



ESPOSIZIONE A PESTICIDI E RISCHI PER LA SALUTE UMANA

19 settembre 2016 FORLÌ

PATRIZIA GENTILINI

patrizia.gentilini@villapacinotti.it





PESTICIDI



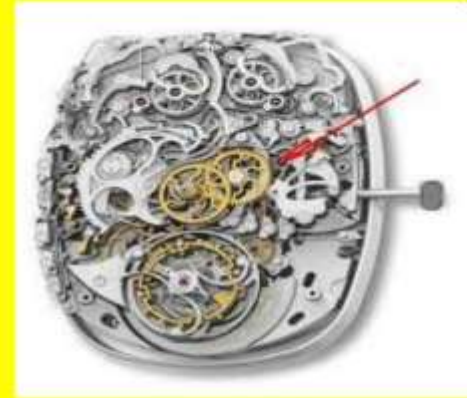
“Molecole di sintesi selezionate per combattere organismi nocivi e per questo generalmente pericolose per tutti gli organismi viventi”



I SISTEMI VIVENTI SONO SISTEMI COMPLESSI



Un esempio di sistema complesso con più livelli di organizzazione, derivante da un processo ripetitivo che segue sempre la stessa legge (è invariante ai diversi livelli).

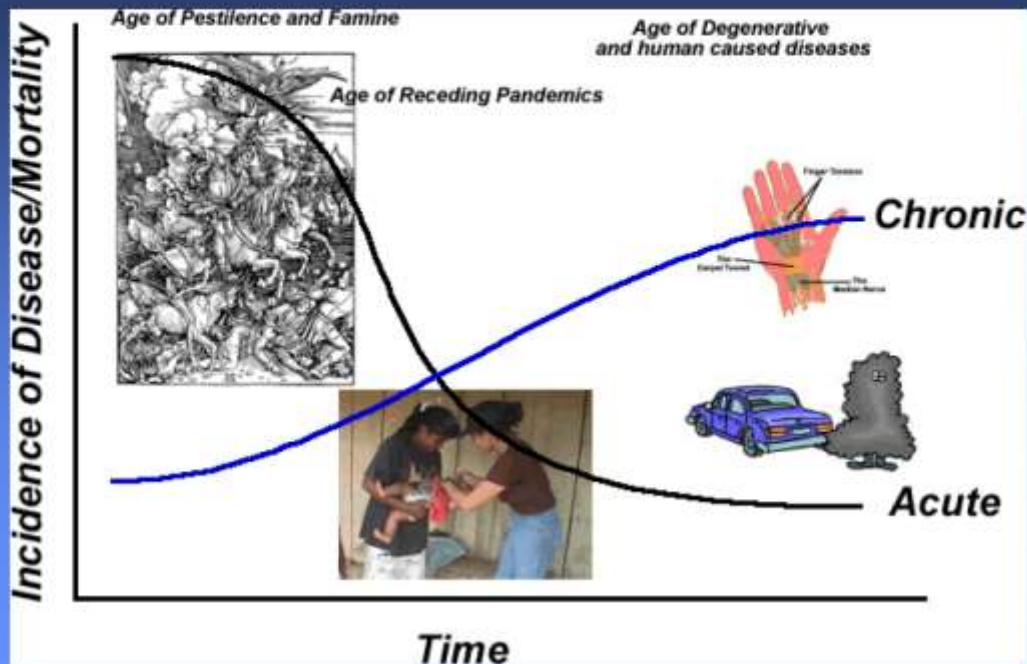


Una macchina dotata di molti pezzi ma indipendenti è una macchina complicata ma non complessa. La macchina complicata è stata costruita secondo un programma che non può auto-modificarsi

In un sistema complesso gli elementi sono collegati in modo inter-attivo e non additivo per cui $A+B$ non dà mai AB ma qualcos'altro che quasi mai possiamo prevedere

PESTICIDI : UNO DEI PIU' IMPORTANTI FATTORI DI RISCHIO PER MALATTIE CRONICO DEGENERATIVE (E NON SOLO....)

The Epidemiologic Transition

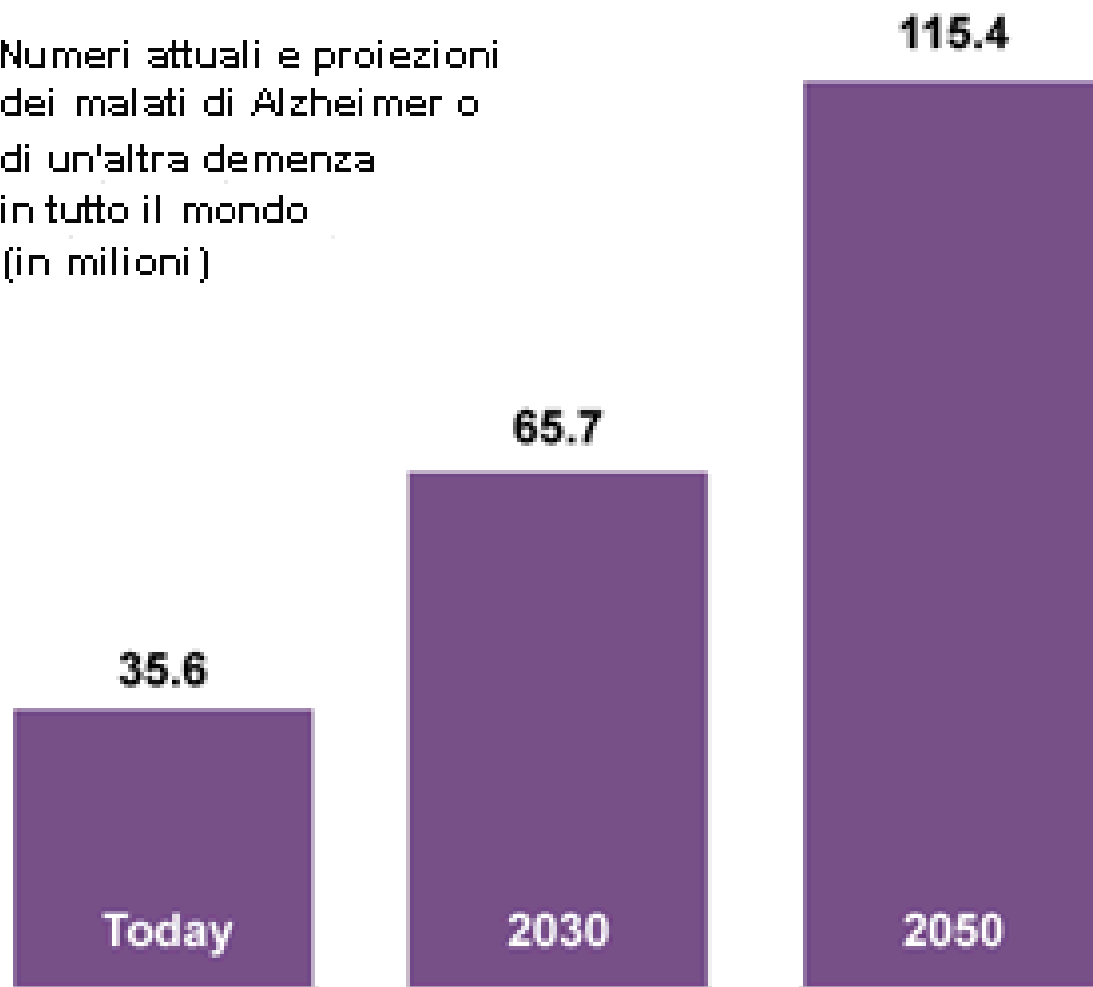


BRONCOPNEUMOPATIE
MALATTIE METABOLICHE
CARDIOVASCOLARI
NEURODEGENERATIVE
ENDOCRINOPATIE
CANCRO
IPERTENSIONE
DIABETE
PARKINSON
ALZHEIMER
IPOTIROIDISMO
INFERTILITA'
DANNI AL CERVELLO IN
VIA DI SVILUPPO...

.....

ALZHEIMER

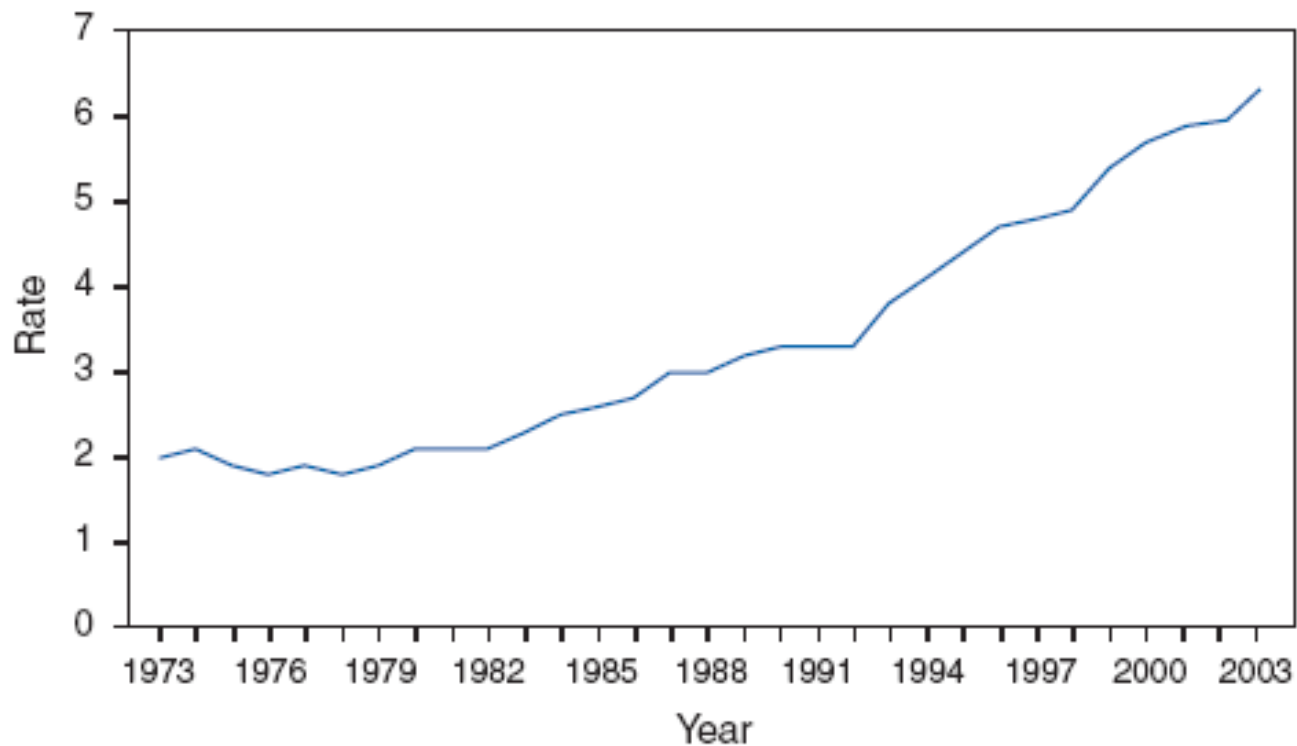
Numeri attuali e proiezioni
dei malati di Alzheimer o
di un'altra demenza
in tutto il mondo
(in milioni)



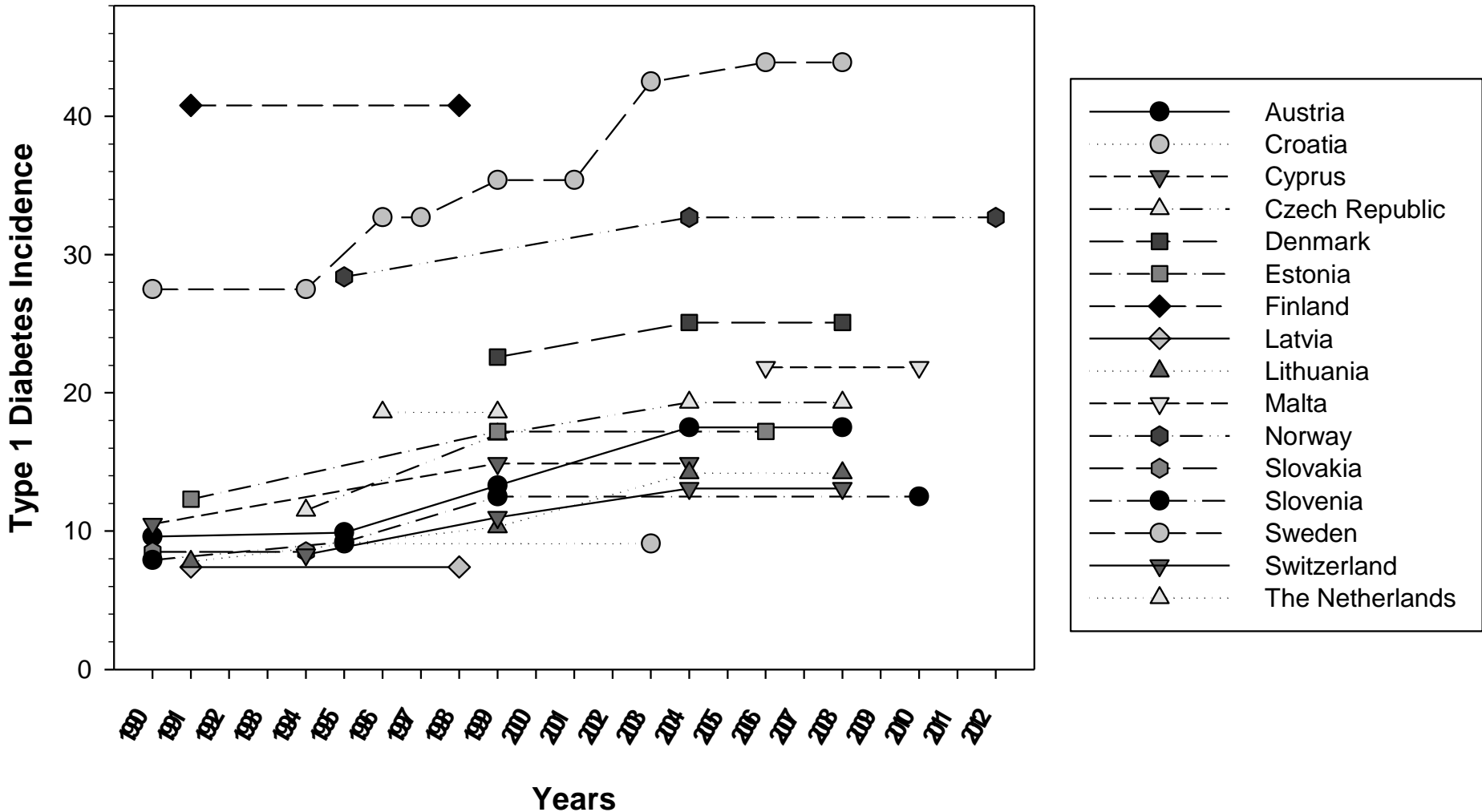
Fonte: Rapporto Mondiale Alzheimer 2009, Alzheimer's Disease International (ADI), una federazione internazionale non profit con sede a Londra che riunisce 71 associazioni nazionali tra cui Alzheimer Italia

Morbo di PARKINSON

Age-Adjusted Death Rates* for Parkinson Disease —
United States, 1973–2003†

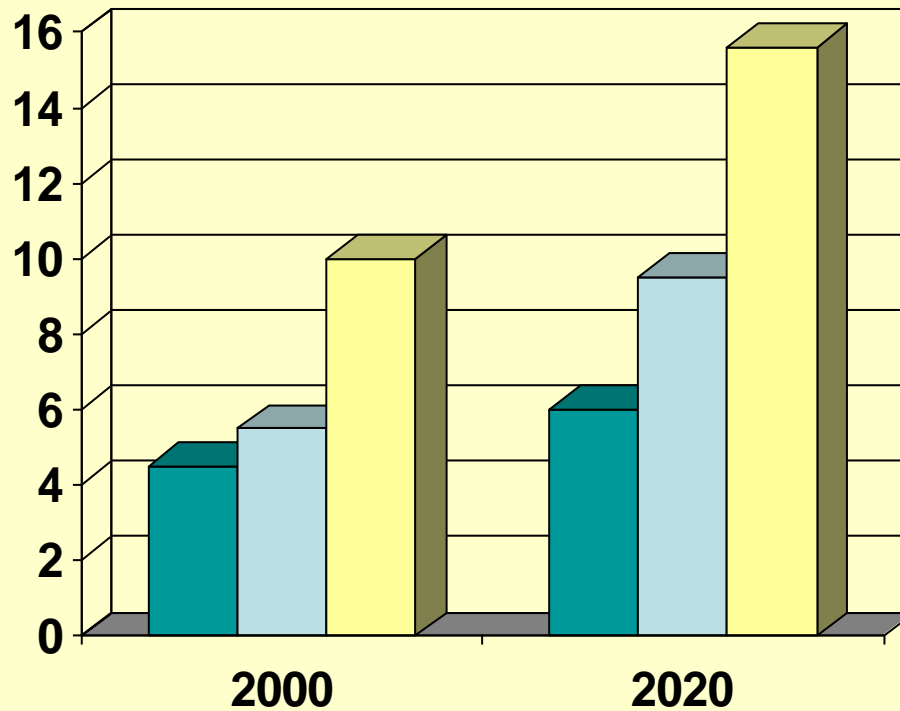


Diabete tipo 1 in Europa



INCIDENZA DEL CANCRO NEL MONDO: PROIEZIONI FINO AL 2020

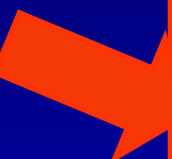
MILIONI DI CASI



■ PAESI SVILUPPATI ■ PAESI IN VIA DI SVILUPPO ■ TOTALE

(WHO, 2006)

I tumori dei bambini e degli adolescenti

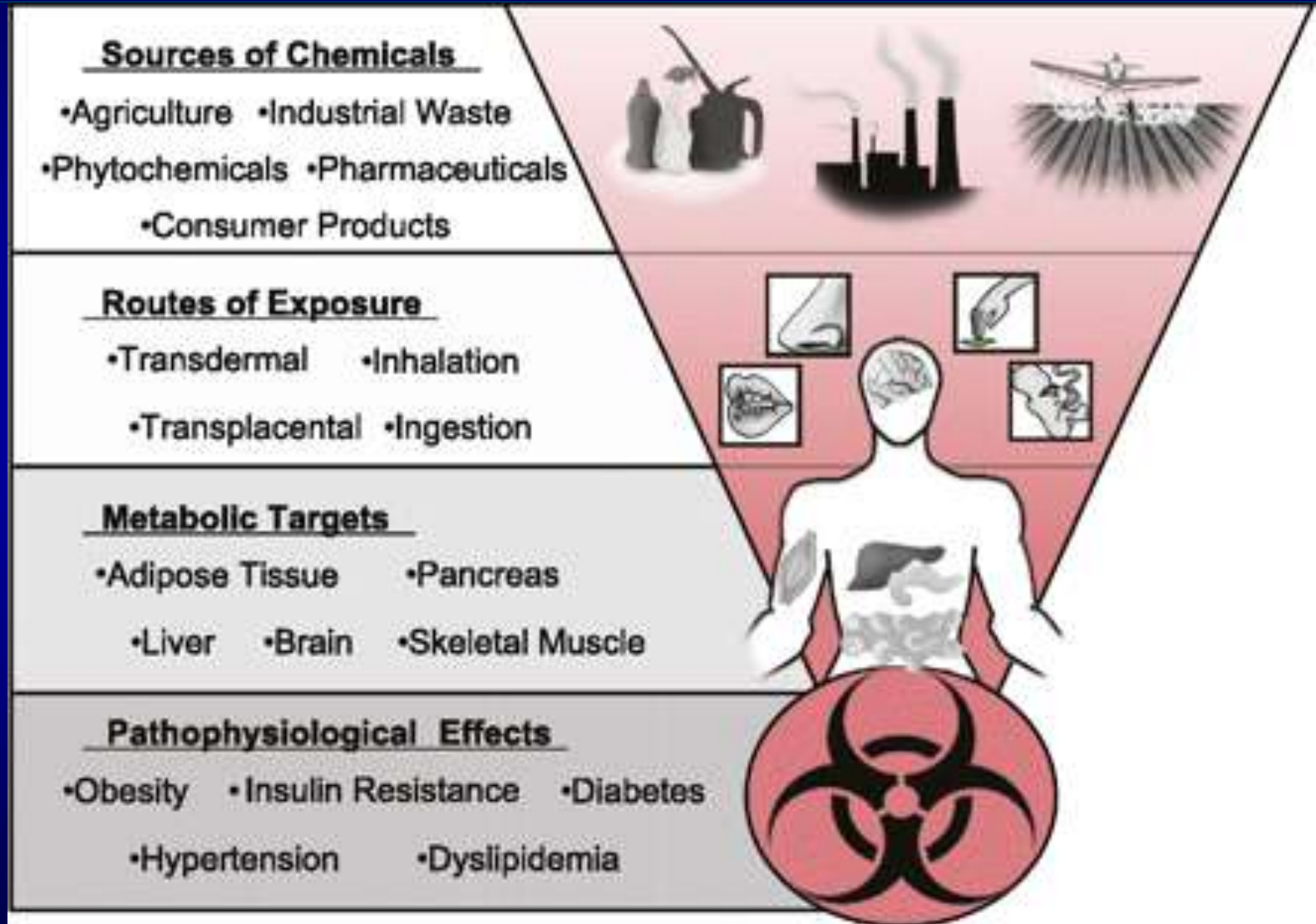


Negli adolescenti (15-19 anni) si osserva un aumento significativo per tutte le neoplasie maligne (APC: +2,0%), il complesso dei linfomi (APC: +2,9%) e il linfoma di Hodgkin in particolare (APC: +3,6%), il carcinoma della tiroide (APC: +6,1%) e il melanoma (APC: +8,1%). La leucemia linfoblastica risulta l'unica neoplasia in significativa diminuzione in questo gruppo d'età sul lungo periodo. Le tendenze recenti (1998-2008) confermano l'aumento dei tumori maligni solo nelle ragazze e l'aumento importante di carcinomi della tiroide (APC: +7,9%) in maschi e femmine. Sempre sul periodo recente si registra una diminuzione di tumori dell'osso nelle ragazze basato su solo 46 casi.

The Paradox of Progress: Environmental Disruption of Metabolism and the Diabetes Epidemic

Brian A. Neel¹ and Robert M. Sargis²↓

Diabetes July 2011



Combating Environmental Causes of Cancer

David C. Christiani, M.D., M.P.H.

N ENGL J MED 364:9 NEJM.ORG MARCH 3, 2011

cancer. During the past three decades, increases in the incidence of some childhood cancers, such as leukemia and brain tumors, may implicate prenatal exposure to environmental carcinogens — and more than 300 industrial chemicals have been detected in umbilical-cord blood.



«Durante gli ultimi 3 decenni l'incremento nell'incidenza di alcuni tumori infantili come leucemia e tumori cerebrali può implicare l'esposizione prenatale a cancerogeni ambientali - più di 300 sostanze chimiche di origine industriale si ritrovano nel sangue del cordone ombelicale»

PESTICIDI E SALUTE UMANA

digitando in data 11 settembre 2016

- **pesticides human health: results: 15.417**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=pesticides+human+health>

- **pesticides children : results: 6.076**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=pesticides+children+health>

– **ESPOSIZIONI ACUTE:**

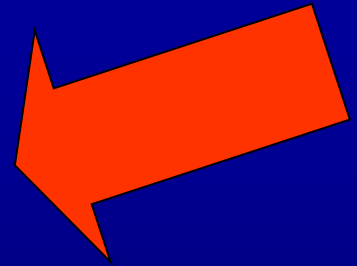
- AVVELENAMENTI/SUICIDI
- INCIDENTI E DISASTRI AMBIENTALI

– **ESPOSIZIONI CRONICHE A BASSE DOSI:**

- PROFESSIONALI
- POPOLAZIONE GENERALE

– residenziale (effetto deriva) attraverso pelle, aria..

– attraverso alimenti e acqua...



ESPOSIZIONE «CRONICA»

Esposizione protratta e a basse dosi durante tutto il corso dello sviluppo pre e post natale



Perturbazione di molteplici processi maturativi nel sistema nervoso, endocrino ed immunitario, anche in assenza di malformazioni.

NON SIAMO TUTTI UGUALI...

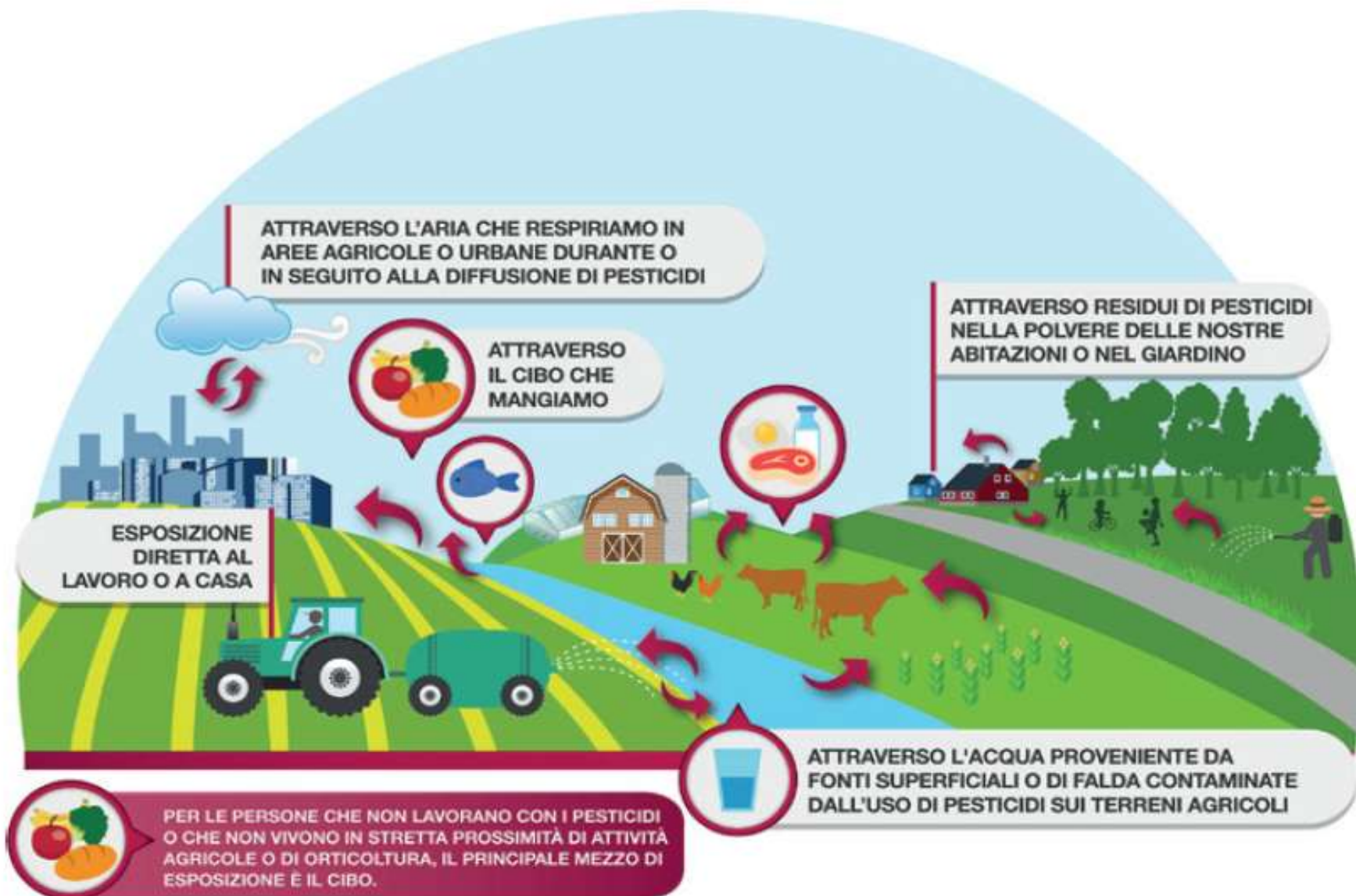
variabilità individuale negli enzimi detossificanti Paraoxonase 1 (PON1)!



Several epidemiological studies have reported associations between PON1 genotypes and enzyme activities and

- **neurotoxic** ([Costa et al. 2005a](#); [Li et al. 2003](#)).
 - **cardiovascular disease** ([Bhattacharyya et al. 2008](#)),
 - **Parkinson's disease** ([Zintzaras and Hadjigeorgiou 2004](#)),
 - **Alzheimer's disease** ([Erlich et al. 2006](#)),
 - **diabetes** ([Li et al. 2005](#)).
- Factors mediating PON1 expression and enzyme activity may play a key role in determining susceptibility to OP exposure and oxidative stress.

ESPOSIZIONE CRONICA: COME AVVIENE?



Mol Nutr Food Res. 2016 Apr 30.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27129605>

Organic honey supplementation reverses pesticide-induced genotoxicity by modulating dna damage response

Alleva R. et altri



RESIDUI DI PESTICIDI NEGLI ALIMENTI

<http://www.efsa.europa.eu/it/panels/pesticides.htm>

- Comunicato stampa 12 marzo 2015

«Più del 97% dei campioni di alimenti valutati dall'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) contiene livelli di residui di pesticidi che rientrano nei limiti di legge»

- **54,6%** privo di residui rilevabili;
- **44%** contiene residui «nei limiti di legge»
- **1,5%** superava nettamente i limiti di legge,
- **27,3%** presenza di residui multipli

.....ma davvero possiamo stare tranquilli?



GLIFOSATE E OGM:
in Italia non coltiviamo OGM
ma...li mangiamo!



- In Italia l'87% dei mangimi composti per animali è OGM
- In particolare si utilizza soia e mais geneticamente modificato per essere RESISTENTEI AL GLIFOSATE
- L'erbicida si può accumulare nella carne degli animali con potenziali ricadute su chi se ne nutre



Detection of Glyphosate Residues in Animals and Humans

Monika Krüger¹, Philipp Schledorn¹, Wieland Schrödl¹, Hans-Wolfgang Hoppe², Walburga Lutz³ and Awad A. Shehata^{1,4*}

Page 4 of 5

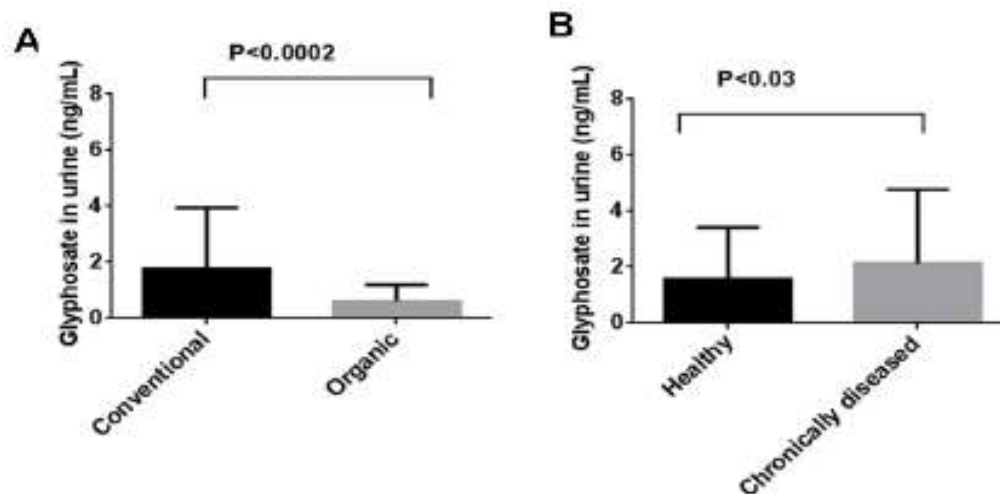


Figure 3: Glyphosate in humans. A) Comparison of glyphosate excretion with urine of humans with conventional (N=99) and predominantly organic (N=41) feeding. B) Glyphosate in healthy (N=102) and chronically (N=199) diseased humans.

Le mucche alimentate senza OGM presentano nelle urine livelli più bassi di glifosate rispetto alle vacche alimentate in modo convenzionale

GLIFOSATE NELLE ACQUE

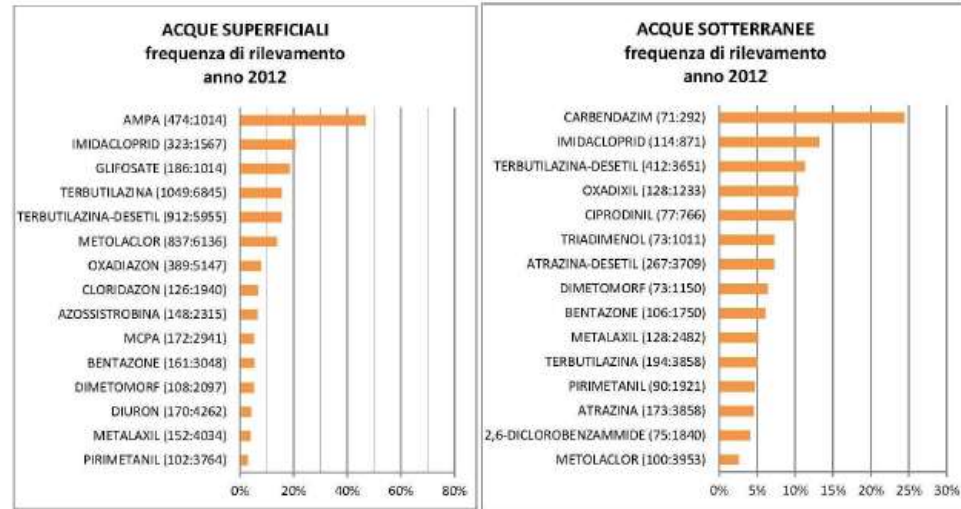


Fig. 5.4 – Sostanze più trovate nelle acque superficiali e sotterranee nel 2012.

- Monitoraggio sistematico solo in Lombardia
- 2014 iniziato anche in Toscana: presente in oltre il 60% del centinaio di campioni, anche $> 2\mu\text{g/l}$ (0,1)
- Mappa della diffusione di piante resistenti al glifosate dal 2000 al 2009 in U.S.A.



Glifosate: l'ennesima lezione "imparata in ritardo"?

<http://www.omceoar.it/cgi-bin/docs/cesalpino/II%20cesalpino%20n.%2041.pdf>

EFFETTI DEL GLIFOSATE		DISFUNZIONE	CONSEGUENZE
Alterazione della flora batterica intestinale	Riduzione di Bifidobacteria	Compromissione della scissione del glutine	Formazione di anticorpi transglutaminasi
	Riduzione di Lactobacillus	Compromissione della ripartizione fitasi; riduzione delle selenoproteine	Chelazione dei metalli; malattie autoimmuni della tiroide
	Sviluppo di Escherichia coli anaerobico	Intossicazione da indolo	Insufficienza renale
	Crescita eccessiva di Clostridium difficile	Intossicazione da p -cresolo	Insufficienza renale
	Crescita eccessiva di Desulfovibrio	Intossicazione da idrogeno solforato	Infiammazioni
Chelazione dei metalli	Deficienza di cobalto	Carenza di cobalamina; riduzione di metionina; livelli elevati di omocisteina	Malattie neurodegenerative; alterazione della sintesi proteica; disturbi cardiaci
	Deficienza di molibdeno	Inibizione della solfito-ossidasi; inibizione della xantina-ossidasi	Compromessa la fornitura di solfato; danni al DNA/cancro; teratogenesi; anemia megaloblastica
	Deficienza di rame		Anemia
Inibizione dell'enzima CYP	Inattivazione della vitamina D3	Alterazione del metabolismo del calcio	Osteoporosi; rischio di cancro
	Catabolismo dell'acido retinoico compromesso	Soppressione della transglutaminasi	Teratogenesi
	Sintesi degli acidi biliari compromessa	Alterazione del metabolismo dei grassi e della fornitura di solfato	Malattia della cistifellea; pancreatite
	Disintossicazione di xenobiotici compromessa	Maggiore sensibilità alle sostanze tossiche; alterazione nella decomposizione dell'indolo	Malattie epatiche; anemia macrocitica; insufficienza renale
	Riduzione della Nitrato reductasi	Costrizione venosa	Trombosi venosa
Soppressione del percorso dell'enzima shikimate	Carenza di triptofano	Fornitura serotonina compromessa recettori ipersensibili	Depressione; nausea; diarrea

GMOs, Herbicides, and Public Health

Philip J. Landrigan, M.D., Charles Benbrook, Ph.D.

N Engl J Med 2015; 373:693-695 August 20, 2015



«Two recent developments are dramatically changing the GMO landscape.

First, there have been sharp increases in the amounts and numbers of chemical herbicides applied to GM crops, and still further increases — the largest in a generation — are scheduled to occur in the next few years.

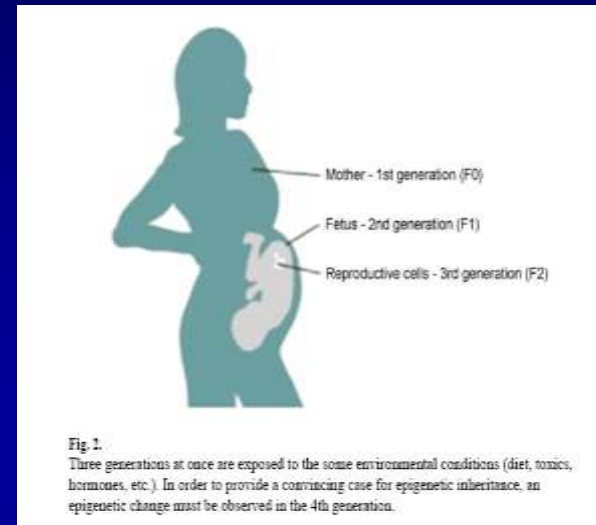
Second, the International Agency for Research on Cancer (IARC) has classified glyphosate, the herbicide most widely used on GM crops, as a “probable human carcinogen”¹ and classified a second herbicide, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D), as a “possible human carcinogen.”

VALUTAZIONE DEL RISCHIO E LIMITI DI LEGGE

1. i limiti di legge sono riferiti a persona adulta di 70 kg
2. non si tiene conto che dosi ben al di sotto dei limiti di legge possono essere pericolose specie in fasi cruciali della vita
3. l'assioma di PARACELSO non sempre è valido (interferenti endocrini!)
4. non si tiene conto della diversa suscettibilità in relazione a fattori genetici, età, genere, stato nutrizionale, etc.
5. ogni sostanza viene valutata singolarmente senza tener conto dell'effetto "cocktail",
6. la valutazione del rischio viene condotta sul principio attivo e non sul formulato commerciale spesso più tossico (glifosate)
7. non si tiene conto che i metaboliti possono talvolta essere più tossici della molecola originaria
8. la valutazione si basa sulla documentazione del proponente

UN SOLO ESEMPIO: INTERFERENTI ENDOCRINI

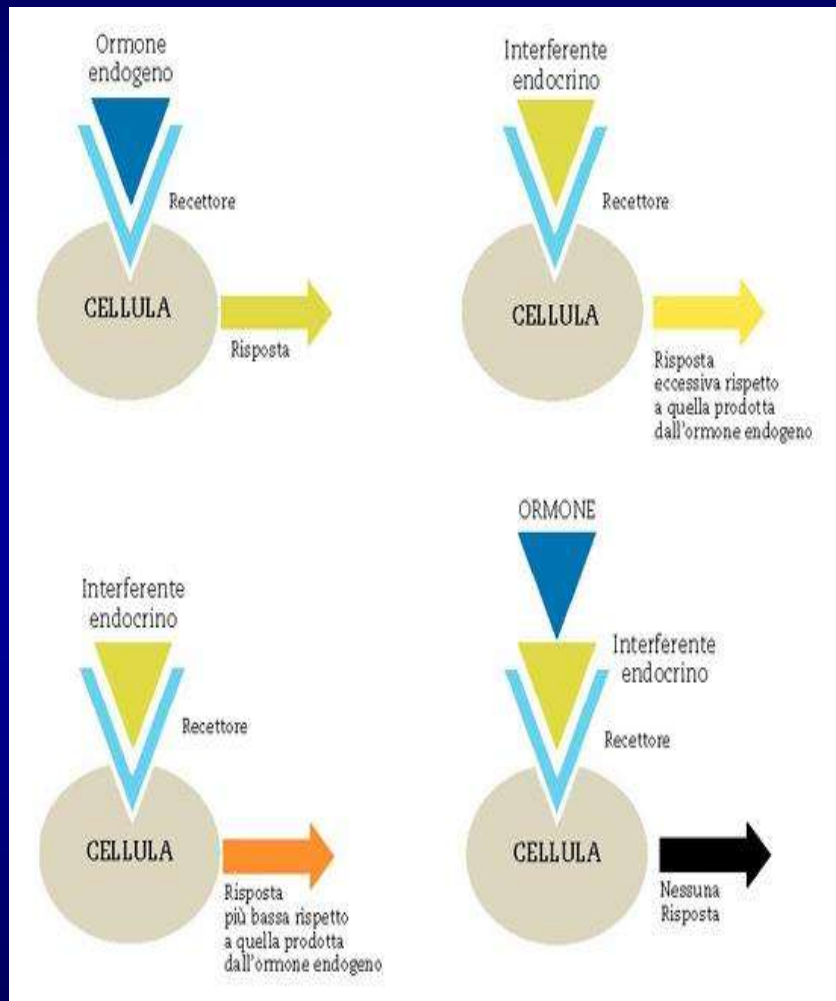
DIOSSINE
POLICLOROBIFENILI (PCB)
ALCUNI METALLI PESANTI
IPA
RITARDANTI DI FIAMMA
PESTICIDI
ERBICIDI
FTALATI
PARABENI
BISFENOLO A.....



.....
“ *Decalogo per i cittadini sugli Interferenti Endocrini*”

<http://www.iss.it/prvn/divu/cont.php?id=300&lang=1&tipo=2>
<http://www.iss.it/inte/risc/cont.php?id=257&lang=1&tipo=30>

PRINCIPALI GRUPPI DI PESTICIDI CON EFFETTI DI “INTERFERENTI ENDOCRINI” E MECCANISMO D’AZIONE



Int. J. Environ. Res. Public Health **2011**, *8*, 2265–2303; doi:10.3390/ijerph8062265

OPEN ACCESS

International Journal of
Environmental Research and
Public Health
ISSN 1660-4601
www.mdpi.com/journal/ijerph

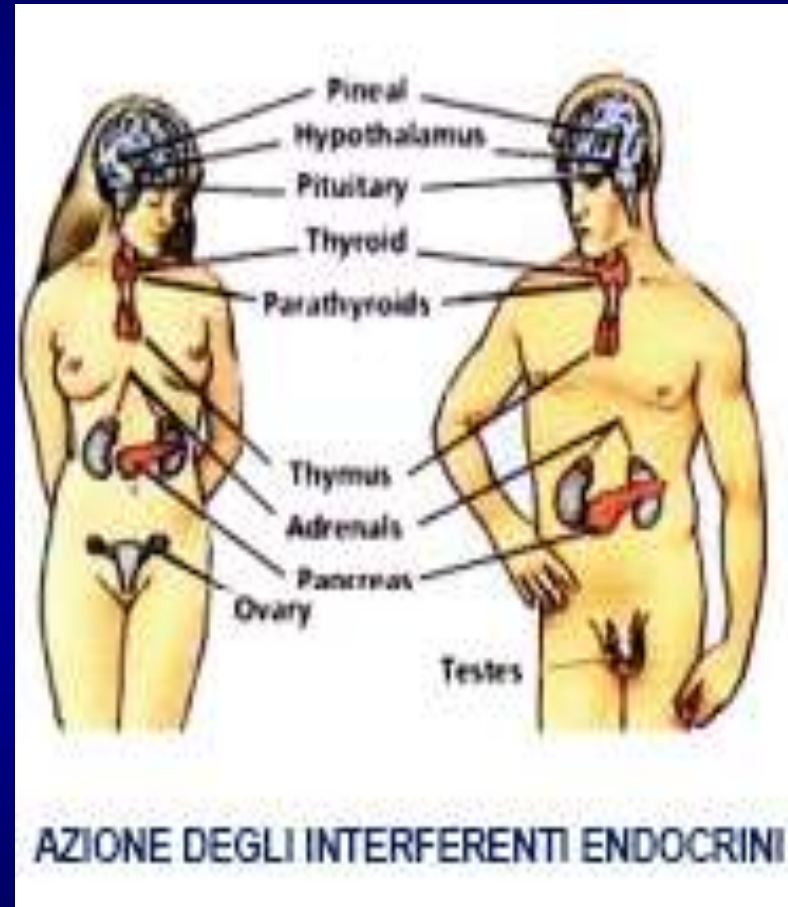
Review

Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review

Insetticidi clorurati (lindano, dieldrin)
Fungicidi (vinclozolin, linorun)
Trazoli (ciproconazolo)
Imidazoli (imizalil)
Triazine (atrazina, simazina)
Etilene bisditiocarbammati
(mancozeb)
Coformulanti (alchifenoli)

EFFETTI SULLA SALUTE DEGLI *INTERFERENTI ENDOCRINI*

- disfunzioni ormonali (specie alla tiroide) e metaboliche
- sviluppo puberale precoce
- diminuzione fertilità
- abortività spontanea, endometriosi, gravidanza extrauterina, parto pre termine
- disturbi autoimmuni
- aumentato rischio di criptorchidismo e ipospadia
- diabete/ alcune forme di obesità
- elevato rischio di tumori
- deficit cognitivi e disturbi comportamentali
- patologie neurodegenerative
- danni transgenerazionali



Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: an updated analysis.

IL CARICO COMPLESSIVO DELLE SEGUENTI PATOLOGIE ATTRIBIBILI AD INTERFERENTI ENDOCRINI :

- *Perdita Quoziente Intelligenza e disabilità intellettuale*
- *Autismo e deficit attenzione ed iperattività*
- *Endometriosi, fibromi*
- *Obesità dell'adulto e del bambino*
- *Diabete dell'adulto*
- *Criptorchidismo*
- *Infertilità maschile*
- *Mortalità associata a ridotti livelli di testosterone*

COMPORTA UN COSTO ANNUALE IN EUROPA DI 163 MILIARDI DI EURO; (1,28% PIL)

“We conclude that endocrine disrupting chemical exposures in the EU are likely to contribute substantially to disease and dysfunction across the life course with costs in the hundreds of billions of Euros per year.”

- **Apparato respiratorio**
 - asma professionale
 - bronchite cronica e BPCO
- **Sistema nervoso**
 - Morbo di Parkinson
 - Morbo di Alzheimer
 - Sclerosi laterale amiotrofica
- Diabete
- Patologie cardiovascolari
- Patologie autoimmuni
- Patologie renali
- Disordini riproduttivi
- Malformazioni e difetti di sviluppo
- Endometriosi
- Malattie della tiroide
- Tumori

PESTICIDI NEUROTOSSICI

Table 2. Classification of pesticides based on neurotoxicity.

Neural conduction interferer	
Organochlorine	dichlorodiphenylethanes (DDT, DDE) cyclodienes (aldrin, α -chlordane, γ -chlordane, <i>cis</i> -nonachlor, <i>trans</i> -nonachlor, oxychlordane, toxaphene parlar 26, toxaphene parlar 50) hexachlorocyclohexanes (hexachlorobenzene, β -hexachlorocyclohexane, γ -hexachlorocyclohexane) chlordecone (Mirex)
Pyrethroid	pyrethrin, tetramethrin
Acetylcholine esterase inhibitor	
Organophosphate	parathion, malathion, methyl parathion, chlorpyrifos, diazinon,
Carbamate	aldicarb, carbofuran, carbaryl, ethienocarb, fenobucarb
Pro-inflammatory stimulator	
Chlorophenoxy herbicides	2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic Acid)

Permethrin-induced oxidative stress and toxicity and metabolism. A review.

- **Permethrin (PER)**, the most frequently used synthetic Type I pyrethroid insecticide, is widely used in the world because of its high activity as an insecticide and its low mammalian toxicity.
- However, as its use became more extensive worldwide, **increasing evidence suggested that PER might have a variety of toxic effects on animals and humans alike, such as**
 - **neurotoxicity,**
 - **immunotoxicity,**
 - **cardiotoxicity,**
 - **hepatotoxicity,**
 - **reproductive, genotoxic, and haematotoxic effects,**
 - **digestive system toxicity,**
 - **and cytotoxicity.**
- A growing number of studies indicate that **oxidative stress played critical roles in the various toxicities associated with PER**
- The metabolism of PER involves various **CYP450 enzymes, alcohol or aldehyde dehydrogenases for oxidation and the carboxylesterases for hydrolysis, through which oxidative stress might occur,** and such metabolic factors are also reviewed.



PESTICIDI E PATOLOGIE NEUROLOGICHE

M. PARKINSON :

esposizione occupazionale OR =1.62 (2012 Van der Mark)
residenziale OR =1.42% (2013 Allen)



maggio 2012 riconosciuto in Francia come malattia professionale

Principali sostanze coinvolte: organofosforici, carbammati, organoclorurati, piretroidi

ALZHEIMER :

aumentato del rischio per esposizione occupazionale/residenziale dal 40 % al 60%

OR= 4.18 per coloro con più alti livelli ematici di metaboliti del DDT (DDE)
(Richardson 2014)

SLA :

esposizione occupazionale pesticidi nel loro complesso OR=1.9 (Kamel 2012)

PESTICIDI E TUMORI

S. Weichenthal et al. A review of pesticide exposure and cancer incidence in the agricultural health study cohort

Environm Health Perspect. 2010 vol 118 1117- 1125

Per tutti questi tumori risulta un incremento statist. significativo del rischio:

- tutti i tumori nel loro complesso,
- tumori del sangue
- cancro al polmone,
- pancreas,
- colon,
- retto,
- tumori alla vescica,
- prostata,
- cervello
- melanoma

Table 1. Pesticides associated with cancer in the AHS cohort.

Cancer type	Pesticide(s)	Chemical family	Categorical exposure cutoff value	RR or OR ^a (95% CI)	p-Value for trend	References
All cancers	Diazinon	OP	> 109 LD ^b Highest IWLD ^b	1.58 (1.10–2.28) 1.41 (1.03–1.95)	0.007 0.033	Beane Freeman et al. 2005
	EPTC	Thiocarbamate	> 50 LD ^c > 112 IWLD ^c	1.28 (1.09–1.50) 1.16 (1.01–1.35)	< 0.01 0.02	van Bommel et al. 2008
	Chlorpyrifos	OP	> 56 LD ^b > 417 IWLD ^b	2.18 (1.31–3.64) 1.80 (1.00–3.23)	0.002 0.036	Lee et al. 2004a
Lung	Diazinon	OP	> 109 LD ^b Highest IWLD ^b	3.46 (1.57–7.65) 1.55 (0.65–3.72)	0.001 0.22	Beane Freeman et al. 2005
	Dicamba	Benzoic acid	> 224 LD ^b	3.10 (1.20–7.70)	0.04	Alavanja et al. 2004
	Dieldrin	OC	> 50 LD ^b > 9 LD ^d	5.30 (1.50–18.6) 2.80 (1.10–7.20)	0.005 0.02	Purdue et al. 2006
	Metolachlor	Chloroacetanilide	Highest IWLD ^d > 457 LD ^b	3.50 (1.60–7.70) 4.10 (1.60–10.4)	0.002 0.015	Alavanja et al. 2004
	Pendimethalin	Dinitroaniline	> 224 LD ^b > 116 LD ^b > 539 IWLD ^b	3.50 (1.10–10.5) 2.40 (1.10–5.30) 1.10 (0.50–2.60)	0.005 0.29 0.94	Hou et al. 2006
	EPTC	Thiocarbamate	> 118 IWLD ^d	2.50 (1.10–5.40)	0.01	Andreotti et al. 2009
	Pendimethalin	Dinitroaniline	> 117 IWLD ^d	3.00 (1.30–7.20)	0.01	
Colon	Aldicarb	Carbamate	> 56 LD ^b	4.10 (1.30–12.8)	0.001	Lee et al. 2007a
	Dicamba	Benzoic acid	> 116 LD ^b > 739 IWLD ^b	3.29 (1.40–7.73) 2.57 (1.28–5.17)	0.02 0.002	Samanic et al. 2006
	EPTC	Thiocarbamate	> 50 LD ^c > 112 IWLD ^c	2.09 (1.26–3.47) 2.05 (1.34–3.14)	< 0.01 < 0.01	van Bommel et al. 2008
	Imazethapyr	Imidazolinone	> 311 IWLD (proximal) ^b > 311 IWLD (distal) ^b	2.73 (1.42–5.25) 1.21 (0.55–2.68)	0.001 0.75	Koutros et al. 2009
	Trifluralin	Dinitroaniline	> 224 LD ^b > 1176 IWLD ^b	1.48 (0.78–2.80) 1.76 (1.05–2.95)	0.12 0.036	Kang et al. 2008
	Chlordane	OC	> 9 LD ^d Highest IWLD ^d	2.70 (1.10–6.80) 2.10 (0.90–5.30)	0.03 0.04	Purdue et al. 2006
	Chlorpyrifos	OP	> 56 LD ^b > 417 IWLD ^b > 109 LD ^b	3.25 (1.60–6.62) 3.16 (1.42–7.03) 2.70 (1.20–6.40)	0.035 0.057 0.008	Lee et al. 2004a Lee et al. 2007a
Rectum	Pendimethalin	Dinitroaniline	> 116 LD ^c > 539 IWLD ^c	4.30 (1.50–12.7) 3.60 (1.20–11.3)	0.007 0.02	Hou et al. 2006
	Toxaphene	OC	> 56 LD ^b	4.30 (1.20–15.8)	0.123	Lee et al. 2007a
	Chlordane/Heptachlor	OC	> 9 LD ^d Highest IWLD ^d	2.60 (1.20–6.00) 2.10 (0.80–5.50)	0.02 0.10	Purdue et al. 2006
	Chlorpyrifos	OP	> 56 LD ^b > 417 IWLD ^b	2.15 (0.96–4.81) 3.01 (1.35–6.69)	0.36 0.15	Lee et al. 2004a
	Diazinon	OP	> 39 LD ^c Highest IWLD ^c	3.36 (1.08–10.5) 2.88 (0.92–9.03)	0.026 0.053	Beane Freeman et al. 2005
	EPTC	Thiocarbamate	> 50 LD ^c > 112 IWLD ^c	2.36 (1.16–4.84) 1.87 (0.97–3.59)	0.02 0.05	van Bommel et al. 2008
	Fonofos	OP	> 609 IWLD ^c	2.67 (1.06–6.70)	0.04	Mahajan et al. 2006a
All LH	Alachlor	Chloroacetanilide	> 116 LD ^c > 710 IWLD ^c	2.04 (0.89–4.65) 2.42 (1.00–5.89)	0.02 0.03	Lee et al. 2004b
	Chlorpyrifos	OP	> 56 LD ^b > 417 IWLD ^b	1.43 (0.86–2.36) 1.99 (1.22–3.26)	0.26 0.09	Lee et al. 2004a
	Diazinon	OP	> 39 LD ^c Highest IWLD ^c	1.84 (0.89–3.82) 2.01 (1.02–3.94)	0.094 0.049	Beane Freeman et al. 2005
	Permethrin	Pyrethroid	> 50 LD ^c > 220 IWLD ^c	1.64 (1.07–2.52) 1.31 (0.84–2.04)	0.35 0.60	Rusiecki et al. 2009
	Lindane	OC	> 22 LD ^d Highest IWLD ^d	2.10 (0.80–5.50) 2.60 (1.10–6.40)	0.12 0.04	Purdue et al. 2006
	Permethrin	Pyrethroid	> 50 LD ^c > 220 IWLD ^c	5.72 (2.76–11.8) 5.01 (2.41–10.4)	< 0.01 < 0.01	Rusiecki et al. 2009
	Imazethapyr	Imidazolinone	> 311 IWLD ^b	2.37 (1.20–4.68)	0.01	Koutros et al. 2009
Prostate	Fonofos	OP	> 56 LD ^c > 315 IWLD ^c	1.77 (1.03–3.05) 1.83 (1.12–3.00)	0.02 0.01	Mahajan et al. 2006a (for applicators with a family history of prostate cancer)
	Methylbromide	Halogenated alkane	Highest IWLD ^a	3.47 (1.37–8.76)	0.004	Alavanja et al. 2003
Brain	Chlorpyrifos	OP	> 56 LD ^b > 417 IWLD ^b	2.58 (0.73–9.17) 4.03 (1.18–13.8)	0.076 0.036	Lee et al. 2004a
	Carbaryl	Carbamate	> 175 LD ^b Highest intensity score ^b	4.11 (1.33–12.7) 1.54 (0.61–3.86)	0.07 0.92	Mahajan et al. 2007
Melanoma	Toxaphene	OC	> 25 LD ^d	2.90 (1.10–8.10)	0.03	Purdue et al. 2006

studi italiani su pesticidi e tumori

- [Miligi L, Costantini AS, Bolejack V, 2003 Am J Ind Med. Dec;44\(6\):627-36. Non-Hodgkin's lymphoma, leukemia, and exposures in agriculture: results from the Italian multicenter case-control study](#)
- [Miligi L, Costantini AS, Veraldi A 2006 Ann N Y Acad Sci. Sep;1076:366-77 Cancer and pesticides: an overview and some results of the Italian multicenter case-control study on hematolymphopoietic malignancies.](#)
- [Perrotta C, Kleefeld S, Staines A 2013, Cancer Epidemiol. Jun;37\(3\):300-5. Multiple myeloma and occupation: a pooled analysis by the International Multiple Myeloma Consortium.](#)
- [Fazzi R, Manetti C, Focosi D, Miligi L 2010 Ann Hematol. Sep;89\(9\):941-3. Areas with high soil percolation by herbicides have higher incidence of low-grade non-Hodgkin lymphomas.](#)



Fertility Day

22 SETTEMBRE



Disordini riproduttivi e pesticidi

Reproductive disorders associated with pesticides exposure

J Agromedicine 12(1)27-37 2007

La maggior parte dei pesticidi, in particolare gli *organofosfati, DDT, aldrin, chlordane, dieldrin, endosulfan, atrazina, vinclozolin* possono alterare la qualità del seme in vari modi ed indurre disordini riproduttivi:

- inibizione della spermatogenesi,
- riduzione della densità, motilità e numero degli spermatozoi,
- aumento delle anomalie al DNA e alterazioni della loro morfologia,
- riduzione volume e peso di testicoli, epididimo, vescicole seminali e prostata.
- alterazioni livelli di testosterone per inibizione della attività testicolare,
- variazioni degli ormoni ipofisari e dell'attività degli enzimi antiossidanti a livello testicolare
- effetti antiandrogeni con demascolinizzazione,
- incremento dell'abortività spontanea, alterato rapporto maschi/femmine e cambiamenti nello sviluppo puberale.

COSTI SANITARI DA PESTICIDI

- **2015 Europa** :persi ogni anno **13 milioni di punti di Quoziente Intellettivo (QI)** per esposizione prenatale ad organofosfati e **59.300 casi aggiuntivi di disabilità intellettuale** 2015 [Clin Endocrinol Metab.](#) Apr;100(4):1245-55
- **2012: Europa**: 13 sostanze applicate a 3 colture (uva/viti, alberi da frutta, ortaggi) contribuiscono al 90% degli impatti sulla salute con perdita annua di circa 2000 anni /vita , per un costo annuo di **78 milioni di euro** 2012 [Environ Int.](#) Nov 15;49:9-17
- **2012 Paraná**: costi per intossicazione acuta nello stato del Paraná pari a **149 milioni di dollari ogni anno**. Per 1 \$ speso in pesticidi, circa \$ 1.28 speso per costi da avvelenamento 2012 [Saude Publica.](#) Apr;46(2):209-17.
- **2005: U.S.A.** costi annui per patologie croniche ed avvelenamenti da pesticidi **pari 1.1 miliardi, \$** di cui l'80% per il cancro 2005 [Environ Dev Sustainability.](#) 7:229-52
- **2002: Brasile** i soli costi per danni alla salute dei lavoratori addetti coltivazioni di fagioli e granturco ammontano al **25% del ricavo** [Brazil. Appl Health Econ Health Policy.](#) 2002;1(3):157-64
- **1996 :Tailandia** costi da pesticidi possano variare annualmente da **18 a 241 milioni di dollari** 1996 [University of Hannover, Publication Series No. 5;](#) 75
- **1994 Filippine**: il passaggio da 1 a 2 trattamenti per il riso aumentò il profitto di 492 pesos, ma costi aggiuntivi per la salute di 765 pesos, **perdita netta di 273 pesos** 1994 [Amer J Agr Econ.](#);76(3):587-92
- **1992 U.S.A**: costi ambientali e sanitari pari ogni anno a 8,1 miliardi di dollari, per l'acquisto di pesticidi spesi 4 miliardi di dollari, pertanto **per 1 dollaro speso in pesticidi se ne spendono 2 per le conseguenze**
1992 [Pimentel D, editor 1992. p.51-78](#)

PESTICIDI E BAMBINI



Pesticide Exposure in Children

James R. Roberts, Catherine J. Karr and COUNCIL ON ENVIRONMENTAL HEALTH

Pediatrics 2012;130:e1765; originally published online November 26, 2012;
DOI: 10.1542/peds.2012-2758

abstract

FREE

Pesticides are a collective term for a wide array of chemicals intended to kill unwanted insects, plants, molds, and rodents. Food, water, and treatment in the home, yard, and school are all potential sources of children's exposure. Exposures to pesticides may be overt or subacute, and effects range from acute to chronic toxicity. In 2008, pesticides were the ninth most common substance reported to poison control centers, and approximately 45% of all reports of pesticide poisoning were for children. Organophosphate and carbamate poisoning are perhaps the most widely known acute poisoning syndromes, can be diagnosed by depressed red blood cell cholinesterase levels, and have available antidotal therapy. However, numerous other pesticides that may cause acute toxicity, such as pyrethroid and neonicotinoid insecticides, herbicides, fungicides, and rodenticides, also have specific toxic effects; recognition of these effects may help identify acute exposures. Evidence is increasingly emerging about chronic health implications from both acute and chronic exposure. A growing body of epidemiological evidence demonstrates associations between parental use of pesticides, particularly insecticides, with acute lymphocytic leukemia and brain tumors. Prenatal, household, and occupational exposures (maternal and paternal) appear to be the largest risks. Prospective cohort studies link early-life exposure to organophosphates and organochlorine pesticides (primarily DDT) with adverse effects on neurodevelopment and behavior. Among the findings associated with increased pesticide levels are poorer mental development by using the Bayley index and increased scores on measures assessing pervasive developmental disorder, inattention, and attention-deficit/hyperactivity disorder. Related animal toxicology studies provide supportive biological plausibility for these findings. Additional data suggest that there may also be an association between parental pesticide use and adverse birth outcomes including physical birth defects, low birth weight, and fetal death, although the data are less robust than for cancer and neurodevelopmental effects. Children's exposures to pesticides should be limited as much as possible. *Pediatrics* 2012;130:e1765–e1788

Per esposizione sub-acute e cronica:

- **tumori (specie leucemie e tumori cerebrali) per esposizione (specie prenatale) a insetticidi**
- **esiti su sviluppo neurologico, comportamentale e cognitivo per esposizione ad organofosfati ed organoclorinati**
- **malformazioni, basso peso alla nascita, morte fetale**

PESTICIDI ED EFFETTI SUL CERVELLO IN VIA DI SVILUPPO

Trimester	First									Second			Third				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	16	20	22	28	36			
Gestational Weeks																	
Brain Pathology																	
Neurogenesis ^{1,3}	Weeks 1-20																
Neuronal Migration ^{4,5}	Weeks 1-16																
Neuronal Maturation ^{1,6}	Weeks 1-24																
Cortical Layer Formation, Organization, and Neuronal Differentiation ⁷	Weeks 1-30																
Exposure																	
Freeway Proximity ⁸														3 rd Trimester			
Traffic-related Air Pollution ⁹	1 st , 2 nd , and 3 rd Trimester																
Pesticides ^{10,11}	Days 26-81																
Prenatal Vitamins ¹²	1 st Month and 3 Months Before																
Folic Acid ^{13,14}	1 st Month*																
Rubella Infection ^{15,16}	Weeks 1-8																
Fever ^{17,18}	1 st and 2 nd Trimester																
Thalidomide ¹⁹			Days 20-24														
Valproic Acid ^{20,21}			Days 22-28														
SSRIs ^{22,23}	1 st Trimester*																
Prenatal Stressors ²⁴														Weeks 25-28			

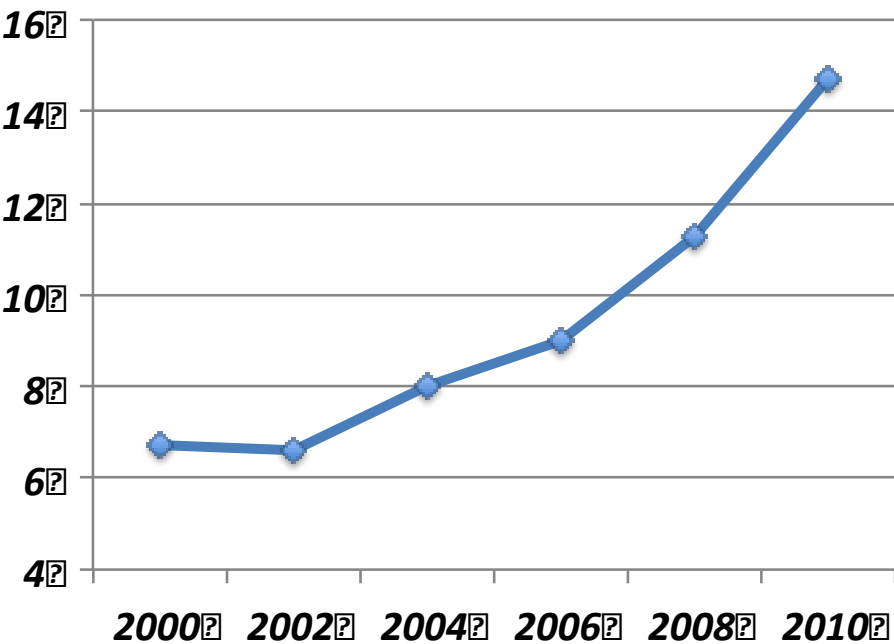


A Silent Pandemic: Industrial Chemicals Are Impairing the Brain Development of Children Worldwide

For immediate release: Tuesday, November 7, 2006



Prevalence per 1,000 children



Identified Prevalence of Autism Spectrum Disorder

ADDM Network 2000-2010
Combining Data from All Sites

Surveillance Year	Birth Year	Number of ADDM Sites Reporting	Prevalence per 1,000 Children (Range)	This is about 1 in X children...
2000	1992	6	6.7 (4.5-9.9)	1 in 150
2002	1994	14	6.6 (3.3-10.6)	1 in 150
2004	1996	8	8.0 (4.6-9.8)	1 in 125
2006	1998	11	9.0 (4.2-12.1)	1 in 110
2008	2000	14	11.3 (4.8-21.2)	1 in 88
2010	2002	11	14.7 (5.7-21.9)	1 in 68



Pre- and postnatal exposures to pesticides and neurodevelopmental effects in children living in agricultural communities from South-Eastern Spain

305 bambini (6-11) anni casualmente selezionati dalle scuole :

- misurati i livelli urinari di DAP (metabolita di organofosforici)
- esposizione prenatale stimata attraverso un sistema di informazione geografica
- **Tutti valutati con Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV).**

RISULTATI:

- **Maggiori livelli DAP urinari associati a performance peggiore su QI e capacità di comprensione verbale,** effetti maggiori nei maschi che nelle femmine.
- **Un incremento di 10 ettari all'anno di superficie delle colture intorno la residenza del bambino durante il periodo post-natale è stato associato ad una diminuzione QI , velocità di elaborazione e comprensione verbale.**



Neurodevelopmental effects in children associated with exposure to organophosphate pesticides: A systematic review

María Teresa Muñoz-Quezada^{a,*}, Boris A. Lucero^{a,b,c}, Dana B. Barr^d, Kyle Steenland^d, Karen Levy^d, P. Barry Ryan^d, Veronica Iglesias^e, Sergio Alvarado^e, Carlos Concha^f, Evelyn Rojas^a, Catalina Vega^a

NeuroToxicology 39 (2013) 158–168

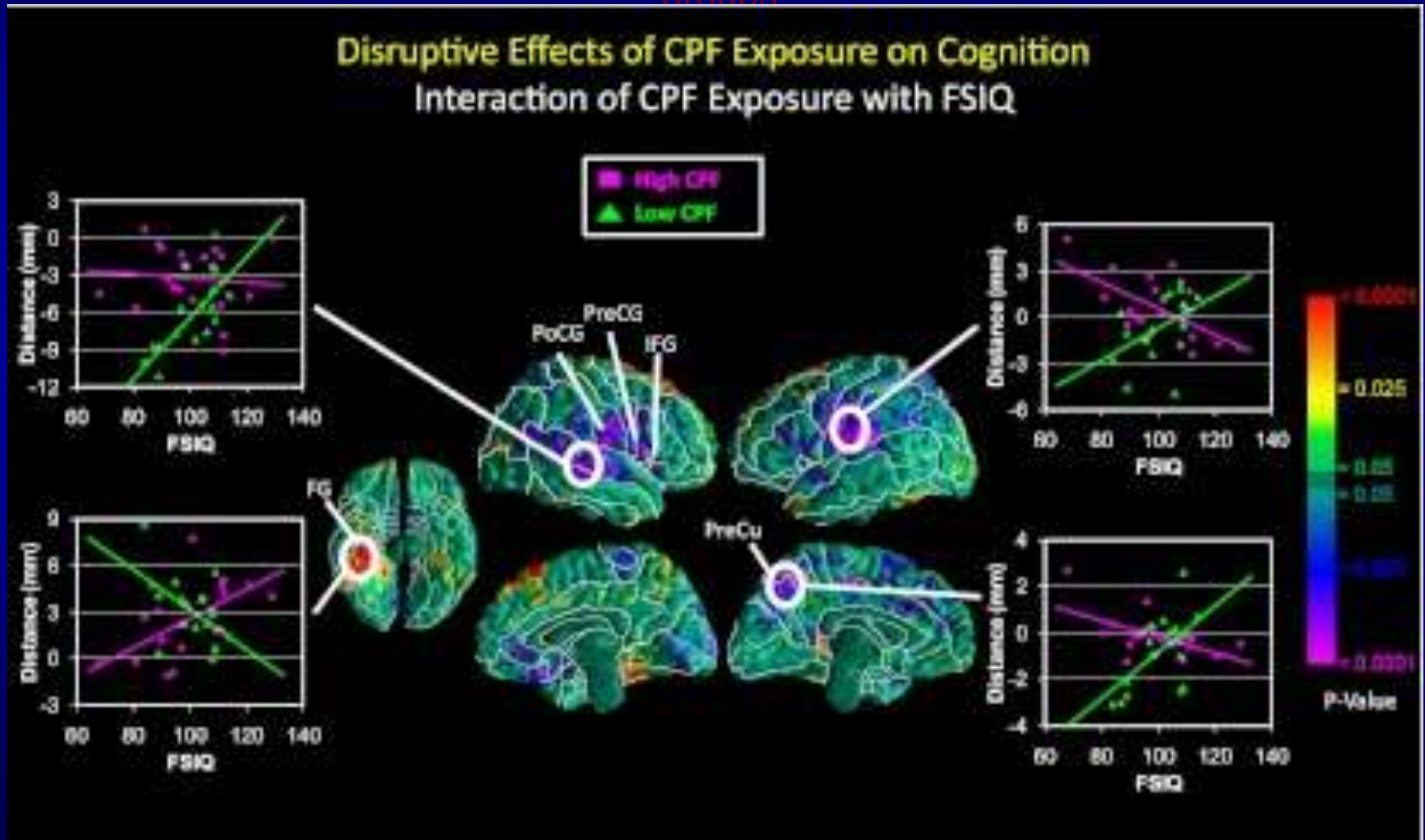
- sfera cognitiva
- sfera comportamentale
- sfera sensoriale
- sfera motoria
- Quoziente Intelligenza
- morfologia cerebrale con RMN

“Evidence of neurological deficits associated with exposure to OP pesticides in children is growing”

Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide.

Correlations of surface measures with full-scale IQ in high- vs. low-CPF exposure

groups



Pesticidi e tumori infantili



Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis

Environ Int. 2011 Jan;37(1):280-91.



Revisione di 13 studi caso-controllo pubblicati fra il 1987 e 2009.

Associazione statisticamente significativa fra **leucemia infantile e pesticidi RR: 1.74** (95% CI: 1.37-2.21).

Rischio più elevato per **esposizione durante la gravidanza RR: 2.19** (95% CI: 1.92-2.50).

CONCLUSIONI: “le nostre ricerche confermano che l’esposizione residenziale a pesticidi può rappresentare un fattore di rischio per la leucemia infantile. E’ opportuno considerare misure preventive e ridurre l’uso indoor di insetticidi”

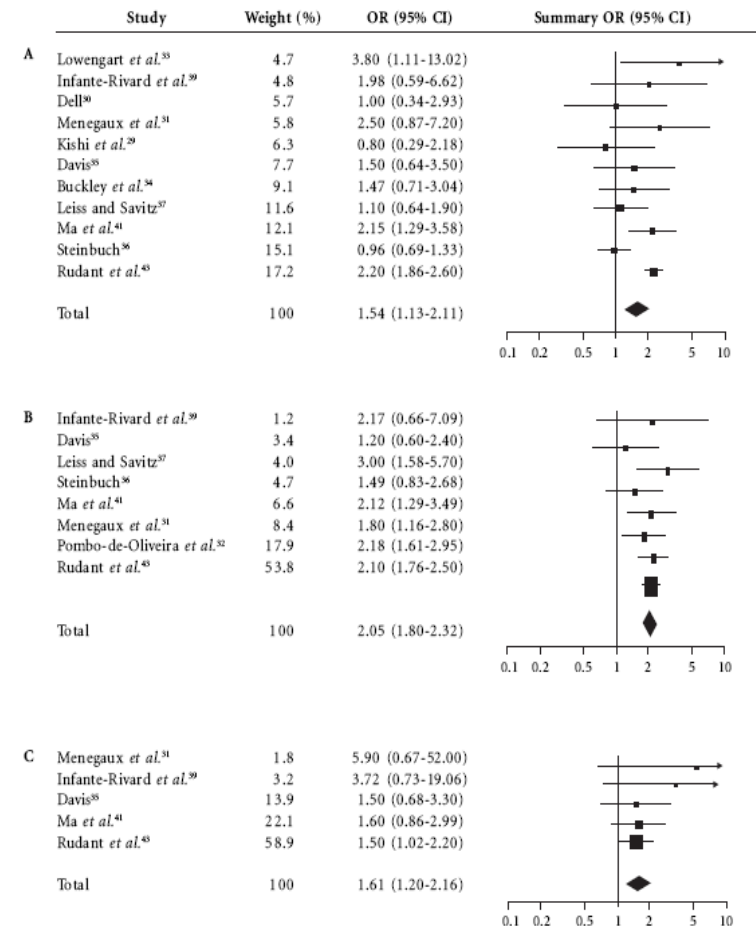


Figure 2. Analysis of the association between childhood leukemia and exposure to (A) unspecified residential pesticides during pregnancy, (B) residential insecticides during pregnancy, and (C) residential herbicides during pregnancy. Squares indicating ORs from individual studies are proportional in size to the weight assigned to each estimate.

INCREASED RISK OF CHILDHOOD BRAIN TUMORS AMONG CHILDREN WHOSE PARENTS HAD FARM-RELATED PESTICIDE EXPOSURES DURING PREGNANCY

Brian Kunkle^a, S. Bae^b, K. P. Singh^b, and D. Roy^a



Table 1

Summary of results of meta-analyses of the association between pesticides and childhood brain tumors

Time period	Exposure category	Number of studies in estimate	Summary risk estimate (95% confidence interval)
Preconception	Maternal exposures	1	0.87 (0.29–2.60)
	Paternal exposures	3	2.29 (1.39–3.78)
Pregnancy	Maternal exposures (agricultural)	5	1.48 (1.18–1.84)
	Maternal exposures (non-agricultural)	7	1.36 (1.10–1.68)
	Paternal exposure	5	1.63(1.16–2.31)
Childhood	Agricultural exposures	4	1.35 (1.08–1.70)
	Non-agricultural exposures	5	1.32 (1.04–1.67)

RESEARCH

Open Access



Agricultural crop exposure and risk of childhood cancer: new findings from a case-control study in Spain

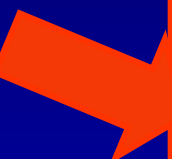
Diana Gómez-Barroso^{1,2*}, Javier García-Pérez^{1,3}, Gonzalo López-Abente^{1,3}, Ibon Tamayo-Uría^{4,5}, Antonio Morales-Piga^{6,7}, Elena Pardo Romaguera⁸ and Rebeca Ramis^{1,3}

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

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

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

I tumori dei bambini e degli adolescenti



Negli adolescenti (15-19 anni) si osserva un aumento significativo per tutte le neoplasie maligne (APC: +2,0%), il complesso dei linfomi (APC: +2,9%) e il linfoma di Hodgkin in particolare (APC: +3,6%), il carcinoma della tiroide (APC: +6,1%) e il melanoma (APC: +8,1%). La leucemia linfoblastica risulta l'unica neoplasia in significativa diminuzione in questo gruppo d'età sul lungo periodo. Le tendenze recenti (1998-2008) confermano l'aumento dei tumori maligni solo nelle ragazze e l'aumento importante di carcinomi della tiroide (APC: +7,9%) in maschi e femmine. Sempre sul periodo recente si registra una diminuzione di tumori dell'osso nelle ragazze basato su solo 46 casi.

CHE FARE ?





ISDE Italia

Position Paper

PESTICIDI, PRATICHE AGRICOLE, AMBIENTE E SALUTE

A cura del gruppo di lavoro ISDE Italia sui pesticidi

Coordinatori: Carlo Modonesi e Celestino Panizza

Con: Giovanni Beghini, Dario Bossi, Roberto Del Bono, Patrizia Gentilini, Gianni Tamino



- **a livello di Istituzioni**
 - esigere il rispetto del PAN
 - bandire diserbanti
 - mense biologiche
- **come singoli:**
 - - scelte consapevoli
 - -cibo biologico!

In Svezia, dove dal 1970 sono stati messi al bando diversi pesticidi, i linfomi sono in diminuzione

Acta Oncologica, 2008; 47: 347–354

informa
healthcare

INVITED ARTICLE

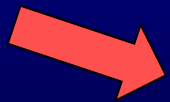
Pesticides, soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin lymphoma – historical aspects on the precautionary principle in cancer prevention

LENNART HARDELL

Department of Oncology, University Hospital, SE-701 85 Örebro and Department of Natural Sciences, Örebro University, SE-701 82 Örebro, Sweden

Abstract

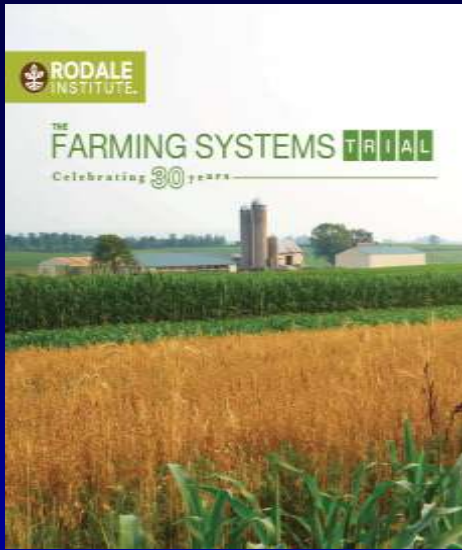
Background. After the 2nd World War a long range of chemical agents have been introduced on the market, both in Sweden and most other countries. From the 1950's several pesticides gained increasing use in agriculture and forestry. In the 1970's public concern increased in Sweden especially regarding use of phenoxy herbicides to combat deciduous wood, although statements from different authorities were reassuring of the safety. *Materials and methods.* At the end of the 1970's the author and his colleagues published the first scientific evidence of an association between exposure to phenoxyacetic acids, chlorophenols and certain malignant tumours, i.e., soft-tissue sarcoma and malignant lymphoma. The study subjects were also exposed to contaminating dioxins such as 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). Later studies showed also an association between certain persistent organic pollutants such as polychlorinated biphenyls and non-Hodgkin lymphoma (NHL) with an interaction with titers of antibodies to Epstein-Barr virus early antigen. These results have been corroborated in other studies. *Discussion.* Over the years industry and its allied experts have attacked our studies, but in 1997 IARC classified TCDD as a human carcinogen, Group I. The increasing incidence of NHL in Sweden levelled off about 1990. The author postulated that the regulation or ban of the use of chlorophenols, certain phenoxy herbicides and some persistent organic pollutants in Sweden back in the 1970s has contributed to the now decreasing incidence of NHL. Unfounded criticism from industry experts may prohibit the precautionary principle and early warnings of cancer risk can be ignored. Cancer risks by certain chlorinated phenols may serve as a model of how the precautionary principle should be used by taking early warnings seriously.



Qualcosa si st muovendo.....

- **BIODISTRETTO DEL CHIANTI**
- **CARTA DI PANZANO**
- **REFERENDUM NEL COMUNE DI MALLE**
- **ORDINANZA DEL SINDACO GEREMIA GIOS IN TRENINO «*chi inquina paga*»**
- **ORDINANZE DEL COMUNE DI MALOSCO**
- **DIVIETO DEL GLIFOSATE PER USI NON AGRICOLI DELLA REGIONE TOSCANA**
- **CAMPAGNA «STOP GLIFOSATE»**

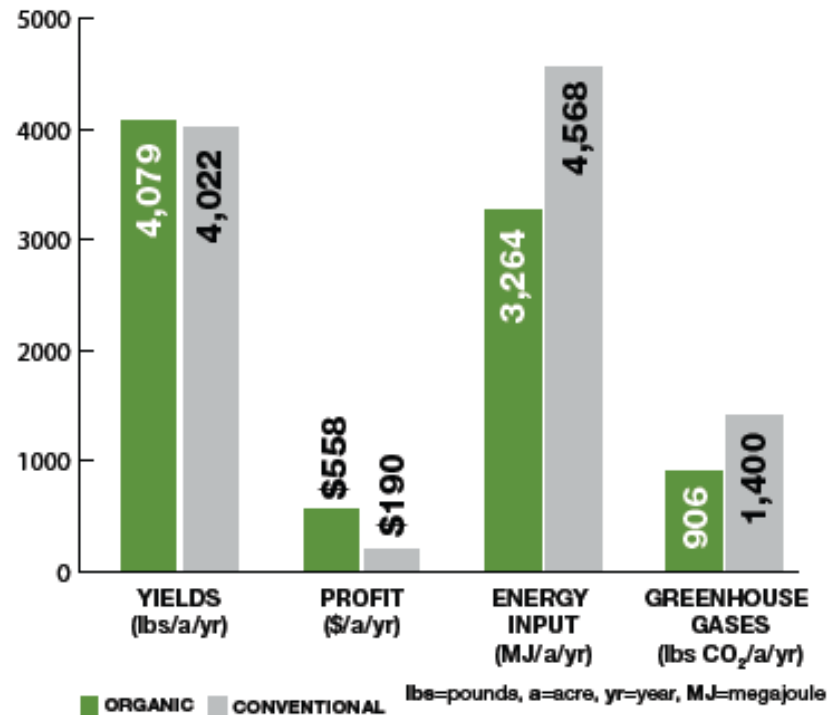
<http://www.rodaleinstitute.org/files/FSTbookletFINA L.pdf>



“Dopo oltre 30 anni di studi emerge che l'agricoltura biologica è superiore a quella convenzionale per:

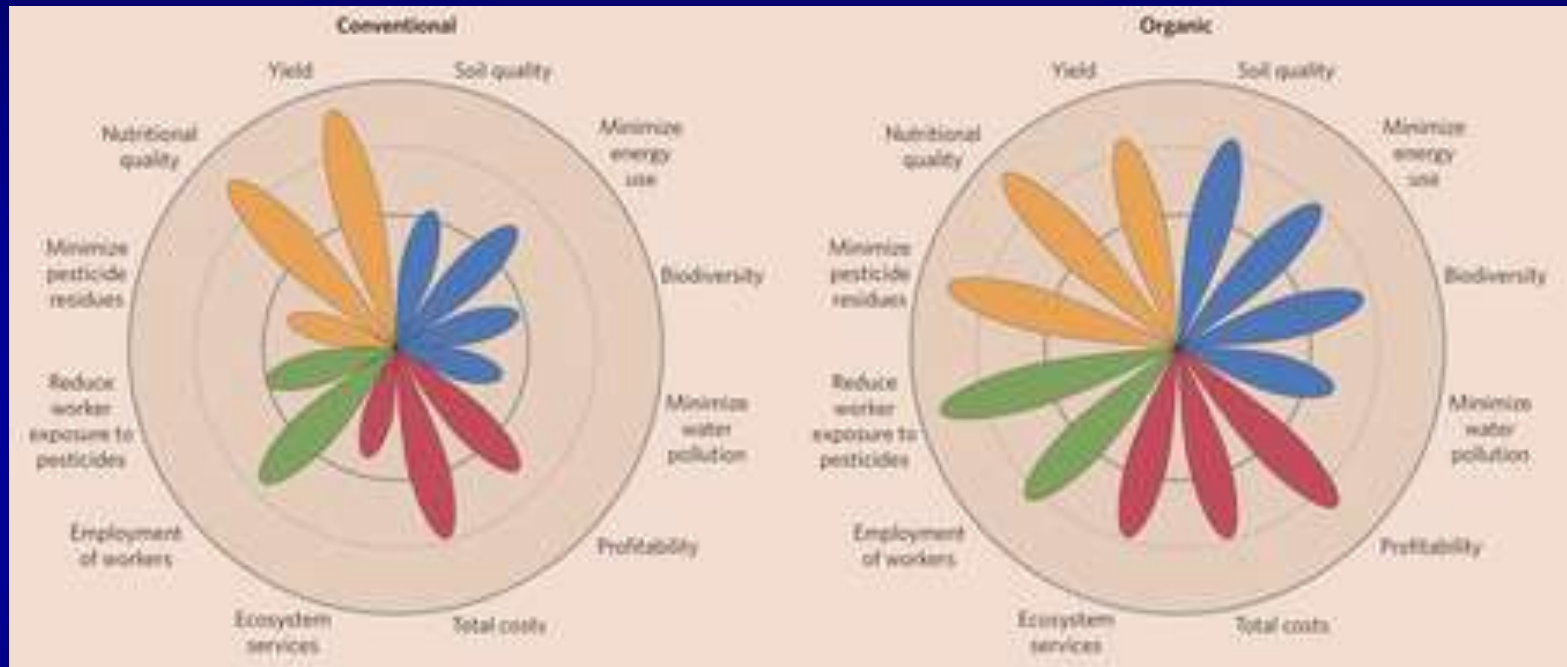
- *fertilità del suolo,*
- *dispendio energetico,*
- *riduzione gas serra,*
- *guadagno economico*

COMPARISON OF FST ORGANIC AND CONVENTIONAL SYSTEMS



CONFRONTO FRA AGRICOLTURA CONVENZIONALE E BIOLOGICA

<http://phys.org/news/2016-02-agriculture-key-world-sustainably.html>



An assessment of organic farming relative to conventional farming illustrates that organic systems better balance the four areas of sustainability.

Washington State University researchers have concluded that feeding a growing global population with sustainability goals in mind is possible. Their review of hundreds of published studies provides evidence that organic farming can produce sufficient yields, be profitable for farmers, protect and improve the environment and be safer for farm workers.

DANIMARCA E FRANCIA : OBIETTIVO 100% AGRICOLTURA BIOLOGICA

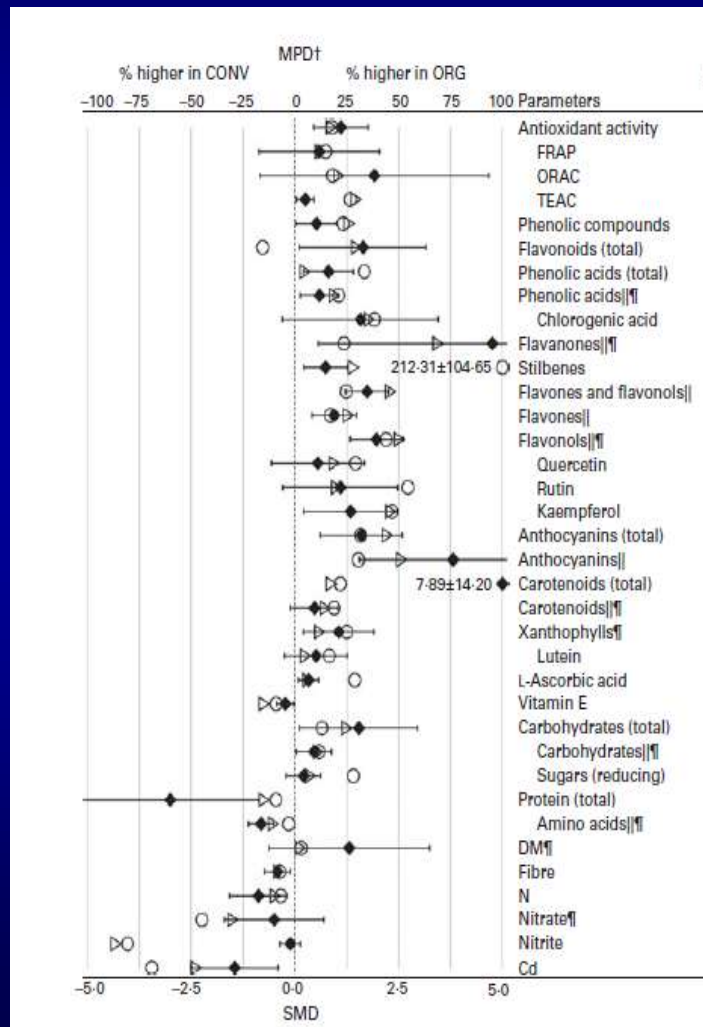


*AGRICOLTURA BIOLOGICA: NON UN PRIVILEGIO PER POCHI
MA UNA PRATICA GENERALIZZATA PER TUTELARE
LA VITA E LA SALUTE DI TUTTI!*

ALIMENTAZIONE BIOLOGICA: VANTAGGI

- Organic diets significantly lower children's dietary exposure to organophosphorus pesticides. [Environ Health Perspect.](#) 2006 Feb;114(2):260-3
- Reduction in urinary organophosphate pesticide metabolites in adults after a week-long organic diet. [Environ Res.](#) 2014 Jul;132:105-11.
- Association between organic dietary choice during pregnancy and hypospadias in offspring: a study of mothers of 306 boys operated on for hypospadias [J. Urol](#) 2013 Mar;189(3):1077-82
- Reduced risk of pre-eclampsia with organic vegetable consumption: results from the prospective Norwegian Mother and Child Cohort Study. [BMJ Open.](#) 2014 Sep 10;4(9):e006143.
- Prenatal pesticide exposure and otitis media (OM) during early childhood in the PELAGIE mother-child cohort. [Occup Environ Med.](#) 2015 Dec;72(12):837-44.

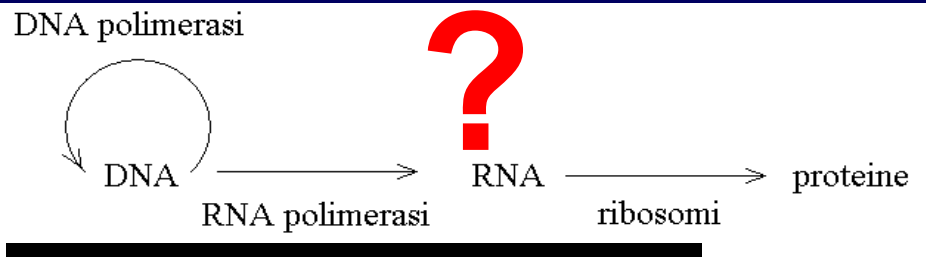
Higher antioxidant and lower cadmium concentrations and lower incidence of pesticide residues in organically grown crops: a systematic literature review and meta-analyses



- Meta analisi su 343 studi condotti di confronto fra agricoltura biologica e convenzionale
- Negli alimenti biologici:
 - maggiori livelli di polifenoli (dal 19% al 51%) e antiossidanti
 - minori residui di pesticidi
 - minori livelli di metalli pesanti (cadmio!)

Ma la Scienza
finalmente ci aiuta!

LA "RIVOLUZIONE" EPIGENETICA



Review Cell PRESS

Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology

Michael K. Skinner, Mohan Manikkam and Carlos Guerrero-Bosagna

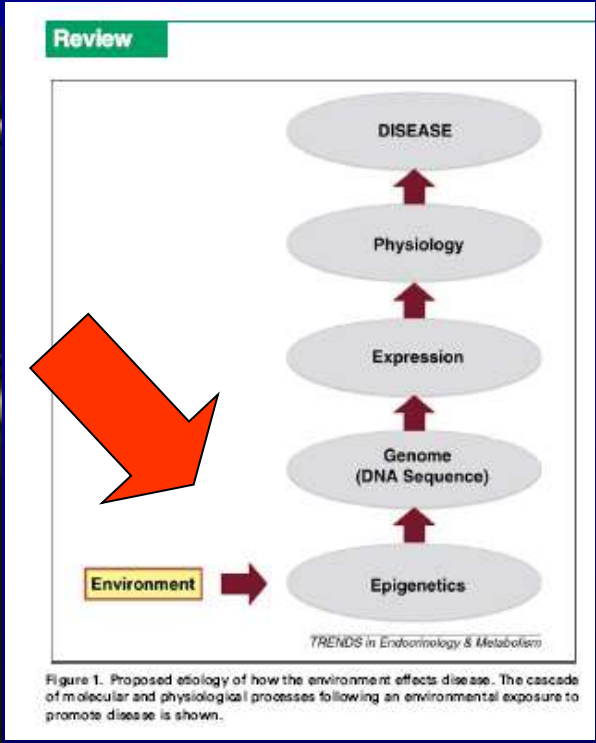
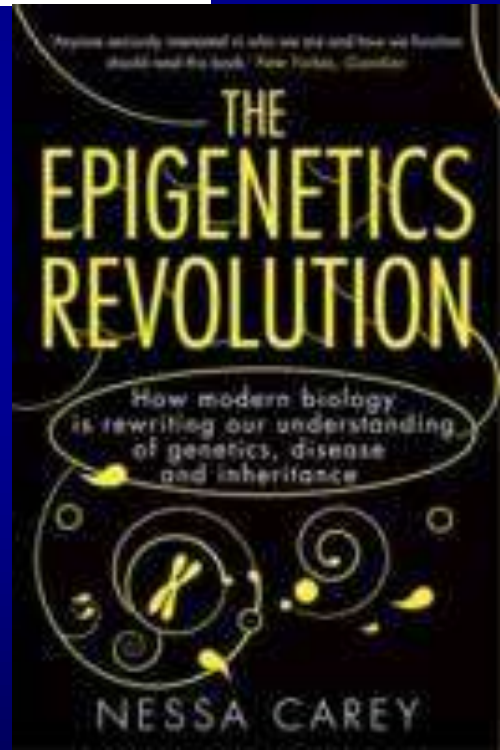


Figure 1. Proposed etiology of how the environment effects disease. The cascade of molecular and physiological processes following an environmental exposure to promote disease is shown.

L'Ambiente interagisce attivamente con l'epigenoma e condiziona in modo determinante la nostra salute

PREVENZIONE PRIMARIA

SE E' VERO CHE L' AMBIENTE HA UN RUOLO CENTRALE NEL DETERMINARE LA
NOSTRA SALUTE RISANARE L' AMBIENTE E' IL VERO BERSAGLIO!



Grazie per l'attenzione!

