volta di un "ciclo artificiale degli estrogeni" che aveva affiancato i cicli geochimici naturali che da miliardi di anni mantengono il flusso della vita. Nel 1968 il Giappone fu teatro di un secondo "avvelenamento di massa": una notevole quantità di "olio di riso" venne contaminata da quelli che ormai erano definiti come interferenti endocrini [policlorobifenili (PCBs) e policlorodibenzofurani (PCDFs)]. Circa duemila persone manifestarono una reazione tossica subacuta (Yusho disease), caratterizzata da lesioni oculari e cutanee, irregolarità mestruali e alterazioni immunitarie. Dagli studi che proseguirono per decenni, anche in seguito a situazioni consimili verificatesi a Taiwan (Yu-Cheng disease) e negli USA in seguito al consumo di pesce inquinato con PCBs proveniente dai grandi laghi, si poté capire che i problemi più seri concernevano i bambini esposti

nelle primissime fasi della vita e sarebbero emersi dopo molto tempo². Come chiaramente previsto e predetto da Rachel Carson.

Dal luglio del 1976 e per decenni fu il disastro di Seveso a fornire informazioni importanti circa le potenzialità tossiche a breve, medio e lungo termine di diossine e interferenti endocrini.

Oggi, a mezzo secolo dall'uscita di Silent Spring, sarebbe difficile negare che l'allarme lanciato da Rachel Carson fosse fondato e sia stato lungamente sottovalutato. E che la presenza nelle catene alimentari e in tutta la biosfera di migliaia di molecole dotate di attività endocrino-mimetica o comunque in grado di interferire a vario livello sul metabolismo umano - molecole di sintesi (ftalati, bisfenolo A) o prodotte da processi industriali o dalla pratica incongrua di bruciare rifiuti (diossine) - è responsabile di innumerevoli problemi di salute che colpiscono la nostra ed altre specie.

È infatti sempre più probabile che non solo una cospicua percentuale delle malformazioni genitali, dei disturbi della sfera riproduttiva e dei problemi della sfera endocrina, in continuo aumento nel mondo, ma persino le grandi "epidemie" di malattie del neuro sviluppo e di obesità e diabete II che colpiscono milioni di bambini e adolescenti e rischiano di mettere in crisi i sistemi socio-sanitari di tutto il mondo possano essere la conseguenza di una sorta di "de-programmazione epigenetica" dei sistemi segnaletici neuro-immuno-endocrini almeno in parte dovuta alla diffusione in biosfera e catene alimentari di tali sostanze. La rivoluzione "petrolchimica" che ha trasformato la nostra vita nel secondo dopoguerra sembra stia presentando il conto³.

Nei primi anni 90, Theo Colborn, Friedrich Vom Saal e Ana Soto tradussero i suaccennati allarmi in una teoria articolata, secondo cui, appunto, all'origine dei sempre più drammatici segni di alterazione dei sistemi ormonali e degli apparati riproduttivi degli organismi superiori, c'era la dispersione in ambiente di molecole in grado di interferire a vario livello: tanto sulla bio-sintesi degli ormoni, che sui meccanismi di feed-back, che sui meccanismi recettoriali. Particolarmente importante fu la scoperta che l'azione di queste sostanze è massima nelle primissime fasi dell'ontogenesi embrio-fetale, proprio in ragione della loro capacità di interferire sulla programmazione delle pathways di segnalazione neuro-endocrina.

Nel 1997 l'Environmental Protection Agency (EPA) accettò ufficialmente per tali sostanze la definizione (che oggi dovremmo riconoscere come estremamente riduttiva) di interferenti o distruttori endocrini (EDCs-Endocrine Disruptor Chemicals): agenti chimici in grado di interferire con la produzione, il rilascio, il trasporto, il metabolismo, i legami, l'azione, l'eliminazione degli ormoni naturali responsabili del mantenimento dell'omeostasi, delle funzioni riproduttive, dello sviluppo e del comportamento. Ben presto si capì che, come gli ormoni sono in grado di agire in concentrazioni minimali (in ragione della specificità del loro meccanismo di attivazione re-

cettoriale), così queste sostanze, presenti in tutti gli ambienti dell'ecosfera, possono, in quantità minime, produrre effetti gravissimi mimando o bloccando l'azione di ormoni, neurotrasmettitori e molecole segnale che regolano il nostro metabolismo e il funzionamento dei sistemi nervoso, endocrino, immunitario. Sostanze come il bisfenolo A, lungamente utilizzato come plastificante persino nei biberon e in altri contenitori per alimenti; pesticidi utilizzati in agricoltura e presenti in tutte le catene alimentari; metalli pesanti prodotti e liberati nei processi di combustione si accumulano per decenni nei tessuti materni possono interferire sullo sviluppo e il funzionamento di organi e apparati: e il dato più preoccupante, per quanto concerne tali sostanze, è appunto che esse esplicano la loro massima attività nelle primissime fasi dell'ontogenesi embrio-fetale. L'intero sviluppo embrio-fetale è infatti regolato da molecole segnale, i cosiddetti morfogeni, che modulano la realizzazione del programma genetico ed epigenetico. Mimando o interagendo in vario modo con l'azione di tali molecole-segnaletici, i distruttori endocrini possono interferire su tutte le tappe della differenziazione cellulare e della programmazione epigenetica di organi e tessuti.

Se possibile ancora più allarmante è la possibilità, ormai ampiamente documentata, che tali molecole danneggino o comunque modifichino il genoma delle cellule germinali, interferendo con i processi ereditari. È stato, ad esempio, dimostrato che alcuni pesticidi (o loro misture) possono marcare il DNA gametico e che queste epimutazioni possono indurre alterazioni fenotipiche patologiche nelle susseguenti generazioni⁴.

E tutto questo a dosi veramente infinitesime. Nel campo degli interferenti endocrini infatti:

■ La dose non fa il veleno

Nel giro di pochi anni fu evidente che gli studi tossicologici non potevano più basarsi sulla classica regola della "dose che fa il veleno", visto che per quanto concerne gli interferenti endocrini quantità infinitesime possono causare danni enormi e che spesso non vi è correlazione tra dose ed effetti.

Un caso emblematico è, in tal senso, quello del dietilftalato (DEHP) un plastificante che a bassi dosaggi (10mg/kg) accelera lo sviluppo puberale di alcuni animali, mentre a dosi alte (750mg/kg) lo rallenta⁵. Casi altrettanto "paradossali", con effetti opposti nei due sessi (sviluppo puberale precoce nelle femmine e ritardo puberale nei maschi) sono stati segnalati in ratti esposti a genisteina (il principale isoflavone contenuto nella soia) e a pesticidi come il metossicloro⁶. Ed è interessante notare come il metossicloro (MXC) - un pesticida (insetticida) di comune impiego su colture ad uso alimentare, messo in campo come "sostituto non tossico" del DDT - si sia rivelato un potente perturbatore endocrino che interferisce sullo sviluppo del tratto riproduttivo, dis-regolando il gene Hoxa10 (un gene master dello sviluppo embrio-fetale)⁷ e interferendo con l'impianto dell'embrione. Gli effetti tossici ed epigenotossici sono

ormai noti anche in ambito eco-sistemico: ne è stata ad esempio dimostrata la possibile interferenza con i sistemi metabolici e riproduttivi dei pesci.

■ Più che la dose è importante il timing: le finestre di esposizione

Altrettanto importante è sottolineare che gli effetti di tutte queste sostanze variano enormemente in relazione al grado di maturazione degli organismi interessati: l'esposizione a quantità minime di interferenti endocrini nelle primissime fasi della vita (finestre di esposizione)⁸ può infatti avere effetti drammatici, destinati a evidenziarsi dopo anni o decenni, visto che, come detto, tali sostanze possono letteralmente "s-programmare" organi e tessuti, agendo sul DNA o meglio sul suo software, l'epigenoma.

■ Esposizione multipla e sinergismo

Numerosi studi biochimici e tossicologici dimostrano come i perturbatori endocrini, pur differendo enormemente sul piano molecolare, utilizzino gli stessi meccanismi d'azione: pesticidi, diossine e furani, policlorobifenili, ftalati, farmaci estrogenici e metalli pesanti interferiscono infatti sugli stessi recettori e pathways intracellulari.

Questo favorisce enormemente gli effetti tossici sinergici: sono stati documentati, ad esempio, durante lo sviluppo embrio-fetale, effetti combinati sia tra composti dello stesso gruppo chimico (ad esempio gli ftalati), che tra molecole totalmente diverse tra loro (come plastificanti e pesticidi). Tra gli effetti combinati più noti possiamo ricordare le alterazioni nella produzione di testosterone dovute a quantità minime di ftalati diversi e le alterazioni della sfera genitale femminile secondarie alla esposizione a miscele di interferenti endocrini dotate di effetto estrogenico (bisfenolo A, genisteina, estradiolo, dietilstilbestrolo) somministrate in dosi insignificanti. È evidente che tali possibili effetti combinati e sinergici rendono estremamente difficile la valutazione degli effetti tossici complessivi⁹.

È anche importante notare come, mentre i primi studi si erano concentrati sull'identificazione di prodotti chimici in grado di interferire direttamente sui recettori degli steroidi e degli ormoni tiroidei e di danneggiare la sfera sessuale/riproduttiva, gli studi più recenti abbiano messo in rilievo come gli interferenti endocrini possano disturbare le principali pathways segnaletiche intercellulari e intracellulari e i circuiti di regolazione omeostatica e metabolica¹⁰; come alcune di queste molecole possano agire sulle cellule embrio-fetali in via di differenziazione, alterando la programmazione dei tessuti centrali (ipotalamo/asse ipotalamo-ipofisario-surrenalico) e periferici (tessuto adiposo, tessuto muscolare) e causando, in particolare nelle zone caratterizzate da inquinamento persistente da tali sostanze, un incremento significativo di patologie complesse e in particolare di obesità e diabete 2¹¹; come la "diffusione globale" in ambiente e

catene alimentari di "interferenti obesogeni"¹² potrebbe rappresentare (come abbiamo visto nel capitolo precedente) la causa più importante delle grandi epidemie di obesità/diabesità che allarmano le maggiori agenzie internazionali¹³.

In particolare l'incremento pandemico di obesità e diabesità appare il prodotto di un'alterata regolazione del metabolismo glucidico e lipidico e il meccanismo di base sembra essere quello di un'alterata programmazione in utero degli organi e tessuti, centrali e periferici, implicati. Negli ultimi anni la ricerca si è concentrata sui circuiti di regolazione centrale (centri ipotalamici di appetito e sazietà), mettendo in rilievo le alterazioni delle modalità di trasmissione, integrazione, elaborazione dei segnali periferici (leptina, insulina, grelina) e/o a carico dei principali neuropeptidi ipotalamici (NPY e melancortina) e neurotrasmettitori (serotonina e monoamine: noradrenalina, dopamina). Ma anche l'alterata programmazione dei tessuti periferici (fegato, tessuto adiposo e muscolare) svolge un ruolo chiave.

Per quanto concerne la sfera genitale e riproduttiva è noto come la concentrazione spermatica nel 1990 risultasse già dimezzata rispetto a cinquant'anni prima e come il numero di bambini con malformazioni genitali (criptorchidismo, ipospadia etc.) sia in grande aumento in tutto il mondo e anche in Italia, in specie nelle aree più inquinate¹⁴. È proprio il contemporaneo verificarsi di trend crescenti in svariate patologie dell'apparato riproduttivo maschile (ipospadie, criptorchidismo e cancro testicolare) e femminile (pubertà precoce, irregolarità mestruali, sindrome dell'ovaio policistico...) a suggerire che all'origine di tutto questo ci sia un'aumentata esposizione a interferenti endocrini.

Particolarmente interessante appare l'aumentato rischio di patologie neurodegenerative dell'adulto, quali il Parkinson, in seguito al consumo di acqua contaminata da pesticidi, compreso il clorpirifos ed i danni alla tiroide per esposizione a mancozeb. L'esposizione a questo ultimo agente - unico fra le molecole indagate - risulta essere correlata sia ad iper che ad ipotiroidismo, a testimonianza della complessità dell'azione di questi agenti, e tipica comunque degli interferenti endocrini in grado di "spegnere" o viceversa esaltare le funzioni ormonali¹⁵.

■ Pubertà precoce femminile, obesità e tumori mammari

Pubertà precoce femminile, obesità e tumori mammari sono patologie che hanno avuto un notevole incremento negli ultimi decenni. Si è cercato in vario modo di spiegare (l'incremento di) tali patologie, privilegiando collegamenti di tipo "orizzontale": si è cercato cioè di comprendere in che modo la pubertà precoce possa favorire l'obesità e/o l'insorgenza di un carcinoma del seno, o in qual misura possa essere l'obesità a favorire una pubertà precoce o la trasformazione neoplastica del tessuto mammario (e di altri tessuti). Meno frequentemente si è cercata una rappresentazione "verticale" del problema: cioè un'origine comune, una causa unica che possa favorire l'insorgenza delle tre patologie.

In genere si ammette all'origine delle suddette patologie uno "squilibrio ormonale". In molti casi all'origine della pubertà precoce "vera" (centrale) si riconosce un'attivazione prematura dell'asse ipotalamo-ipofisario-gonadico. Problemi ormonali vari e complessi (interni al tessuto adiposo ed esterni ad esso) appaiono determinanti nella gran parte dei casi di obesità e della "pandemia" di obesità e diabete 2 che, come detto, rischia di diventare uno dei maggiori problemi di salute pubblica delle cosiddette società "sviluppate" (e non solo): leptino-resistenza e insulino-resistenza periferica rappresentano certamente due meccanismi chiave, ma anche in questo caso il ruolo dell'ipotalamo appare fondamentale. La prolungata esposizione a estrogeni endogeni - connessa all'anticipazione del periodo puberale e alla procrastinazione (anche indotta) della menopausa - ed esogeni (e a loro equivalenti sintetici e mimetici) rappresenta un fattore-chiave dell'aumento di tumori mammari.

■ Le patologie del neuro sviluppo e neurodegenerative

Sappiamo da tempo che molti "pesticidi" utilizzate in ambito agricolo, ma anche casalingo, agiscono come veri e propri neuro-veleni e che anche in altri mammiferi l'esposizione prenatale agli antiparassitari organoclorati dieldrin e lindano altera le sinapsi, riducendo l'espressione, la conformazione e le capacità di legame del recettore GABA-A del tronco encefalico.

Soprattutto sappiamo che alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato, ancora una volta, come sia l'esposizione prenatale quella che dobbiamo temere più di ogni altra. Uno studio recente, ad esempio, ha dimostrato, utilizzando le stime di esposizione tratte da un "database storico", che i bambini nati dalle madri maggiormente esposte in gravidanza a insetticidi organoclorurati hanno 7,6 volte più probabilità di essere diagnosticati con sindromi dello spettro autistico rispetto ai figli di madri che hanno vissuto nel quartile più basso di esposizione e associazioni consimili sono state osservate per insetticidi piretroidi e organofosfati¹⁶. Le patologie del neurosviluppo e neurodegenerative rappresentano indubbiamente il capitolo più significativo, insieme alle malattie endocrino-metaboliche (in primis obesità e diabete 2), di una vera e propria transizione epidemiologica in atto negli ultimi decenni. L'esposizione in utero e durante i primi mesi/anni di vita a vari agenti chimico-fisici può determinare alterazioni nel processo di sviluppo di vari tessuti e organi che possono persistere per tutta la vita e portare a malattie nella vita adulta¹⁷.

■ Lancet, 2006: Una "Pandemia Silenziosa"

Si tratta di una problematica di dimensioni epocali, che concerne soprattutto il nostro sistema nervoso centrale e in particolare, il nostro cervello, un organo il cui sviluppo dura molto a lungo e, per ciò che concerne la formazione delle principali connessioni intercellulari (sinapsi, circuiti) che ci permettono di pensare e comu-

nicare, per tutta la vita. Inoltre, se per ogni organo o tessuto esiste una specifica "finestra" di tempo abbastanza delimitata in cui la sensibilità a fattori stressanti e/o tossici è massima, per quanto concerne il cervello la fase precoce di "iper-sensibilità" si protrae nei primi 2 anni di vita e concerne un'ampia gamma di insulti e situazioni stressanti.

Che un'esposizione precoce a piombo, mercurio, pesticidi, solventi, PCBs o IPA possa danneggiare seriamente il cervello è noto da decenni e vari autori hanno ipotizzato che l'incremento drammatico delle malattie del neurosviluppo registrato negli ultimi anni possa avere queste origini.

I rischi legati all'esposizione a queste sostanze sono particolarmente importanti per l'infanzia e semplicemente digitando in data 18 gennaio 2012 i termini "pesticides children" sul motore di ricerca scientifico Pubmed comparivano ben 4841 articoli al riguardo! I pesticidi in particolare sarebbero tra i principali responsabili della PANDEMIA SILENZIOSA, ovvero di gravi danni neuropisichici e comportamentali che sempre più si verificano nell'infanzia e che vanno dal deficit di attenzione ed iperattività all'autismo, fino alla riduzione del Quoziente Intellettivo. Che la diffusione in ambiente e biosfera di molecole mimetiche, pesticidi, metalli pesanti ed altri inquinanti in grado di interferire negativamente sullo sviluppo neuro-endocrino dell'embrione, del feto e del bambino rischi di produrre danni gravissimi è un dato che emerge da decine di studi scientifici. Nel novembre del 2006 un articolo pubblicato su The Lancet a firma di un pediatra (Landrigan) e di un epidemiologo (Grandjean), della Harvard School of Public Health ha posto con forza il problema di una possibile "pandemia silenziosa" di danni neuro-psichici che si starebbe diffondendo, nell'indifferenza generale, interessando il 10% dei bambini del cosiddetto I mondo¹⁸. Si tratta di un problema che alcuni ricercatori avevano segnalato già nei primi anni '60, ma che è divenuto drammaticamente attuale se è vero che, da un lato, numerosi studi condotti in Europa e USA hanno rilevato la presenza di centinaia di molecole chimiche di sintesi, molte delle quali estremamente neuro-tossiche (mercurio e metalli pesanti in genere, ritardanti di fiamma, pesticidi, PCBs e altri perturbatori endocrini) in placenta, nel sangue cordonale e nel latte materno e che, d'altro canto, è in atto in tutto il Nord del mondo un incremento drammatico di patologie del neurosviluppo (con un incremento di prevalenza da 1:1200 a 1: 88 in tre decenni, per ciò che concerne le patologie dello spettro autistico), e neurodegenerative (in particolare malattia di Alzheimer e morbo di Parkinson) alla cui origine questa esposizione embrio-fetale potrebbe non essere estranea.

■ Lancet 2013: "Pandemia Silenziosa" Atto II

A distanza di sette anni Grandjean e Landrigan hanno aggiornato, ancora sulle pagine di Lancet, i dati della letteratura scientifica sul "pandemia silenziosa", sottolineando come alcuni recenti studi prospettici, in cui sono state misurate le esposizioni materno-fetali, abbiano

documentato effetti neurotossici a livelli di esposizione molto più bassi di quelli prima ritenuti sicuri; come altri studi successivi al 2006 mettano in relazione l'esposizione prenatale a pesticidi organofosfati e carbamati e ai ritardanti di fiamma e patologie del neuro sviluppo, estendendo ulteriormente il numero delle sostanze certamente tossiche per il sistema nervoso in via di sviluppo¹⁹.

In uno studio prospettico di coorte è stato osservato un aumento del 230% di sintomi tipici dei disturbi pervasivi dello sviluppo per aumenti di 10-nM/L dei livelli materni prenatali di metaboliti urinari di insetticidi organofosfati²⁰. Nel giugno 2000, l'Agenzia americana per la Protezione dell'Ambiente (Environmental Protection Agency, EPA) ha annunciato il divieto di commercializzare, a partire dal 31 dicembre 2001, il clorpirifos, un insetticida organofosfato tra i più utilizzati per uso residenziale. Nell'ambito di uno studio di coorte prospettico iniziato nel 2003 livelli rilevabili di clorpirifos furono lungamente trovati praticamente in tutti campioni di aria indoor e nel 60% - 70 % di campioni di sangue raccolti da madri e neonati al momento del parto. Inoltre i livelli ematici materni e quelli dei neonati risultarono fortemente correlati, il che indicava che il pesticida attraversa facilmente e rapidamente la placenta. Gli effetti sullo sviluppo motorio e cognitivo dell'esposizione prenatale furono poi valutati in 254 bambini, nei primi tre anni di vita, in funzione dei livelli di clorpirifos nel plasma del cordone ombelicale e i risultati furono pubblicate nel 2006 su *Pediatrics*: a tre anni di età i bambini più esposti presentavano un punteggio significativamente più basso rispetto ai meno esposti nella valutazione delle capacità mentali e motorie; nel tempo i deficit cognitivi e psicomotori aumentavano; disturbi dello spettro autistico e Sindrome da Difetto di Attenzione e Iperattività (ADHD) a tre anni erano più frequenti nei bambini con maggiore esposizione. E uno studio, anch'esso recentemente pubblicato su *Pediatrics*, ha ulteriormente supportato l'ipotesi che l'esposizione a organofosfati, a livelli comuni tra i bambini americani, potrebbe aver contribuito all'attuale prevalenza di ADHD (un incremento di dieci volte della concentrazione urinaria dei metaboliti organofosforici sarebbe associato ad un aumento di rischio del 55% - 72 %) ²¹.

Altri tre recenti studi americani, condotti indipendentemente presso l'Università di Berkeley il Mt. Sinai Medical Center e la Columbia University, dimostrarono che le donne esposte durante la gravidanza ai pesticidi usati in agricoltura metteranno al mondo figli meno intelligenti della media.

In particolare l'esposizione in gravidanza a pesticidi a base di organofosfati (composti chimici molto utilizzati in agricoltura) può portare i propri figli ad avere un quoziente intellettivo (QI) molto ridotto già all'età di 7 anni. Più precisamente, un'esposizione prenatale dieci volte superiore alla norma corrisponde ad un calo di 5,5 punti nei test sul QI. Le ricerche a Berkeley, iniziate nel 1999 nella comunità californiana di Salinas, un centro agricolo della Monterey County, hanno basato le loro analisi sulla misurazione dei metaboliti. Gli studi del Sinai

Medical Center e della Columbia University, invece, hanno esaminato le popolazioni urbane di New York City. Come nel caso dei ricercatori di Berkeley, gli scienziati di Mount Sinai hanno campionato i metaboliti, mentre i ricercatori della Columbia hanno esaminato i livelli di clorpirifos (un particolare antiparassitario) nel sangue del cordone ombelicale.

■ Generazioni future

Ma l'aspetto più preoccupante concerne, come detto, la possibile trasmissione di alcune delle marcature epigenetiche reattive da una generazione all'altra, che potrebbe implicare una progressiva amplificazione transgenerazionale del danno²². E non sono soltanto le "pandemie" di obesità e diabete a rendere questa ipotesi verosimile: è infatti innegabile che in pochi decenni quasi tutte le patologie di ambito endocrino-metabolico (ivi compresi i tumori a carico di tiroide, ipofisi, ma soprattutto mammella, prostata, testicolo e pancreas) sono notevolmente aumentate, spingendo numerosi ricercatori a indagare circa le cause ambientali e in particolare chimiche (EDCs) di un tale incremento.

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. Tali effetti si manifestano spesso tardivamente (anche dopo decenni) e variano non solo in base alla durata, al tipo di sostanza e alla loro quantità, ma anche a seconda del momento in cui avviene l'esposizione. Gravidanza, allattamento, vita fetale, infanzia e pubertà sono momenti cruciali, "finestre espositive", in cui il contatto con tali agenti può comportare effetti particolarmente gravi. È stato, ad esempio, recentemente dimostrato che l'esposizione a DDT (un agente in uso come insetticida negli anni '50 che - anche se bandito da anni - ancor oggi è presente nelle matrici ambientali) è correlato ad un aumentato rischio di cancro mammario se l'esposizione è avvenuta in età pre-pubere.

■ Conclusioni

Già sulla base di quanto detto fin qui è facile comprendere come i pesticidi si siano andati via, via rivelando assai più pericolosi di quanto fosse stato inizialmente previsto sia per gli equilibri eco-sistemici (assai temuta e in questo senso la loro possibile azione distruttiva nei confronti degli insetti impollinatori), che per la biodiversità in generale, che per la salute umana.

Per quanto concerne più specificamente la salute umana, mentre per decenni ci si era concentrati sugli effetti tossici nei soggetti direttamente e massicciamente esposti per motivi occupazionali, la preoccupazione di scienziati e medici di tutto il mondo si è progressivamente spostata sulla popolazione generale e soprattutto sugli organismi in via di sviluppo, notoriamente assai più sen-

sibili all'azione tossica e soprattutto (epi) genotossica di queste sostanze.

Centinaia di studi hanno attestato la presenza di pesticidi in quantità potenzialmente tossiche nelle falde idriche superficiali e profonde, nelle catene alimentari e persino nel sangue di donne e bambini di tutto il mondo; identificato numerosi meccanismi patogenetici a carico di tutti i principali sistemi, organi e tessuti animali e umani; dimostrato la loro persistenza in vari tessuti e organi e la possibile sinergia d'azione.

Tra le malattie più frequentemente associate a esposizione persistente a piccole dosi di pesticidi vanno ricordate le patologie neurodegenerative (Parkinson, SLA, Alzheimer)²³ e del neurosviluppo (patologie dello spettro autistico, ADHD)²⁴; della sfera genitale e riproduttiva; endocrino-metaboliche (obesità, diabete 2), e varie forme di cancro²⁵.

È importante sottolineare come sempre più frequentemente voci autorevoli di scienziati e medici di tutto il mondo colleghino l'incremento delle suddette malattie e soprattutto la "pandemia silenziosa" di malattie del neurosviluppo e quella sempre più allarmante di obesità e diabete infantile e giovanile alla diffusione capillare di tali sostanze biocide e bio-mimetiche nell'ambito dell'ecosfera e all'esposizione sempre più precoce di organismi in via di sviluppo.

Su queste basi possiamo affermare che soltanto una drastica riduzione nella produzione e nell'uso di tali sostanze in tutto il mondo potrebbe, nei prossimi anni, contribuire a ridurre il carico drammatico di malattie croniche e degenerative che, secondo la stessa OMS potrebbe determinare il collasso dei sistemi sociosanitari del Nord del pianeta.

Bibliografia

- McLachlan JA Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals *Endocr Rev.* (2001); 22(3):319-41.
- Aoki Y. Polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins, and polychlorinated dibenzofurans as endocrine disruptors--what we have learned from Yusho disease *Environ Res.* (2001);86(1):2-11.
- Neel BA, Sargis RM. The Paradox of Progress: Environmental Disruption of Metabolism and the Diabetes Epidemic *Diabetes.* 2011; 60(7):1838-48.
- Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* (2005)308: 1466-1469; Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner M (2012) Pesticide and Insect Repellent Mixture (Permethrin and DEET) Induces Epigenetic Transgenerational Inheritance of Disease and Sperm Epimutations. *Reproductive Toxicology* 34: 708-719.
- Ge RS, Chen GR, Dong Q, Akingbemi B, Sottas CM, Santos M, Sealton SC, Bernard DJ, Hardy MP. Biphasic effects of postnatal exposure to diethylhexylphthalate on the timing of puberty in male rats. *J Androl.* 2007; 28(4):513-20.
- You L, Casanova M, Bartolucci EJ, Fryczynski MW, Dorman DC, Everitt JI, Gaido KW, Ross SM, Heck Hd H. Combined effects of dietary phytoestrogen and synthetic endocrine-active compound on reproductive development in Sprague-Dawley rats: genistein and methoxychlor. *Toxicol Sci.* 2002;66(1):91-104.
- Fei X, Chung H, Taylor HS Methoxychlor disrupts uterine Hoxa10 gene expression *Endocrinology* (2005); 146(8): 3445-51. Epub 2005 May 12.
- Welsh M, Saunders PT, Finken M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, Sharpe RM. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Invest.* 2008;118(4):1479-90
- Rider CV, Furr JR, Wilson VS, Gray LE Jr. Cumulative effects of in utero administration of mixtures of reproductive toxicants that disrupt common target tissues via diverse mechanisms of toxicity. *Int J Androl.* (2010); 33(2):443-62; Hass U, Scholze M, Christiansen S, Dalggaard M, Vinggaard AM, Axelstad M, Metzendorff SB, Kortenkamp A. Combined exposure to anti-androgens exacerbates disruption of sexual differentiation in the rat. *Environ Health Perspect.* (2007) 115, Suppl 1:122-8.
- Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol* (2011);73:135-162.
- Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, et al. Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *Am J Epidemiol* 2001;153:1031-1044; Beard J, Sladden T, Morgan G, Berry G, Brooks L, McMichael A. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers. *Environ Health Perspect* 2003;111:724-730; Wang SL, Tsai PC, Yang CY, Leon Guo Y. Increased risk of diabetes and polychlorinated biphenyls and dioxins: a 24-year follow-up study of the Yucheng cohort. *Diabetes Care* 2008;31:1574-1579.
- Grün F, Blumberg B. Endocrine disruptors as obesogens. *Mol Cell Endocrinol* (2009);304:19-29.
- James WP. WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes (Lond).*(2008);32 Suppl 7:S120-6.
- Bianchi F, Bianca S, Linzalone N, Madeddu A. Sorveglianza delle malformazioni congenite in Italia: un approfondimento nella provincia di Siracusa. *Epidemiol Prev* (2004); 28(2): 87-93; Bianchi F., Bianca S., Dardanoni G., Linzalone N., Pierini A. Malformazioni congenite nei nati residenti nel Comune di Gela (Sicilia, Italia) *Epidemiol Prev* (2006); 30 (1), 19-24.
- Goldner WS, Sandler DP, Yu F, Hoppin JA, Kamel F, Levan TD Pesticide use and thyroid disease among women in the Agricultural Health Study *Am J Epidemiol.* 2010 Feb 15;171(4):455-64. doi: 10.1093/aje/kwp404. Epub 2010 Jan 8
- Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health Perspect.* 2007;115:1482-1489
- Shelton JF, Hertz-Picciotto I, Pessah IN. Tipping the Balance of Autism Risk: Potential Mechanisms Linking Pesticides and Autism *Environ Health Perspect.* (2012); 120(7): 944-951
- Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 2006;368:2167-2178;
- Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol* 2014;13:330-38.
- Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Harley K, Barr DB, Johnson C, et al. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect.* (2007); 115:792-798
- Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, Weisskopf MG. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides *Pediatrics.* (2010);125(6):e1270-7
- Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005;308:1466-1469; Anway MD, Leathers C, Skinner MK. Endocrine disruptor vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult-onset disease. *Endocrinology* 2006;147:5515-5523.
- Baltazar MT, Dinis-Oliveira RJ, de Lourdes Bastos M, Tsatsakis AM, Duarte JA, Carvalho F. Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases-A mechanistic approach *Toxicol Lett.* 2014 Feb 3. pii: S0378-4274(14)00059-9. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.01.039.
- Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Neurodevelopmental Disorders and Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticides: The CHAR-GE Study. *Environ Health Perspect.* 2014 Jun 23.
- McKinlay, R., Plant, J.A., Bell, J.N.B., Voulvoulis, N. Endocrine disrupting pesticides: implications for risk assessment. *Environment international* 2008; 34(2):168-83.

I pesticidi nelle catene alimentari

GIOVANNI BEGHINI

Presidente ISDE Verona

Per corrispondenza: giovannibeghini@gmail.com

■ Bioaccumulo e biomagnificazione

Le pietre miliari da cui partire per svolgere questo tema sono le due famose relazioni di ISPRA, Pesticidi nelle acque Italiane¹ e il report annuale di Legambiente, Pesticidi nel piatto², la cui attendibilità è assodata da indagini attuate in altri paesi europei, come la Francia³, dove i referti sono sostanzialmente sovrapponibili. Dall'acqua o direttamente dai prodotti agricoli, attraverso vie dirette o indirette la penetrazione nella catena alimentare è inevitabile e progressiva. Il passaggio attraverso la via acqua o la via terrestre comporta diverse modalità di concentrazione, come un diverso numero di passaggi. Vediamo due esempi. Sappiamo da precedenti ricerche che nell'acqua marina la concentrazione di DDT è di una p.p.m. e che ogni successivo passaggio nella catena alimentare ha un fattore di Biomagnificazione che si stima uguale a 10. Uno studio⁴ analizza dettagliatamente il potenziale di avvelenamento secondario e il fattore di biomagnificazione di metalli pesanti, PCB e pesticidi organo clorurati (prodotti di metabolizzazione del DDT) negli organismi marini. Come riportato in figura 1 c'è un progressivo aumento della concentrazione di HCB, di DDT e delle altre sostanze esaminate con la differenza che vediamo.

Uno studio canadese analizza il Fattore Volumetrico di Bioconcentrazione (BCFv) e di Biomagnificazione di alcuni pesticidi di uso corrente nella catena terrestre: Aria>Vegetazione >Caribù>Lupo. Risulta che il fattore di biomagnificazione non è uguale a 10 per ogni passag-

gio, è inferiore e varia, ma la carne del lupo è al vertice della concentrazione. Un altro autore affronta con rigore il problema della diversità dei parametri di bioaccumulo e biomagnificazione tra l'ambiente marino e l'ambiente terrestre e quindi della necessaria diversità dei meccanismi di prevenzione e di controllo dei danni. Nell'articolo, studiando il modello suolo-verme-toporagno afferma che dipende dal coefficiente di ripartizione ottanolo-aria.

Forse l'articolo più esemplare⁵ che spiega i tempi, i modi e le quantità delle contaminazioni delle catene alimentari, di cui riporto solo tre tabelle molto significative, e che riguarda non i pesticidi ma il metilmercurio, il disastro successo nella baia di Minamata negli anni '50.

In questa tabella risulta evidente la relazione tra l'assunzione di pesce e la quantità di mercurio trovato nel sangue (figure 2,3 e 4)

In quest'ultima si vede la relazione tra la concentrazione di mercurio nei capelli e la comparsa e la persistenza dei sintomi neurologici della popolazione studiata.

■ Organi internazionale e nazionali legislativi e di controllo

Cerco ora di rendere accessibile la comprensione dei meccanismi, delle istituzioni, dei principi (e delle sigle) che definiscono, regolano, controllano il "food trade", come è definito dagli stessi organismi. Il documento da cui partire è il "Codex Alimentarius", pubblicazione ema-

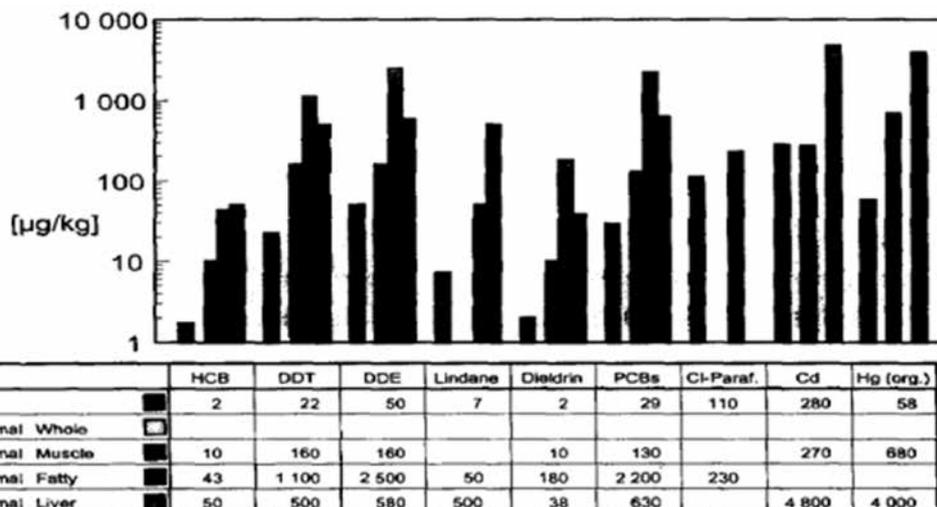
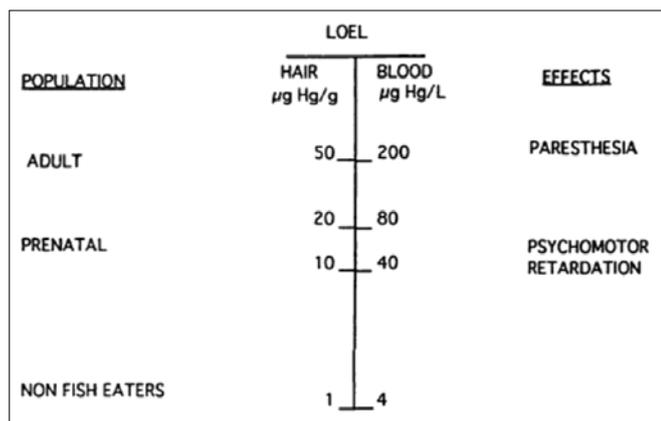


Figura 1: Esempio di Biomagnificazione



La concentrazione di metil mercurio nel sangue è 4 volte più alta che nei capelli dei consumatori di pesce. L'esposizione nella vita adulta da sintomi neurologici, mentre nella vita fetale da ritardo psicomotorio.

Figura 2: Differenze di concentrazione di sostanze tossiche in base all'alimentazione 1.

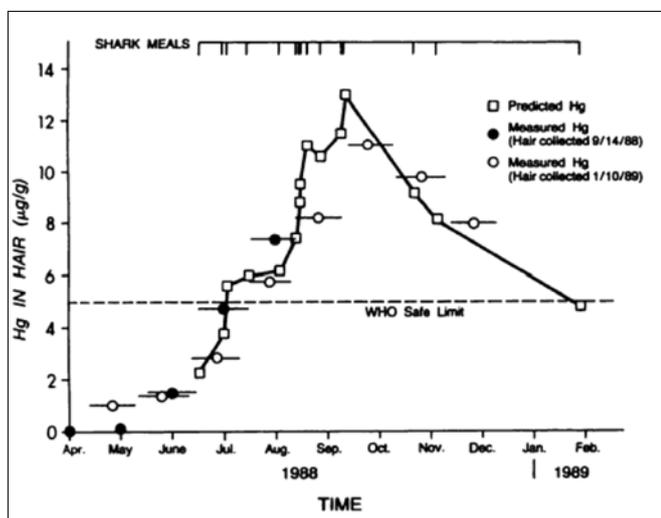


Figura 3: Differenze di concentrazione di sostanze tossiche in base all'alimentazione 2

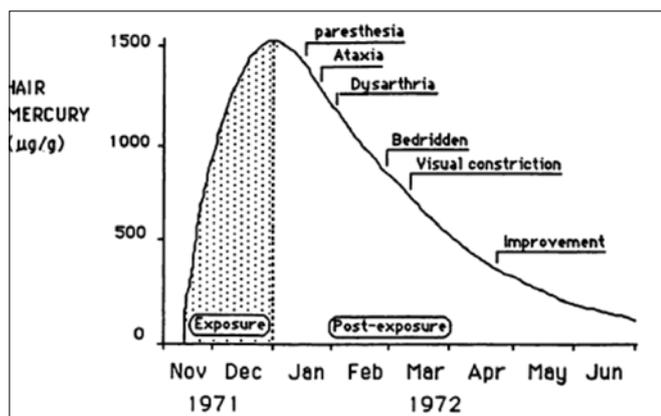


Figura 4: Tempi di esposizione, tempo di comparsa e di scomparsa

nata della FAO in collegamento con WHO. È una corposa pubblicazione che resta molto sulle generali, contiene le linee guida e definisce tutte le commissioni incaricate di responsabilità, le sedi e le competenze di ogni commissione. C'è solo un breve accenno ai "contaminan-

ti" (non viene mai usata la parola "pesticidi" o "agro farmaci"), che stabilisce per un "Safety assessment" questi principi: 1) la determinazione di NOEL (No Observed Effect Level) di qualsiasi agente chimico, fisico o biologico che deve essere fatta in studi su animali di laboratorio e corrisponde alla dose con cui non si vede alcun effetto tossico, 2) la successiva definizione di ADI (Daily Tolerable Intake) la dose giornaliera che può essere assunta senza presentare effetti tossici, 3) allora, valutando le diete e le percentuali di pesticidi presenti si definisce la EDI (Estimable daily intake) e se questa fosse inferiore alla ADI, secondo questo ragionamento meccanicistico, non ci sarebbe nessuna tossicità.

Il documento successivo è il FAO Panel che definisce meglio le quantità di pesticidi nel Joint FAO/WHO Meetings on Pesticide Residues (JMPR) nel settembre 2013. Altri parametri o sigle relative sono: International estimated daily: (IEDIs) Maximum Residue Level (MRL) Supervised Trials Median Residue values (STMRs) highest residues (HRs). L'organismo europeo principale è l'EFSA, poi abbiamo le ARPA ed i SIAN a livello di ASL. I sindaci, secondo l'articolo 32 della costituzione sono i responsabili sul territorio della salute pubblica.

Rassegna di studi

I primi che hanno parlato di catene alimentari in modo approfondito sono studi fatti nel 1984 e 1995⁶. I criteri di scelta degli articoli sono la data recente e la provenienza, cercando di privilegiare anche i paesi più "lontani".

Fra i molti studi (per es. Aprea et al⁷, che mettono in evidenza la fondamentale importanza dell'introduzione dei pesticidi organofosforici nell'organismo umano attraverso la catena alimentare riporto il seguente dell'Università di Atlanta, USA, su 23 bambini, seguiti per un anno, abitanti in zone urbane. Si sono fatti dosaggi nelle urine dei principali organo fosforici (OP) due volte al giorno per 15 gg ogni stagione in bambini che si nutrono con dieta tradizionale. Ogni stagione sono stati nutriti per 5 giorni con dieta "organica" e la presenza dei metaboliti degli OP si abbassava e, a seconda del tipo, andava quasi a zero. La figura riporta in modo evidente come la quantità di metaboliti sia proporzionale al consumo di frutta dei bambini (figura 5).

La conclusione dell'articolo è che il maggior apporto di pesticidi nei bambini avviene attraverso la dieta.

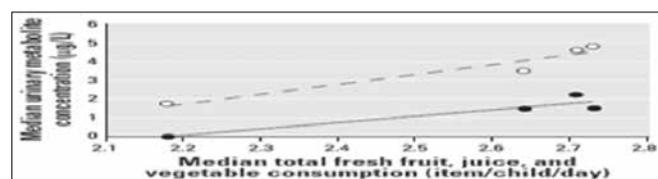


Figura 5: The correlation of the median DVWA of MDA and TCPy concentrations (µg/L) and the median consumption (per child per day) of total fresh fruits, juices, and vegetables for each of the four seasons. Solid line, MDA ($y = 4.0963x - 10.405; R_2 = 0.9311$).

Un altro studio che voglio segnalare cerca i fattori predittivi della alta concentrazione di pesticidi organoclorurati (esaclorobenzene, beta esaclorocicloesano, e diclorodifenilcicloetilene-DDE) nelle urine di 500 bambini russi in età prepuberale, fra il 2003 ed il 2005. Si analizzarono lo stato di salute, il sangue, lo stile di vita, le abitudini alimentari e la distanza della residenza da una fabbrica locale di OP a Chapavesk, Russia. Un basso indice di massa corporea, un lungo allattamento al seno, il consumo di latticini locali, la distanza da una fabbrica locale che li produce ed il basso grado di istruzione dei genitori, sono risultati essere fattori predittivi di una alta concentrazione di pesticidi nel sangue. In questo caso quindi sono più implicati i grassi animali che i vegetali, per la natura chimica delle sostanze, infatti gli organoclorurati sono più liposolubili, persistenti (POPs) e soggetti al bioaccumulo. Anche le contaminazioni per via respiratoria o cutanea sono da considerare. Da segnalare in tabella 1 la altissima concentrazione rispetto a bambini analizzati in altri paesi. Un articolo che mi sembra interessante segnalare per la sua "ingenuità" è del Kazakistan e di fronte alla presenza di superamenti dei LMR del 7% afferma che "...la protezione dei cereali, nei campi e nei magazzini deve essere fatta nella maniera migliore senza superare gli LMR, così da non causare danni alla salute umana ed animale. Assicurare salute ai cereali è una assoluta priorità nella produzione dei raccolti..." Non viene accennato ai rischi per la salute umana, viene mandato un messaggio rassicurante, si mette il prodotto al primo posto anche da parte della scienza (tabella 2 e figura 6).

In questo altro articolo⁸ del 2005 vengono testati i livelli di pesticidi organoclorurati nella popolazione delle

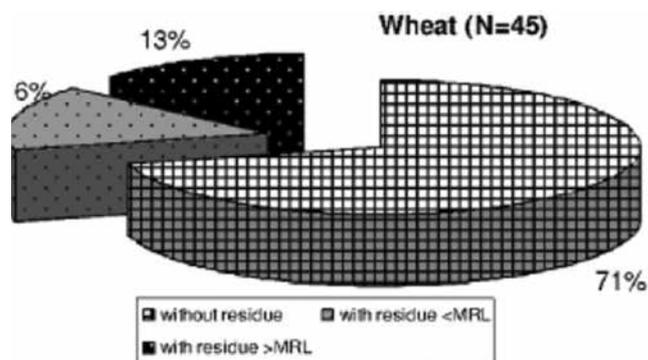


Figura 6: Campioni di frumento = 45

Isole Canarie. Questi pesticidi furono definitivamente ritirati dal commercio tra il 1970 e l'80. La popolazione urbana presentò i più alti livelli di dieldrin, mentre la popolazione non urbana ebbe i più alti valori di lindane, aldrin ed endrin. Ma la cosa più allarmante fu che i soggetti con età inferiore ai 18 anni mostravano un livello serico di lindane, aldrin e dieldrin almeno doppio dei soggetti di 65-75 anni.

I paesi africani vivono in maniera ancora più drammatica il problema. Si calcola che almeno 50 000 tonnellate di organoclorurati obsoleti siano presenti in ambiente, e che entrano nelle catene alimentari così che l'ASP (Africa Stockpiles Program) ha distrutto enormi quantità di pesticidi in molti paesi (Egitto, Namibia, Niger, Senegal, Seychelles, South Africa, Sudan, Tanzania, Uganda, Zambia). L'obiettivo è di ridurre ulteriormente le quantità, non usare la combustione come metodo e usare altre pratiche per ridurre le malattie trasmesse da vettori. Mentre una metanalisi di 600 articoli con 40000 cita-

Country	year	n	age range (years)	population	HCB	β-HCH	p,p.DDE
Russia (current study)	2003-2005	355	8-9	boys	158	167	284
USA (Nhanesi)	2003-2004	588	12-19	boys and girls	13.4	<LOd	93.6
Belgium	2003-2004	1.679	14-15	boys	22.8	-	104
Faroe island	1986-1987	788	14	boys and girls	-	-	467
Slovakia (contaminated Michalovce district)	2001	216	8-10	boys and girls	79.6	-	344

Tabella 1: Median OCP concentrations (ng/g lipid) in 8- to 9-year-old boys in the Russian Children's Study compared with other pediatric studies.

Pesticides	Commodity	RL (mg kg ⁻¹)	ADI (×10 ⁻³ mg kg bw ⁻¹ day ⁻¹)	Source	EDI (×10 ⁻³ mg kg bw ⁻¹ day ⁻¹)	HQ (%)	cHI (%)
Aldrin	Wheat	0.00666	0.1	JMPR 1994	0.789	789.0	789.0
p,p'-DDT	Wheat	0.01222	10.0	JMPR 2000	1.448	14.5	14.5
o,p'-DDT	Wheat	0.01000	10.0	JMPR 2000	1.185	11.8	11.8
o,p'-DDE	Wheat	0.00756	10.0	JMPR 2000	0.895	9.0	9.0
γ-HCH	Wheat	0.00756	5.0	JMPR 2003	0.895	17.9	17.9
							Sum HQ 789 + 53.2
Chlorpyrifos methyl	Wheat	0.01044	10.0	Dir 05/72	1.237	12.4	
	Oat	0.00600	10.0	Dir 05/72	0.007	0.1	
	Barley	0.06333	10.0	Dir 05/72	0.232	2.3	14.8
Diazinon	Barley	0.02067	0.2	EFSa 06	0.076	37.9	37.9
Malathion	Wheat	0.01156	30.0	EFSa 06	1.369	4.6	4.6
Pirimiphos methyl	Wheat	0.01622	4.0	EFSa 05	1.922	48.0	
	Rye	0.01067	4.0	EFSa 05	0.072	1.8	49.8
							Sum HQ 107.1
Cypermethrin	Oat	0.01267	20.0	Dir 05/53	0.015	0.1	0.1
Deltamethrin	Wheat	0.01022	10.0	Dir 03/5	1.211	12.1	12.1
							Sum HQ 12.2
Tebuconazole	Wheat	0.01533	30.0	EFSa 08	1.8172	6.1	6.1
							Sum HQ 6.1

Tabella 2: Health risk estimation for chronic effects associated with average pesticide residue concentrations

zioni condotta da tecnici dell'EFSA⁹ ritiene associazioni positive con l'esposizione ai pesticidi solo la leucemia infantile e la malattia di Parkinson, uno studio epidemiologico italiano del 2009 su 80 donne con tracce nel sangue di organoclorurati e 78 controlli riconosce fra le cause multifattoriali dell'endometriosi anche l'esposizione ambientale agli organo clorurati. Un altro studio¹⁰ su donne incinte con tracce di organo clorurati evidenzia che il peso alla nascita del feto è inversamente proporzionale alla presenza dei suddetti composti nel sangue del cordone ombelicale. In entrambe le situazioni le donne reclutate negli studi erano abitanti di città, non esposte quindi direttamente ai pesticidi ma solo attraverso la catena alimentare.

Un grande studio cinese¹¹ del 2012 (in cui si afferma che la Cina usa 300 000 tonnellate/anno di pesticidi, mentre nella piccola Italia se ne usano 150 000) si analizzano gli effetti sul comportamento e lo sviluppo neurologico di neonati di madri esposte durante la gravidanza a insetticidi organo fosforici. Gli autori affermano che gli OP possono attraversare la placenta, che i feti sono più vulnerabili agli OP. Che l'esposizione anche a bassi livelli di OP può influenzare il comportamento emotivo e lo sviluppo delle cellule neuronali attraverso una varietà di meccanismi non colinergici come la interferenza con vari processi cellulari fino alla regolazione dei neurotrasmettitori della serotonina e per stress ossidativo. Il 70% delle madri consumava frutta e verdura fresche tutti i giorni durante la gravidanza, fatto che suggerisce che la via di assorbimento sia attraverso la dieta. Gli autori trovano una associazione inversa tra i metaboliti urinari di OP delle madri durante la gravidanza e il NBNA (valutazione a punti del neuro comportamento neonatale). Fra tutti i potenziali fattori di rischio neonatale (età materna, livello di istruzione, fumo passivo, BMI prenatale, concentrazione ematica del piombo) l'esposizione agli OP durante la gravidanza risulta essere il fattore predominante.

Non solo nei campi prima del raccolto vengono usate grandi quantità di pesticidi ma anche dopo il raccolto.

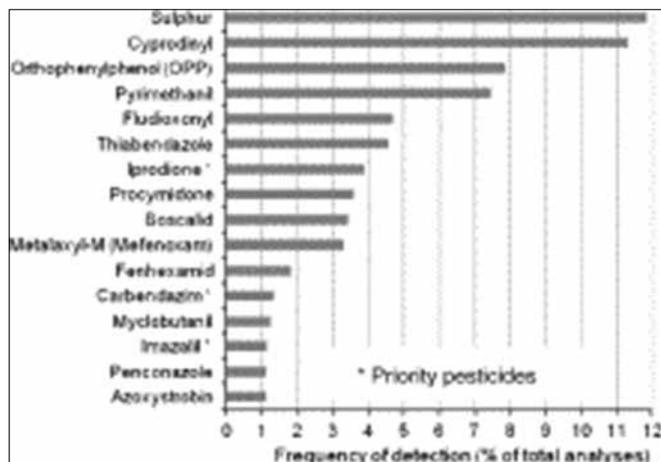
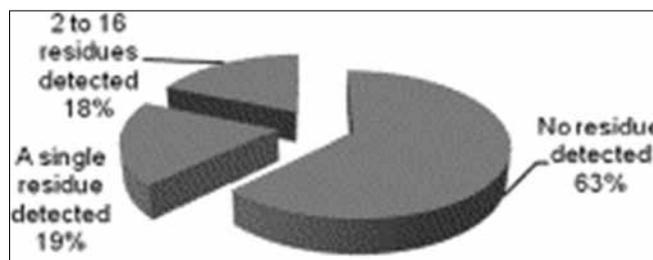


Figura 8: Total diet study on pesticide residues in France: Levels in food as consumed and chronic dietary risk to consumers - Alexandre Nougadère, Véronique Sirot, Ali Kadar, Antony Fastier, Eric Truchot, Claude Vergnet, Frédéric Hommet, Joëlle Baylé, Philippe Gros, Jean-Charles Leblanc. Environment International journal homepage: www.elsevier.com/locate/envint

Uno studio¹² riporta quante e quali sostanze sono applicate dopo il raccolto e che si trovano in limoni, mele, manghi, drupacee, fragole, banana, kiwi, avocado, frutti minori, peperoni, pomodori e tanti altri. Sono stati trovati i fungicidi benomyl, biphenyl, sec-butylamine, captan, carbendazim, dicloran, fosetyl-aluminum, guazatine, imazalli, iprodione, metalaxyl, o-phenylphenol, prochloraz, thiabendazole, thiophanate-methyl, triadimeton, vinclozolin, i fumiganti ethylene dibromide, methyl bromide, e sulfur dioxide, gli insetticidi dimethoate e fenthion, gli anticottature diphenylamine e ethoxyquin, e i regolatori della crescita 2,4-D e daminozide

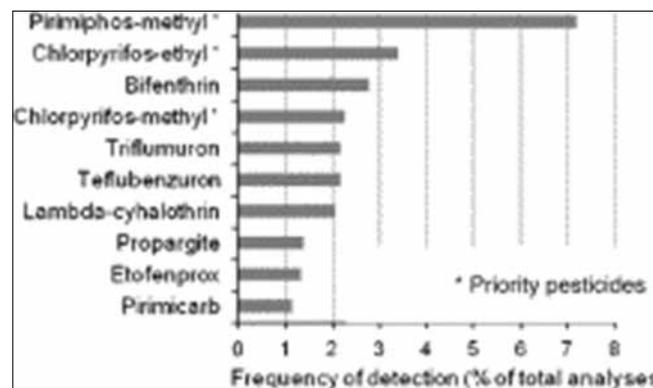
Studi sull'assorbimento nelle diete intere

E veniamo agli studi che parlano di quanti pesticidi sono effettivamente trovati nei cibi. I più importanti sono due, uno francese³ ed uno italiano. Nel primo si studia l'esposizione cronica a residui di pesticidi attraverso la dieta della popolazione francese tenendo realisticamente conto dei pasti consumati in casa dalla popolazione. Sono stati visti 1235 singoli ingredienti componenti di 194 piatti che rappresentano il 90 % della dieta dal 2007 al 2009 in 36 città francesi. Nel 37 % degli esempi furono trovati pesticidi, in numero di 325 diverse sostanze, 55 di essi a livelli compresi tra 0.003 to 8.7 mg/kg. I più frequentemente trovati sono gli insetticidi pirimiphos-methyl and chlorpyrifos-methyl, particolarmente nei prodotti a base di grano e chlorpyrifos, iprodione, carbendazim e imazalil, principalmente in frutta e succhi di frutta, il cui uso è permesso in Europa (figura 7 e 8).



Sono stati immaginati due scenari uno che sovrastima l'esposizione ed uno che la sottostima. Nel primo un rischio cronico non è escluso per nove pesticidi, nel secondo solo per il dimezzato nei forti consumatori di frutta.

Figura 7: Percentuale di cibi con residui di pesticidi³



Sostenendo che ulteriori studi sono necessari gli autori sottolineano che non sono considerati nelle somme i pesticidi eventualmente contenuti in tracce nelle acque. Il secondo è lo studio italiano di Lorenzin¹³, che nel 2005 testa la quantità di residui nei vegetali e nei loro derivati olio, vino e succhi di frutta. Un pranzo tipico medio, composto di primo, contorno, frutta, pane e vino viene analizzato, sommati i residui contenuti e confrontati con la ADI (acceptable dietary intake). Su 50 pasti 39 contengono pesticidi con una media di 2,4 per pasto, con un massimo di 10 per un pasto. I più frequentemente trovati sono: pirimiphos-methyl (20 volte), procymidone (17), pyrimethanil (7), iprodione (7), cyprodinil (7), fenitrothion (6), diphenylamine (6), chlorpyrifos (6), meta-laxyl (5) e chlorpyrifos-methyl (5).

Ecco come sono distribuiti nei vari piatti di un pasto (tabella 3 e 4):

First Course (mg)	Side dish (mg)	Fruit (mg)	Bread (mg)	Wine (mg)	Complete Meal (mg)
0.108	0.076	2.828	0.101	0.543	3.656
(3.0%)*	(2.1%)*	(77.3%)*	(2.8%)*	(14.9%)*	(100%)*

*The figure in brackets is the quantity of pesticides as a percentage of the quantity found in the complete meal.

Tabella 3: Average quality of pesticides found in the meal

In tabella 5 si nota di come il vino sia uno dei cibi che hanno la maggior quantità di residui, nonostante la fermentazione ne abbatta di molto la concentrazione ed essi prendano la via della feccia. Interessante anche confrontare i punti 12 e 13 che mostra come per alcuni pesticidi la dose giornaliera sia abbondantemente superata.

Un articolo dell'università di Singapore studia con biopsie la presenza di organo clorurati (OC) nel tessuto adiposo e nel tessuto muscolare di 36 persone. Gli OC sono presenti in 35 su 35 esempi e la presenza nel muscolo è proporzionale alla quantità presente nel grasso.

Un articolo spagnolo del 2011 che studia il destino dei pesticidi nell'ambiente inizia così: "solo l'assorbimento di dosi tossicologicamente significative può portare ad effetti avversi per la salute anche per una sostanza relativamente tossica...il problema è per primo come determinare la presenza e la quantità di un determinato inquinante nei cibi e secondo come determinare per un singolo cibo l'inquinante rilevato (figura 9).

Pur non condividendo l'introduzione lo schema sopra mostrato è esemplificativo del destino ubiquitario dei pesticidi prima che entrino nelle catene alimentari. Non abbiamo parlato finora del glifosate nella catena alimentare. Esso, come scritto in un capitolo specifico di questa pubblicazione dove consultare anche la bi-

	Maximum (%)	Average (%)	Median (%)	Number of values over 100%	Number of values over 50%	Number of values over 10%	Number of values over 1%
Adult* (60 kg)	73.3	2.6	0.4	0	2	6	37
Teenager** (40 kg)	109.9	4.9	0.6	1	2	7	34
Child** (20 kg)	219.9	9.8	1.2	2	5	14	46

*Comparison between the daily intake per kg of body weight and the ADI was carried out 121 times for an adult.
**Comparison between the daily intake per kg of body weight and the ADI was carried out 84 times (wine was not considered) for a teenager and a child.

Tabella 4: Ratio of the daily intake per kg of body weight and acceptable daily intake (ADI) levels established by the European Union in document 3010. Se nell'adulto il valore è il 73% della ADI nel bambino il valore è 219,9 %!

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)
4	13	thiabendazole	0	0	3.309	0	0	0.003309	0.006618	0.0001103	0.1	0.11
4	14	iprodione	0	0	0	0	22.5	0.0225	0.045	0.00075	0.06	1.25
4	14	metalaxyl	0	0	0	0	20	0.02	0.04	0.0006667	0.08	0.83
4	14	procymidone	0	0	0	0	20	0.02	0.04	0.0006667	0.1	0.67
4	15	bromopropylate	0	0	0.0485	0	0	4.851E-05	9.7E-05	1.617E-06	0.03	0.01
4	15	cyprodinil	0	0	0	0	0.175	0.000175	0.00035	5.833E-06	0.03	0.02
4	15	pirimiphos-methyl	0	0	0	0.7315	0	0.0007315	0.001463	2.438E-05	0.03	0.08
4	15	procymidone	0	0	0	0	7.5	0.0075	0.015	0.00025	0.1	0.25
4	15	pyrimethanil	0	0	0	0	0.275	0.000275	0.00055	9.167E-06	0.17	0.01

(1) Sample; (2) Laboratory code; (3) Pesticide; (4) Quantity of pesticide in first course in µg; (5) Quantity of pesticide in side dish in µg; (6) Quantity of pesticide in fruit in µg; (7) Quantity of pesticide in bread in µg; (8) Quantity of pesticide in wine in µg; (9) Quantity of pesticide in meal in mg; (10) Daily quantity (two meals) of pesticide in mg; (11) Daily intake per kg of body weight in mg/kg bw; (12) Acceptable daily intake ADI in mg/kg bw; (13) Relationship between daily intake per kg of body weight and acceptable daily intake (ADI) in %.

Tabella 5: Results for the Italian Ready-Meal Residue Project with calculation of the daily intake for an adult of 60 kg and acceptable daily intake (ADI) levels established by the European Union

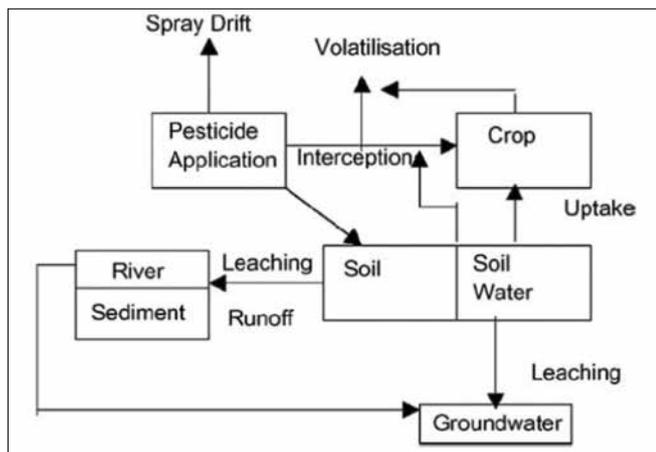


Figura 9: Pathways of a pesticide applied to a crop- ideally, at least one include its contact with targeted pest

bliografia, viene immesso forzatamente nella catena alimentare sia attraverso gli OGM sia per l'uso diffuso di essiccare i prodotti prima del raccolto con esso, per facilitare il trasporto e la lavorazione dei prodotti

■ Spunti di criticità

Alcune considerazioni alla fine di questa piccola rassegna

1. Multi residui. Non viene preso in considerazione in nessun studio, proprio perché manca fin dal principio, dal Codex Alimentarius in poi, il pensiero che la esposizione a più residui non è uguale alla somma degli effetti di ognuno ma può essere ben più dannosa. Sia per effetti sinergici sconosciuti fra gli xenobionti sia perché se una via metabolica di disintossicazione è impegnata non può impegnarsi con un'altra sostanza con la stessa efficacia. Quindi gli LMR dovrebbero essere completamente rivisti.
2. Principio di precauzione. Esso viene costantemente dimenticato dalle istituzioni preposte al controllo, che limitano a rispettare gli LMR come se questo fosse sufficiente, senza pensare a tutte le altre forme di inquinamento cui ogni essere è sottoposto. La tendenza dovrebbe essere di graduale e progressiva diminuzione degli LMR, vista la cronicità dell'esposizione ma non è così. Una sostanza riconosciuta cancerogena dovrebbe essere semplicemente eliminata perché anche solo una molecola può essere attiva.
3. Interferenti Endocrini. L'attuale sistema dei calcoli dei limiti delle sostanze si basa sul vecchio principio secondo cui è la dose che fa il veleno mentre per gli interferenti endocrini non è assolutamente così, essi agiscono in dosi bassissime, con meccanismo ormonale e possono anche a queste dosi provocare danni enormi anche con meccanismi epigenetici.
4. Studi. Tre problemi riguardo agli studi scientifici. Il primo è che gli studi epidemiologici hanno fatto il loro tempo, dopo averci fornito una quantità enorme di informazioni. Essi sono in grado di dimostrare dopo 20 o 30 anni di esposizione ad un prodotto che questo è tossico ma ora succede che questi prodot-

ti diventano obsoleti prima di questa dimostrazione. Infatti le aziende produttrici li ritirano dal commercio perché ne mettono sul mercato altri a loro più redditizi. Secondo che la qualità degli studi proposti dalle aziende per le autorizzazioni sono di scarsa qualità, porto ad esempio che per il glifosate sono stati presentati studi di 13 settimane mentre lo studio di Seralini è durato 100 settimane, inoltre molti dati possono essere occultati. Altro problema sono gli studi su animali, ci si chiede quanto siano attendibili oltre che legittimi.

5. OGM. I pesticidi stanno agli OGM in maniera direttamente proporzionale, sia nei danni alla salute sia nei danni all'agricoltura, alla fertilità ed alla biodiversità, sia negli interessi delle multinazionali.
6. Effetti sui bambini¹⁴. Gli LMR degli adulti non dovrebbero neanche esistere, il bene più prezioso, da essi dimenticato, sono loro, ed essi respirano di più, mangiano di più, hanno vie metaboliche di disintossicazione non ancora completamente formate e hanno una aspettativa di vita (ed un periodo di esposizione), molto più lungo.
7. Nuova agricoltura. L'agricoltura è definita il settore primario ed il suo ruolo è primario anche nella prevenzione e nel miglioramento della qualità di salute dell'ambiente e quindi dei suoi abitanti. In questi giorni anche il parlamento olandese, dopo quello danese e Sri Lankese hanno ritirato dal commercio il glifosate, alcuni sindaci italiani hanno preso decisioni cariche di responsabilità verso l'uso dei pesticidi e speriamo siano seguiti da altri, mentre auspico che i PSR siano indirizzati solamente alle aziende che non usano prodotti tossici

Bibliografia

1. Rapporto Ispra 2012 "Pesticidi nelle acque italiane"
2. Legambiente, Pesticidi nel piatto, rapporto 2012
3. Total diet study on pesticide residues in France: Levels in food as consumed and chronic dietary risk to consumers Alexandre Nougadère a, Véronique Sirot a, Ali Kadar a, Antony Fastier b, Eric Truchot b, Claude Vergnet b, Frédéric Hommet c, Joëlle Baylé d, Philippe Gros d, Jean-Charles Leblanc aEnvironment International journal homepage: www.elsevier.com/locate/envint
4. (Chemosphere.1997 Nov;35(9):1875-85. Potential for secondary poisoning and biomagnification in marine organisms. Nendza M1, Herbst T, Kussatz C, Gies A.
5. Environmental contaminants in the food -chain, Downloaded from ajcn.nutrition.org by guest on September 23, 2014, by Thomas W. Clarkson
6. Am J Clin Nutr. 1995 Mar;61(3 Suppl):682S-686S. Environmental contaminants in the food chain. Clarkson TWA
7. Aprea C, Strambi M, Bovelli MT, Lunghini L, Bozzi N. 2000. Biological monitoring of exposure to organophosphorus pesticides in 195 Italian children. Environ Health Perspect 108:521-525.
8. Increasing serum levels of non-DDT-derivative organochlorine pesticides in the younger population of the Canary Islands (Spain) O.P. Luzardo a,d, M. Goethals a,d, M. Zumbado a,d, E.E. Álvarez-León b,d, F. Cabrera a,d, LL. Serra-Majem b,c,d, L.D. Boada a,d Science of the Total Environment 367 (2006) 129-138
9. © European Food Safety Authority, 2013 EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT. Literature review on epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effects.1. Evangelia E Ntzani, Chondrogiorgi M, Ntrisots G, Evangelou E, Tzoulaki I Department of Hygiene and

- Epidemiology, University of Ioannina Medical School, Ioannina, Grece
10. Sci Total Environ. 2011 Jul 1;409(15):2888-93. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.04.031. Persistent organochlorine compounds in fetal and maternal tissues: evaluation of their potential influence on several indicators of fetal growth and health. Bergonzi R1, De Palma G, Specchia C, Dinolfo M, Tomasi C, Frusca T, Apostoli P.
 11. PLoS One. 2014; 9(2): e88491. Published online Feb 13, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0088491. PMCID: PMC3923780 Prenatal Exposure to Organophosphate Pesticides and Neurobehavioral Development of Neonates: A Birth Cohort Study in Shenyang, China Ying Zhang,1 Song Han,1,* Duohong Liang,1 Xinzhu Shi,1 Fengzhi Wang,1 Wei Liu,2 Li Zhang,2 Lixin Chen,2 Yingzi Gu,2 and Ying Tian3 Aditya Bhushan Pant, Editor
 12. J. Assoc Off Anal Chem. 1991 Sep-Oct;74(5):745-65. Postharvest-applied agrochemicals and their residues in fresh fruits and vegetables. Papadopolou Mourkidou E
 13. J. Environ Sci Health B. 2007 Sep-Oct;42(7):823-33. Pesticide residues in Italian Ready-Meals and dietary intake estimation. Lorenzin M.
 14. Pesticides in the Diets of Infants and Children. Washington (DC): National Academies Press (US); 1993. Committee on Pesticides in the Diets of Infants and Children PHILIP J. LANDRIGAN, Chair, Mount Sinai School of Medicine, New York, DONALD R. MATTISON, Vice-Chair, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, HARVEY J. BABICH, Rockefeller University and Yeshiva University, New York, BARBARA BOARDMAN, Boston University Medical School and Boston City Hospital Pediatrics, Boston, JAMES V. BRUCKNER, University of Georgia, Athens, MICHAEL A. GALLO, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Robert Wood Johnson Medical School, Piscataway DONALD E. HUTCHINGS, New York State Psychiatric Institute, New York RICHARD J. JACKSON, California State Department of Health Services, Berkeley MERYL H. KAROL, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh DANIEL KREWSKI, Health and Welfare Canada, Ottawa, Ontario GEORGE A. PURVIS, Gerber Products Company, Fremont, Mich ROBERT L. RIZEK, U.S. Department of Agriculture, Hyattsville, Md. JAMES N. SEIBER, University of Nevada, Reno WILLIAM B. WEIL, Michigan State University, East Lan

Esposizione a pesticidi e patologie croniche non tumorali

PATRIZIA GENTILINI

Oncologo-Ematologo, ISDE Forlì-Cesena

Per corrispondenza: patrizia.gentilini@villapacinotti.it

■ Introduzione

L'esposizione continuativa a pesticidi, a dosi "piccole" e prolungate nel tempo, è correlata ad un aumentato rischio di molteplici patologie croniche. Come è ben noto le patologie croniche sono caratterizzate generalmente da lenta progressione e lunga durata e fra esse si annoverano il cancro, le patologie cardiovascolari, il diabete e le patologie respiratorie croniche. Esse rappresentano la principale causa di mortalità (60%) nel mondo e secondo l'OMS 36 milioni di persone, di cui 9 milioni al di sotto dei 60 anni, sono morte in seguito ad esse nel 2008.

In costante incremento nel mondo sono anche le malattie neurodegenerative, i disturbi della sfera riproduttiva, le disfunzioni metaboliche ed ormonali (in particolare della tiroide): patologie tutte correlabili ad esposizioni ambientali ed in particolare a pesticidi.

Una crescente mole di evidenze scientifiche testimonia infatti come l'esposizione cronica a pesticidi possa comportare alterazioni di svariati organi e sistemi dell'organismo umano quali quello nervoso, endocrino, immunitario, riproduttivo, renale, cardiovascolare e respiratorio e come tali rischi siano ancor più elevati se l'esposizione avviene nelle fasi più precoci della vita, a cominciare dal periodo embrio-fetale. Una dettagliata revisione sull'argomento è stata di recente pubblicata¹.

La mole più ampia di conoscenze sulla relazione fra esposizione a pesticidi e patologie croniche giunge dai dati dell'Agricultural Health Study (AHS), un 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 del Vietnam esposti all'Agente Arancio, un defoliante composto da una miscela all'incirca 1:1 di due erbicidi: 2,4-D (acido-2,4-diclorofenossiacetico) e 2,4,5-T (acido-2,4,5-triclorofenossiacetico), spesso contaminati da diossina.

■ Esposizione cronica a pesticidi: caratteristiche

L'esposizione a dosi piccole ma prolungate nel tempo a pesticidi rappresenta indubbiamente un problema complesso, di difficile quantificazione, ma fonte di crescente preoccupazione per la salute pubblica. Infatti questo problema, evidenziatosi inizialmente nelle categorie professionalmente esposte, riguarda oggi potenzialmente pressoché tutta la popolazione umana stante la presenza di tali molecole non solo nelle varie matrici ambientali e nella catena alimentare, ma nei nostri stessi organismi, compreso cordone ombelicale e latte materno. Un recente studio condotto a Tenerife con gascromatografia e spettrometria ha evidenziato nel siero

dei 363 soggetti (non professionalmente esposti) residui di pesticidi nella quasi totalità (99.45%) dei casi. Complessivamente sono stati identificati 24 pesticidi, in associazione variabile da 2 a 6 principi attivi. I pesticidi ritrovati più frequentemente sono risultati: piretrine (96.1%), organofosfati (93.3%) e organoclorurati (92.3%; pesticidi ad azione neurotossica come bifentrin e malation sono stati ritrovati nel 81%, esaclorobenzene e DDT nel 50%².

Le ragioni per cui l'esposizione cronica a pesticidi rappresenta un problema particolarmente complesso sono molteplici: dalle differenze nel valutare l'esposizione (questionari occupazionali - residenziali, biomonitoraggio) al fatto che la valutazione della tossicità viene eseguita normalmente sul singolo composto, senza tener conto della molteplicità dei principi attivi presenti nelle diverse matrici cui la popolazione è esposta. Inoltre comunemente si testa il principio attivo e non la formulazione commerciale di fatto in uso: nel caso ad esempio del glifosato, un erbicida estremamente diffuso anche al di fuori della pratica agronomica, il principio attivo dovrebbe avere come unico bersaglio le cellule vegetali e quindi nessuna tossicità per gli umani, ma nella formulazione commerciale è inserito un surfactante derivato dagli idrocarburi per cui si è dimostrato, su cellule umane coltivate in vitro, che la formulazione commerciale comporta una maggior tossicità ed inibisce proliferazione, sopravvivenza e differenziazione cellulare.

Esistono poi fattori come età, sesso, stato nutrizionale, abitudini personali, variabilità genetica individuale che influenzano grandemente la suscettibilità ai pesticidi. In particolare esiste una variabilità genetica che influenza gli enzimi responsabili del loro metabolismo: i diversi polimorfismi comportano infatti profili metabolici più o meno favorevoli con aumentata degradazione ad esempio degli agenti neurotossici o, viceversa, con la bioattivazione di composti inizialmente inattivi.

In particolare è noto già da tempo che la neurotossicità degli organofosfati, insetticidi ampiamente diffusi, è condizionata su base genetica dai diversi livelli di Paraoxinasi 1 (PON1), glicoproteina coinvolta nel loro metabolismo.

Tale variabilità è particolarmente importante nell'infanzia ed associata ad aumentato rischio di deficit sullo sviluppo neurologico e motorio se l'esposizione avviene in special modo nelle prime fasi della vita³.

Una ampia revisione degli studi che hanno indagato gli effetti sul neurosviluppo conseguenti alla esposizione pre o postnatale ad organofosfati ha evidenziato che l'esposizione durante la gravidanza comporta i maggiori deficit ed un incremento dei casi di deficit di attenzione in età scolare rispetto all'esposizione postnatale⁴. Così pure una revisione di 13 studi caso-controllo pubblicati fra il 1987 e 2009 per indagare il rischio di leucemia infantile e pesticidi ha evidenziato che il rischio più elevato, statisticamente significativo, si aveva per esposizione durante la gravidanza (RR= 2.19, IC 95%: 1.92-2.50)⁵.

Le principali caratteristiche dell'esposizione cronica a pesticidi sono riportate in Tabella 1.

Tabella 1: Caratteristiche dell'esposizione cronica a pesticidi

Tossicità in relazione a dosi piccole ma prolungate
Difficoltà nel valutare l'esposizione
Di norma testati i principi attivi e non le formulazioni commerciali spesso estremamente più tossiche
Possibile diversità di effetti tossici fra composti originari e loro metaboliti
Possono essere presenti effetti anche per dosi inferiori ai limiti consentiti e per esposizioni minimali
Si studia abitualmente l'effetto della singola sostanza dimenticando che siamo esposti a cocktail di molecole
Diversa capacità di metabolizzazione per polimorfismi individuali
Diversa suscettibilità individuale in relazione ad età, genere, stato nutrizionale, abitudini personali
Maggiore suscettibilità degli organismi in via di sviluppo, in particolare nel periodo embrio fetale, nei neonati e nei bambini

■ Modalità dell'esposizione

L'esposizione cronica a pesticidi può avvenire secondo le seguenti principali modalità:

■ esposizione professionale

L'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 di esposizione per sversamenti accidentali, perdite, usi non corretti di attrezzature e non rispetto della sicurezza e delle linee guida.

Organofosfati e carbammati possono essere efficacemente assorbiti dalla pelle a causa della loro elevata solubilità lipidica come pure insetticidi organoclorurati quali DDT (diclorodifeniltricloroetano), lindano, aldrin e clordano che sono più liposolubili di altri. Al contrario, a causa della bassa solubilità lipidica, gli insetticidi piretroidi sono scarsamente assorbiti dalla pelle intatta, ma efficacemente assorbiti per inalazione e ingestione. Erbicidi quali i clorofenoli sono spesso in forma di sali, ciò si traduce in una bassa volatilità e solubilità lipidica che rende tali composti ben assorbibili dal tratto gastrointestinale dopo l'ingestione e meno facilmente assorbiti dai polmoni e dalla pelle.

■ 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 ambientale per inalazione e contatto con l'aria, acqua e suolo.

Di particolare rilievo è anche l'effetto "deriva", con questo termine si intende la dispersione aerea delle particelle di miscela di pesticidi usati per i trattamenti in agricoltura che non raggiungono quindi il bersaglio ma si diffondono nell'ambiente circostante. Le gocce di miscela

chimica vanno in questo modo a inquinare l'aria, l'acqua e il suolo e a colpire non solo l'uomo ma anche le piante spontanee e gli insetti utili. 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. Inoltre i pesticidi arrivano - direttamente o attraverso il nutrimento - agli organismi che vivono nel terreno o in prossimità delle coltivazioni, come i piccoli mammiferi, gli uccelli, i pesci ecc. per i quali questi prodotti si rivelano spesso altamente tossici.

Questo tipo di contaminazione è particolarmente importante se lo spargimento avviene con atomizzatori ed in particolari condizioni atmosferiche (ventosità).

Fra i fattori residenziali che influenzano l'esposizione cronica a pesticidi va incluso anche l'uso domestico di insetticidi, topicidi, erbicidi e fungicidi per piante da appartamento o giardinaggio. Trattamenti intensivi con spray, compreso "bombe delle pulci" e nebulizzatori possono lasciare residui persistenti in aria, tappeti, giocattoli e polvere di casa.

■ *esposizione attraverso la dieta per presenza di residui negli alimenti o nell'acqua*

Questa modalità è di grande importanza e riguarda potenzialmente tutti i consumatori.

L'ultimo rapporto ISPRA "sullo stato delle acque in Italia" del 2013 ha riguardato 3.621 punti di campionamento e 12.504 campioni. Sono state cercate 355 sostanze e nelle acque superficiali sono stati trovati residui di pesticidi nel 55.1% dei punti; nel 34.4% dei casi i pesticidi erano presenti in concentrazioni superiori ai limiti delle acque potabili.

Nelle acque sotterranee sono risultati contaminati il 28.2% dei punti, nel 12.3% dei casi con concentrazioni superiori ai limiti stabiliti per le acque potabili.

Le concentrazioni misurate sono spesso basse, ma il risultato complessivo indica una diffusione molto ampia della contaminazione. I livelli sono generalmente più bassi nelle acque sotterranee, ma residui di pesticidi sono presenti anche nelle falde confinate.

Le sostanze trovate complessivamente nelle acque sono 166, in prevalenza erbicidi e relativi metaboliti. Come in passato, nei campioni sono presenti in genere miscele di sostanze. Nelle acque superficiali è stata riscontrata la presenza di almeno due sostanze nel 20% dei campioni, con un massimo di 23 sostanze in un singolo campione e una media di circa 3 sostanze.

Nelle acque sotterranee si trovano almeno 2 sostanze nel 13% dei campioni, la media è di 2.5 sostanze e il massimo, anche qui, è di 23 sostanze. Gli erbicidi triazinici e il metolachlor sono i componenti più frequenti delle miscele, sia nelle acque superficiali sia in quelle sotterranee.

Residui di pesticidi si ritrovano poi in frutta e vegetali, ma anche in carni, pesce e prodotti lattiero-caseari, grazie al loro bioaccumulo e biomagnificazione nella catena alimentare.

Questo tipo di contaminazione rappresenta un problema di crescente rilievo e preoccupazione per la salute

dei consumatori e per le Istituzioni: un Rapporto della Commissione Europea del 2005 ha valutato che la dose acuta di riferimento (un parametro per consumi elevati a breve termine, di solito in un giorno o un pasto) è stata superata per alcuni pesticidi in diversi ortaggi e frutta e che il 26.7% dei campioni mostra residui di più di un pesticida, con un significativo trend di crescita rispetto al passato. La situazione in Italia è riportata dai rapporti di Legambiente "Pesticidi nel piatto": l'ultimo mostra che in Italia il 36% dei campioni di frutta e verdura analizzati presenta residui e che sono in aumento i campioni con multiresidui: addirittura 9 su un solo campione di uva da tavola.

■ **Rischi per la salute umana da multiresidui**

I rischi per la salute umana da esposizione cronica a multipli residui di pesticidi (multiresidui) sono poco conosciuti, sia perché i test tossicologici vengono generalmente effettuati su ogni singola sostanza e poco si sa dei loro effetti quando presenti in miscele, sia perché gli effetti tossici di queste miscele difficilmente possono essere previsti a priori, sulla base dell'azione dei singoli composti.

Proprio per indagare le ricadute sulla salute umana dell'esposizione a multiresidui attraverso la dieta è stato avviato in Francia lo studio PERICLES. Questo studio 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. Sono oggetto di indagine svariate funzioni cellulari quali: citotossicità, genotossicità, stress ossidativo, apoptosi, nonché impedenza cellulare in tempo reale e transattivazione del recettore nucleare⁶.

■ **Principali meccanismi d'azione dell'esposizione cronica a 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.

I principali effetti che possono risultare sono:

- 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

Una sintetica rappresentazione di tali meccanismi è riportata in Figura 1 tratta da¹. Questa molteplicità di azioni dà ragione quindi 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 come problemi respiratori, in particolare asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), malattie cardiovascolari come l'aterosclerosi e malattia coronarica, nefropatie croniche, malattie autoimmuni come il lupus, artrite reumatoide, sindrome da stanchezza cronica e l'invecchiamento¹.

Dal momento che le alterazioni genetiche ed epigeneti-

che sono oggetto di altri specifici capitoli, qui verranno affrontati solo i restanti meccanismi.

■ azione dei pesticidi come interferenti endocrini

Il termine "interferente endocrino" è stato introdotto per la prima volta nel 1991 e con esso si intendono tutte le sostanze che interferiscono con la sintesi, la secrezione, il trasporto, l'azione, il metabolismo o l'eliminazione degli ormoni. Il meccanismo d'azione presuppone quindi un meccanismo di tossicità in grado 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 di nascita, deficit riproduttivi, di sviluppo, alterazioni metaboliche, immunitarie, disturbi neurocomportamentali e tumori ormono-dipendenti. Ricordiamo che 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, agire sulle stesse 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.

Molte sostanze chimiche identificate come interferenti endocrini sono pesticidi: complessivamente sono circa 105 e di queste, il 46% sono insetticidi, 21% erbicidi e 31% fungicidi. I principali gruppi di pesticidi con questa azione sono: insetticidi clorurati (*lindano, dieldrin*), fungicidi (*vinclozolin, linorun*), triazolici (*ciproconazolo*), imidazololi (*imizalolil*), triazine (*atrazina, simazina*), ditiocarbammati (*mancozeb*), coformulanti (*alchifenoli*)⁷. Anche se alcuni di essi sono stati ritirati dal commercio già da anni, si trovano ancora diffusamente presenti nell'ambiente. Gli interferenti endocrini (IE) agiscono principalmente interferendo con gli ormoni naturali a causa della loro forte affinità di legame con recettori estrogeni (ER) o androgeni (AR), ma anche con altri tipi di recettori quali l'Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR), il Constitutive Androstane Receptor (CAR) o l'Estrogen Related Receptor (ERR). In conseguenza di questi legami l'azione dell'ormone naturale può essere mimata con azione agonista, "modulata" con azione solo parzialmente agonista o, all'opposto, soppressa con una azione antagonista. Gli IE possono anche interferire con la sintesi, il trasporto, il metabolismo e l'eliminazione degli ormoni, diminuendo in tal modo la concentrazione degli ormoni naturali. La maggior parte degli IE mima la funzione estrogenica sia comportandosi come un ligando per il recettore, oppure attivando la conversione di altri steroidi in estrogeni attivi o aumentando l'espressione di geni estrogeno-responsivi come dimostrato da alcuni organoclorurati,

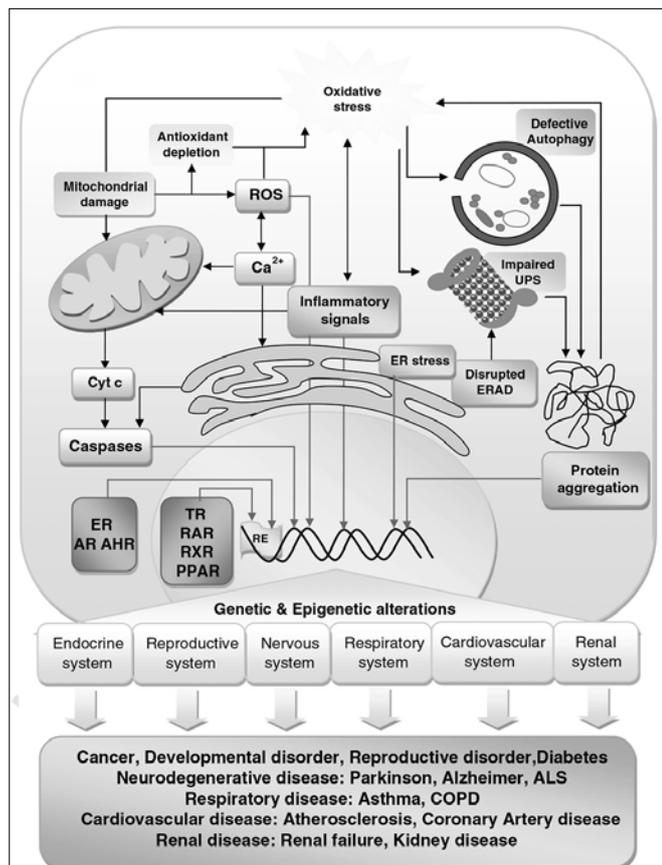


Figura 1: Principali modalità dell'azione tossica dei pesticidi.

Rappresentazione schematica dei meccanismi attraverso cui i pesticidi inducono patologie croniche: ROS: specie reattive dell'ossigeno (radicali liberi), Cyt c: citocromo c, UPS: sistema ubiquitina proteasoma, ER stress: stress del reticolo endoplasmatico, ERAD: degradazione associata al reticolo endoplasmatico, 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, COPD: malattia ostruttiva polmonare cronica.

organofosfati, carbammati e piretroidi.

Effetti antiandrogeni sono stati riportati per organoclorurati, insetticidi carbammati, nonché erbicidi quali triazine attraverso l'inibizione del legame tra androgeni ed il loro recettore: in questo caso le conseguenze sono rappresentate da ritardo nello sviluppo riproduttivo e sessuale maschile. Anche la funzione tiroidea può risentire degli effetti degli IE: ad es. la produzione di ormoni tiroidei può essere inibita da una decina di pesticidi quali: *amitrolo*, *cialotrina*, *fipronil*, *ioxinil*, *maneb*, *mancozeb*, *pentachloronitro-benzene*, *prodiamine*, *pirimetanil*, *tiazopir*, *ziram*, *zineb*.

■ disfunzioni mitocondriali

I mitocondri sono la principale fonte di ATP per la cellula e hanno un ruolo fondamentale nella omeostasi del calcio, nella sintesi di steroidi ed eme, nell'attività cellulare metabolica, nei processi ossidativi e nell'apoptosi. Modificazioni della catena respiratoria mitocondriale sono la causa primaria di rottura dell'equilibrio energetico cellulare ed è stato ampiamente studiato come tali alterazioni siano coinvolte in differenti tipi di malattie umane soprattutto diabete e patologie neurodegenerative.

Vi è ampia documentazione in letteratura di un coinvolgimento mitocondriale di proteine come α -sinucleina, parkina, DJ-1, PINK1, APP, PS1 e 2, e SOD1 che hanno ruoli importanti in malattie neurodegenerative, tra cui Parkinson, Alzheimer, sclerosi laterale amiotrofica.

Nel 2000 si è dimostrato che il rotenone, un antiparassitario ad ampio spettro il cui meccanismo d'azione è l'inibizione selettiva del complesso I della catena respiratoria mitocondriale, faceva sviluppare in animali da laboratorio i sintomi del Parkinson, questo dato è stato quindi ampiamente utilizzato per creare modelli in animali di laboratorio e si è così dimostrato che molti prodotti agrochimici sono in grado di inibire la catena di trasporto degli elettroni sia come meccanismo di azione primario che secondario. Inoltre, una vasta gamma di pesticidi ha dimostrato di alterare la fosforilazione ossidativa mitocondriale attraverso l'inibizione di una via biosintetica essenziale per la funzione mitocondriale o extramitocondriale con generazione di radicali liberi, principalmente specie reattive dell'ossigeno (ROS reactive oxygen species).

■ stress ossidativo

L'aumento dello stress ossidativo o una ridotta capacità di difesa antiossidante possono compromettere l'omeostasi e danneggiare tutti i componenti della cellula, tra cui lipidi, proteine e DNA. Lo stress ossidativo ricopre un ruolo importante nell'induzione e sviluppo di diversi tipi di malattie umane, tra cui il cancro, il diabete, patologie neurodegenerative, aterosclerosi, schizofrenia, sindrome da stanchezza cronica e disturbi renali e respiratori.

Lo stress ossidativo da pesticidi è documentato da una vasta mole di letteratura e questo meccanismo è stato invocato nello sviluppo di patologie correlate ad esposizione a pesticidi. È stato dimostrato che i pesticidi possono alterare l'omeostasi ossidativa sia direttamente che indirettamente, attraverso la via mitocondriale ed

extramitocondriale con produzione di radicali liberi, ossidazione di gruppi tiolici ed esaurimento delle riserve antiossidanti cellulari.

Dal momento che lo stress ossidativo è un potente promotore di altri percorsi cellulari coinvolti nei processi patologici e riveste un ruolo primario nella risposta infiammatoria, questo meccanismo è uno dei più importanti nella genesi di patologie croniche da esposizione a pesticidi. Lo stress ossidativo è stato ad es. implicato nella insorgenza e progressione della malattia di Parkinson indotta da pesticidi.

■ stress del reticolo endoplasmico e unfolded protein response (UPR)

Qualsiasi alterazione dell'omeostasi del calcio, della regolazione dei processi di ossido riduzione e della disponibilità di energia all'interno della cellula può causare modificazioni del reticolo endoplasmatico con conseguente accumulo di proteine "mal ripiegate", situazione che va sotto il nome di stress del reticolo endoplasmico. Questa è una caratteristica in particolare delle cellule secretorie specializzate ma si osserva anche in molte patologie umane, specie di tipo cronico/degenerativo. In questa situazione si attiva una risposta (UPR) che ha essenzialmente due scopi: ripristinare la funzione normale della cellula attraverso l'interruzione della sintesi proteica e l'incremento di produzione di "chaperon" molecolari coinvolti nel ripiegamento proteico; se questi obiettivi non vengono raggiunti entro un determinato lasso di tempo la risposta UPR avvia i processi di apoptosi.

Recenti studi indicano che stress prolungato del reticolo endoplasmico e UPR svolgono un ruolo importante nello sviluppo di molte malattie umane in particolare croniche, tra cui la resistenza all'insulina, diabete ma anche formazione e progressione tumorale, aterosclerosi, cardiomiopatia, malattie renali croniche e insufficienza renale.

I principali pesticidi per i quali si è dimostrata l'attivazione di questi meccanismi sono il *paraquat*, il *rotenone*, la *deltametrina*, il *ditiocarbammato*.

■ aggregazione proteica

La degradazione di proteine, alterate, danneggiate o non necessarie è un processo biologico fondamentale che ha un ruolo cruciale nel mantenimento e regolazione della funzione cellulare. Due sono i principali meccanismi cellulari di degradazione proteica; il sistema ubiquitina-proteosoma (UPS), che si rivolge principalmente alla degradazione di proteine di breve durata da parte di un complesso specializzato, e autofagia che degrada le proteine più longeve e scarsamente solubili attraverso l'attività lisosomiale. Alterazioni di questi sistemi sono implicate nella patogenesi di diverse malattie croniche, soprattutto neurodegenerative e tumorali e sono rispettivamente rappresentate da diminuita o aumentata attività del proteosoma. L'esposizione ambientale a determinati pesticidi è stata collegata a una disfunzione del proteosoma e all'insorgenza di malattie neurodegenerative. Il *dieldrin*, pesticida organoclorurato, ha mostrato di diminuire l'attività del proteosoma con una maggiore

sensibilità agli stimoli promuoventi l'apoptosi in cellule neuronali dopaminergiche.

Inibizione del proteosoma è stata anche dimostrata in cellule di neuroblastoma esposte a *rotenone*, *ziram*, *dielditiocarbamato*, *endosulfan*, *benomyl* e *dieldrin*.

Il percorso di degradazione lisosomiale di autofagia è conosciuto come un processo di auto-digestione con cui le cellule sono in grado non solo di sbarazzarsi di proteine mal ripiegate, organelli danneggiati e microrganismi infettivi, ma anche di rifornire l'organismo di nutrienti durante il digiuno.

Una alterazione di questo processo ha trovato un ruolo emergente in molte malattie umane come cancro, patologie neurodegenerative, diabete, invecchiamento e disturbi di fegato, muscolo, e cuore.

■ Patologie croniche non tumorali correlate ad esposizione a pesticidi

■ Apparato Respiratorio

Numerosi sono i sintomi e le alterazioni della funzione polmonare che si osservano in seguito ad esposizione a pesticidi ed anche se non sempre i risultati sono adeguatamente specifici, rendendo talvolta complessa l'interpretazione dei dati, esiste consistente evidenza che numerosi pesticidi causano sintomi respiratori acuti e cronici⁸.

I principali sintomi respiratori sono: dispnea, irritazione delle vie respiratorie, gola secca/mal di gola, tosse, senso di costrizione toracica, rinorrea.

Altri studi hanno messo alcuni sintomi in relazione con particolari tipi di agenti, ad esempio, pesticidi che inibiscono la colinesterasi quali *carbammati* e *organofosfati*; questi ultimi hanno dimostrato di indurre non solo sintomi neurologici ma di comportare anche sintomi respiratori e riduzione della funzionalità polmonare. Uno studio caso-controllo su agricoltori in India orientale ha dimostrato che, rispetto ai controlli, i lavoratori agricoli che avevano irrorato organofosfati e carbammati presentavano un significativo esaurimento dell'acetilcolinesterasi dei globuli rossi (AChE), e che tale parametro era associato in modo statisticamente significativo con: mal di gola, tosse secca, senso di costrizione toracica dispnea, bronchite cronica e diagnosi clinica di asma.

Risultati analoghi sono emersi da uno studio su lavoratori agricoli kenioti: si è riscontrato che pesticidi noti per tossicità neurologica quali *dimetoato*, *malathion*, *benomyil*, *mancozeb*, *methomyil*, *aldicarb* e *propineb*, erano associati con maggiore prevalenza di sintomi respiratori, come dolore toracico, tosse, naso che cola, respiro sibilante, difficoltà nella respirazione, mancanza di respiro, e irritazione della gola. Hoppin et al. nel riportare i risultati dell'Agricultural Health Study (AHS) hanno trovato che l'esposizione a pesticidi organofosfati quali *dichlorvos* e *phorate* nel corso dell'anno precedente era significativamente associata con affanno e asma.

Numerosi altri studi hanno poi evidenziato che l'esposizione professionale a pesticidi si associa a compromissione della funzione polmonare. Ad esempio uno studio

caso-controllo tra addetti alla lavorazione di pesticidi ha indicato che negli esposti vi era una significativa riduzione di FVC (capacità vitale forzata), FEV (volume espiratorio forzato) e PEF (picco di flusso espiratorio) in confronto ai controlli.

■ Asma professionale

Negli ultimi dieci anni, l'asma è stato riconosciuto come la più comune malattia polmonare correlata ad esposizioni professionali e numerosi sono gli studi epidemiologici che correlano in modo significativo l'insorgenza di asma con esposizioni professionale a pesticidi, a cominciare dalla indagine condotta sulla grande coorte di agricoltori in U.S.A.

Hoppin et al. hanno dimostrato tra gli agricoltori di sesso maschile associazioni statisticamente significative, variabili dal +100% al +134%, tra insorgenza in età adulta di asma atopico e utilizzo di *coumaphos*, *eptacloro*, *parathion*, *dibromoetilene* ed una miscela - 80/20 - di *tetracloruro di carbonio / solfuro di carbonio*. Per l'asma non atopico, l'esposizione a DDT ha comportato un incremento del rischio del 40%⁹.

Tra le donne l'esposizioni a pesticidi, quali *carbaril*, *coumaphos*, *DDT*, *malathion*, *parathion*, *permetrina*, *forate*, *erbicidi (2,4-D e glifosato)* e un fungicida (*metalaxil*), era più associata con l'asma atopico che non con quello non atopico.

■ Bronchite cronica e BPCO

Molti studi hanno suggerito che l'esposizione - specie in ambito professionale - ai pesticidi, è correlata con bronchite cronica e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). In uno studio caso-controllo su agricoltori in India una maggiore prevalenza di bronchite cronica è stata associata con esposizioni ad *organofosfati* e *carbammati* con un incremento del rischio del 154%.

Nel grande studio americano American Health Study (AHS), Hoppin et al. hanno mostrato che una serie di pesticidi compreso *organoclorurati (eptacloro, clordano, DDT, lindano e toxafene)*, *organofosfati (coumaphos, diazinone, 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)* sono risultati significativamente associati con bronchite cronica¹⁰.

■ Sistema Nervoso

La neurotossicità è uno dei più importanti effetti della esposizione a pesticidi e per esposizioni acute (avvelenamenti) ad esempio ad organofosfati non solo si riscontrano nell'immediato sintomi a carico del sistema nervoso centrale sia di tipo sensoriale che motorio a rischio della vita, ma anche sequele neuropsichiatriche a lungo termine quali deficit nel rilevamento di stimoli e nell'elaborazione delle informazioni, carenze nella attenzione, nella memoria e maggiore incidenza di depressione.

Allo stesso modo anche l'esposizione cronica a questi agenti può essere associata con anomalie neurocomportamentali tra cui l'ansia, la depressione, sintomi psicotici, deficit nella memoria a breve termine, nell'apprendi-

mento, nell'attenzione, nell'elaborazione delle informazioni e con sintomi extrapiramidali.

I meccanismi con cui la neurotossicità si può spiegare sono molteplici: molto sinteticamente ricordiamo che vi può essere una interferenza con la conduzione neurale in seguito ad alterazione dei canali ionici dipendenti dalla tensione elettrica Na⁺/K⁺ ATPasi, una interferenza con la trasmissione neuronale per inibizione dell'acetilcolina esterasi, oppure una alterazione delle funzioni mitocondriali o l'avvio di segnali pro-infiammatori.

Gli insetticidi *organofosfati* in particolare inibiscono irreversibilmente l'acetilcolinesterasi, enzima essenziale alla funzionalità nervosa, impedendo di conseguenza la degradazione dell'acetilcolina, che si concentra nello spazio sinaptico e comporta gravi alterazioni della neurotrasmissione colinergica. Le conseguenze sono modificazioni nei processi cognitivi (memoria, attenzione), nei cicli sonno-veglia, nell'attivazione comportamentale, nella regolazione del movimento e del sistema cardiovascolare e nel controllo del sistema endocrino.

In base ai principali meccanismi di neurotossicità i pesticidi possono essere distinti in 3 grandi gruppi come da Tabella 2.

In realtà questa rappresentazione appare molto schematica e, ad esempio, per gli *organofosfati*, noti per l'azione inibitrice sulla acetilcolina esterasi, sono stati di recente ipotizzate numerose altre modificazioni di enzimi e proteine, modificazioni che avvengono indipendentemente dall'azione canonica sulla acetilcolina esterasi: in particolare sembrano essere coinvolte proteine fondamentali nei processi di trasporto assonale, neurotrofine e proteine coinvolte nelle funzioni mitocondriali.

Parimenti anche l'esposizione a basse dosi di pesticidi *organoclorurati ed organofosfati* si è dimostrata in grado di interagire con una grande quantità di enzimi, proteine, recettori e fattori di trascrizione, con alterazioni che riguardano anche il metabolismo lipidico, glucidico e la detossificazione da xenobiotici. A proposito di quest'ultima azione si segnala che molti insetticidi, in particolare piretroidi, sono formulati con adiuvanti che ne migliorano l'efficacia impedendone il metabolismo nella specie bersaglio; uno dei più usati è il *piperonilbutossido*, inibitore delle ossidasi dipendenti dal citocromo P-450 e potenzialmente in grado di interferire con catabolismo di molti xenobiotici.

Per le principali patologie neurodegenerative quali Mor-

bo di Parkinson, SLA e Alzheimer vi sono importanti evidenze che correlano la loro insorgenza con l'esposizione a lungo termine e a basse dosi di pesticidi quali in particolare *paraquat, maneb, dieldrin, piretroidi ed organofosfati*. Queste sostanze sono in grado di spiegare la loro tossicità in quanto inducono stress ossidativo, disfunzioni mitocondriali, interazioni con la proteina pre-sinaptica sinucleina alfa, correlata in particolare al Parkinson e perdita di neuroni.

■ Morbo di Parkinson

La malattia di Parkinson è una malattia degenerativa progressiva del sistema nervoso centrale, caratterizzata dalla degenerazione e perdita dei neuroni dopaminergici della substantia nigra.

I neuroni dopaminergici sono essenziali per le funzioni motorie e la loro perdita comporta sintomi quali tremori, rigidità e rallentamento nei movimenti, perdita di equilibrio. I trattamenti sono solo sintomatici ed i pazienti presentano un più alto tasso di mortalità in confronto alla popolazione generale. La causa di questa degenerazione non è compiutamente nota, ma l'eziologia è certamente multifattoriale, comprendendo fattori di predisposizione genetica ed esposizioni ambientali.

Solo nel 10% dei casi i fattori genetici sono predominanti, mentre nei restanti casi - definiti sporadici o idiopatici - la precisa origine resta sconosciuta ed è stato ipotizzato il ruolo di numerosi fattori esogeni: traumi, infezioni, esposizione a manganese e metalli pesanti, ma soprattutto esposizione a pesticidi. Elevati livelli di alcuni pesticidi sono stati ritrovati nel siero di pazienti con malattia di Parkinson¹¹.

Nello studio di Kamel, condotto sull'ampia coorte degli agricoltori americani (AHS), è emerso che anche l'esposizione residenziale - e non solo professionale - rappresentava un fattore di rischio per la malattia. Le categorie di pesticidi maggiormente responsabili per insorgenza di Parkinson sono risultati gli *organofosforici, i carbammati, gli organoclorurati, i piretroidi* che hanno, come ben noto, specifici effetti sulla trasmissione nervosa¹².

Molto numerosi sono anche gli studi epidemiologici di popolazione che si sono susseguiti e che hanno dimostrato una maggiore incidenza della malattia di Parkinson nelle persone esposte ai pesticidi; una meta-analisi del 2012 pubblicata da Van der Mark et al. ha rivisto la letteratura aggiornata, tra cui 39 studi caso-controllo,

Tabella 2: Classificazione dei pesticidi in base alla neurotossicità

interferenza con la conduzione neurale	
Organoclorurati	diclorodifeniletano (DDT, DDE), ciclodieni (aldrin, α -clordane, γ -clordane, cis-nonaclor, trans-nonaclor, oxiclordane, toxafene parlar 26, toxafene parlar 50) esaclorobenzeni (esaclorobenzene, β esaclorocicloesano, cicloesano, γ -esaclorocicloesano), clordecone (Mirex)
Piretroidi	piretrina, tetrametina
inibitori della acetilcolina esterasi	
organofosfati	paration, malation, metilparation, clorpirifos, diazinon,
Carbammati	aldicarb, carbofuran, carbaril, etienocarb, fenobucarb
pro-infiammatori	
erbicidi clorofenossici	2,4-D (2,4-acido diclorofenossiacetico)

quattro studi di coorte e tre studi trasversali e ha evidenziato che l'esposizione ad *insetticidi ed erbicidi* comporta complessivamente un incremento del rischio statisticamente significativo del + 62%, in questa indagine nessun rischio è stato trovato per esposizione a fungicidi¹³.

Nel 2013 il Parkinson è stato riconosciuto come malattia professionale in Francia.

■ Morbo di Alzheimer

La Malattia di Alzheimer (AD) è la malattia neurodegenerativa più comune in tutto il mondo ed è previsto un aumento di 3 volte nel corso dei prossimi 40 anni.

La forma più comune di Alzheimer è la forma ad insorgenza tardiva, che si sviluppa di solito dopo i 60 anni di età. I fattori eziologici non sono ancora del tutto chiari, ma includono, fattori ambientali, genetici e stile di vita. Anche se vi è un crescente elenco di geni che predispongono alla malattia, solo la presenza di un allele della apolipoproteina E4 (APO E4) comporta un incremento del rischio variabile dal + 100% al + 200%. Cumulativamente i più di 10 geni identificati sono coinvolti in meno del 5% dei casi di Alzheimer. Fra i fattori ambientali sono stati in particolare indagate le esposizioni professionali a metalli, solventi e pesticidi; a tutt'oggi le prove dell'implicazione dei pesticidi nello sviluppo del Morbo di Alzheimer sono minori rispetto al Parkinson, anche se molto recentemente si sono aggiunte interessanti evidenze.

Uno studio del 2009, condotto su un numero limitato di pazienti aveva evidenziato che i livelli sierici di *diclorodifenildicloroetilene* (DDE), il metabolita del diclorodifeniltricloroetano, meglio noto come DDT, erano risultati elevati in un piccolo numero di pazienti con AD (n = 20). Nel 2010 è poi 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 Alzheimer¹⁴.

Anche un altro studio ecologico condotto in Andalusia, ove esistono aree con livelli diversificati di pesticidi, ha evidenziato che le persone che vivono nelle zone più contaminate 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).

■ Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è la forma più comuni delle malattie del motoneurone ed è caratterizzata da degenerazione del motoneurone sia superiore che inferiore. I sintomi includono debolezza rapidamente progressiva, atrofia muscolare e fascicolazioni, muscolo spasticità, disartria disfagia, e una diminuzione della capacità di respirare fino all'exitus invariabilmente fatale. Indipendentemente da SLA familiare, che può essere facilmente esclusa, non vi è alcuna causa nota per questa malattia, ma molti potenziali fattori di rischio – fra cui esposizioni ad agenti chimici - sono stati ipotizzati.

Un grande studio caso-controllo condotto da McGuire e colleghi¹⁵ 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 ed i risultati hanno mostrato il ruolo predominante degli agrochimici nella maggior parte dei casi di SLA.

Nel corso dell'ultimo decennio, ulteriori diverse segnalazioni hanno indicato una relazione fra sviluppo di SLA ed esposizione a pesticidi e nel 2012 è stata pubblicata una metanalisi condotta da Kamel ed al. per indagare il rischio di SLA in associazione a pesticidi nel loro insieme: la metanalisi ha evidenziato un incremento del rischio (statisticamente significativo) del 95%.

■ Diabete

Il diabete sta diventando una vera epidemia in tutto il mondo: si calcola che ci siano attualmente 347 milioni di diabetici e che le morti per diabete siano destinate a raddoppiare tra il 2005 e il 2030 (<http://www.who.int/diabetes/en/index.html>). A differenza delle malattie neurodegenerative prima affrontate in cui le conoscenze circa i fattori di rischio sono ancora molto aleatorie, per il diabete, soprattutto di tipo 2, sono stati identificati importanti fattori di rischio, tra cui dieta, obesità e sedentarietà.

Vi è comunque una crescente mole di studi scientifici che correla l'insorgere della malattia ad esposizioni ambientali, in particolare a Persistent Organic Pollutants (POP's) fra cui si annoverano numerosi pesticidi.

Modelli sperimentali in animali da laboratorio hanno permesso ai ricercatori di studiare gli effetti dell'esposizione a pesticidi sulla omeostasi glicemica ed è emerso che in particolare i pesticidi *organofosforici* alterano l'omeostasi del glucosio e causano insulino-resistenza e diabete di tipo 2. La resistenza all'insulina è una malattia metabolica complessa, punto di arrivo di molteplici percorsi eziopatogenetici. Una revisione dei meccanismi molecolari che correlano l'esposizione ad organofosfati con l'insorgenza di insulino-resistenza è stata di recente pubblicata¹⁶.

In sintesi la formazione di prodotti finali della glicazione, l'accumulo di metaboliti lipidici, l'attivazione di percorsi infiammatori e lo stress ossidativo sono tutti implicati nella patogenesi dell'insulino-resistenza; a loro volta questi processi molecolari attivano una serie di percorsi di stress che coinvolgono la famiglia delle serina-chinasi, che, a loro volta, esplicano un effetto negativo sul segnale insulinico. Dati sperimentali e clinici suggeriscono che tutti questi meccanismi possono essere attivati da una esposizione a pesticidi ed in particolare ad organofosfati.

Diversi sono gli studi epidemiologici che correlano l'esposizione a pesticidi con il diabete. In particolare lo studio di Montgomery condotto sull'ampia coorte degli agricoltori americani (AHS), ha evidenziato su 33.457 applicatori professionali di pesticidi che per sette specifici prodotti, (*clordano, eptaclor, diclorvos, triclorfon, alaclor e cianazina*), 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 particolare coloro che avevano usato per almeno 100 giorni durante

la vita insetticidi organoclorurati come *aldrin*, *clordano*, *eptaclor* avevano un incremento del rischio di insorgenza del diabete rispettivamente del 51%, 63%, e 94%. Del tutto recentemente sono stati pubblicati i risultati di un ulteriore studio sempre condotto sull'ampia coorte degli agricoltori americani (AHS). L'indagine ha riguardato 13637 mogli di agricoltori in Iowa e North Carolina che avevano segnalato di non avere mai personalmente applicato o preparato pesticidi. I risultati, dopo gli opportuni aggiustamenti (stato, età, massa corporea) hanno dimostrato che cinque pesticidi erano positivamente associati con diabete incidente: *tre organofosfati*, *il dieldrin organoclorurato* e *l'erbicida 2,4,5-T / 2,4,5-TP*¹⁷.

■ Patologie cardiovascolari

Un certo numero di studi correla l'esposizione a pesticidi con l'insorgenza di malattie cardiovascolari. Uno dei primi studi fu condotto in Oregon e dimostrò una correlazione fra ipertensione e lavoratori esposti, a questo si aggiunsero ulteriori segnalazioni, anche sperimentali, di un maggior rischio di aterosclerosi.

Una recente indagine condotta con questionari fra i veterani del Vietnam esposti all'Agente Arancio, ha evidenziato fra coloro che erano stati più esposti un piccolo ma significativo incremento del rischio di ipertensione (+3%) e iperlipemia (+5%)¹⁸.

Interessanti risultati sono anche emersi da indagini che hanno indagato l'assetto lipidico in relazione a contaminanti organici persistenti (POP's), compreso pesticidi. Una ampia indagine è stata condotta in Alabama, ad Anniston, sito industriale della Monsanto dal 1929 al 1971, dosando sul siero di 575 residenti in buona salute la concentrazione di 35 PCB, 9 pesticidi organoclorurati, il colesterolo totale ed LDL e l'assetto lipidico totale. I risultati hanno evidenziato una correlazione fra 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 ed i diversi pesticidi; fra questi ultimi *esaclorobenzene (HCB)* e *clordano* hanno mostrato la più forte associazione con l'assetto lipidico. Interessanti risultati sul legame fra esposizione prenatale a DDT ed insorgenza di ipertensione prima dei 50 anni sono giunti da uno studio condotto nella Baia di San Francisco sulla coorte di donne gravide fra 1959 e 1967 arruolate nello studio "Child Health and Development Studies". In campioni di siero proveniente da 527 donne raccolti e stoccati prima del parto è stato dosato il DDT e, a distanza di anni, sulle figlie di età fra i 39 e 47 anni, si ottenute informazioni sulla incidenza di ipertensione. I risultati hanno dimostrato che l'esposizione prenatale a DDT era fortemente associata all'ipertensione: per medi/alti terzili di DDT l'incremento del rischio era del 260% per il più basso terzile del 150%¹⁹. Da una recente indagine condotta sulla coorte nello studio sugli agricoltori americani (AHS) è emerso che anche i disordini ipertensivi in gravidanza, compreso l'eclampsia, sono risultati associati in modo statisticamente significativo con l'esposizione sia professionale che residenziale a pesticidi durante il primo trimestre di gravidanza.

■ Patologie autoimmuni

Ci sono sporadiche segnalazioni di associazione fra pesticidi, in particolare organoclorurati, e patologie autoimmuni come lupus eritematoso sistemico e artrite reumatoide. In una indagine condotta da Parks ed al. è emerso che l'uso di insetticidi, rispetto al non uso, era associato ad un aumentato rischio di artrite reumatoide e lupus con un trend statisticamente significativo in funzione della frequenza e della durata. Esistono anche segnalazioni di associazione fra pesticidi e sindrome da stanchezza cronica, patologia correlata in special modo ad organofosfati ed indagata in comunità rurali e fra i veterani del Vietnam esposti all'Agente Arancio.

■ Patologie renali

Sufficientemente consistenti sono le segnalazioni fra pesticidi e patologie renali. Uno studio condotto in province del Centro-Nord dello Sri Lanka ha documentato una significativa correlazione fra fattori ambientali di tipo residenziale in aree rurali e nefropatie ad insorgenza tardiva ed insufficienza renale, specialmente fra gli uomini, nella popolazione di età fra i 40 ed i 60 anni. Altri Autori hanno evidenziato come l'esposizione a pesticidi che inibiscono la colinesterasi si associ ad insufficienza renale e come pazienti che presentano ridotta filtrazione glomerulare ed aumentato stress ossidativo presentino livelli ematici più elevati di pesticidi organoclorurati.

■ Disordini riproduttivi

I disordini della sfera riproduttiva comprendono tutte le condizioni in cui la capacità di procreare è compromessa, problema questo che è in drammatico aumento specie nei paesi più sviluppati.

Agenti esogeni e tossici in generale sono ritenuti fra i fattori di rischio più rilevanti e fra essi soprattutto i pesticidi risultano, da una vastissima mole di letteratura, in grado di alterare in modo significativo le funzioni riproduttive. Una accurata revisione sull'argomento è stata anche di recente pubblicata²⁰.

La maggior parte dei pesticidi, in particolare gli *organofosfati*, 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. Vi possono essere inoltre alterazioni dei livelli di testosterone per inibizione della attività testicolare, variazioni degli ormoni ipofisari e dell'attività degli enzimi antiossidanti a livello testicolare: tutti questi effetti sono ben comprensibili se si pensa all'azione di interferenti endocrini svolta da molte di queste sostanze. Si sono quindi osservati come conseguenza effetti antiandrogeni con demascolinizzazione, incremento dell'abortività spontanea, alterato rapporto maschi/femmine e cambiamenti nello sviluppo puberale. I principi attivi maggiormente responsabili di questi effetti sono: *DDT*, *aldrin*, *clordano*, *dielldrin*, *endo-sulfan*, *atrazina*, *vinclozolin*.

■ Malformazioni e difetti di sviluppo

Con questi termini si intendono le anomalie strutturali o funzionali esistenti prima o al momento della nascita in grado di provocare disabilità fisiche o mentali, con livelli di gravità variabili da lieve a fatale; alcune di queste condizioni sono segnalate in aumento (ipospadia) e complessivamente rappresentano la prima causa di morte nei primi anni di vita. 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. Ulteriori altri studi al riguardo sono stati condotti e da una revisione che ha preso in esame 22 studi (13 condotti sulla popolazione vietnamita e su popolazioni esposte all'agente arancio ma non vietnamite) è emerso un incremento del rischio statisticamente significativo del 95%, rischio che è risultato del 200% quando sono stati considerati i soli studi condotti in Vietnam.

Altri studi sono stati condotti per indagare specificamente la correlazione fra pesticidi e malformazioni urogenitali, in particolare ipospadia ed è emersa un più alto rischio per esposizione prenatale sia materna che paterna; questi risultati non devono stupire e sono coerenti - se si tiene conto dell'affinità fra pesticidi e diossine e del fatto che i pesticidi possono essere contaminati da diossine - con altri risultati che segnalano un maggior rischio di malformazioni urogenitali, specie maschili, nei nati da donne esposte a più alti livelli di diossine emesse da inceneritori.

■ Malattie della tiroide

Le disfunzioni tiroidee sono in costante incremento nei paesi occidentali e si calcola che negli U.S.A vi sia una prevalenza di tali patologie del 7,5%. Fattori di rischio noti sono l'età, la familiarità ed il genere femminile, tuttavia numerosi sono anche i fattori ambientali implicati in tali patologie e fra questi sostanze con azione di interferenti endocrini, quali in particolare diossine, PCB e pesticidi.

I meccanismi attraverso cui i pesticidi possono alterare la funzionalità della tiroide sono molteplici: interferenze a livello dell'asse ipotalamo ipofisario, ostacolato apporto di iodio alla tiroide per inibizione della proteina NIS (il complesso trasportatore sodio-ioduro), aumento dell'escrezione di ormoni tiroidei o loro ridotto assorbimento cellulare, alterata attività trascrizionale dei recettori degli ormoni tiroidei con conseguente iper/ipofunzione dei geni regolatori della attività ormonale. Uno studio condotto nell'ambito dell'AHS in Iowa e North Carolina ha preso in esame il rischio di ipo-iper-tiroidismo fra le mogli degli agricoltori americani in relazione all'uso/non uso di organoclorurati, valutando anche il rischio per esposizione ad erbicidi, insetticidi, fungicidi e fumiganti. Si è riscontrata 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. 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*.

La concentrazione sierica di 19 pesticidi ed i livelli di T3, T4 e TSH sono stati indagati in 119 bambini di età inferiore ai 15 anni residenti in un'area agricola del Messico. Livelli più elevati di triiodotironina (T3) sono stati riscontrati in relazione all'esposizione a tutti i pesticidi presi in esame ad eccezione di eptacloro e metoxicloro, mentre più elevati livelli di T4 sono stati riscontrati in correlazione a *dieldrin, endosulfano e a un metabolita del DDT*. Anche se non è ancora chiaro quali potranno essere le conseguenze a lungo termine sulla salute di questi bambini, è evidente che questa coorte andrà attentamente monitorata.

■ Conclusioni

È ormai assodato in modo inequivocabile che l'esposizione a pesticidi comporta non solo gravi ed irreversibili alterazioni a carico dell'ambiente e delle sue varie forme di vita, ma che provoca anche gravi conseguenze sulla salute umana. Questi effetti, dapprima evidenziatisi per esposizioni professionali, riguardano oggi tutta la popolazione umana, stante l'utilizzo sempre più massiccio e diffuso di questi agenti in ogni parte del pianeta. Queste conseguenze sono particolarmente gravi per esposizioni - anche a dosi minimali - che si verificano durante la vita embrio-fetale e la prima infanzia, comportando il rischio di malattie non solo nell'infanzia, ma anche nelle fasi più tardive della vita. I pesticidi hanno dimostrato di alterare l'omeostasi dell'organismo umano in quanto 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 quali: malattie respiratorie, in particolare asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), diabete, malattie neurodegenerative come il Parkinson, l'Alzheimer e la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), diabete, nonché cancro, vari tipi di disordini riproduttivi, malformazioni fetali, disfunzioni tiroidee. Esistono inoltre prove indiziarie di correlazione fra pesticidi e malattie cardiovascolari, ipertensione, nefropatie croniche, malattie autoimmuni come lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, sindrome da stanchezza cronica ed invecchiamento.

La possibilità che tali disfunzioni si trasmettano anche alle generazioni future, attraverso soprattutto alterazioni epigenetiche della linea germinale, non può che accrescere le nostre preoccupazioni, stimolandoci a ricercare e realizzare pratiche agronomiche in grado di soddisfare i bisogni alimentari delle popolazioni senza comprometterne in modo forse irrimediabile la salute.

Perché non debba ulteriormente crescere l'elenco delle "lezioni impariate in ritardo da pericoli conosciuti in anticipo" crediamo che si debba promuovere senza esitazioni un'agricoltura di tipo biologico, la sola in grado di rispettare, ancor prima dell'ambiente, la salute umana ed in special modo quella delle generazioni a venire.

Bibliografia

- Mostafalou S1, Abdollahi M, 2013 *Toxicol Appl Pharmacol.* Apr 15;268(2):157-77. Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives
- Burillo-Putze G, Luzardo OP, García CP, et al. 2014 *Gac Sanit.* Feb 18. Exposure to persistent and non-persistent pesticides in a non-occupationally exposed population in Tenerife Island
- Eskenazi B, Holland N, Kogut K., et al 2014, *Environ Res.* Aug 26;134C:149-157 Organophosphate pesticide exposure, PON1, and neurodevelopment in school-age children from the CHAMACOS study
- González-Alzaga B, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C et al 2013 *Toxicol Lett.* Nov 26. 378-4274(13) A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure
- Van Maele-Fabry G, Lantin AC, Hoet P, et al, 2011 *Environ Int.* Jan;37(1):280-91 Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis
- Crépet A, Héraud F, Béchaux C, 2013 *Toxicology.* Apr 16. The PERICLES research program: An integrated approach to characterize the combined effects of mixtures of pesticide residues to which the French population is exposed.
- Wissem Mnif, Aziza Ibn Hadj Hassine, Aicha Bouaziz, et al, 2011, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 8, 2265-2303; Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review
- Ming Ye, Beach J et al. 2013 *Int. J. Environ. Res. Public Health* 10, 6442-6471. Occupational Pesticide Exposures and Respiratory Health
- Hoppin J.A.; Umbach D.M.; London SJ 2009 *Eur. Respir. J.*, 34, 1296-1303 Pesticide use and adult-onset asthma among male farmers in the Agricultural Health Study.
- Hoppin J.A.; Valcin M.; Henneberger P.K. 2007 *Amer. J. Ind. Med.*, 50, 969-979. Pesticide use and chronic bronchitis among farmers in the agricultural health study.
- Richardson JR, Shalat, S.L., Buckley, B., Winnik, B., et al. 2009 *Arch. Neurol.* 66 (7), 870-875. Elevated serum pesticide levels and risk of Parkinson disease
- Kamel F, Tanner C, Umbach D. et al. 2007 *Am J Epidemiol.*; 165(4):364-74 Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study.
- Van der Mark, M., Brouwer, M., Kromhout, H. et al, 2012 *Environ. Health Perspect.* 120 (3), 340-347 Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results.
- Jones, N., 2010 *Nat. Rev. Neurol.* 6 (7), 353. Alzheimer disease: risk of dementia and Alzheimer disease increases with occupational pesticide exposure
- McGuire V, Longstreth WT Jr, Nelson LM 1997, *Am J Epidemiol.* Jun 15;145(12):1076-88 Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study.
- Lee DH, Porta M, Jacobs DR Jr, Vandenberg LN. 2014 *Endocr Rev.* Apr;35(4):557-601 Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes
- Starling AP, Umbach DM, Kamel F., et al, 2014 *Occup Environ Med.* Sep;71(9): 629-35 Pesticide use and incident diabetes among wives of farmers in the Agricultural Health Study.
- Yi SW, Ohrr H, Hong JS, et al, 2013 *J Prev Med Public Health.* Sep;46(5):213-25. Agent Orange exposure and prevalence of self-reported diseases in Korean Vietnam veterans.
- La Merrill M, Cirillo PM, Terry MB, et al, *Environ Health Perspect.* 2013 May;121(5):594-9 Prenatal exposure to the pesticide DDT and hypertension diagnosed in women before age 50: a longitudinal birth cohort study.
- Mehrpour O, Karrari P, Zamani N, et al 2014, *Toxicol Lett.* Oct 15;230(2):146-56. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: A review.

Pesticidi e cancro

ROBERTO MAGAROTTO

Oncologo, Dipartimento di Oncologia Ospedale S. Cuore Negrar, Verona

Per corrispondenza: r.magarotto@gmail.com

Premessa

Ogni giorno in Italia si scoprono 1.000 nuovi casi di cancro.

Si stima che nel nostro Paese vi siano nel corso dell'anno circa 366.000 nuove diagnosi di tumore (esclusi i tumori della pelle, per i quali è prevista una classificazione a parte a causa della difficoltà di distinguere appieno le forme più o meno aggressive), circa 200.000 (55%) fra gli uomini e circa 166.000 (45%) fra le donne.

Dall'edizione 2014 del *World Cancer Report*¹, il documento che fornisce un quadro completo sulla malattia a livello mondiale, emerge che: il cancro, come singolo fattore, rappresenta la principale causa di mortalità nel

mondo, e che a livello globale l'incidenza negli ultimi 4 anni è cresciuta dell'11 per cento, con oltre 14 milioni di nuovi casi nel 2012 e otto milioni di morti per tumore. Se è vero che per alcuni tumori le percentuali di sopravvivenza sono aumentate nettamente dopo l'avvento di terapie più mirate contro le cellule tumorali (in particolare per i tumori della mammella e dell'intestino) rimane fondamentale una seria e programmata prevenzione dei fattori di rischio: ben noto è l'impatto degli stili di vita (fumo in primis) della dieta e dei fattori genetici di familiarità sull'insorgenza dei tumori, non è ancora ampiamente condivisa la convinzione che molti inquinanti ambientali aumentano negli uomini il rischio di svi-

luppare un tumore. Spetta prima di ogni altro ai medici impegnarsi nella prevenzione di questa malattia spesso mortale facendo corretta informazione sulla pericolosità dei prodotti usati nell'industria e nell'agricoltura, talonando le Istituzioni perchè verifichino costantemente il rispetto delle norme che regolamentano l'uso delle sostanze chimiche nei vari settori dell'attività umana, impegnandosi nella ricerca dedicata all'argomento; come recita lo slogan dell'ISDE "tutti i cittadini sono responsabili verso l'ambiente, i medici lo sono due volte".

Occorre ogni qualvolta si opera una scelta nel campo dello sviluppo economico-tecnologico cosiddetto "sostenibile" pensare anche alle nuove generazioni che vivranno tutta la loro vita immersi in questa "cappa" di inquinanti di derivazione chimica; in un recente articolo uscito su Science ad agosto 2013 dedicato alla questione scottante dell'effetto dell'esposizione dei bambini ai pesticidi intitolato "Growing up with pesticides"² un ricercatore afferma "i pesticidi sono disegnati per essere neurotossici; perchè sorprenderci che causano neurotossicità?"; così per i tumori: sono documentate in laboratorio multiple interferenze dei pesticidi con il materiale genetico cellulare: come stupirsi se poi risultano a rischio cancerogeno?

■ Un pò di storia

I pesticidi sono stati usati in limitate proporzioni sin dai tempi antichi per combattere le infestazioni di piante, frutti, prodotti di consumo alimentare.

I primi insetticidi riportati in testi scritti furono prodotti a base di zolfo contro insetti e termiti circa 4500 anni fa; ancora oggi rame e zolfo sono prodotti permessi anche nel disciplinare della agricoltura biologica.

I cinesi nel 15° secolo cominciarono ad utilizzare mercurio e arsenico per controllare gli insetti nei giardini (e la cosa ci risulta più preoccupante).

Nel 17° secolo guadagnò popolarità l'uso del tabacco come insetticida da contatto.

Nel 18° e all'inizio del 19° secolo rimase il piretro - derivato dai fiori secchi del *Chrysanthemum cinerariaefolium* - a farla da padrone.

Ma è dall'avvento delle industrie chimiche nel Novecento che vengono immessi sul mercato migliaia di prodotti chimici ad azione antiparassitaria, insetticida, antifungina, disinfestante: sostanze evidentemente tossiche, dannose per l'ambiente, oggi documentate come cancerogene. La facilità di produzione ne ha agevolato la diffusione e spesso l'abuso ingiustificato, nemmeno necessario in tali smisurate quantità per ottenere lo scopo previsto, certamente giusto, di salvare la produzione agricola: è diventato prioritario aumentare la produzione e fornire al consumatore - dalle cui scelte dipende in fondo il futuro dell'agricoltura - prodotti alimentari sempre più "perfetti" e "invitanti". Ma avere a disposizione pesticidi in grande varietà e a prezzo limitato significa automaticamente che li dobbiamo usare senza alcun criterio? Ed ora che sono documentati come cancerogeni umani ne stiamo prendendo atto bandendone l'utilizzo? Lo vedremo nelle prossime pagine.

■ Il grande studio americano AHS

Quando si espongono i dati relativi al rischio cancerogeno di specifici pesticidi vengono sollevate di solito fin da subito due obiezioni:

- a) un rilievo che nasce dal buon senso popolare: "ma io i pesticidi li uso da anni e anni e sono sano come un pesce!"; non stanchiamoci di ripetere che parliamo di rischio cancerogeno - come per il fumo!- e il rapporto esposizione - tumore non è fortunatamente 1 a 1; rimane il fatto che esporsi ad un rischio aumentato in presenza di alternative non tossiche ed esporre anche i propri figli e le proprie mogli inquinando e inaridendo la terra coltivabile rimane una scelta non "sensata"
- b) una seconda obiezione che proviene dai cosiddetti esperti è considerata più scientifica: "se un tumore originato in un dato organo ha colpito un agricoltore che usava tali pesticidi, come si può essere sicuri che siano stati essi stessi la causa dell'insorgenza della malignità?"

Per rispondere a questo quesito analizziamo come è stato condotto e quali risultati ha prodotto l'AGRICULTURAL HEALTH STUDY americano³.

È uno studio condotto tra il 1993 e il 2007, in due Stati americani con estese coltivazioni di cereali trattate con pesticidi - Iowa e North Carolina - coinvolgendo circa 50.000 agricoltori, 2000 addetti ai trattamenti, 32.000 mogli e bambini, 5000 addetti alla vendita dei pesticidi (89.000 persone!); in alcuni studi sono stati monitorati anche i bambini, i figli degli agricoltori.

Dal 1993 al 1997 sono stati somministrati a tappeto questionari relativi al tipo di pesticidi, allo stoccaggio, alle protezioni individuali rispettate o no, alle frequenze di irrorazione ma anche al consumo di fumo, stili di vita, abitudini alimentari, precedenti familiari di tumore.

Dal 1999 al 2003 si è passati alla determinazione della incidenza del cancro nei soggetti coinvolti nello studio della mortalità.

Dal 2003 al 2007 lo studio è stato prolungato con follow-up ulteriore.

Ebbene, depurati i dati emersi dallo studio da tutti i co-fattori in causa, per almeno 12 pesticidi si è dimostrata una significativa correlazione tra esposizione e incidenza tumorale. Li nominiamo tutti e vediamo se sono utilizzati ancora in Italia:

1. alachlor: erbicida, fuori commercio;
2. aldicarb: insetticida per cereali, fuori commercio;
3. carbaryl: anti-cocciniglie olivo-frutteti, revocato nel 2007;
4. chlorpyrifos: insetticida, nocivo, nel 2012 è stato prorogato per altri 5 anni;
5. diazinon: insetticida, fuori commercio;
6. dicamba: diserbante, non classificato usato contro il tarassaco, anche su campi sportivi e prati erbosi;
7. dipropylthiocarbammato: non usato da noi;
8. imazethapyr: usato per i cereali, non più usato;
9. metolachlor: diserbante, usato per il mais;
10. pendimethalin: diserbante, ancora in commercio;
11. permethrin: insetticida piretroide, nocivo, usato anche nelle miscele per uso domestico;
12. trifluralin: diserbante, revocato.

Risulta confortante che molti di questi prodotti non siano più in commercio, sostituiti da nuove molecole di cui però la supposta minore nocività risulta ancora tutta da dimostrare (di sicuro la lista dei pesticidi è stata molto sfoltita negli ultimi anni); d'altra parte la presenza di questi inquinanti ambientali è destinata a perdurare ancora a lungo. Ciò che invece più indigna è la dispersione su suolo pubblico a tutt'oggi di sostanze nocive e dal profilo di rischio oncologico elevato: il risultato è un danno per la salute dei cittadini e un deturpamento del paesaggio in cui viviamo (talora il diserbo chimico porta da una desertificazione di ampie zone di territorio).

■ Un altro equivoco da sgombrare

Vi è una ulteriore contestazione sul valore di questi dati scientifici che viene dagli "addetti ai lavori"; la andiamo ora ad affrontare. Dalla conclusione dello studio americano AHS sono stati pubblicati centinaia di lavori scientifici che analizzano le incidenze specifiche di alcuni tumori e la correlazione con singoli pesticidi; ne elenchiamo qui in ordine sparso:

- a) pendimethalin e tumore del pancreas⁴
- b) mancozeb e carbaryl e melanoma⁵
- c) chlorpyrifos e cancro del retto, aldicarb e tumore del colon⁶
- d) methyl bromide e tumore della prostata⁷
- e) alachlor e leucemie/linfomi⁸
- f) glyphosate e mieloma (da confermare con follow-up più lungo)⁹
- g) diazinon e leucemie¹⁰

Alavanja, ricercatore del Bethesda Institute e coll.¹¹ nel 2013 hanno presentato un accurato stato dell'arte relativo alla questione pesticidi-cancro a titolo "Increased cancer burden among pesticide applicators": l'articolo contiene delle tabelle inquietanti. Ad esempio nella tabella dei primi dieci pesticidi utilizzati nel "garden market" troviamo: glyphosate carbaryl, pendimethalin, dicamba, trifluralin! spesso mescolati assieme in miscele certamente letali per gli insetti e i parassiti ma estremamente nocive anche per l'uomo.

Nei primi 25 prodotti usati nel settore agricolo ancora glifosate, atrazina (ancora! bandita in Europa Occidentale da più di 20 anni) methylbromide, clorpyrifos, mancozeb, aldicarb. E allora vien da chiedersi: e tutto l'impegno scientifico profuso nell'AHS?

A stretto giro di posta sulla stessa rivista - Cancer journal of Clinicians - venne pubblicata una lettera a firma di rappresentanti della Dow Chemical Company e della Industry Task force fortemente polemica sull'attendibilità dei dati scientifici presentati e che introduce l'altra obiezione che non possiamo non affrontare a partire dall'update dell'AHS¹² pubblicato nel 2010: la popolazione costituita dagli agricoltori dell'Iowa e del North Carolina - ma vale anche per gli altri stati americani - ha un tasso di incidenza globale di cancro inferiore alle altre categorie professionali (dal 7 al 18%). Questo dato offre ai difensori dei pesticidi un gancio per andare all'attacco degli "ambientalisti": "dove sta allora il problema dei pesticidi?"

Occorre chiarire - come hanno fatto gli autori della revisione critica in una successiva controreplica - che vi è in questa popolazione un'evidente riduzione dei tumori fumo-correlati (polmone) e dieta/attività fisica-correlati (tumori dell'intestino) rispetto ai lavoratori nei servizi o nelle fabbriche; proprio per questo spiccano ancora di più i picchi relativi ai tumori della prostata e tumori linfo-emopoietici negli agricoltori evidentemente legati all'esposizione professionale ai pesticidi¹².

■ Il caso Martinica

Riper corriamo brevemente assieme la soluzione del supposto mistero del tumore della prostata nell'isola caraibica di lingua francese Martinica, la cui incidenza è esplosa letteralmente a partire dagli anni 90. L'isola è vocata alla coltivazione delle banane ed andando a verificare quali prodotti chimici venissero usati si è scoperto un uso smodato di chlordecone, un pesticida bandito da decenni dai paesi occidentali e catalogato come CMR (carcinogeno, mutageno, tossico per la riproduzione!).

Non è stato poi difficile per i ricercatori dimostrare una assoluta correlazione tra esposizione al pesticida e incidenza di tumore prostatico¹³.

■ Analizzando i dati del cancro in Veneto

Vi presento ora una mia personale ricerca epidemiologica a partire dai dati AIRTUM - Associazione Italiana Registri Tumori - per il Nord Italia e del Registro Tumori del Veneto relativamente ai dati di incidenza tumorale nelle varie province del Veneto.

Il cancro in Veneto - 5 milioni di abitanti, 20% sopra i 65 anni di età - è la seconda causa di morte - 14.000 morti per tumore nel 2008; la mortalità per tumore nei maschi in particolare è tra le più alte in Italia; nel 2012 i più frequenti tumori sono stati del colon-retto, prostata e mammella (4677, 3760, 3729 nuovi casi rispettivamente)

- a) provincia di Verona: nei maschi una maggiore incidenza rispetto alla media del Nord Italia di tumori della prostata (114 vs 110) e dell'encefalo (10 vs 8.6) - per il pancreas il dato è sovrapponibile; nelle donne una percentuale nettamente più alta di tumori dell'utero (25 vs 18),
- b) provincia di Treviso: nei maschi una maggiore incidenza rispetto al Nord Italia di tumore del pancreas (17.2 vs 13.8), della prostata (113 vs 110) e dell'encefalo (10.6 vs 8.6) e nelle donne si conferma anche in quest'area una percentuale più alta di tumori dell'utero (24.6 vs 18),
- ma ecco la sorpresa maggiore mettendo in fila l'incidenza standardizzata del tumore della prostata per 100.000 abitanti per ogni provincia:
- Verona 114,
- Vicenza 100, Belluno 105,
- Treviso 113,
- Venezia 105,
- Padova 102,
- Rovigo 87,
- Verona e Treviso - le province a maggior consumo di pesticidi in Veneto - non solo superano la media del Nord Italia (110) ma sono ampiamente sopra le so-

glie della altre province venete.

Chiariamo subito: per dimostrare che degli scostamenti significativi dalle medie relativamente all'incidenza di alcuni tumori sono imputabili all'esposizione e all'inquinamento da pesticidi occorrerebbe rifare in Veneto lo studio americano (e con quali finanziamenti?).

Ma è giusto ascoltare i segnali d'allarme quando sono concordi e impegnarsi a praticare il principio di precauzione: mettendo assieme i dati americani, l'esperienza limite della Martinica, le acquisizioni genetiche recenti di come l'uso dei pesticidi modifica, aumentandone l'incidenza, l'associazione tra varianti genetiche del cromosoma 8 (8q24) e il tumore prostatico¹⁴ non possiamo più far finta di nulla.

■ Gli Studi europei confermano

Anche in Europa sono stati condotti negli ultimi anni studi epidemiologici e ricerche mirate per tentare di illuminare la questione controversa per alcuni, assai limpida per molti della correlazione pesticidi e cancro.

Partiamo dalla Francia.

Nel 2009 è stato pubblicato da L.Orsi ed altri¹⁵ un importante studio che ha analizzato 491 casi da ricoveri ospedalieri per diagnosi di linfomi, mielomi e sindromi linfoproliferative in varie regioni a vocazione vitivinicola (tra cui Bordeaux): si dimostra un impatto dell'esposizione professionale ai pesticidi/diserbanti (atrazina, alachlor, glyphosate tra gli altri) sull'incidenza dell'Hodgkin e del mieloma multiplo e non del linfoma non Hodgkin. Risultato da approfondire.

È merito ancora di ricercatori francesi - Agopian et. Al¹⁶ aver messo in evidenza come si trovi nei campioni di sangue di agricoltori esposti a pesticidi una alta percentuale di traslocazione t14-18 nei linfociti B, che è l'evento iniziale della cascata che porta all'espansione clonale e poi al linfoma follicolare.

Ancora dall'area di Bordeaux viene una valutazione su pesticidi e tumore del cervello¹⁷: la correlazione con esposizione ai pesticidi in 221 casi analizzati è positiva per i gliomi, negativa per i meningiomi.

Gli studi italiani non sono molti ma tutti significativi.

Laura Settini (Istituto Superiore di Sanità) ed altri ricercatori¹⁸ hanno analizzato 124 nuovi casi di tumore prostatico nelle aree di Torino, Siena e Pisa trovando una significativa correlazione con l'esposizione a insetticidi organo clorurati.

Lucia Miligi di Firenze e altri ricercatori italiani¹⁹ hanno condotto uno studio multicentrico caso-controllo su linfomi non Hodgkin e leucemie ed esposizione in agricoltura: ancora una volta si conferma un aumento rischio e in questo caso per entrambe le famiglie di tumori emolinfopietici. Infine Salerno et. al su Annali di Igiene nel 2014 descrivono uno studio ecologico relativamente al rischio di cancro nella provincia di Vercelli²⁰; l'esposizione ovviamente è ai pesticidi nel trattamento delle coltivazioni di riso: il rischio è maggiore per molti tumori, compresi quelli del pancreas e del rene.

■ Il dramma dei familiari

Non solo i diretti applicatori dei pesticidi rischiano quo-

tidianamente la loro salute; anche le mogli e i bambini sono soggetti a maggior rischio di sviluppare un tumore in quanto purtroppo tracce più o meno consistenti di pesticidi vengono "portate in casa" e i familiari condividono comunque gli spazi dei terreni esposti.

Ritornando all'AHS è stato dimostrato²¹ che nei bambini delle fattorie vi è un aumento di sviluppare sia i tipici tumori infantili (tumori cerebrali, neuroblastomi, tumori dei tessuti germinali) che i linfomi/leucemie.

Le spose dei "farmers" sono invece maggiormente soggette all'insorgenza di linfomi della zona marginale: non ha trovato conferma invece una maggior incidenza di neoplasia mammaria come da alcuni ipotizzato¹².

■ Il dilemma dei residenti nelle zone ad alta esposizione

Pochissimi ricercatori si sono avventurati nel terreno minato della ardua dimostrazione statistica di una correlazione esposizione/tumori per i residenti nelle vicinanze delle zone ad agricoltura intensiva - non va del resto dimenticato che tracce di pesticidi si trovano ormai nel 55% delle acque superficiali italiane - rapporto ISPRA 2013 - per cui i contatti con queste sostanze possono essere ubiquitari.

Uno studio statunitense che si vuole qui citare per la serietà dell'impostazione è quello pubblicato nel 2008 sulla base dei dati epidemiologici dei tumori infantili²² nelle contee americane ad elevata concentrazione di agricoltura con uso intensivo di pesticidi; in quelle aree purtroppo tutti i tipi di tumore infantile sono più elevati che nelle altre aree. Sono ancora una volta i bambini a pagare il prezzo più alto della nostra struttura produttiva agricola impostata sul modello chimico- industriale.

■ Per concludere: l'esempio virtuoso della Svezia

Un'altra obiezione che ci si sente spesso fare, la più insidiosa, è questa: "ma a che serve eliminare i pesticidi in agricoltura quando siamo immersi nella chimica industriale, respiriamo l'inquinamento atmosferico, mangiamo ogni giorno cibi con sostanze chimiche nocive?" Torniamo allora in Svezia negli anni 70: un medico oncologo dell'Università di Orebro, Lennart Hardell, notava una strana concentrazione di casi di sarcomi delle parti molli e di linfomi non Hodgkin nei suoi pazienti forestali addetti alla gestione del sottobosco ("deciduous forest"); allora usavano sostanze che oggi fanno rabbri-vidire (il TCDD: tetraclorodibenzodiossina!).

A partire dalle prime segnalazioni scientifiche sulla pericolosità di quei prodotti, Hardell ha proseguito il suo impegno costante nel tempo²³, spalleggiato da colleghi illuminati: ne è derivato che la Svezia ha bandito assai precocemente, fin dalla fine degli anni Settanta, l'uso di molti inquinanti organici - in questo certo facilitata dal non avere coltivazioni intensive di viti da trattare - ; ebbene la Svezia negli ultimi anni vede, in controtendenza rispetto a gran parte del resto d'Europa, scendere il tasso di incidenza dei linfomi presso la sua popolazione²⁴.

Convinciamoci dunque - per il bene soprattutto delle fu-

ture generazioni - a bandire consapevolmente i prodotti più nocivi e diffondere in agricoltura i metodi biologici alternativi di difesa delle coltivazioni: l'Europa ci costringerà ben presto volenti o nolenti a farlo!

Bibliografia

1. WORLD CANCER REPORT 2014 IARC series
2. Growing up with pesticides A.Mascarelli - Science 2013; 341:740-1
3. A review of pesticide exposure and cancer incidence in the AHS cohort S.Weichtental et al Environmental Health Perspectives 2010; 118:1117-1125
4. Agricultural pesticide use and pancreatic cancer risk in the AHS cohort G.Andreotti et al. Int J Cancer 2009; 124:2495-2500
5. Pesticide use and melanoma in pesticide applicators in The AHS LK Dennis et al. EHP 2010; 118:812-817
6. Pesticide use and colorectal cancer in the AHS W J Lee et al. Int J cancer 2007; 121:339-346
7. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the AHS cohort MC Alavanja et al. Am J Epidemiol 2003; 157:800-814
8. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the AHS W J Lee et al. Am J Epidemiol 2004; 159:373-380
9. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the AHS A.J.De Roos EHP 2005; 113:49-54
10. Cancer incidence among male pesticide applicators in the AHS cohort exposed to diazinon L.E.Beane Freeman et al American J Epidemiol 2005; 162: 1070-1079
11. Increased cancer burden among pesticides applicators due to pesticide exposure MC Alavanja et al Cancer Journal for clinicians 2013; 63: 120-142
12. An update of cancer incidence in the AHS S.Koutros et al J Occup Environ Med 2010; 52:1098-1105
13. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer L. Multigner et al JCO 2010; 28:3457-62
14. Pesticide use modifies the association between genetic variant on chromosome 8q24 and prostate cancer S.Koutros Cancer Res 2010; 70:9224-9233
15. Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms: results of a French case-control study L.Orsi et al Occup Environ Med 2009; 66:291-298
16. Agricultural pesticides exposure and the molecular connection to lymphomagenesis Agopian et al JEM 2009; 206:1473-1483
17. Brain tumors and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France D.Provost et al Occup Environ Med 2007; 64:509-514
18. Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings - L.Settimi et al Int J Cancer 2003; 104:458-461
19. NH lymphoma, leukemia and exposure in agriculture L.Miligi et al American journal of Industrial Medicine 2003; 44:627-636
20. Cancer risk among farmers in the province of Vercelli from 2002 to 2005 C.Salerno et al. Annali di Igiene 2014 vol. 26
21. Cancer risk and parental pesticide application in children of AHS participants K.B. Flower et al EHP 2004; 112:631-635
22. Risk of childhood cancers associated with residence in agriculturally intense areas in the United States S E Carozza et al EHP 2008; 116:559-565
23. Pesticides, soft-tissue sarcoma and non Hodgkin lymphoma: historical aspects on the precautionary principle in cancer prevention L.Hardell Acta Oncologica 2008; 47:347-354
24. Is the decline of the increasing incidence of NHL in Sweden a result of cancer preventive measures ? L.Hardell and M.Eriksson EHP 2003; 111:1704-1706

Esposizione a pesticidi e tumori emolinfopoietici ed infantili

LUCIA MILIGI

Dirigente Biologo - Epidemiologo.
Struttura Semplice di Epidemiologia Ambientale ed Occupazionale Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica-ISPO Firenze

Per corrispondenza: l.miligi@ispo.toscana.it

Abstract

L'ipotesi che l'esposizione a pesticidi possa provocare non solo effetti di tipo acuto, ma anche cronico è oggetto di grande attenzione nel modo scientifico, ma anche di grande preoccupazione nella popolazione.

Tale ipotesi assume un particolare rilievo dal punto di vista sanitario e sociale, data la grande diffusione di queste sostanze e il conseguente possibile elevato numero di persone che possono essere esposte, in primo luogo gli addetti alla produzione e formulazione di pesticidi nell'industria e gli addetti all'agricoltura. Anche la popolazione generale, anche se a dosi più basse ri-

spetto alle due categorie precedenti, può essere esposta. Qui di seguito viene fatta una breve rassegna sugli studi epidemiologici su pesticidi e tumori emolinfopoietici e i tumori infantili.

L'evidenza epidemiologica suggerisce una possibile associazione tra questi tumori, ed esposizioni a pesticidi anche se, data la complessità della materia, tale evidenza non può definirsi conclusiva, ma proprio per questo motivo un approccio cautelativo o meglio l'adozione del "principio di precauzione" dovrebbe essere preso in considerazione.

Parole chiave: Pesticidi, tumori emolinfopietici, Non-hodgkin linfoma, tumori infantili, leucemie infantili

■ Introduzione

L'ipotesi che l'esposizione a pesticidi possa provocare non solo effetti di tipo acuto, ma anche cronico ed in particolare effetti sul sistema riproduttivo, effetti teratogeni, cancerogeni ed anche neurologici è oggetto di grande attenzione nel modo scientifico, ma anche di grande preoccupazione nella popolazione. Tale ipotesi assume un particolare rilievo dal punto di vista sanitario e sociale, data la grande diffusione di queste sostanze e il conseguente possibile elevato numero di persone che possono essere esposte, in primo luogo gli addetti alla produzione e formulazione di pesticidi nell'industria e gli addetti all'agricoltura. Anche la popolazione generale, anche se a dosi più basse rispetto alle due categorie precedenti, o perché vive in aree agricole ove i pesticidi sono usati intensamente, o per uso domestico o anche per il consumo di bevande e alimenti contaminati, può essere esposta.

Il termine "pesticidi" comprende un gruppo eterogeneo di sostanze chimiche sviluppate per controllare una varietà di parassiti o infestanti. I pesticidi sono generalmente classificati in base al tipo di parassita o infestante per i quali hanno dimostrato un'azione efficace. Le categorie principali sono: insetticidi, erbicidi e fungicidi, sono categorie ampie che comprendono al loro interno diverse classi chimiche con una grande varietà di sostanze chimiche (principi attivi) che hanno proprietà ed effetti diversi. Un certo numero di pesticidi o gruppi di pesticidi sono stati identificati come certi, probabili e possibili cancerogeni per l'uomo da diverse istituzioni internazionali quale la IARC¹ (Agenzia Internazionale di ricerca sul Cancro, www.iarc.fr), o dall'EPA (Environmental Protection Agency www.epa.gov/). Alcuni sono stati vietati sia negli Stati Uniti che nella Comunità Europea o hanno limitazioni d'uso. Alcuni pesticidi sono noti per essere promotori, genotossici, mentre altri possiedono proprietà ormonali, immunotossiche, o proprietà ematossiche. Gli agricoltori e i lavoratori dell'industria impiegati in impianti chimici per la fabbricazione di pesticidi sono considerati ad alto rischio di sviluppare tumori a seguito dell'esposizione ai pesticidi.

Sono stati condotti studi di mortalità in diversi paesi con l'obiettivo di valutare il rischio di tumore tra gli agricoltori. Questi studi di coorte hanno evidenziato che questo gruppo professionale tende a sperimentare un aumento di rischio per alcuni selezionati tipi di tumore, ed in particolare: sarcomi dei tessuti molli, linfomi non-Hodgkin (NHL), linfoma di Hodgkin (HD), leucemie, mieloma multiplo (MM), e per il tumore della prostata riconducendo questi rischi alla possibile esposizione a pesticidi^{2,3}. La maggior parte delle informazioni sul rischio cancerogeno dei pesticidi deriva però da studi epidemiologici di tipo caso-controllo su specifici tumori e, anche se spesso sono stati limitati dalla difficoltà di identificare l'associazione con i singoli pesticidi, questi studi hanno suggerito che alcune classi chimiche di

pesticidi sono associate con i tumori. In particolare numerosi studi hanno messo in relazione l'esposizione a pesticidi e tumori emolinfopietici^{1,4} e più recentemente i tumori infantili.

■ Esposizione a pesticidi e neoplasie maligne del sistema emolinfopietico.

L'esposizione alle diverse classi di pesticidi è stata associata in particolare con le neoplasie maligne del sistema emolinfopietico e l'attenzione è stata particolarmente focalizzata sul NHL. Infatti l'incidenza di questo tumore è andata aumentando dalla fine degli anni '80 sia negli USA che in altri paesi industrializzati fino a raggiungere un arresto nei ultimi anni; l'esposizione a pesticidi è stata suggerita avere un possibile ruolo nell'aumento di incidenza del NHL.

NHL e pesticidi. Le prime osservazioni provengono da studi di coorte sugli agricoltori in cui è stato osservato un aumento del rischio di NHL^{4,5}, ma il ruolo dei pesticidi specifici è stato studiato principalmente nel contesto di studi epidemiologici di tipo caso-controllo. Particolare attenzione è stata data al possibile ruolo degli erbicidi fenossiacetici. Dopo un primo studio condotto in Svezia che aveva osservato un aumento del rischio di linfomi maligni tra i lavoratori agricoli esposti agli erbicidi fenossiacetici, altri studi caso-controllo condotti in diverse parti del mondo tra cui Nuova Zelanda, Stati Uniti, Canada, Italia, si sono concentrati su questo argomento mostrando aumenti di rischio ma non in tutti gli studi condotti^{4,5}. Gli studi che hanno messo in relazione gli erbicidi fenossiacetici con il rischio di NHL, hanno osservato aumenti in particolare per alcuni composti specifici in particolare il 2,4 D (l'acido 2,4-diclorofenossiacetico) e l'MCPA (acido 4-cloro-2-metilfenossiacetico)⁵.

Anche lo "Studio italiano multicentrico sui tumori maligni del sistema emolinfopietico" su 1575 casi e 1232 controlli condotto in 9 aree italiane prevalentemente agricole, ha mostrato livelli elevati di rischio per NHL per esposizione a 2,4 D ed MCPA quando l'analisi è stata ristretta ai soggetti che non hanno mai usato dispositivi di protezione individuale⁵.

Le differenze di rischio nei risultati degli studi possono essere dovute al tipo specifico di erbicida fenossiacetico utilizzato (ad esempio l'acido 2,4-diclorofenossiacetico rispetto al 2,4,5-triclorofenossiacetico [2,4,5-T]), o da diversi livelli o assenza di contaminanti¹ tra cui di 2,3,7,8-tetradiclorodibenzo-p-diossina (TCDD) che può essere un possibile contaminante del 2,4,5-T, oppure da differenze nelle pratiche colturali nei diversi paesi, determinate anche dal diverso clima. L'aumento del rischio di NHL è stato anche associato ad altre classi chimiche di pesticidi quali gli organofosfati o gli insetticidi organoclorurati, le triazine.

Alla luce di questi risultati nel 2007 è stata condotta anche una meta-analisi che ha preso in esame 13 studi ed ha osservato un significativo aumento di rischio per il NHL ed esposizione a pesticidi, rischio che diventa più elevato con durata di esposizione oltre i 10 anni⁶. Più recentemente una revisione sistematica e meta-analisi degli studi su linfomi e pesticidi condotti negli ultimi

trent'anni, ha cercato di fornire informazioni su numerose specifiche classi chimiche (in tutto 21) e specifici principi attivi (in tutto 44)⁷. Gli autori hanno osservato un rischio per esposizione agli erbicidi fenossiacetici, agli insetticidi carbammati, agli insetticidi organofosforici ed al principio attivo lindano, agli insetticidi organoclorurati⁷.

Anche i risultati dello studio caso-controllo multicentrico italiano hanno mostrato che l'esposizione a diverse classi chimiche, tra cui nitro-derivati e fenilimmidi tra i fungicidi, i derivati degli idrocarburi, i fosforoamidi e oli insetticidi tra gli insetticidi, e triazine ammine tra gli erbicidi, è risultata associata con le patologie in studio⁸.

Leucemie, mieloma multiplo e pesticidi. Anche le leucemie sono state associate con l'esposizione a pesticidi come confermato dalla citata meta-analisi⁶ dove è stato osservato un rischio, basato su 7 studi, di 1,35 anche se non statisticamente significativo. Per quanto riguarda il mieloma multiplo, un lieve aumento di rischio, ai limiti della significatività, è stato osservato nella meta-analisi sulla base di 9 studi⁶. Pochi studi hanno indagato i vari sottotipi di leucemie e sono andati nel dettaglio dell'esposizione. Tra gli studi quello multicentrico italiano, ha osservato aumenti di rischio per esposizione a carbammati e fosforoamidi nelle donne e ad oli insetticidi negli uomini⁸.

■ Tumori infantili

Tra i possibili fattori di rischio associati alle neoplasie maligne dell'infanzia sono state suggerite alcune attività lavorative ed alcune esposizioni occupazionali a sostanze chimiche ed ad agenti fisici dei genitori. Sull'argomento sono stati condotti numerosi studi e scritte alcune rassegne parte delle quali concernenti i pesticidi^{9,10}. Il rischio di tumori infantili potrebbe derivare o dal possibile danno alle cellule germinali (per esposizioni lavorative prima del concepimento) o per esposizione diretta al bambino (per esposizione transplacentare o postnatale dovuta in questo caso al possibile trasporto involontario di inquinanti dall' ambiente di lavoro a quello domestico).

I bambini possono essere esposti a pesticidi perché:

- Vivono in fattoria o vicino ad una fattoria. L'esposizione si può verificare durante i trattamenti, ma anche prima e dopo. L'esposizione può essere portata in ambiente domestico dagli stessi parenti attraverso i vestiti e i dispositivi utilizzati in agricoltura;
- Pesticidi usati in ambiente domestico, orti, giardini (es. uso di prodotti per piante ornamentali con possibile contaminazione del pavimento, dove, specie da piccolo, il bambino può soggiornare spesso; o attraverso i giocattoli);
- bevande od alimenti contaminati.

Un certo numero di studi epidemiologici ha osservato costantemente un aumento del rischio tra le esposizioni a pesticidi e leucemia infantile, tumori cerebrali, neuroblastoma, linfoma non-Hodgkin, tumore di Wilms, e sarcoma di Ewing⁹.

Nonostante che i numerosi studi condotti (per lo più di tipo caso-controllo) siano limitati dalla mancanza di informazioni specifiche sui pesticidi, o dal numero limita-

to di soggetti esposti o da possibili distorsioni dovuti al ricordo, l'entità dei rischi osservati è maggiore rispetto all' adulto facendo presupporre una maggiore suscettibilità dei bambini a queste sostanze. Dopo la rassegna pubblicata nel 1998⁹, sono stati pubblicati numerosi altri studi che hanno indagato i tumori infantili, confermando specie per alcuni tipi di tumore, l'aumento del rischio sia per esposizione residenziale a pesticidi che per l'esposizione professionale dei genitori.

Uno dei punti cruciali di questi studi rimane la definizione dell'esposizione ed in particolare il periodo in cui l'esposizione si è verificata, infatti definire bene la finestra temporale di esposizione può essere un fattore determinante per gli effetti biologici associati con l'esposizione ai pesticidi sui bambini per fornire informazioni definitive sul periodo più vulnerabile.

Una recente meta-analisi su 38 studi casi-controllo e due studi di coorte¹¹ ha messo in risalto un rischio aumentato e significativo di linfomi e leucemie per esposizione della madre a pesticidi durante il periodo prenatale; mentre viene osservato un aumento di tumori cerebrali per esposizione paterna a pesticidi sia prima che dopo la nascita. Nella rassegna gli autori concludono che pur con i limiti dello studio, l'incidenza dei tumori infantili sembra essere associata ad esposizione dei genitori in particolare durante il periodo prenatale. La leucemia infantile è il tumore che è stato maggiormente associato con l'esposizione a pesticidi, una recente revisione e meta analisi degli studi condotti dal 1985 al 2008, ha mostrato un rischio elevato e significativo per esposizione materna a pesticidi e per tutte le finestre temporali considerate per la leucemia linfatica acuta, ma non per l'esposizione paterna anche se per alcune finestre temporali e per alcuni categorie di biocidi si è osservato un aumento di rischio¹². Un recente studio di vaste dimensioni (8236 casi e 14.850 controlli) che ha preso in considerazione 13 studi caso-controllo, tra cui lo studio italiano SETIL, ha mostrato un rischio elevato e significativo per esposizione occupazionale in particolare per la leucemia mieloide acuta ed esposizione occupazionale materna durante il periodo della gravidanza; è stato anche osservato un lieve incremento di rischio di leucemia linfatica acuta per esposizione paterna nel periodo del concepimento, più evidente nei bambini con diagnosi all'età di 5 o più anni¹³. Per quanto riguarda l'esposizione residenziale a pesticidi e leucemia infantile, una recente revisione degli studi condotti tra il 1987 ed il 2009 (tredici studi di tipo caso controllo), ha messo in evidenza un rischio elevato, per esposizione dei genitori durante la gravidanza e soprattutto per esposizioni indoor ad insetticidi e leucemia linfatica acuta¹⁴. Anche in un'altra meta-analisi pubblicata nel 2011¹⁵, è stato osservato un rischio maggiore di leucemie infantili per esposizione residenziale a pesticidi in generale ed erbicidi in gravidanza, mentre l'esposizione durante l'infanzia è maggiormente associata con pesticidi e insetticidi.

■ Considerazioni conclusive

In conclusione, dagli studi epidemiologici sull'esposizione a pesticidi e tumori emerge un possibile rischio

associato all'uso di queste sostanze. Gli agricoltori ed i produttori di pesticidi sono le categorie che sono o sono state maggiormente esposte e possono essere a maggior rischio per lo sviluppo di tumori; gli studi epidemiologici soprattutto quelli di tipo caso controllo, che hanno valutato l'esposizione lavorativa, ci hanno fornito informazioni importanti sul rischio di tumore derivante dall'esposizione a queste sostanze.

L'informazioni più dettagliate sull'esposizione proveniente dagli studi caso-controllo ci hanno mostrato come sia i pesticidi nella loro accezione più ampia, che alcune classi chimiche e alcuni principi attivi sono stati associati con diversi tipi di tumori maligni. I tumori emolinfopoietici sono stati quelli più frequentemente associati con una varietà di esposizioni a pesticidi in ambito agricolo. L'associazione tra NHL e pesticidi è stata intensamente studiata e studi condotti con questo obiettivo possono servire come "paradigma" per comprendere la complessità degli studi epidemiologici su tumori e pesticidi. Un punto critico rimane la valutazione dell'esposizione. Infatti, la progettazione e l'interpretazione di indagini epidemiologiche sono spesso ostacolate dalla complessità dell'esposizione e dalla difficoltà nel documentare l'esposizione passata. La difficoltà maggiore è nella valutazione del rischio associato con pesticidi specifici dato il cambiamento nel tempo dell'uso delle formulazioni chimiche e le variazioni nelle pratiche del lavoro agricolo. Le differenze tra i risultati degli studi possono anche essere dovute al fatto che all'interno delle numerose classi di principi attivi ci sono sostanze con strutture chimiche diverse e diverse proprietà mutagene, cancerogene, o immunotossiche. Inoltre, diverse formulazioni commerciali possono avere diverse percentuali di principi attivi e contenere ingredienti inerti o anche solventi.

Le analisi combinate sui diversi studi (meta-analisi) su pesticidi e tumori, stanno portando contributi importanti per la conoscenza del rischio derivante da questa ampia classe di sostanze quali sono i pesticidi. I bambini sembrano essere più vulnerabili all'esposizione a pesticidi ed i recenti ed ampi studi internazionali sul rischio da esposizione a pesticidi dei genitori per motivi professionali o residenziali stanno fornendo informazioni che non devono essere trascurate. Alcuni principi attivi sono stati valutati come cancerogeni e sono stati banditi sia in Europa che in USA, anche se i meccanismi della cancerogenicità dei pesticidi non sono stati ancora del tutto compresi, per la riduzione del rischio un approccio che enfatizzi la riduzione dell'esposizione a tutti i pesticidi dovrebbe essere auspicabile. La prevenzione si attua con il controllo e con l'uso corretto di queste sostanze, in primo luogo in ambito lavorativo - a cominciare ovviamente dalla produzione- e di conseguenza nei successivi passaggi - compreso il controllo sugli alimenti - che possono coinvolgere anche la popolazione generale. È fondamentale inoltre che vengano attuate politiche di controllo perché non succeda che i pesticidi più pericolosi, magari vietati nella Comunità Europea e negli USA, vengano esportati nei paesi in via di sviluppo. L'evidenza epidemiologica suggerisce un'as-

sociazione tra i tumori ed esposizioni a pesticidi anche se, data la complessità della materia, tale evidenza non può definirsi conclusiva, ma proprio per questo motivo un approccio cautelativo o meglio l'adozione del "principio di precauzione" dovrebbe essere preso in considerazione. Il principio di precauzione è stato richiamato del resto nelle nuove normative ed in particolare in quella sull'uso sostenibile dei pesticidi, l'adozione del "Piano di azione nazionale per l'uso sostenibile dei prodotti fitosanitari", ai sensi dell'articolo 6 del decreto legislativo 14 agosto 2012, n. 150 recante: «Attuazione della direttiva 2009/128/CE, che istituisce un quadro per l'azione comunitaria ai fini dell'utilizzo sostenibile dei pesticidi» istituisce un quadro normativo per l'azione comunitaria ai fini di realizzare un uso sostenibile dei prodotti fitosanitari riducendo i rischi e l'impatto sulla salute umana e sull'ambiente promuovendo l'uso della difesa integrata e di approcci e tecniche alternative di coltivazione.

Bibliografia

1. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, vol.1-111, Lyon 2014, www.iarc.fr
2. Dich J, Zahm SH, Hanberg A, Adami HO. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997 May;8(3):420-43. Review
3. Blair, A. & Zahm SH. 1991. Cancer among farmers. *Occup. Med*;6;3:335-354
4. Zahm, SH. & Blair, A 1992. Pesticides and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res*. Oct 1;52(19 Suppl): 5485s-5488s
5. Miligi L, Costantini AS, Veraldi A, Benvenuti A; WILL, Vineis P. Cancer and pesticides: an overview and some results of the Italian multicenter case-control study on hematolymphopoietic malignancies. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Sep;1076:366-77. Review..
6. Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastra L.. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2007 Dec;18(10):1209-26. Epub 2007 Sep 15.
7. Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Apr 23;11(4):4449-527.
8. Miligi L, Costantini AS, Bolejack V, Veraldi A, Benvenuti A, Nanni O, Ramazzotti V, Tumino R, Stagnaro E, Rodella S, Fontana A, Vindigni C, Vineis P. Non-Hodgkin's lymphoma, leukemia, and exposures in agriculture: results from the Italian multicenter case-control study. *Am J Ind Med*. 2003 Dec;44(6):627-36.
9. Zahm SH, Ward MH. Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect*. 1998 Jun;106 Suppl 3:893-908.
10. Infante-Rivard C, Weichenthal S. Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2007 Jan-Mar;10(1-2):81-99.
11. Vinson F1, et al. Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup Environ Med*. 2011 Sep;68(9):694-702
12. Van Maele-Fabry G, Lantin AC, Hoet P, Lison D. Childhood leukaemia and parental occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2010 Jun;21(6):787-809. doi: 10.1007/s10552-010-9516-7. Epub 2010 Feb 21. Review.
13. Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C, Glass DC, Miligi L, et al. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer*. 2014 Nov 1;135(9):
14. Turner MC, Wigle DT, Krewski D. Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Cien Saude Colet*. 2011 Mar;16(3):1915-31. Review.
15. Van Maele-Fabry G, Lantin AC, Hoet P, Lison D. Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2011 Jan;37(1):280-91. Review.

