

*In Occasione della Giornata Internazionale
dei Medici per l'Ambiente 2019*

LO SCREENING "RE.P-CO.B.RA"

(RESIDUI DI PESTICIDI NEI COLTIVATORI DELLA BASSA REGGIANA)

Ricerca sull'esposizione ai pesticidi
di una famiglia di frutticoltori
della Bassa Reggiana



MARIO FRANZINI • OLINTO BONORI • GIULIA NASI



ASSOCIAZIONE
PREVENZIONE TUMORI
ONLUS DI GUASTALLA

con il patrocinio di ISDE
(International Society
of Doctors for Environment)





ASSOCIAZIONE
PREVENZIONE TUMORI
ONLUS DI GUASTALLA



LO SCREENING “RE.P.-CO.B.RA.”

(REsidui di Pesticidi nei COltivatori della Bassa Reggiana)

Ricerca sull’esposizione ai pesticidi di una famiglia di frutticoltori della Bassa Reggiana

Mario Franzini¹

Olinto Bonori²

Giulia Nasi³

¹ Medico-chirurgo, Associazione Prevenzione Tumori ONLUS – Guastalla RE

² Dottore in Scienze Geologiche; già Ricercatore Universitario

³ Agronomo

RIASSUNTO

Contesto. L'esposizione ai pesticidi è un evento ricorrente per gli utilizzatori, che ha implicazioni epidemiologiche, cliniche e di politica sanitaria. Al di là delle misure di protezione individuale e dei regolamenti vigenti sull'impiego dei pesticidi, la potenziale contaminazione degli operatori, che può verificarsi durante i trattamenti in campo, viene sottovalutata e passa in genere inosservata. Non esiste un protocollo di esami analitici e di controlli metodici e periodici sui coltivatori, finalizzato a prevenire le malattie correlate con l'uso dei pesticidi.

Materiali e metodi. Durante la stagione frutticola 2018 una famiglia di frutticoltori della campagna reggiana è stata sottoposta a stretto monitoraggio per controllare la presenza di residui di pesticidi nelle urine. Sono stati raccolti campioni di urina da ognuno dei partecipanti allo screening, prima di ogni trattamento applicato al frutteto e a distanza di 12/24 ore. Per l'operatore che effettuava i trattamenti il monitoraggio per il Chlorpyrifos è stato protratto fino a dicembre, vale a dire a quattro mesi di distanza dall'ultimo trattamento eseguito. Per documentare la possibile causa di contaminazione da Chlorpyrifos a distanza dai trattamenti è stato ricercato l'insetticida nella polvere depositata all'interno della cabina del trattore.

Risultati e conclusioni. Il diretto utilizzatore dei pesticidi ha presentato concentrazioni urinarie di TCPYR (metabolita del Chlorpyrifos) sempre significativamente aumentate dopo ogni applicazione. Inaspettatamente sono stati riscontrati valori di TCPYR oltre soglia anche a distanza di mesi dai trattamenti. La causa del persistere di tale positività al Chlorpyrifos è da attribuire, almeno in parte, alla cabina del trattore che è risultata contaminata. L'operatore ha presentato di recente due patologie probabilmente correlate con l'impiego di insetticidi organofosforici: l'artrite reumatoide e la degenerazione maculare della retina. Quanto riscontrato rappresenta un "evento sentinella", assai rischioso per la salute, ma potenzialmente evitabile. A scopo preventivo sono disponibili, infatti, esami di laboratorio standardizzati che consentirebbero di verificare condizioni di contaminazione insospettite. Non esistono tuttavia protocolli istituzionali volti a proteggere gli operatori sotto il profilo tossicologico per mezzo di specifici esami analitici. A tutela degli operatori è necessario un supporto didattico innovativo che non si limiti soltanto alle competenze agronomiche, ma comprenda nozioni di igiene, fisiopatologia medica e biologia ambientale.

*“La mente è come il paracadute: funziona solo se si apre”
(Albert Einstein)*

PREMESSA

L'impiego sistematico dei pesticidi in agricoltura ha creato nel tempo una serie di gravi problematiche ad elevato impatto per l'uomo e per l'ambiente. Una prima questione riguarda l'utilizzo estensivo ed intensivo dei cosiddetti “agrofarmaci”⁴. Lo scopo dichiarato dell'industria chimica ed agro-alimentare sarebbe quello di incrementare e migliorare la produzione di cibo, per riuscire a sfamare l'intero pianeta data la crescita demografica dell'ultimo secolo, azzerando così la denutrizione e la fame nelle aree più disagiate del globo. Si tratta però di un “falso mito” dal momento che nei paesi ricchi, promotori delle moderne tecniche agronomiche, un terzo del cibo prodotto finisce al macero anziché essere ridistribuito. In realtà le vere cause della fame e della denutrizione nel mondo sono, come sostiene la FAO, le disuguaglianze, la mancata ridistribuzione delle risorse, la carenza di interventi a favore di un'agricoltura sostenibile nei paesi poveri, gli sconvolgimenti climatici creati dall'uomo, la desertificazione di vasti territori, non certo l'inadeguata produzione di cibo a livello globale ⁵.

La seconda macroscopica emergenza vede i pesticidi tra le principali concause del degrado ambientale, definito “senza precedenti” dal recente convegno IPBES⁶ di Parigi. I pesticidi infatti hanno provocato effetti deleteri sugli ecosistemi, dovuti all'inquinamento chimico degli habitat e delle falde, all'impoverimento del suolo legato al massiccio impiego di fertilizzanti di sintesi chimica, alla progressiva scomparsa di biodiversità e all'alterazione dei delicati equilibri tra specie diverse. A riguardo di alcune molecole oggi vietate – citiamo ad esempio DDT, Atrazina, Endosulfan, Heptachlor, Chlordane – non sappiamo per quanti anni ancora (decenni? secoli?) rimarranno nelle falde, nei terreni e nei tessuti organici dei viventi di ogni specie. E' sconcertante rilevare con quanta approssimazione di conoscenze quei pesticidi siano stati introdotti e utilizzati a lungo (il DDT è tuttora ammesso in Africa, Asia e America Latina). Ma poco è cambiato per numerose molecole più moderne, immesse sul mercato con documentazioni parziali e quasi mai validate da “enti terzi” super partes, a dispetto di ogni preventivo principio di cautela. Ne è prova il fatto che le schede di sicurezza di taluni pesticidi vengono aggiornate più volte anche nell'arco di pochi anni, sulla base di osservazioni casuali, di evidenze empiriche o di eventi avversi imprevisti, di ricerche – rare – non finanziate dai produttori. A scopo esemplificativo citiamo il caso del Glifosate, il diserbante sovrano considerato indispensabile per la moderna agricoltura intensiva. La molecola venne sintetizzata oltre

⁴ I termini “agrofarmaco” e “fitofarmaco” sono utilizzati soltanto in Italia. Nella letteratura anglosassone viene impiegato il termine “pesticide” (pesticida) per indicare tutte le molecole di sintesi chimica applicate nei trattamenti agricoli.

⁵ 2019 *The State of Food Security and Nutrition in the World*. Food and Agriculture Organization (FAO) of the United Nations, Rome, 2019.

⁶ IPBES: Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services - ONU. Report of the Plenary of the Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services on the work of its seventh session. Paris, 29 April–4 May 2019. IPBES, 20 May 2019

cinquant'anni fa ed il suo primo impiego fu come "addolcitore dell'acqua"⁷, in quanto, legando i metalli, ne riduce la durezza. Dopo un decennio si scoprì che il Glifosate era anche un potente diserbante, spalancando così un orizzonte sconfinato per il suo utilizzo in agricoltura, soltanto dopo, tuttavia, che la Monsanto ne aveva "previdentemente" acquisito ogni diritto per la commercializzazione. In seguito altre proprietà del Glifosate vennero alla luce, come ad esempio la sua efficacia antibiotica, antimalarica e antiprotozoaria, puntualmente brevettata negli Stati Uniti⁸, ma per buona sorte mai applicata sull'uomo ... almeno per quanto ci consta. Da alcuni anni il Glifosate è stato classificato come "probabilmente cancerogeno"⁹ dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC¹⁰) dell'OMS e, per il solo sospetto che lo sia, andrebbe immediatamente revocato. Tuttavia non ci si riesce: nel novembre 2017 il Glifosate è stato autorizzato dalla Comunità Europea per altri cinque anni. Ma consoliamoci: il Glifosate non è poi il più pericoloso degli "agrofarmaci" in circolazione.

E veniamo alla terza e più delicata questione: le numerose, nuove e gravi malattie che i pesticidi, impiegati per il controllo di insetti, funghi, infestanti delle coltivazioni, sono in grado di sviluppare nella popolazione intera, e non solo in chi è professionalmente esposto a tali sostanze. Per questo scienziati e governi hanno compreso il ruolo centrale dell'agricoltura per lo stato di salute generale di una nazione e si è capito che le politiche agricole sono in realtà un tutt'uno con le politiche sanitarie, potendo condizionare l'intera epidemiologia^{11,12}. Tutti noi – adulti e bambini, gestanti e giovani mamme, embrioni e feti – siamo esposti agli effetti dei pesticidi, in modo cronico, subdolo ed incontrollabile, indipendentemente da motivi residenziali, aree geografiche o climatiche, soprattutto attraverso il cibo, impalpabilmente contaminato dalle molecole impiegate nella filiera produttiva. Malgrado venga enfatizzato un moderno corso delle tecniche agricole, indicato con il termine di "agricoltura integrata"¹³ per l'uso sostenibile dei pesticidi, nel nostro paese un terzo dei campioni di cibo, tra i cosiddetti "campioni regolari", contiene almeno un residuo di pesticida compreso entro i limiti fissati per legge. Sembra incredibile che in un solo campione di peperone siano stati isolati 25 residui, però entro i limiti: tutto regolare!¹⁴. Purtroppo una nutrita schiera di scienziati "negazionisti" di casa nostra, pur affermati e famosi, certifica la sicurezza a tutti gli effetti del cibo, anche contenente residui di pesticidi, facendo riferimento ai "limiti di sicurezza"¹⁵, ovvero i limiti dei

⁷ Dill GM et Al: Glyphosate: Discovery, Development, Applications, and Properties. Chapter 1 in: Glyphosate Resistance in Crops and Weeds: History, Development, and Management, Vijay K. Nandula (Editor). Wiley, September 2010. ISBN 978-0-470-41031-8.

⁸ United States Patent. Patent N° 7,771,736 B2. Date of Patent 10 August, 2010.

⁹ IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Organophosphate Insecticides and Herbicides. Volume 112, Lyon 2017.

¹⁰ IARC: International Agency of Research on Cancer.

¹¹ Buzby JC, Wells HF, Vocke G. Possible Implications for US Agriculture From Adoption of Select Dietary Guidelines. Washington, DC: Economic Research Service, United States Dept of Agriculture; 2006.

¹² Jackson RJ et Al. Agriculture policy is health policy. J Hunger Environ Nutr. 2009 Jul;4(3-4):393-408.

¹³ L'"agricoltura integrata" o "produzione integrata" è un sistema agricolo di produzione a basso impatto ambientale, in quanto prevede l'uso coordinato e razionale di tutti i fattori della produzione, allo scopo di ridurre al minimo il ricorso a mezzi tecnici che hanno un impatto sull'ambiente o sulla salute dei consumatori (Wikipedia: https://it.wikipedia.org/wiki/Agricoltura_integrata).

¹⁴ Legambiente. Dossier "Stop Pesticidi". Gennaio 2019 (<https://www.legambiente.it/legambiente-presenta-il-dossier-stop-pesticidi/>).

¹⁵ I prodotti di origine vegetale, al momento della loro immissione in commercio, non devono presentare residui di sostanze attive, cioè di prodotti fitosanitari, superiori ai "limiti massimi di residui" (LMR) fissati per legge: sono i cosiddetti "limiti di sicurezza". (Ministero della Salute: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp?lingua=italiano&area=fitosanitari&menu=limiti).

residui di pesticidi nel cibo consentiti per legge: in tema di salute e riferendoci in particolare alla vita intrauterina e neonatale essi sono da ritenersi del tutto inaffidabili. Proprio a riguardo delle fasce meno protette – le donne gravide, l'embrione, il feto, i bambini – i cosiddetti “limiti di sicurezza” e le “dosi giornaliere accettabili”¹⁶ suonano come improbabili e false garanzie in quanto calcolate per un soggetto adulto e sano di 70 kg. Nell'immane caos dei cosiddetti “xenobiotici”¹⁷ che popolano l'ambiente, la categoria dei pesticidi si somma a tante altre sostanze in grado di produrre effetti avversi, realizzando su ogni forma di vita quello che vien definito l’“effetto cocktail”: quali conseguenze possano subire gli organismi viventi da queste miscele chimiche innaturali nessuno oggi è in grado di saperlo, ma è verosimile si tratti in massima parte di effetti nocivi. Parafrasando il concetto di filiera agro-alimentare, possiamo definire la gestione dei pesticidi “filiera dell'ingiustizia”, o “filiera insostenibile” in contrapposizione alla cosiddetta “agricoltura sostenibile”¹⁸. “Filiera ingiusta” verso chi è costretto ad utilizzare i pesticidi per professione e li assorbe inconsapevolmente, chi li mangia nel cibo, la gestante che li trasmette al feto, chi, soprattutto, paga poi sulla propria pelle il prezzo finale di questa tragica declinazione. “Filiera insostenibile” visti gli effetti sull'ambiente e sull'uomo e considerando il triste futuro che ci aspetta se non si cambia rotta.

Per venire alla modesta ricerca che di seguito verrà descritta, il nostro principale intento è stato quello di dimostrare il grado di esposizione ai pesticidi dei nostri frutticoltori, che in talune occasioni è risultato veramente elevato. Parliamo qui di “indici di esposizione” e non di “indici di tossicità” o “indici di danno”: la correlazione tra esposizione e danno, esposizione e tossicità/malattia è ben documentata da una serie crescente di ricerche scientifiche internazionali, le quali non possono che indurre a rafforzare la cautela nell'uso dei pesticidi.

Vorremmo infine sottolineare altri gravi problemi – e non sono pochi – che abbiamo potuto riscontrare nel corso della nostra indagine: la paradossale incuranza degli operatori e delle istituzioni in materia di danni alla salute correlati con l'impiego dei pesticidi; la carenza di sufficienti conoscenze fisiopatologiche sugli effetti biologici delle molecole applicate in agricoltura e, per tanto, la necessità di un'informazione più ampia e di una didattica sistematica verso gli utilizzatori a riguardo dei pesticidi; la necessità di un progetto regionale o statale, adeguatamente finanziato, atto a favorire la transizione dell'agricoltura convenzionale verso alternative poco o non inquinanti; la totale assenza di un supporto istituzionale – divulgativo, informativo e preventivo – che, a tutela di tutti, illustri le possibili sequele sulla salute provocate dai pesticidi. Infatti la strategia vigente in agri/frutticoltura è quella di contrastare le avversità agronomiche per salvaguardare la produzione, non certo la salubrità. Sicuramente, poter coltivare e produrre frutta con mezzi “puliti” e senza pesticidi di sintesi faciliterebbe parecchio le cose, eliminando tanti dei problemi che abbiamo elencato. Sarà possibile attuare queste azioni o stiamo sognando una rivoluzione educativa, sociale e sanitaria destinata a restare un'utopia?

gli Autori

¹⁶ La “dose giornaliera accettabile” (DGA), traduzione dall'inglese *Acceptable Daily Intake* (ADI), è un valore utilizzato in tossicologia per indicare la quantità tollerabile di una sostanza che un uomo adulto sano, in base al suo peso, può assumere giornalmente e per tutta la vita senza effetti avversi riconoscibili secondo lo stato attuale delle conoscenze (Wikipedia: https://it.wikipedia.org/wiki/Dose_giornaliera_accettabile).

¹⁷ “Xenobiotico” è qualsiasi sostanza (droga, farmaco, pesticida, solvente, colorante, additivo, ecc.) estranea al normale metabolismo di un organismo vivente.

¹⁸ L’“agricoltura sostenibile” è quella economicamente vantaggiosa per gli agricoltori, rispettosa dell'ambiente e socialmente giusta, contribuendo a migliorare la qualità della vita sia degli agricoltori che dell'intera società.

INTRODUZIONE

L'utilizzo dei pesticidi e dei fertilizzanti di sintesi nell'agricoltura convenzionale ha determinato profonde conseguenze sull'ambiente e sull'uomo. Residui di pesticidi sono presenti nel terreno e nelle acque, nel cibo e nelle carni, e persino nei tessuti delle specie viventi. Per molte sostanze si tratta di molecole insidiose, dotate di un particolare tropismo per i lipidi e per il tessuto adiposo con i quali si legano¹⁹ e attraverso i quali vengono trasmessi dalla madre al figlio durante la gestazione [29] o con l'allattamento al seno. L'uomo, pertanto, rappresenta per i pesticidi un bersaglio facile, sia a riguardo dei diretti utilizzatori, gli agricoltori, sia per tutti noi che li assumiamo costantemente a basse dosi attraverso il cibo. Oggi esiste una letteratura imponente, sia sperimentale che epidemiologica, attestante lo stretto rapporto tra i pesticidi e le più svariate e "moderne" malattie: molti tipi di cancro nell'adulto [31] e nel bambino [4,21,28], malattie neurodegenerative come il Parkinson [36], disturbi del neurosviluppo ed autismo [6], malattie respiratorie allergiche e non-allergiche [37], patologie autoimmuni come l'artrite reumatoide [34,39], disfunzioni endocrine [43] e sterilità [10]. Chiare evidenze emergono da metanalisi di grandi casistiche e da studi prospettici in corso da decenni: citiamo l'*Agricultural Health Study* americano, iniziato nel 1993 e tuttora in corso, che ha arruolato circa 90.000 agricoltori e i loro familiari [2] e l'*AGRICAN (Agriculture & Cancer)* francese, in corso dal 2005 con più di 180.000 soggetti reclutati, volto, quest'ultimo, ad approfondire la correlazione tra pesticidi e tumori cerebrali [40]. La finalità di studi prospettici così estesi è quella di definire una volta per tutte il ruolo che i pesticidi giocano nella patogenesi delle sopra citate malattie: ruolo che, purtroppo, viene messo in discussione da agguerrite e pure accreditate correnti del pensiero scientifico, incredibilmente ostinate a scagionare i pesticidi dal ruolo che rivestono nel dilagare del cancro e delle malattie neurodegenerative. Nel degrado ambientale cui siamo giunti nessuno può negare che i pesticidi siano, quanto meno, una concausa della pandemia²⁰ che assilla le popolazioni di tutto il mondo. Contro ogni principio di precauzione, cioè di vera prevenzione, il consumo di pesticidi non è mai diminuito significativamente: l'Italia è la terza nazione in Europa, dopo Spagna e Francia, per volumi di pesticidi venduti – si tratta di 60 milioni di chilogrammi l'anno –, ma è la prima se si considera la superficie coltivata rispetto all'estensione del territorio nazionale (figura 1) [16].

¹⁹ "Lipofilia": indica la proprietà di diversi pesticidi di legarsi più o meno stabilmente con il tessuto adiposo e/o con i lipidi del sangue (lipoproteine, colesterolo, trigliceridi).

²⁰ "Pandemia": epidemia la cui diffusione interessa tutte le aree geografiche del mondo, con elevate percentuali di casi gravi ed una elevata mortalità.

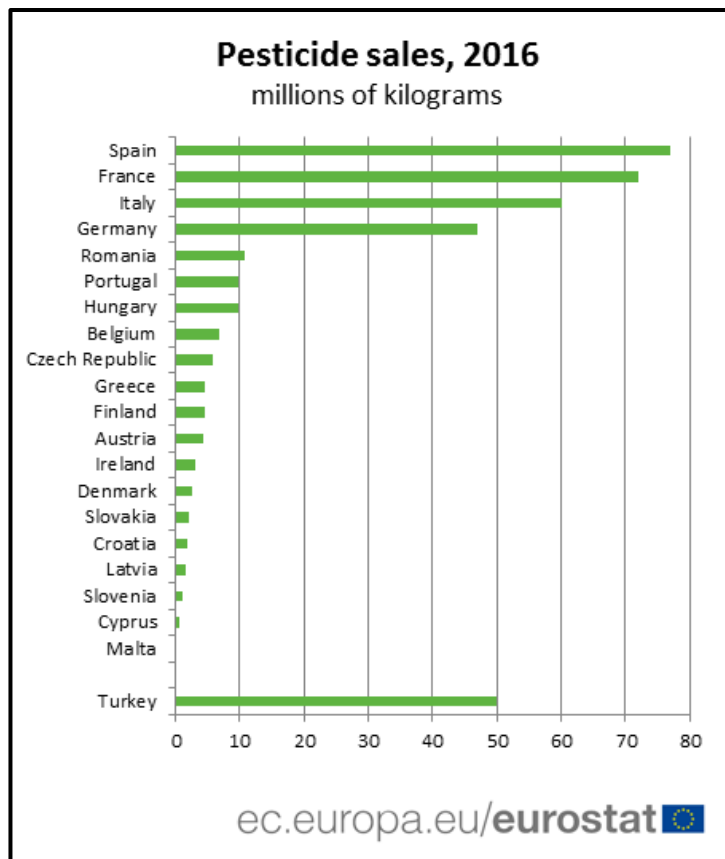


Figura 1. Nella Comunità Europea l'Italia è al terzo posto per la commercializzazione dei pesticidi, dopo Spagna e Francia; è la prima se si considera il rapporto tra estensione del territorio nazionale e percentuale di terreno coltivato. Nel 2016 sono stati venduti 60 milioni di chilogrammi di pesticidi: la stima è in difetto poiché una quota imprecisata di prodotti viene acquistata fuori controllo attraverso il *web* (da: Eurostat 2018 [16]).

Nel ciclo ambientale dei pesticidi i primi ad esserne esposti sono gli agricoltori, i frutticoltori, i lavoratori delle serre, gli orticoltori, cioè tutti i diretti utilizzatori, ma anche i loro familiari e i residenti nei territori dedicati alle coltivazioni. Alcune malattie, come ad esempio il Parkinson, vengono da anni considerate in Francia malattie professionali dei viticoltori. Negli agricoltori è ben documentata l'associazione positiva tra linfomi non-Hodgkin e insetticidi carbammati, organofosforici, erbicidi fenossiacetici, come MCPA, e Lindano [42]. Per il Glifosate, l'erbicida più venduto al mondo, è provato il rischio statisticamente significativo associato ai linfomi non-Hodgkin: parliamo della correlazione più evidente, poiché ulteriori associazioni documentate riguardano leucemie, mieloma multiplo ed alcuni tumori solidi. Per questo il Glifosate è stato classificato dalla *IARC* nel gruppo 2A, ovvero dei "probabili cancerogeni", e conseguentemente passibile di revoca [23]. Revoca che non si è mai concretizzata per una paradossale contrapposizione tra *IARC* da una parte ed *EFSA*,

FAO e WHO²¹ dall'altra, le quali propendono per l'innocuità della molecola. Eppure tutte quelle istituzioni avrebbero il mandato di difendere l'uomo dalle malattie e l'ambiente dagli inquinanti.

L'impiego dei pesticidi è regolamentato da norme e leggi regionali, nazionali e comunitarie. Di particolare rilievo è la Risoluzione del Parlamento Europeo del 12 febbraio 2019 concernente l'utilizzo sostenibile dei pesticidi [38]. Questo documento pone l'accento in modo franco ed allarmato sull'inderogabile necessità di ridurre drasticamente l'utilizzo dei pesticidi per la salute dell'uomo e per la salvaguardia dell'ambiente, elencando meticolosamente le azioni che gli stati membri della Comunità Europea sono tenuti ad applicare. Riportiamo soltanto due tra le numerose raccomandazioni elencate, in quanto inerenti agli argomenti di cui tratteremo in questo articolo:

- ***“... gli Stati membri [sono invitati] a promuovere programmi di ricerca volti a determinare l'impatto dell'utilizzo di pesticidi sulla salute umana, tenendo conto dell'intera gamma di effetti tossicologici e a lungo termine, tra cui l'immunotossicità, l'interferenza endocrina e la tossicità per lo sviluppo neurologico, e incentrandosi sugli effetti dell'esposizione prenatale ai pesticidi sulla salute dei bambini”.***
- ***“... gli Stati membri [sono invitati] a garantire la disponibilità di servizi di consulenza indipendenti e professionalmente qualificati per fornire consulenza e formazione agli utilizzatori finali sull'utilizzo sostenibile dei pesticidi, in particolare in materia di difesa integrata”.***

In tale contesto molta parte del lavoro di prevenzione da realizzare per la salute dell'uomo e per la tutela dell'ambiente dipenderà dalla consapevolezza, dall'educazione e dal rigore che potranno svilupparsi verso un corretto e ragionato impiego dei pesticidi in agricoltura. Seguendo questa logica, nella stagione 2018, abbiamo eseguito uno *screening* su una famiglia di frutticoltori della bassa pianura reggiana, composta da quattro unità, volto a precisare il grado di esposizione ai pesticidi utilizzati nei trattamenti del frutteto durante l'intera stagione produttiva, controllando sistematicamente la presenza di residui nelle urine di ciascun operatore prima e dopo ogni singola applicazione in campo. Inoltre, poiché i trattamenti venivano eseguiti esclusivamente dal capofamiglia, per una molecola – il Chlorpyrifos – abbiamo effettuato, specificamente in questo operatore, una serie ulteriore di controlli periodici e protratti nel tempo anche dopo la conclusione della stagione frutticola.

Lo scopo principale dello *screening* è stato quello di acquisire dati sull'effettiva esposizione dei quattro operatori arruolati, impegnati nelle attività dell'azienda in modo disomogeneo. In secondo luogo abbiamo voluto trarre informazioni dirette sul grado di consapevolezza degli operatori a riguardo della pericolosità delle sostanze manipolate e delle potenziali conseguenze per la salute. I risultati della ricerca hanno rivelato una sostanziale ma incolpevole carenza formativa dei principali attori – gli utilizzatori dei pesticidi – verso i quali non è più procrastinabile un adeguato sostegno didattico e istruttivo, coerente con una corretta strategia preventiva, soprattutto sotto l'aspetto sanitario.

²¹IARC: International Agency of Research on Cancer; EFSA: European Food Safety Authority; FAO: Food and Agriculture Organization of the United Nations; WHO: World Health Organization (= OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità).

MATERIALI E METODI

Per questo studio abbiamo arruolato una famiglia di frutticoltori della provincia di Reggio Emilia, tradizionalmente dedicata alla coltivazione e produzione delle pere. Il frutteto si estende su una superficie di circa 7 ettari e l'impianto è "ad alta densità". L'abitazione familiare e le strutture di servizio (rimessa per trattori e attrezzature, officina, magazzino, ecc.) sono comprese nello stesso podere dove ha sede il frutteto.

La famiglia è composta da quattro soggetti: padre (FF), madre (FM) e due figlie (FD1, FD2). FF ed FD1 lavorano stabilmente nel frutteto, FM vi opera saltuariamente, mentre FD2 non vi lavora affatto. FM ha un'attività professionale fuori casa non inerente l'agri/frutticoltura e FD2 frequenta l'università in una città dove risiede per la maggior parte dell'anno, rientrando a casa nei fine settimana e durante le vacanze. L'approvvigionamento idrico per uso alimentare ed igienico della famiglia è fornito dall'acquedotto urbano; per eseguire i trattamenti nel frutteto viene invece utilizzata acqua di pozzo. Le informazioni relative ai dati anagrafici personali, quelli relativi ad abitudini, stile di vita, eventuali patologie intercorrenti e terapie farmacologiche, impegno specifico di ciascun componente all'interno dell'azienda, sono stati raccolti mediante un questionario, compilato dai frutticoltori prima della campagna di *screening*. Tutte queste informazioni sono presentate nel dettaglio in Tabella 1. Dobbiamo sottolineare le patologie da cui è affetto FF, in particolare l'artrite reumatoide e la degenerazione maculare della retina, al cui riguardo sono riportate in letteratura evidenti correlazioni con l'uso di pesticidi organofosforici, organoclorurati ed erbicidi fenossiacetici. Per la retinite la marcata abitudine al fumo di sigaretta di FF può esserne stata concausa o fattore favorente, sinergico al ruolo giocato dai pesticidi organofosforici applicati nel frutteto [9,35].

La prima raccolta di campioni venne effettuata il 6 marzo 2018, prima di iniziare i trattamenti stagionali, allo scopo di determinare la creatininuria e l'eventuale presenza di residui di pesticidi nelle urine in condizioni di base ed in assenza di esposizione recente alle molecole impiegate in campo. In seguito, ad ogni trattamento applicato al frutteto, sono stati raccolti campioni di urina da ciascuno dei partecipanti, prima del trattamento e dopo che il trattamento era stato completato. I campioni di urina sono stati inclusi in provette di polietilene da 50 ml con tappo ermetico a vite e sono stati congelati e crioconservati a temperatura di -18°C.

Tutti i trattamenti sono stati effettuati da FF, il quale ha provveduto di persona alla preparazione delle soluzioni, al carico ed al rifornimento della botte, alla distribuzione del pesticida mediante atomizzatore o irroratore trainati da trattore cabinato, al lavaggio e al riassetto delle attrezzature al termine di ogni trattamento. Durante tutte le operazioni FF era dotato di stivali, guanti e maschera a tenuta ermetica. Nella preparazione delle soluzioni, durante i trattamenti e nella fase finale di riassetto delle attrezzature non si sono mai verificati incidenti o inconvenienti tali da giustificare una contaminazione di FF. Per i trattamenti con insetticidi e fungicidi è stato impiegato l'atomizzatore; il diserbante è stato distribuito mediante irroratore a barra. Per ogni trattamento FF ha rispettato scrupolosamente le norme per la distribuzione dei pesticidi relative alle condizioni meteorologiche ed in particolare alla presenza di vento per evitare la deriva. I tempi per il rientro nel frutteto dopo ogni trattamento sono stati correttamente rispettati da tutti i componenti della famiglia.

Tabella 1.

Informazioni relative ai partecipanti allo screening

PARTECIPANTI ^	Età	Peso kg	Statura cm	Fumo di sigaretta	Alcoolici	Titolo di studio	Patologie in atto o pregresse	Terapie	Lavora nel frutteto	Esegue i trattamenti	Utilizza protezioni	Durata media del trattamento	Apparecchiature utilizzate
FF	65	78	170	30/die	no	diploma	ipertensione AR * DMR *	sartano prednisone	si	si	guanti maschera stivali	1h 45m'	atomizzatore irroratore †
FM	61	60	168	20	no	diploma	ca mammario	statina	saltuariamente	no	no	-	-
FD1	28	50	169	-	no	laurea	-	-	si	no	si	-	-
FD2	26	53	167	-	no	laurea	-	-	no	no	no	-	-
^) FF: Fruitgrower Father FM: Fruitgrower Mother FD1: Fruitgrower Daughter 1 FD2: Fruitgrower Daughter 2													
*) AR: Artrite Reumatoide DMR: Degenerazione Maculare della Retina													
†) irroratore: solo per il diserbo													

Tabella 1. Lo schema riassume i dati personali dei quattro partecipanti allo *screening*. L'artrite reumatoide e la degenerazione maculare della retina di FF sono patologie correlate con gli insetticidi organoclorurati e organofosforici come il Chlorpyrifos e con il fungicida Captano [34], utilizzato nella stagione 2018, ma del quale non è stato possibile effettuare il dosaggio nelle urine.

Nelle urine sono stati ricercati i seguenti pesticidi:

- i diserbanti Glifosate ed MCPA,
- gli insetticidi neonicotinoidi Imidachloprid e Acetamiprid,
- l'insetticida organofosforico Chlorpyrifos,
- gli insetticidi piretroidi Permetrina, Deltametrina e loro congeneri (Tabella 2).

Tabella 2.

Pesticidi e metaboliti ricercati; valori limite di riferimento

PESTICIDA	Molecola o metabolita ricercati	Valore limite
Imidachloprid Acetamiprid (neonicotinoidi)	Acido 6-clornicotinico ¹	< 1 µg/L
Glifosate	Glifosate ²	soggetto non esposto: < 0,8 µg/L ³ soggetto esposto: 1 – 233 µg/L ⁴
Chlorpyrifos	3,5,6 – tricloridrossipiridinolo (TCPYR) ⁵	< 11,3 µg/L
MCPA	Acido 2-metil-4-clorofenossiacetico	< 0,1 µg/L
Piretroidi	Metabolita 1 (CI2CA) ⁶ Metabolita 2 (BR2CA) ⁷	< 0,5 µg/L < 0,5 µg/L
¹ L'acido 6-clornicotinico è il principale metabolita urinario di Imidachloprid e Acetamiprid. Dopo l'esposizione al pesticida, la sostanza attiva e il metabolita acido 6-clornicotinico vengono escreti per il 96% entro 48 ore. ² Gli alimenti vegetali e animali sono considerati una delle principali fonti di esposizione. Il glifosato viene assorbito al 30-36% per via gastrointestinale e distribuito rapidamente (2-6 ore) nell'organismo. Il 95% viene espulso per via urinaria. ³ Studio MedLab Bremen, 2012 (https://www.foeeurope.org/sites/default/files/glyphosate_studyresults_june12.pdf). ⁴ US-American Farmer, 2004 (John F. Acquavella et AL. <i>Glyphosate Biomonitoring for Farmers and Their Families: Results from the Farm Family Exposure Study. Environ Health Perspect</i> 112:321–326, 2004). ⁵ Il 3,5,6- tricloridrossipiridinolo (TCPYR) è il principale metabolita del Chlorpyrifos e del Chlorpyrifos-metile. Il 70% del clorpirifos ingerito per via orale viene espulso nelle urine con un'emivita di 27 h sotto forma di TCPYR. ⁶ Prodotto di degradazione di: Permetrina, Cipermetrina, Ciflutrina e Transflutrina. ⁷ Prodotto di degradazione di: Deltametrina.		

Tabella 2. Sono elencati i pesticidi sottoposti a monitoraggio nella stagione 2018. Per Imidachloprid, Chlorpyrifos e piretroidi sono stati ricercati i metaboliti urinari. Per ognuna delle molecole è indicato il valore limite tollerato.

Per Imidachloprid, Acetamiprid, Chlorpyrifos, Permetrina e Deltametrina sono stati determinati i metaboliti urinari (vedi Tabella 2), anziché le molecole base. Non è stato possibile ricercare il

Captano e i carbammati, impiegati come fungicidi, non essendo disponibile la specifica metodica analitica presso il laboratorio di riferimento.

Nel corso della stagione 2018 l'erbicida MCPA e gli insetticidi piretroidi non sono mai stati utilizzati. Per la ricerca urinaria del Glifosate, impiegato per due trattamenti (24 marzo e 16 maggio), e dell'Imidachloprid, utilizzato una sola volta il 15 maggio, abbiamo raccolto due campioni di urina: prima del trattamento e 24 ore dopo il trattamento.

A riguardo del Chlorpyrifos, del quale è stato ricercato nelle urine il metabolita 3,5,6-tricloroidrossipiridinolo (TCPYR), ci era parso singolare e preoccupante il valore riscontrato nell'urina di FF ad inizio stagione, ben prima dell'utilizzo in campo della molecola (Tabella 3). Per questo sono stati effettuati tre campionamenti relativamente al primo trattamento del 19 giugno: il primo campione di urina antecedente al trattamento, il secondo 12 ore dopo il trattamento, il terzo a distanza di 24 ore dalla fine del trattamento (Tabella 7). In seguito al secondo trattamento con Chlorpyrifos, effettuato il 31 luglio, abbiamo analizzato soltanto campioni urinari di FF (Tabella 8), non avendo i familiari presentato residui di tale insetticida in occasione del precedente trattamento. Inoltre, riscontrando valori sempre elevati di TCPYR nell'urina di FF, abbiamo programmato, specificamente per questo operatore, un monitoraggio supplementare per il Chlorpyrifos, lontano dall'ultimo trattamento, raccogliendo campioni seriati di urina, all'incirca due volte al mese, fino a dicembre 2018, quando la campagna dei trattamenti era già terminata da più di quattro mesi (Tabella 9). Come vedremo in seguito, la positività per il TCPYR nell'urina di FF resterà significativa non solo durante la stagione frutticola, ma anche per il resto dell'anno. Per tale riscontro inaspettato, nell'ipotesi che FF potesse contaminarsi durante la guida del trattore, abbiamo raccolto campioni di polvere all'interno della cabina, per verificarne l'eventuale inquinamento da Chlorpyrifos. La raccolta dei campioni è stata effettuata con compresse di cotone di 10 x 10 x 1 cm di dimensioni, impregnate di alcool puro a 95 gradi, strofinando in più punti la superficie delle pareti interne e dei montanti della cabina. Le compresse sono state incluse in vasi di vetro con tappo ermetico a vite. Nei campioni così raccolti è stata ricercata specificamente la molecola del Chlorpyrifos.

I campioni di urina, crioconservati a -18°C, sono stati processati dal Laboratorio MVZ Medizinisches Labor Bremen GmbH, HaferWende 12, 28357 Bremen (Germania), accreditato DAkkS l'11 agosto 2016, DIN EN ISO 17025 e DIN EN ISO 15189. La ricerca dei residui e la determinazione delle loro concentrazioni sono stati ottenuti con metodica gascromatografica accoppiata a spettrofotometria di massa tandem (GC/MS). I valori normali di riferimento per le molecole ricercate ci sono stati indicati dal laboratorio, conformemente alla letteratura disponibile e/o ai valori assunti come limiti di tolleranza, in riferimento alla vasta casistica posseduta dallo stesso laboratorio.

I campioni di polvere per la ricerca di Chlorpyrifos nella cabina del trattore, sono stati analizzati mediante esame gascromatografico/spettrofotometrico di massa (GC/MS) e la concentrazione del pesticida nei campioni di polvere esaminati è stata misurata in nanogrammi per centimetro quadrato di superficie (ng/cm²).

RISULTATI

La prima raccolta di campioni urine è antecedente al primo trattamento stagionale al fine di controllare i valori di base relativi alle molecole che in seguito sarebbero state utilizzate per i trattamenti (Tabella 3).

Tabella 3

Valori base di creatininuria, pesticidi e metaboliti ad inizio stagione prima dei trattamenti

	Creatinina	Ac. 6-clornicotinico (neonicotinoidi)	Glifosate	3,5,6-tricloropiridinolo TCPYR (Chlorpyrifos)	MCPA	Metaboliti piretroidi
FF	1,48 g/L	1,2 µg/L	0,23 µg/L	33,0 µg/L	< 0,1 µg/L	Cl2CA 0,6 µg/L Br2CA 0,2 µg/L
FM	1,46 g/L	< 0,5 µg/L	0,29 µg/L	5 µg/L	0,2 µg/L	Cl2CA 0,6 µg/L Br2CA 0,2 µg/L
FD1	0,93 g/L	< 0,5 µg/L	0,25 µg/L	2,9 µg/L	< 0,1 µg/L	Cl2CA 0,2 µg/L Br2CA 0,2 µg/L
FD2	0,76 g/L	< 0,5 µg/L	0,35 µg/L	3,1 µg/L	0,1 µg/L	Cl2CA 0,5 µg/L Br2CA 0,2 µg/L
V.N.	donna 0,30 -2,20 g/L uomo 0,40 - 2,60 g/L	< 1 µg/L	< 0,8 µg/L	< 11,3 µg/L	< 0,1 µg/L	Cl2CA < 0,5 µg/L Br2CA < 0,5 µg/L

Tabella 3. La tabella riporta i dati raccolti prima dell'inizio dei trattamenti stagionali. Si sottolineano i reperti relativi ad FF che presenta valori urinari poco sopra il limite di Acido 6-clornicotinico (metabolita di Imidachloprid) e molto elevati di TCPYR (metabolita di Chlorpyrifos). Altri valori debolmente positivi riguardano Cl2CA (metabolita di Permetrina) per FF, FM ed FD2 ed MCPA per FM ed FD2: si tratta di valori *borderline* di dubbia interpretazione (contaminazione *indoor*? contaminazione alimentare?).

I dati più rilevanti sono la positività di FF ad Imidachloprid a concentrazione lievemente oltre il limite (1,2 µg/L - V.N. 1 µg/L), ma soprattutto il valore di TCPYR, metabolita del Chlorpyrifos, pari a 33 µg/L (V.N. 11,3 µg/L), tre volte oltre il limite. I reperti non sono giustificati da un recente utilizzo dei due insetticidi, poiché nessun trattamento venne applicato al frutteto nei giorni immediatamente precedenti la raccolta dei campioni di urina. FF nega inoltre di avere manipolato le sostanze o di esserne venuto a contatto accidentalmente. Riteniamo non sia da escludere l'esposizione alle due molecole guidando il trattore. In letteratura tale evento è ben documentato anche nella cabina sigillata di un moderno trattore [13]. D'altra parte è riportato il caso di bambini contaminati in casa toccando giochi o suppellettili e tappeti sui quali il Chlorpyrifos era depositato, a causa dei trattamenti applicati ai terreni circostanti le abitazioni [22].

Di incerta interpretazione sono anche i dati relativi a FM, la quale opera solo saltuariamente nel frutteto. In particolare il riscontro di MCPA è significativo, pari a 0,2 µg/L (V.N. < 0,1 µg/L) e Cl2CA, metabolita di Permetrina, è *borderline*, pari a 0,6 µg/L (V.N. < 0,5 µg/L). Anche la figlia FD2 presentava una positività per le stesse molecole a valori *borderline*: MCPA 0,1 µg/L e Cl2CA 0,5 µg/L (V.N. < 0,5 µg/L). Valori così bassi potrebbero dipendere dall'alimentazione, da inquinamento

domestico e, per Cl2CA-Permetrina, dalla convivenza con i gatti che sono trattati con antiparassitari piretroidi.

Nella stagione 2018 i trattamenti diserbanti con Glifosate furono due, a marzo e a maggio (Tabelle 4 e 5). Per tale ricerca abbiamo raccolto due campioni di urina per ciascun soggetto: uno prima del trattamento con Glifosate e il secondo a distanza di 24 ore dal trattamento. In tutti i campioni sono stati riscontrati tassi di erbicida inferiori o molto inferiori rispetto al valore limite. Si può osservare tuttavia che i valori di FF, il solo ad eseguire i trattamenti, sono sensibilmente superiori rispetto a quelli dei familiari.

Tabella 4.

Glifosate, 24 - 25 marzo 2018

	Pre-trattamento	Dopo 24 ore
FF	0,45 µg/L	0,36 µg/L
FM	0,10 µg/L	0,14 µg/L
FD1	0,10 µg/L	0,10 µg/L
FD2	< 0,10 µg/L	0,14 µg/L
Glifosate V.N. < 0,8 µg/L		

Tabella 5.

Glifosate, 16 - 17 maggio 2018

	Pre-trattamento	Dopo 24 ore
FF	0,13 µg/L	0,51 µg/L
FM	0,17 µg/L	0,28 µg/L
FD1	< 0,10 µg/L	< 0,10 µg/L
FD2	< 0,10 µg/L	0,23 µg/L
Glifosate V.N. < 0,8 µg/L		

Tabelle 4 e 5. I valori di Glifosate nelle urine, relativi ai due trattamenti di diserbo applicati al frutteto, sono tutti ampiamente entro i limiti per tutti i soggetti. Si notano tuttavia valori discretamente maggiori per FF rispetto agli altri familiari.

Nella Tabella 6 riportiamo i dati relativi al trattamento con Imidachloprid del 15 maggio 2018: i valori riscontrati risultano nella norma se si esclude il valore *borderline* di acido 6-clornicotinico (metabolita di Imidachloprid) pari a 1 µg/L (V.N. < 1 µg/L), nelle urine di FF prima del trattamento, non confermato dal valore post-trattamento.

Tabella 6.

Ac. 6-clornicotinico*, 15 – 16 maggio 2018

	Pre-trattamento	Dopo 24 ore
FF	1,0 µg/L	< 0,5 µg/L
FM	< 0,5 µg/L	< 0,5 µg/L
FD1	< 0,5 µg/L	< 0,5 µg/L
FD2	< 0,5 µg/L	< 0,5 µg/L
*) Metabolita di Imidachloprid V.N. < 1 µg/L		

Tabella 6. I valori di acido 6-clornicotinico (metabolita di Imidachloprid) non mostrano alterazioni significative. Il valore pre-trattamento (1 µg/L) relativo a FF è *borderline* (contaminazione indoor? contaminazione nella cabina del trattore?).

I dati più rilevanti sono associati ai trattamenti con Chlorpyrifos, insetticida organofosforico impiegato principalmente nella lotta alla cimice asiatica, già riscontrato nelle urine di FF in marzo ancora prima dell'inizio dei trattamenti. Il Chlorpyrifos è stato applicato due volte: la prima in data 19 giugno (Tabella 7), la seconda il 31 luglio (Tabella 8). Per il trattamento del 19 giugno abbiamo effettuato tre controlli per ognuno degli operatori, rispettivamente prima del trattamento, a 12 ore ed a 24 ore di distanza dalla fine del trattamento.

Tabella 7.

TCPYR* (Chlorpyrifos), 19 – 20 giugno 2018

	Pre-trattamento	Dopo 12 ore	Dopo 24 ore
FF	24,3 µg/L	61,3 µg/L	111,7 µg/L
FM	4,2 µg/L	3,9 µg/L	4,2 µg/L
FD1	4,8 µg/L	4,1 µg/L	3,4 µg/L
FD2	3,0 µg/L	3,3 µg/L	3,8 µg/L
*) Metabolita di Chlorpyrifos V.N. < 11,3 µg/L			

Tabella 7. FF è il solo in famiglia ad eseguire i trattamenti nel frutteto. Egli presenta livelli urinari di TCPYR assai significativi e crescenti dopo il trattamento. Nessuno dei familiari presenta invece valori alterati.

Considerando i valori di TCPYR (Chlorpyrifos), tutti nei limiti per FM, FD1 ed FD2 e marcatamente alterati per FF, per il trattamento del 31 luglio abbiamo deciso di esaminare soltanto le urine di FF. Come riportato in Tabella 8, il tasso di TCPYR è stato notevolmente elevato in tutti i campioni.

Tabella 8.

TCPYR* (Chlorpyrifos), 31 luglio – 7 agosto 2018

	Pre-trattamento	Dopo 12 ore	Dopo 24 ore	3° giorno	4° giorno	5° giorno	6° giorno	7° giorno
FF	48,8 µg/L	164,2 µg/L	115,1 µg/L	67,7 µg/L	38,4 µg/L	105,7 µg/L	88,3 µg/L	25,5 µg/L
*) Metabolita del Chlorpyrifos: V.N. < 11,3 µg/L								

Tabella 8. In occasione del trattamento con Chlorpyrifos del 31 luglio 2018 sono state controllate le urine di FF tutti i giorni per una settimana, riscontrando valori sempre significativamente elevati di TCPYR.

La positività per TCPYR era ancora presente dopo la fine della stagione, a distanza di un mese dall'ultimo trattamento: il 30 agosto il tasso di TCPYR nelle urine di FF era pari a 57,3 µg/L

(Tabella 9). Tale riscontro ci ha indotti a protrarre i controlli per il Chlorpyrifos fino al mese di dicembre, raccogliendo campioni di urina ad intervalli di tempo più prolungati. Tutti i test, eccetto quello del 14 ottobre, hanno dato riscontro positivo, con livelli di Chlorpyrifos superiori al limite. L'ultimo test, effettuato il 6 dicembre 2018 quattro mesi dopo l'ultima applicazione in campo, era positivo a valore doppio rispetto al valore limite.

Tabella 9.

TCPYR* (Chlorpyrifos), 30 agosto – 6 dicembre 2018

	30-ago	13-set	30-set	14-ott	23-ott	14-nov	06-dic
FF	57,3 µg/L	28,4 µg/L	12,1 µg/L	4,7 µg/L	12,4 µg/L	12,3 µg/L	22,0 µg/L
*) Metabolita del Chlorpyrifos: V.N. < 11,3 µg/L							

Tabella 9. La presenza di TCPYR nelle urine di FF persiste, anche se a valori non elevati, ben oltre la fine dei trattamenti.

La ricerca del Chlorpyrifos nella cabina del trattore ha dato esito positivo con i valori riportati in Tabella 10.

Tabella 10.

Chlorpyrifos raccolto nella cabina del trattore

bianco	cruscotto	parete posteriore	parete laterale dx
< 0,5 ng/cm ²	2,5 ng/cm ²	16,5 ng/cm ²	19,0 ng/cm ²

Tabella 10. La polvere depositata all'interno della cabina del trattore contiene Chlorpyrifos in quantità significativa.

DISCUSSIONE

Abbiamo presentato il monitoraggio per la ricerca dei pesticidi effettuato sulle urine di una famiglia di frutticoltori durante l'intera stagione produttiva del 2018, da marzo, prima dell'inizio dei trattamenti, fino alla raccolta della frutta in settembre. Questo *screening* ha avuto alcune palesi limitazioni: l'esigua consistenza del campione di partecipanti, la caratteristica *spot*²² dei campioni di urina raccolti ed il numero limitato di pesticidi monitorati tra quelli impiegati nel frutteto. L'esiguità del campione dipende dalla difficoltà di arruolare operatori disponibili a collaborare per iniziative di questo tipo nel settore agricolo, tradizionalmente diffidente e riservato. Ricerche analoghe, volte ad indagare il grado di esposizione degli operatori e i danni conseguenti, sono state eseguite, soprattutto negli Stati Uniti, su coorti numericamente consistenti e ricercando i pesticidi su raccolte di urina di 12 o 24 ore. Con queste modalità di raccolta, associando il dosaggio della creatinuria, è possibile calcolare la quantità di pesticidi assorbiti ed escreti dagli operatori nelle 24 ore in

²² Esame dell'urina effettuato su un campione estemporaneo

rapporto alla funzionalità renale. E' evidente però che la raccolta delle 24 ore avrebbe costituito per i nostri frutticoltori un impegno inaccettabile nel periodo più laborioso dell'anno.

Durante la stagione sono stati impiegati in campo numerosi fitofarmaci. Di essi abbiamo potuto studiarne cinque, tre insetticidi (Imidachloprid, Chlorpyrifos, Permetrina) e due diserbanti (MCPA e Glifosate), cioè quelle molecole che il laboratorio era in grado di analizzare. Sottolineiamo che non è stato possibile ricercare nessun fungicida, malgrado nel frutteto siano stati eseguiti tre trattamenti con Captano. Delle cinque molecole analizzate, Permetrina ed MCPA non sono stati impiegati nella stagione 2018 e pertanto abbiamo potuto verificarne soltanto i valori base all'inizio della campagna prima che iniziassero i trattamenti.

Il dato più significativo è stato il riscontro di TCPYR (Chlorpyrifos) nelle urine di FF, il capofamiglia, il solo ad eseguire i trattamenti. La molecola è stata individuata a concentrazioni considerevoli durante l'intera stagione ed era ancora presente a distanza di mesi dall'ultimo trattamento effettuato. In confronto il Glifosate non è stato trovato a valori significativi dopo le due applicazioni, mentre ci saremmo aspettati di reperirlo, nel diretto utilizzatore FF, a valori più elevati, in linea con quelli riportati in letteratura per gli utilizzatori [1]. Occorre osservare, tuttavia, che un raffronto non è corretto in quanto Chlorpyrifos e Glifosate vengono distribuiti in modo diverso, il primo per atomizzazione, il secondo per irrorazione. A parte il volume della soluzione distribuita, molto maggiore per atomizzazione, riteniamo che l'esposizione dell'operatore risulti notevolmente diversa nelle due modalità di applicazione del pesticida. Possiamo comunque rilevare che il Glifosate nelle urine di FF, pur entro i limiti, era superiore rispetto a quello dei familiari.

In merito al riscontro del Chlorpyrifos ed al grado dell'esposizione di FF, occorre sottolineare che si tratta di un "evento sentinella"²³ da non sottovalutare nella vita di un operatore. Come tale, inoltre, è indicativo di potenziali episodi simili pregressi a carico dello stesso operatore e/o di altri agricoltori, che potrebbero essere segnalati, ma che purtroppo non lo sono e passano inosservati. Nell'impiego dei pesticidi la corretta segnalazione può limitare le esposizioni prima che gli effetti sulla salute diventino gravi [33].

FF ha manifestato di recente due patologie, l'artrite reumatoide e la degenerazione maculare della retina. Com'è comprovato in letteratura, si tratta di patologie fortemente implicate con l'uso protratto dei pesticidi. Per l'artrite reumatoide, è stata rilevata una correlazione significativa dapprima per le donne che collaborano nei lavori agricoli [39], in seguito la stessa associazione è stata evidenziata dall'*Agricultural Health Study* anche per gli uomini addetti ai trattamenti [34]. In particolare è dimostrata l'associazione con l'utilizzo professionale di carbammati e organofosforici, indipendentemente dall'età, dal fumo e dal grado di istruzione dell'operatore [34]. Le due classi di pesticidi condividono lo stesso meccanismo d'azione tossica sul sistema nervoso – l'inibizione dell'enzima acetilcolinesterasi nelle sinapsi neuronali e neuromuscolari [18] – e per questo si pensa che anche le alterazioni immunitarie indotte nella patogenesi dell'artrite reumatoide dipendano dalla loro comune capacità di inibire gli enzimi serina-idrolasi e serina-proteasi, i quali svolgono un ruolo essenziale nel delicato equilibrio del sistema immunitario [34].

Anche il secondo evento occorso ad FF – la degenerazione maculare della retina – ci rimanda ai dati raccolti grazie all'*Agricultural Health Study*. Nell'ampia coorte di agricoltori e dei loro familiari controllati a partire dal 1993 – in totale 84.739 soggetti – furono individuati 1328 casi di potenziale

²³ Per "evento sentinella" si intende un "... evento avverso di particolare gravità, potenzialmente evitabile, che può comportare morte o grave danno al paziente...". Da: Protocollo per il Monitoraggio degli Eventi Sentinella. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali. Luglio 2009.

degenerazione maculare della retina. E' statisticamente significativa l'associazione tra la retinopatia degenerativa e l'uso di insetticidi organoclorurati, organofosforici ed erbicidi fenossiacetici. Un'associazione importante è stata pure individuata con altri singoli pesticidi: Chlordane, DDT, Malathion e Captano [35]. L'assorbimento dei pesticidi può avvenire, oltre che per via respiratoria, digestiva e cutanea, anche per via oculare diretta e le lesioni oftalmiche sono state riscontrate non solo alla retina e nervo ottico, ma anche a congiuntiva, muscoli oculari e cornea [27]. La tossicità oftalmica del Chlorpyrifos è documentata anche da studi sperimentali nel topo e nel cane [3,7,19,50] e su colture di epitelio retinico pigmentato [20]. I meccanismi alla base della retinopatia, comprendono l'infiammazione, l'attivazione del complemento [30,35] e lo stress ossidativo responsabile di apoptosi cellulare, mentre un effetto protettivo è fornito dalla somministrazione combinata di vitamina C ed E [50].

Oltre alla compromissione della capacità visiva dovuta alla degenerazione retinica e/o neuropatia del nervo ottico, la persistenza degli organofosforici nei tessuti e nel sangue è anche in grado di determinare effetti a lungo termine come patologie neuropsichiche e comportamentali [25]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) considera moderatamente pericoloso il Chlorpyrifos in riferimento alla sua tossicità acuta [49], mentre sottolinea i danni di un'esposizione protratta oltre i limiti di sicurezza consigliati, tra essi non solo gli effetti neurologici ed oftalmici, ma anche i disordini del neurosviluppo nel feto per esposizione di donne gravide [11]. Un'esposizione materna in gravidanza al Chlorpyrifos, anche a livelli non superiori a quelli standard, determina modificazioni morfologiche del cervello infantile come è dimostrato dalla risonanza nucleare magnetica. Questo spiega il grave divario tra il quoziente intellettivo dei bambini esposti in utero rispetto a quelli non esposti [41]

L'enzima acetilcolinesterasi, indispensabile per regolare la corretta trasmissione dell'impulso nervoso nelle sinapsi, è il bersaglio degli insetticidi organofosforici come il Chlorpyrifos. Poiché tale enzima è dosabile nel siero con metodo di laboratorio standardizzato [15,47], dal lato pratico sarebbe indicato effettuare controlli sul livello dell'enzima negli utilizzatori professionali e nei loro familiari esposti a pesticidi organofosforici, organoclorurati e carbammati di cui si fa ampio uso nei frutteti. L'enzima infatti è risultato significativamente più basso nel siero dei soggetti esposti, come dimostrato sia da studi caso-controllo [24] che trasversali [50]. Il dosaggio della colinesterasi sierica viene correntemente utilizzato come biomarcatore prima e dopo l'esposizione agli organofosforici negli stati di Washington [50] e California [32]. Rilevante è il riscontro che segni e sintomi autoriferiti dall'utilizzatore non si sono rivelati uno strumento utile per monitorare l'esposizione, mentre il controllo mediante dosaggio della colinesterasi è risultato attendibile ed efficace nella prevenzione [32].

La positività per il Chlorpyrifos documentata in FF rappresenta l'informazione cruciale del nostro *screening*. Certamente il contatto di FF con il Chlorpyrifos ed il suo assorbimento devono essere stati protratti nel tempo, data la breve emivita della sostanza nell'organismo – 27 ore – qualunque sia la via d'ingresso – orale, respiratoria o cutanea – come è dimostrato nei test effettuati su volontari [17]. E' da escludersi l'assorbimento *indoor* poiché nessuno dei familiari ha presentato valori significativi di Chlorpyrifos in tutti i campioni di urina esaminati e per la stessa ragione è inverosimile una contaminazione per via alimentare. Un dato certo è la contaminazione della cabina del trattore, al cui interno FF si trova ripetutamente esposto all'insetticida anche al di fuori dei trattamenti, talvolta per tempi prolungati. Riteniamo improponibile un raffronto tra i valori del metabolita TCPYR riscontrati nelle urine e misurati in µg/L e quelli del Chlorpyrifos rinvenuto nella polvere della cabina misurati in ng/cm². Il reperto è tuttavia inoppugnabile.

I moderni trattori possiedono la cabina completamente isolata dall'ambiente esterno e pressurizzata: si tratta di un supporto indispensabile per le moderne tecniche agronomiche convenzionali, basate sull'impiego sistematico dei pesticidi [5]. Tuttavia solo la metà degli agricoltori utilizza trattori con cabine sigillate e in genere indossa poco equipaggiamento protettivo personale [14]. Sembra tuttavia paradossale che agricoltori che riferivano di utilizzare una cabina chiusa durante l'applicazione dei pesticidi, presentassero livelli più elevati di pesticidi e/o metaboliti urinari (sebbene la differenza non fosse statisticamente significativa) rispetto agli altri utilizzatori. In realtà gli agricoltori che utilizzavano cabine sigillate tendevano a distribuire pesticidi in quantità maggiori [13]. E' chiaro pertanto che ogni trattamento in campo deve essere effettuato in piena sicurezza per l'operatore, partendo da indumenti, calzature, guanti, maschera; abitudini (non fumo, né assunzione di cibo o liquidi durante i trattamenti); verifica delle prese d'aria del trattore e filtri ai carboni attivi periodicamente sostituiti; doccia e cambio indumenti al termine di ogni trattamento [12]. E' indispensabile inoltre che la cabina del trattore sia a tenuta perfetta, anche se questo non è sufficiente ad evitare completamente l'esposizione dell'operatore.

In agricoltura convenzionale l'utilizzo sistematico di pesticidi e fertilizzanti di sintesi chimica, implica conoscenze e padronanza d'impiego da parte degli utilizzatori. Come detto, pur rispettando le regole della migliore pratica ed applicando le più efficaci misure protettive, non è possibile eliminare in modo assoluto la contaminazione degli operatori, la cui esposizione è oggi dimostrabile con metodiche di laboratorio standardizzate. Queste indagini potrebbero costituire parte integrante delle misure protezionistiche a tutela degli stessi utilizzatori e dei loro familiari, sia cooperanti che non-cooperanti nell'attività aziendale. Secondo la recente Risoluzione del Parlamento Europeo citata nell'introduzione [38] le misure preventive dovrebbero essere compendiate in un protocollo e programmate per tutti gli esposti delle fasce a maggior rischio comprendenti le gestanti, i neonati, i bambini, i giovani in età fertile, i soggetti affetti da patologie immunitarie, neurologiche, endocrine e/o neoplastiche, anche solo potenzialmente esposti ai pesticidi per motivi extraprofessionali, familiari o residenziali. Tale assunto è intuitivo dato che molti pesticidi possiedono documentati effetti endocrini, o presentano un potenziale mutageno sull'embrione e sul feto, interferiscono con il sistema immunitario, sono cancerogeni o sono quanto meno sospettati di cancerogenicità.

Poiché la spesa sanitaria impegna una parte rilevante del bilancio statale, un'agricoltura affrancata dalla chimica di sintesi eviterebbe consistenti investimenti paralleli e dispersione di risorse: fondi pubblici del sistema sanitario, oneri delle aziende agricole per l'approvvigionamento, l'impiego e lo smaltimento dei pesticidi, ma soprattutto il peso umano, sociale ed economico di numerose evitabili malattie. Da questo si evince che il ruolo dell'agricoltura è centrale e prioritario per lo stato generale di salute di una nazione, tant'è che scienziati e governi hanno compreso che le politiche agricole sono indivisibili dalle politiche sanitarie [8,26]. Lessenger, autore di un monitoraggio durato quindici anni sull'impiego di organofosforici e carbammati in 366 agricoltori della California, conclude che *"i costi del monitoraggio sono stati notevoli, ma probabilmente non altrettanto elevati quanto un singolo caso di indennizzo dei lavoratori"* [32]. In Italia sono riportati rari esempi di monitoraggio finalizzati a dimostrare il grado di esposizione ai pesticidi: si tratta per lo più di studi su campioni molto esigui di operatori agricoli. Uno di essi, effettuato negli anni 2013-14 dal Dipartimento di Sanità Pubblica – Servizio Prevenzione e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro dell'AUSL di Modena, riguardò un gruppo di 21 pericoltori della provincia: fu eseguito un solo campionamento ricercando, come biomarcatore del chlorpyrifos, il TCPYR nelle urine delle 24 ore. Lo scopo principale di questo studio fu di valutare separatamente l'assorbimento cutaneo e quello respiratorio della molecola, in funzione dei dispositivi di protezione individuale utilizzati, mettendo in chiara evidenza l'importanza della qualità dei presidi e la correttezza d'uso degli stessi

da parte degli operatori [45]. Un secondo screening, pubblicato nel 2017, fu organizzato in provincia di Bolzano su 23 utilizzatori di Chlorpyrifos, paragonando la concentrazione di TCPYR in campioni *spot* di urine prelevati in due momenti diversi: il primo nella stagione estiva dei trattamenti, il secondo nell'inverno, lontano dai trattamenti. La conclusione fu che nel periodo dei trattamenti esiste un aumento statisticamente significativo del TCPYR urinario rispetto alla stagione di non trattamento [44]. Ben altri studi servirebbero allo scopo di formulare una stima attendibile della spesa sanitaria correlata con le patologie prevalenti del settore, ma in agricoltura è veramente difficile organizzare studi di coorte arruolando numeri adeguati di agricoltori, da un lato per la ben nota quanto rassegnata diffidenza dell'ambiente agricolo, dall'altro per la carenza di un piano strategico regionale, nazionale e/o comunitario.

Una singolare incongruenza che abbiamo riscontrato riguarda le competenze dei laboratori d'analisi. Le indagini per la ricerca di residui di pesticidi negli alimenti, nell'acqua e nel terreno vengono correntemente eseguite presso laboratori pubblici e privati. Non è così per la ricerca di pesticidi nei liquidi biologici umani: il nostro studio è stato realizzato grazie alla collaborazione di un laboratorio tedesco poiché nessuno dei laboratori interpellati in Italia ha dato la disponibilità ad analizzare i campioni urinari. E' evidente che questo limita gravemente la possibilità di individuare situazioni di rischio espositivo potenzialmente dannose per gli operatori. In altri paesi della Comunità Europea – per esperienza acquisita citiamo la Germania e la Danimarca, ma ve ne sono altri – le indagini per la ricerca di residui nei liquidi biologici vengono eseguite presso laboratori privati a richiesta del cittadino. Abbiamo citato stati americani (Washington e California) che applicano di routine i controlli della colinesterasi nel sangue degli operatori stagionali, anche stranieri, prima, durante e dopo l'esposizione ai pesticidi. In Italia nulla esiste di tutto questo. Dobbiamo concludere che in Italia il problema dei pesticidi non è percepito come una questione di sanità preventiva? A giudicare dall'entità del consumo di pesticidi, che non mostra flessioni, si direbbe proprio di sì. Considerando che il rischio di esposizione non riguarda solo gli utilizzatori, ma anche i familiari e i residenti, si tratta di numeri importanti di cittadini cui applicare azioni preventive atte a rimuovere la causa del rischio: unica azione, questa, di vera prevenzione primaria.

L'impiego ripetuto di molteplici sostanze nel corso della stagione produttiva espone anche ad un'altra particolare condizione di rischio, quella dell'"effetto *cocktail*", che vale per tutti, operatori e consumatori, ma interessa specificamente gli addetti all'agricoltura esposti a contaminazione da molecole chimicamente diverse ma ad azione sinergica, come è dimostrato nel caso degli insetticidi organoclorurati ed organofosforici che agiscono sugli stessi substrati dei carbammati. Per questi pesticidi è possibile dosare cautelativamente la colinesterasi sierica che rappresenta un biomarcatore sensibile anche in assenza di sintomatologia da tossicosi. I controlli analitici preventivi comportano un impegno finanziario, certamente non trascurabile, che sarebbe inconcepibile mettere a carico degli operatori e andrebbe sovvenzionato, ma che in ogni caso avrebbe un rientro vantaggioso in termini di ridotta incidenza di malattie, flessione di esami clinici strumentali e ricoveri, di trattamenti terapeutici ed invalidità. Si otterrebbe in realtà un risparmio di risorse considerevole. La diagnosi e la cura delle due patologie, del tutto prevenibili, che gravano sul nostro operatore FF – la retinopatia maculare e l'artrite reumatoide –, comportano costi non raffrontabili a quelli della prevenzione. Peraltro, volendo dare seguito alle ripetute dichiarazioni d'intenti, volte a promuovere un'"agricoltura sostenibile", occorre innanzi tutto potenziare quelle pratiche che riducono o aboliscono i pesticidi di sintesi, tutelando contestualmente la salute degli operatori, come oggi non si fa in agricoltura convenzionale. Se una riconversione sistematica dell'agricoltura non viene attuata è anche perché gli operatori ignorano il grande capitolo del rischio da esposizione e delle malattie ad esso correlate.

Il citato *Agricultural Health Study* americano ha evidenziato l'associazione di numerosi pesticidi con la retinopatia maculare e/o la neuropatia del nervo ottico. In Italia, paese leader in Europa per la produzione di frutta, esistono (purtroppo) condizioni locali particolarmente indicate per condurre uno studio specifico sugli effetti retinici del Chlorpyrifos, essendo questo organofosforico impiegato intensivamente per diverse coltivazioni: la coltivazione del pero in Emilia Romagna, dell'albicocco in Campania, Emilia e Basilicata, del pesco in Veneto e Romagna. Ma il distretto più indicato per uno studio sugli effetti oftalmici del Chlorpyrifos è la Valle di Non in provincia di Trento, vocata da decenni alla monocoltura del melo, con grandi estensioni di meleti ad alta densità cui vengono riservati frequenti trattamenti stagionali con Chlorpyrifos ed altre molecole neurotossiche. In questo ristretto territorio sussistono condizioni esclusive per studiare gli effetti del Chlorpyrifos negli utilizzatori, nei loro familiari e nell'intera popolazione residente, potendone dedurre anche la ricaduta economica e sanitaria.

Le azioni cui abbiamo accennato comportano un basilare impegno didattico rivolto agli operatori, che non può esaurirsi con la conoscenza delle schede di sicurezza degli "agrofarmaci", e/o nel conseguimento del "patentino fitosanitario"²⁴. Tale impegno implica l'apprendimento di nozioni di fisiopatologia medica per gli effetti dei pesticidi sull'uomo, di biologia ambientale per quelli sugli ecosistemi e di igiene applicata per il corretto impiego delle sostanze chimiche. Si tratta di competenze che esulano in gran parte dal semplice contesto agronomico, ma che, per la complessità e la delicatezza della materia, sono anche e più specificamente pertinenti l'ambito medico-sanitario. Pertanto, senza un piano educativo coerente non è possibile fare prevenzione per i coltivatori.

CONCLUSIONI

Il nostro screening sull'esposizione ai pesticidi di una famiglia di frutticoltori della bassa pianura reggiana ha fornito dati rilevanti che comprovano quelli della letteratura sui rischi potenziali per i diretti utilizzatori. Il Chlorpyrifos è stato ritrovato nelle urine a valori oltre il limite di tolleranza, con picchi elevati dopo i trattamenti nel frutteto e tassi significativi persistenti nelle urine anche lontano dai trattamenti. Due manifestazioni patologiche, la degenerazione maculare della retina e l'artrite reumatoide, che potrebbero essere correlate con l'utilizzo del Chlorpyrifos, si sono manifestate nel diretto utilizzatore del pesticida. Per tutelare gli operatori agricoli e le loro famiglie occorrerebbe pianificare azioni atte a monitorare il grado di esposizione ai pesticidi, ma in Italia non esistono né protocolli istituzionali finalizzati a prevenire danni agli utilizzatori, né un sistema accessibile che faciliti controlli ed esami di laboratorio specifici per la ricerca dei residui di pesticidi nei liquidi organici. E' anche palese la carenza di una formazione adeguata degli utilizzatori, coerente con le attuali conoscenze sui potenziali effetti patologici dei pesticidi nell'uomo e sui danni ambientali ad essi correlati.

²⁴ Il "patentino fitosanitario" è un certificato di abilitazione all'utilizzo, all'acquisto, alla manipolazione e allo smaltimento di prodotti fitosanitari ad uso professionale. Il patentino consente l'acquisto di agrofarmaci classificati come tossici, molto tossici e nocivi. In generale consente l'accesso a tutti i prodotti fitosanitari indicati come "ad uso professionale", indipendentemente dalla classificazione del prodotto in questione.

<https://www.ideegreen.it/patentino-fitosanitario-117287.html#feg7MzilmXe7R5rH.99>

RINGRAZIAMENTI

La famiglia di frutticoltori che ha cooperato a questa ricerca merita un encomio straordinario per la collaborazione esemplare accordataci, data la difficoltà che abbiamo incontrato ad arruolare operatori disponibili a partecipare allo screening. Pensiamo di intuire le motivazioni di tanti interpellati che hanno rifiutato di collaborare: l'operatore agricolo è diffidente e schivo per natura, ma è anche sfiduciato per le difficoltà che assillano un comparto – quello primario dell'agricoltura – mortificato nei fatti da diversi “poteri”: le politiche agrarie, le filiere agro-alimentari, le catene commerciali ... Sarebbe un risultato insperato che questo articolo riuscisse a promuovere e a migliorare la percezione di tanti verso i non piccoli problemi che opprimono la nostra agricoltura, non ultimo quello del rischio di esposizione ai pesticidi per gli operatori.

Il secondo ringraziamento va all'“Associazione Prevenzione Tumori ONLUS” di Guastalla (Reggio Emilia), per l'impegno finanziario che ha sostenuto, ma soprattutto per la sensibilità che profonde nel perseguire con tenacia la vera “prevenzione primaria”, unica e imprescindibile strategia per vincere le malattie.

Dobbiamo gratitudine, inoltre, al Dottor Gino Tosi, nostro premuroso interprete e ardito ambasciatore in terra alemana, che ha saputo gestire con perizia un intrigante e cruciale rapporto poliglotta con i laboratori di Lipsia e di Brema.

Siamo riconoscenti al Biologo Dr Roberto Spaggiari, di “Eurambiente SRL” - Reggio Emilia, e al già Tecnico ARPA, P.I. Rubens Busana, per i campionamenti ambientali magistralmente eseguiti.

Un grazie fraterno, infine, al Ragionier Luigi Tosi, Presidente dell'“Associazione Prevenzione Tumori ONLUS”, per il suo instancabile ed incondizionato sostegno verso chi ha realizzato lo screening e scritto questo articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Acquavella JF, Alexander BH, Mandel JS, Gustin C, Baker B, Chapman P, Bleeke M. Glyphosate Biomonitoring for Farmers and Their Families: Results from the Farm Family Exposure Study. *Environ Health Perspect*, 112: 321–326, 2004.
2. Agricultural Health Study: <https://www.aghealth.nih.gov/>
3. Atkinson JE, Bolte HF, Rubin LF, Sonawane M: Assessment of ocular toxicity in dogs during 6 months' exposure to a potent organophosphate. *J Appl Toxicol*, 14, 145–152, 1994.
4. Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C, Glass DC, Miligi L, Dockerty JD, Lightfoot T, Clavel J, Roman E, Spector LG, Kaatsch P, Metayer C, Magnani C, Milne E, Polychronopoulou S, Simpson J, Rudant J, Sidi V, Rondelli R, Orsi L, Kang A, Petridou E, Schüz J. Parental

- occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: Findings from the Childhood Leukemia International Consortium. *Int J Cancer*, 135(9): 2157–2172, 2014.
5. Barcellos M, Faletti MM, Madureira LA, Bauer FC. Analytical evaluation of the protection offered by sealed tractor cabins during crop pulverization with fenitrothion. *188(12)*: 660, 2016.
 6. Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, Weisskopf MG. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Urinary Metabolites of Organophosphate Pesticides. *Pediatrics*, 125(6): e1270–e1277, 2010.
 7. Boyes WK, Tandon P, Barone S Jr, Padilla S. Effects of organophosphates on the visual system of rats. *J Appl Toxicol*, 14(2), 135-43, 1994.
 8. Buzby JC, Wells HF, Vocke G. Possible Implications for US Agriculture From Adoption of Select Dietary Guidelines. Washington, DC: Economic Research Service, United States Dept of Agriculture; 2006.
 9. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, Buggage R, Pleil A, Mitchell P. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmology*, 10:31, 2010.
 10. Chiang C, Mahalingam S, Flaws JA. Environmental Contaminants Affecting Fertility and Somatic Health. *Semin Reprod Med*, 35(3): 241–249, 2017.
 11. Common Insecticide May Harm Boys' Brains More Than Girls. *Scientific American*. August 21, 2012.
 12. Contamination Concerns, Apr 27, 2013:
https://www.agweb.com/article/contamination_concerns
 13. Curwin BD, Hein MJ, Sanderson WT, Barr DB, Heederik D, Reynolds SJ, Ward EM, Alavanja MC. Urinary and hand wipe pesticide levels among farmers and nonfarmers in Iowa. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 15(6):500-8, 2005.
 14. Curwin B, Sanderson W, Reynolds S, Hein M, Alavanja M. Pesticide use and practices in an Iowa farm family pesticide exposure study. *J Agric Saf Health*, 8(4):423-33, 2002.
 15. EQM Research. Test-mate ChE Cholinesterase Test System (Model 400). Cincinnati, OH: EQM Research; 1–31; 2003.
 16. EUROSTAT, 15 ottobre 2018 (<https://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-eurostat-news/-/DDN-20181015-1>).
 17. FAO/WHO; Pesticide Residues in Food, Toxicological Evaluations, Chlorpyrifos (1999). Available from, as of September 17, 2007: <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v99pr03.htm>

18. Fukuto R. Mechanism of Action of Organophosphorus and Carbamate Insecticides. *Environ Health Perspect.* Vol. 87, pp. 245-254, 1990.
19. Geller AM, Sutton LD, Marshall RS, Hunter DL, Madden V, Peiffer RL. Repeated spike exposure to the insecticide chlorpyrifos interferes with the recovery of visual sensitivity in rats. *Doc Ophthalmol*, 110, 79–90, 2005.
20. Gomathy N, Sumantran VN, Shabna A, Sulochana KN. Tolerance of ARPE 19 cells to organophosphorus pesticide chlorpyrifos is limited to concentration and time of exposure. *Pestic Biochem Physiol*, 117:24-30, 2015.
21. Guniera RB, Kanga A, Hammonda SK, Reinierb K, Leac CS, Changd JS, Doese M, Scelof G, Kirschg J, Crouseh V, Cooperi R , Quinlanj P , Metayer C. A Task-based Assessment of Parental Occupational Exposure to Pesticides and Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Environ Res*, 156: 57–62, 2017.
22. Gurunathan S, Robson M, Freeman N, Buckley B, Roy A, Meyer R, Bukowski J, Lioy PJ. Accumulation of Chlorpyrifos on Residential Surfaces and Toys Accessible to Children. *Environ Health Perspect*, 106: 9-16, 1998.
23. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Organophosphate Insecticides and Herbicides. Volume 112, Lyon 2017.
24. Ismail AA, Rohlman DS, Abdel Rasoul GM, Abou Salem ME, Hendy OM. Clinical and Biochemical Parameters of Children and Adolescents Applying Pesticides. *Int J Occup Environ Med*, 1(3):132-43, 2010.
25. Ismail AA, Wang K, Olsond JS, Bonnerd MR, Hendy O, Rasoul GA, Rohlman DS. The impact of repeated organophosphorus pesticide exposure on biomarkers and neurobehavioral outcomes among adolescent pesticide applicators. *J Toxicol Environ Health A*, 80(10-12): 542–555, 2017.
26. Jackson RJ et Al. Agriculture policy is health policy. *J Hunger Environ Nutr*, 4(3-4):393-408, 2009.
27. Jaga K, Dharmani C. Ocular Toxicity from Pesticide Exposure: A Recent Review. *Environ Health Prev Med*, 11, 102-107, 2006.
28. Kunklea B, Baeb S., Singhb KP, Roya D. Increased risk of childhood brain tumors among children whose parents had farm-related pesticide exposures during pregnancy. *JP J Biostat*, 11(2): 89–101, 2014.
29. Lavezzi AM, Cappiello A, Pusiol T, Corna MF, Termopoli V, Matturri L. Pesticide exposure during pregnancy, like nicotine, affects the brainstem $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor expression, increasing the risk of sudden unexplained perinatal death. *J Neurol Sci*, 348: 94–100, 2015.

30. Lee KM, Park S, Lee K, Oh S, Ko SB. Pesticide metabolite and oxidative stress in male farmers exposed to pesticide. *Ann Occup Environ Med*, 29:5, 2017.
31. Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, Sandler DP, Lynch CF, Louis LM, Blair A, Parks CG, Shrestha S, Lubin JH, Albert PS, Hofmann JN, Beane Freeman LE. Cancer incidence in the Agricultural Health Study after 20 years of follow-up. *Cancer Causes Control*, 30(4): 311-322, 2019.
32. Lessenger JE. Fifteen years of experience in cholinesterase monitoring of insecticide applicators. *J Agromedicine*. 10(3):49-56, 2005.
33. Lessenger JE. The Pesticide-Exposed-Worker: An Approach To The Office Evaluation. *J Am Board Fam Pract*, 6:33-41, 1993.
34. Meyer A, Sandler DP, Beane Freeman LE, Hofmann JN, Parks CG. Pesticide Exposure and Risk of Rheumatoid Arthritis among Licensed Male Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*, 125(7):077010, 2017.
35. Montgomery MP, Postel E, Umbach DM, Richards M, Watson M, Blair A, Chen H, Sandler DP, Schmidt S, Kamel F. Pesticide Use and Age-Related Macular Degeneration in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.*, 125(7): 077013, 2017.
36. Narayana S, Liewa Z, Bronsteinb JM, Ritz B. Occupational Pesticide Use and Parkinson's Disease in the Parkinson Environment Gene (PEG) Study. *Environ Int*, 107: 266–273, 2017.
37. Nordgren TM, Charavaryamath C. Agriculture Occupational Exposures and Factors Affecting Health Effects. *Curr Allergy Asthma Rep*, 18(12): 65, 2018.
38. P8_TA-PROV(2019)0082, Utilizzo sostenibile dei pesticidi. Risoluzione del Parlamento europeo del 12 febbraio 2019: sull'applicazione della direttiva 2009/128/CE concernente l'utilizzo sostenibile dei pesticidi (2017/2284(INI)).
39. Parks CG, Hoppin JA, De Roos AJ, Costenbader KH, Alavanja MC, Sandler DP. Rheumatoid Arthritis in Agricultural Health Study Spouses: Associations with Pesticides and Other Farm Exposures. *Environ Health Perspect*, 124:1728–1734, 2016.
40. Piel C, Pouchieu C, Tual S, Migault L, Lemarchand C, Carles C, Boulanger M, Gruber A, Rondeau V, Marcotullio E, Lebailly P, Baldi I and the AGRICAN group. Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN. *Int. J. Cancer*, 141: 1771–1782, 2017.
41. Rauh VA, Perera FP, Horton MK, Whyatt RM, Bansal R, Hao X, Liu J, Barr DB, Slotkin TA, Peterson BS. Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 15;109(20):7871-6, may 2012.

42. 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*, 11(4): 4449-527, 2014.
43. Shrestha S, Parks CG, Goldnerb WS, Kamela F, Umbachc DM, Wardd MH, Lerrod CC, Koutrosd S, Hofmannnd JN, Beane Freemand LE, Sandlera DP. Incident thyroid disease in female spouses of private pesticide applicators. *Environ Int*, 118: 282–292, 2018.
44. Studio sugli Effetti di Prodotti Fitosanitari sulla Salute Umana in Provincia di Bolzano. Dipartimento di Prevenzione - Sezione Aziendale di Medicina Ambientale. Azienda Sanitaria dell'Alto Adige. Bolzano, 2017.
45. Studio sull'utilizzo dei Prodotti Fitosanitari nella Coltivazione della Pera in Provincia di Modena. Servizio Sanitario Regionale – Emilia Romagna. Dipartimento Sanità Pubblica, Servizio Prevenzione e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro, Centro Servizi AUSL di Modena.
46. Vikkey HA, Fidel D, Elisabeth YP, Hilaire H, Hervé L, Badirou A, Alain K, Parfait H, Fabien G, Benjamin F. Risk Factors of Pesticide Poisoning and Pesticide Users' Cholinesterase Levels in Cotton Production Areas: Glazoué and Savè Townships, in Central Republic of Benin. *Environ Health Insights* 2017; 11 : 1178630217704659. doi:10.1177/1178630217704659.
47. Weber H. Quick and simple ultramicromethod for the determination of serum cholinesterase. *Dtsch Med Wochenschr*, 91(43):1927-32, 1966.
48. Wilson BW, Henderson JD, Furman JL, Zeller BE, Michaelson D. Blood Cholinesterases from Washington State Orchard Workers. *Bull Environ Contam Toxicol*. 83(1): 59–61, 2009.
49. World Health Organization (2010). The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2009 (Report). World Health Organization. Retrieved July 9, 2014.
50. Yu F, Wang Z, Ju B, Wang Y, Wang J, Bai D. Apoptotic effect of organophosphorus insecticide chlorpyrifos on mouse retina *in vivo* via oxidative stress and protection of combination of Vitamins C and E. *Exp Toxicol Pathol*, 59:415–23, 2008.

COME SOSTENERCI

DEVOLVERE IL

5‰

Se vuoi optare per il 5‰ a favore
dell'Associazione Prevenzione Tumori (Onlus)
di Guastalla, nel Mod. 730 e in Unico PF indica il
Codice Fiscale 90002210350

NON COSTA NULLA

BONIFICO BANCARIO O POSTALE

Coordinate bancarie:

EMILBANCA Credito Cooperativo, Ag. di Guastalla
IBAN: IT 11 Z 070 7266 3600 5919 0120 444
intestato a: Associazione Prevenzione Tumori

Coordinate postali:

C/C postale: 12804423



**ASSOCIAZIONE
PREVENZIONE TUMORI
ONLUS DI GUASTALLA**

Riconosciuta con Decreto N. 583/91 del 26/08/1991 e iscritta al N. 3 del Registro delle Persone Giuridiche
della Regione Emilia Romagna.

Sede: Guastalla - RE - Via Rosario 3/b - ONLUS (D.Lgs. 460/97) - Telefono e Fax 0522 838941

Attività socio-sanitaria - Cod. Fisc.: 90002210350 - Partita IVA: 01864240351

info@prevenzionetumoriguastalla.org - www.prevenzionetumoriguastalla.org - assoziazionetumoriguastalla@pec.it