
ESPOSIZIONE A PESTICIDI E RISCHI PER LA SALUTE UMANA

Patrizia Gentilini
patrizia.gentilini@villapacinotti.it

INTRODUZIONE

Il termine “pesticida” è genericamente usato per indicare tutte le sostanze prodotte per contrastare o distruggere forme di vita –animali o vegetali- ritenute dannose per l'uomo, le colture o gli animali domestici e comprendono quindi *erbicidi, insetticidi, fungicidi, battericidi e rodenticidi* etc. In questo articolo si farà riferimento in particolare ai pesticidi usati in agricoltura, ovvero a tutte quelle sostanze che caratterizzano l'agricoltura su base industriale: si tratta per la massima parte di sostanze tossiche, persistenti, bioaccumulabili che hanno un impatto non solo sugli organismi che si vogliono contrastare, ma anche sulle proprietà fisiche e chimiche dei suoli e sugli interi ecosistemi, effetti che furono già intuiti negli anni 50' da una biologa americana Rachel Carson ed illustrati nel libro “Primavera silenziosa”. Oggi tuttavia è sempre più acclarato che, anche a dosi minimali, possono risultare estremamente nocive per la salute umana e rappresentare quindi un vero e proprio problema di salute pubblica.

Va anche ricordato che 15 pesticidi, unitamente a diossine e PCB, sono stati inclusi nella Convenzione di Stoccolma stilata per difendere la salute umana dai composti organici persistenti POP's (Persistent Organic Pollutants), Convenzione sottoscritta anche dall'Italia, unico paese in Europa, a non averla ancora ratificata. <http://cbm.pops.int/Countries/StatusofRatifications/tabid/252/Default.aspx>.

Le formulazioni commerciali utilizzate in agricoltura in Italia sono circa un migliaio e oltre 400 i principi attivi: dai dati ISTAT risulta che nel 2010, per il solo uso agricolo, sono state vendute nel nostro paese 143.907 tonnellate di prodotti, esiste inoltre una legislazione complessa e spesso contraddittoria per cui ad. es. sostanze vietate o messe fuori commercio per la loro elevata tossicità godono di deroghe per cui continuano ad essere utilizzate. In base alle loro proprietà chimiche, i pesticidi sono classificati in queste classi principali: *organoclorurati (OC), organofosforici (OP), carbammati, ditiocarbammati, piretroidi, fenossiderivati, triazine, ammidi e cumarinici*. I pesticidi possono anche essere classificati in base al loro meccanismo d'azione. Ad esempio, OC, OP e insetticidi piretroidi sono progettati come neurotossine, alcuni erbicidi come i *fenossiderivati* sono analoghi agli ormoni vegetali (auxino-simili), altri come *triazine e urea* alterano fisiologici processi metabolici e i rodenticidi *cumarinici* bloccano l'attivazione della vitamina K e quindi hanno proprietà emorragiche. Alcuni fungicidi quali i *ditiocarbammati* alterano i processi energetici cellulari e inducono stress ossidativo.

Per brevità non si affronterà in questo testo il problema dell'avvelenamento acuto da pesticidi che può avvenire sia in modo volontario (suicidi) o accidentale; il problema non è certo di secondaria importanza dal momento che secondo l'OMS si contano ogni anno oltre 26 milioni di casi di avvelenamento con 258.000 decessi annui globalmente nel mondo e negli U.S.A il 45% di tutti gli avvelenamenti da pesticidi si registra nei bambini (1).

Non si affronterà neppure il problema legato ad incidenti nel sistema di produzione/stoccaggio (esplosioni/incendi ed altro), problema anche questo tutt'altro che trascurabile: si pensi al disastro di Bhopal (India) nel 1984 con la fuoriuscita di 40 tonnellate di isocianato di metile che causò ben 8.000 morti nel territorio circostante e 500.000 intossicati o all'incidente alla Farmoplant, in Toscana, che nel 1988 comportò fuoriuscita del “rogor” e formazione di una nube tossica che si diffuse per oltre 2000 km² in Versilia.

Si affronterà viceversa il problema delle conseguenze per la salute umana da esposizione “cronica” a pesticidi, ovvero l'esposizione a dosi piccole e prolungate nel tempo che, come vedremo, non riguarda solo la popolazione esposta per motivi lavorativi, ma riguarda ormai tutta la popolazione generale. Tale modalità di esposizione può realizzarsi infatti non solo per motivi occupazionali, ma anche per la popolazione generale dal momento che queste molecole sono ormai stabilmente presenti sia nelle matrici ambientali (aria, acqua, suolo) che nella catena alimentare e nel latte materno.

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

Successivamente una mole crescente di evidenze scientifiche ha confermato come l'esposizione cronica a pesticidi possa comportare alterazioni di svariati organi e sistemi dell'organismo umano quali quello nervoso, endocrino, immunitario, riproduttivo, renale, cardiovascolare e respiratorio; si documenta pertanto un incremento del rischio per molteplici patologie quali: *cancro, diabete, patologie respiratorie, malattie neurodegenerative, cardiovascolari, disturbi della sfera riproduttiva, disfunzioni metaboliche ed ormonali (specie della tiroide)* (2). Tali rischi inoltre sono ancor più elevati se l'esposizione avviene nelle fasi più precoci della vita, a cominciare dal periodo embrio-fetale (3) e tutto ciò comporta importanti e negative ricadute sulla salute pubblica con conseguenti costi anche economici per l'intera società.

ESPOSIZIONE CRONICA A PESTICIDI

L'esposizione a pesticidi a dosi piccole ma prolungate nel tempo rappresenta un problema complesso e di difficile quantificazione sia per la diversità nei metodi di valutazione dell'esposizione (*questionari occupazionali - residenziali, biomonitoraggio*) sia perché l'esposizione può avvenire ancor prima del concepimento per l'azione di queste molecole sulle cellule germinali. Esistono poi fattori come età, sesso, stato nutrizionale, abitudini personali, variabilità genetica individuale che influenzano grandemente la suscettibilità ai pesticidi; in particolare esiste una variabilità genetica che influenza le vie enzimatiche responsabili del metabolismo di queste sostanze: i diversi polimorfismi comportano infatti profili metabolici più o meno favorevoli con aumentata degradazione degli agenti tossici o, viceversa, con una loro bioattivazione (4). Tale variabilità è particolarmente importante nell'infanzia ed associata ad aumentato rischio di deficit sullo sviluppo neurologico e motorio specie se l'esposizione avviene, come vedremo, nelle prime fasi della vita.

Queste sostanze possono entrare in contatto con l'organismo sia per assorbimento cutaneo, grazie alla loro liposolubilità (*organofosfati, carbammati, organoclorurati, DDT, lindano, aldrin e clordano*) che per inalazione od ingestione (*piretroidi, erbicidi, clorfenoli*). Le principali modalità con cui può avvenire l'esposizione sono :

- esposizione professionale

Può avvenire durante la produzione, il trasporto, la preparazione e l'applicazione di pesticidi. I principali fattori coinvolti in questo tipo di esposizione includono l'intensità di applicazione, la frequenza, la durata e il metodo, il rispetto delle norme di sicurezza, l'uso di dispositivi di protezione individuale, nonché i profili fisico-chimici e tossicologici dei pesticidi in uso. Anche membri della famiglia di coloro che utilizzano pesticidi possono avere notevoli rischi per sversamenti accidentali, perdite, usi non corretti di attrezzature e non rispetto della sicurezza e delle linee guida.

- esposizione ambientale/residenziale

È ampiamente documentato che vivere vicino ai luoghi in cui i pesticidi vengono utilizzati, fabbricati o smaltiti può aumentare in modo significativo l'esposizione umana per inalazione e contatto con aria, acqua e suolo. Di particolare rilievo è anche l'effetto "deriva": ovvero la dispersione aerea di particelle di miscela di pesticidi che non raggiungono quindi il bersaglio ma si diffondono nell'ambiente circostante. In presenza di coltivazioni intensive confinanti con residenze private o luoghi pubblici (scuole, asili, parchi ecc.) è possibile quindi la contaminazione dei residenti e della popolazione che vi si trova. Questo tipo di contaminazione è particolarmente importante se lo spargimento avviene con atomizzatori ed in condizioni di ventosità. Importanti sono anche i rischi connessi con l'utilizzo domestico di tali sostanze, ad es. le "bombe per le pulci" o l'utilizzo per piante da appartamento, giardinaggio, o per disinfestazione di animali

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

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

L'ultimo rapporto ISPRA (5) "Pesticidi nelle acque" evidenzia una "ampia diffusione della contaminazione" ed il rilevamento nelle acque superficiali e profonde di ben "175 sostanze diverse, un numero più elevato degli anni precedenti" con riscontro di ben 36 sostanze in unico campione. Il tema delle miscele di sostanze è particolarmente preoccupante in quanto: "la valutazione di rischio, infatti, nello schema tradizionale considera gli effetti delle singole sostanze, e non tiene conto dei possibili effetti delle miscele che possono essere presenti nell'ambiente. C'è la consapevolezza, sia a livello scientifico, sia nei consessi regolatori, che il rischio derivante dalle sostanze chimiche sia attualmente sottostimato." La sostanza più ritrovata è il glifosato ed il suo metabolita AMPA, ricercati sistematicamente solo in Lombardia. Si segnala che di recente anche la Regione Toscana ha condotto su un centinaio di campioni di acque destinate al consumo umano la ricerca di questa sostanza ed è emerso che: "l'erbicida glifosato, per quanto ricercato in un numero limitato di campioni a causa della complessità del metodo di analisi, è stato rilevato in una percentuale elevata di analisi, anche superiori a 1 microgrammi/litro"(6).

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

L'ultimo rapporto dell'EFSA condotto su 81.000 campioni provenienti da 27 Stati Membri, Islanda e Norvegia (7) riporta che il 55.4% degli alimenti esaminati contiene livelli di pesticidi che rientrano nei limiti di legge, nell'1,5% dei campioni limiti di legge risultano nettamente superati e nel 27.3% sono presenti residui multipli. La situazione italiana-riportata nei rapporti di Legambiente "Pesticidi nel piatto"- mostra che in Italia il 36% dei campioni di frutta e verdura analizzati presenta residui e che sono in aumento i campioni con multiresiduo: addirittura 9 su un solo campione di uva da tavola. Da queste ampie indagini emerge quindi che in oltre 1/3 degli alimenti che arrivano sulle nostre tavole sono presenti multipli residui di pesticidi e la presenza contemporanea di più sostanze - anche se ciascuna presente entro i "limiti di legge"- non può certo essere considerata scevra di rischi per la salute come vedremo.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO: CARATTERISTICHE E LIMITI

L'attuale valutazione del rischio per esposizione a pesticidi non può ritenersi sufficientemente adeguata per quanto riguarda la tutela della salute umana per i limiti sinteticamente riportati in Tab1. Va segnalato che esistono addirittura pareri discordanti fra le stesse Agenzie regolatorie: ad esempio il glifosato, che è stato nel corrente anno classificato dalla IARC (organo di riferimento dell'OMS) come 2A(cancerogeno probabile) (8) viene considerato dall'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) come "improbabile" cancerogeno (9).

Tabella 1: Valutazione del rischio dell'esposizione a pesticidi: caratteristiche e limiti

i limiti di legge sono riferiti a persona adulta di 70 kg e non si tiene conto che dosi anche minimali e ben al di sotto dei limiti di legge possono essere pericolose specie in fasi cruciali della vita ed in particolare per sostanze che agiscono come "interferenti endocrini" (10-11)
non si tiene conto della diversa suscettibilità in relazione a fattori genetici, età, genere, stato nutrizionale, abitudini personali
ogni sostanza viene valutata singolarmente senza tener conto dell'effetto "cocktail", ovvero del potenziale effetto sinergico delle miscele (12)
la valutazione del rischio viene condotta sul principio attivo e non sul formulato commerciale in cui in genere sono presenti coadiuvanti, conservanti, diluenti etc. che rendono il formulato commerciale molto più tossico del principio attivo, questo è il caso ad esempio del glifosato, un erbicida estremamente diffuso anche al di fuori della pratica agronomica, che ha dimostrato su cellule umane coltivate in vitro, maggior tossicità rispetto al principio attivo per la presenza di un surfactante derivato dagli idrocarburi (13).
non si tiene conto del fatto che i metaboliti possono essere più tossici della molecola originaria

La crescente preoccupazione per la salute pubblica rappresentato dall'esposizione a multiresiduo attraverso la dieta è testimoniato dal fatto che , ad esempio, in Francia è stato avviato uno studio (PERICLES) che si propone di valutare su linee cellulari umane e test di laboratorio gli effetti di 79 residui di pesticidi in 7 diverse miscele (da 2 a 6) presenti abitualmente nella dieta dei francesi; oggetto di indagine svariate funzioni cellulari quali: citotossicità, genotossicità, stress ossidativo, apoptosi, nonché impedenza cellulare in tempo reale e transattivazione del recettore nucleare (14).

PRINCIPALI MECCANISMI DELL'AZIONE TOSSICA DEI PESTICIDI

Stante le centinaia di principi attivi presenti sul mercato e l'immissione sul mercato di sempre nuove molecole, la conoscenza dettagliata della loro azione tossica sull'uomo, specie se a dosi minimali e prolungata nel tempo, è indubbiamente complessa e difficilmente esaustiva.

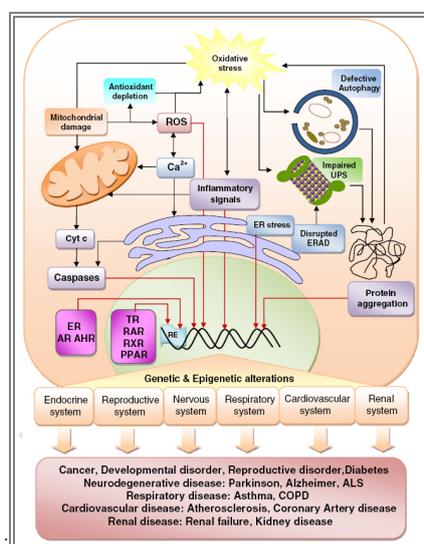
Tuttavia una crescente mole di studi scientifici e di laboratorio ha evidenziato i principali effetti che ne possono risultare e che sono così riassumibili (2):

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

Ovviamente la stessa sostanza può presentare più di una azione tossica: il glifosato ad es.- riconosciuto come probabile cancerogeno per i linfomi Non Hodgkin - ha dimostrato anche per dosi minimali di incrementare l'antibiotico resistenza a ceppi di Escherichia, Salmonella ed altri ancora (15); come ben noto ben noto l'antibiotico resistenza è in drammatica espansione e desta una crescente preoccupazione nella comunità scientifica. Ma da alcuni studi emerge che l'esposizione al glifosato comporterebbe anche altri effetti avversi quali: alterazione della permeabilità delle membrane cellulari, stress ossidativo con formazione di radicali liberi, diminuzione dell'attività enzimatica del complesso del citocromo P450, alterato assorbimento di nutrienti, vitamine, ferro e microelementi , azione neurotossica, di interferente endocrino e correlazione con la celiachia (16-18).

Una sintetica rappresentazione dei meccanismi eziopatogenetici e delle conseguenti patologie correlate: **cancro, diabete, Parkinson, Alzheimer, sclerosi laterale amiotrofica (SLA), difetti di nascita, disordini riproduttivi, asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), malattie cardiovascolari, nefropatie croniche, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, sindrome da stanchezza cronica, invecchiamento** è riportata in Figura 1.

Figura 1: Principali modalità dell'azione tossica dei pesticidi modificata da (2)



Rappresentazione schematica dei meccanismi attraverso cui i pesticidi inducono patologie croniche: ROS: specie reattive dell'ossigeno (radicali liberi), Cyt c: citocromo c, UPS: sistema ubiquitina proteasoma, ER stress: stress del reticolo endoplasmatico, ERAD: degradazione associata al reticolo endoplasmatico, ER : recettore per Estrogeni, AR : recettore per Androgeni, AHR: recettore per idrocarburi arilici, TR: recettore tiroideo, RAR: recettore acido retinoico, RXR: recettore x per i retinoidi, PPAR: recettore attivante la proliferazione dei perossisomi, RE elemento di risposta, ALS: sclerosi laterale amiotrofica, COPD: malattia ostruttiva polmonare cronica

Di particolare rilievo è comunque l'azione di cancerogenicità, interferenza endocrina e neurotossicità dei pesticidi.

Cancerogenicità

Nella lista delle sostanze chimiche potenzialmente cancerogene redatta da EPA e pubblicata nel 2010 oltre 70 pesticidi sono considerati probabili o possibili cancerogeni (<http://www.epa.gov/pesticides/carlist/>). Nel maggio del 2015 la

IARC ha valutato la cancerogenicità di 5 pesticidi: *glifosate, malation e diazionon* sono stati classificati come “probabili cancerogeni” (2A), *tetraclorvinfos e paration* come “possibili” (2B) (8). Di particolare rilievo appare la classificazione del glifosato in quanto questo è l'erbicida più diffuso al mondo ed è coinvolto anche nella produzione di organismi geneticamente modificati (OGM). Soprattutto mais, soia e colza sono stati resi resistenti all'erbicida che quindi può essere usato in dosi ancora più elevate. Le conseguenze di ciò sono state di recente segnalate in un importante articolo sul *New England Journal of Medicine* che ha evidenziato come stiano comparando specie erbacee ancor più resistenti tanto che l'Agenzia per la Protezione Ambientale Americana (EPA) ha di recente autorizzato la combinazione del glifosato con il 2,4D, uno dei componenti del famigerato “agente orange” durante la guerra del Vietnam (19). Va ricordato che anche in Italia gli animali da carne vengono alimentati con mangimi OGM, quali soia, mais, colza ed il glifosato - che quindi entra nella catena alimentare - è stato ritrovato in concentrazioni elevate in liquidi biologici sia degli animali così alimentati che delle persone che si alimentano della loro carne o dei prodotti derivati con ulteriori potenziali rischi per la salute umana (20).

Interferenza endocrina

Questo termine, introdotto per la prima volta nel 1991, contempla tutte le sostanze che interferiscono con sintesi, secrezione, trasporto, azione, metabolismo o eliminazione degli ormoni. Il meccanismo d'azione presuppone quindi la possibilità di interferire con la capacità delle cellule di comunicare tra loro attraverso gli ormoni e vastissima è la gamma di effetti negativi per la salute che ne conseguono: difetti di nascita, deficit riproduttivi, di sviluppo, alterazioni metaboliche, immunitarie, disturbi neurocomportamentali e tumori ormono-dipendenti. L'Istituto Superiore di Sanità definisce gli interferenti endocrini come “*sostanza esogena, o una miscela, che altera la funzionalità del sistema endocrino, causando effetti avversi sulla salute di un organismo, oppure della sua progenie o di una (sotto)popolazione*”. Queste sostanze quindi possono non solo esplicare effetti negativi sull'individuo esposto, ma anche sulle cellule germinali con effetti trans-generazionali, eventualità che desta ovviamente non poche preoccupazioni. I principali gruppi di pesticidi con questa azione sono: *insetticidi clorurati (lindano, dieldrin)*, *fungicidi (vinclozolin, linorun)*, *triazolici (ciproconazolo)*, *imidazoli (imazalil)*, *triazine (atrazina, simazina)*, *ditiocarbammati (mancozeb)*, *coformulanti (alchifenoli)* (21).

Neurotossicità

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

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

I meccanismi con cui la neurotossicità si può spiegare sono molteplici: vi può essere una interferenza con la conduzione neurale in seguito ad alterazione dei canali ionici come da parte di *DDT, DDE, aldrin, clordano, esaclorobenzene, toxafene, piretroidi*, una alterazione delle funzioni mitocondriali, l'avvio di segnali pro-infiammatori come da parte degli *erbicidi clorofenossiacetici 2,4-D*, una interferenza con la trasmissione neuronale per inibizione dell'acetilcolina esterasi, come da parte degli *organofosfati e dei carbammati*. Con l'inibizione irreversibile dell'acetilcolinesterasi - enzima essenziale alla funzionalità nervosa - si impedisce la degradazione dell'acetilcolina che si concentra nello spazio sinaptico con gravi alterazioni della neurotrasmissione colinergica (22).

PRINCIPALI PATOLOGIE UMANE CORRELATE A PESTICIDI

Il problema dell'esposizione cronica a pesticidi e dei conseguenti rischi per la salute umana anche da parte della comunità scientifica è stato troppo a lungo sottovalutato, ma oggi rappresenta un problema di crescente interesse e digitando su un motore di ricerca in data 27 novembre 2015 parole chiave come “*pesticides human health*” compaiono ben 14.181 lavori scientifici e digitando “*pesticides children*” ne compaiono 5.800
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=pesticides+human+health>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=pesticides+children+health>

Centinaia di lavori scientifici attestano quindi ormai in modo incontrovertibile come l'esposizione a pesticidi comporti un incremento statisticamente significativo del rischio per: cancro, diabete, patologie respiratorie, malattie neurodegenerative, cardiovascolari, disturbi della sfera riproduttiva, infertilità maschile, disfunzioni metaboliche ed ormonali, patologie autoimmuni, disfunzioni renali: alcune di queste verranno più dettagliatamente illustrate.

Cancro

Dagli studi condotti sulla grande coorte degli agricoltori U.S.A. già dagli anni 60 (AHS) e successivamente su altri gruppi di lavoratori, è emerso che per esposizione a pesticidi vi è un incremento di rischio statisticamente significativo per: **tutti i tumori nel loro complesso, cancro al polmone, pancreas, colon-retto, vescica, prostata, cervello, melanoma, leucemie, tutti i tipi di linfoma e mieloma multiplo**. Le sostanze maggiormente coinvolte sono *aldrin, chlordan, heptachlor, lindane, mancozeb, cyanazine, glifosate, piretroidi, clorpirifos*. Particolarmente elevati sono i rischi emersi per tumori del sistema emolinfopoietici, in particolare linfomi NH e mieloma (23). Anche negli studi epidemiologici condotti in Italia sono emersi rischi più elevati per linfomi NH, leucemie e mieloma multiplo (24-27). Di particolare interesse è quanto emerso da uno studio condotto su agricoltori francesi esposti a pesticidi, seguiti per 9 anni: in questa coorte si è dimostrata una drammatica espansione di cloni di linfociti con traslocazione (14;18), primo passaggio per l'evoluzione linfomatosa (28). Analoga alterazione era stata riscontrata negli individui maggiormente esposti a diossina dopo l'incidente di Seveso, in cui l'incidenza di tumori del sangue era risultata più elevata; si è così confermata una somiglianza di effetti fra pesticidi e diossina.

Anche nei bambini figli di agricoltori o comunque esposti a pesticidi aumenta il rischio di cancro, in particolare di **linfomi, leucemie e tumori cerebrali** (3). Particolarmente a rischio appare l'esposizione in utero: una revisione di 13 studi caso-controllo pubblicati fra il 1987 e 2009 per indagare il rischio di leucemia infantile ed esposizione residenziale a pesticidi ha evidenziato che il rischio più elevato, oltre il doppio dell'atteso, si aveva per esposizione durante la gravidanza anche a pesticidi per uso domestico (29-30). Una ulteriore recentissima metanalisi ha confermato per esposizione "indoor" (in particolare ad erbicidi) un incremento statisticamente significativo per la leucemia infantile del 46% e del 26% per i linfomi (31). Risultati analoghi sono emersi di recente da un grande gruppo cooperativo cui erano presenti anche ricercatori italiani e da cui in particolare risulta un incremento statisticamente significativo del 55% di leucemie mieloidi nella prole per esposizione a pesticidi durante la gravidanza (32).

Patologie respiratorie

Numerosi sintomi e alterazioni della funzione polmonare si osservano per esposizione a pesticidi, in particolare: dispnea, irritazione delle vie respiratorie, gola secca/mal di gola, tosse, senso di costrizione toracica, rinorrea. **Asma, Bronchite Cronica e Brocopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)** sono risultate le patologie maggiormente correlate (33). In particolare l'asma è stata riconosciuta come la più comune malattia polmonare correlata ad esposizioni professionali: tra gli agricoltori U.S.A. di sesso maschile si è dimostrata una associazione statisticamente significativa, variabile dal +100% al + 134%, tra insorgenza in età adulta di asma atopico e utilizzo di *coumaphos, eptacloro, parathion, dibromoetilene ed una miscela - 80/20 - di tetracloruro di carbonio / solfuro di carbonio* (34). Tra le donne l'esposizioni a pesticidi, quali *carbaril, coumaphos, DDT, malathion, parathion, permetrina, forate, erbicidi (2,4-D e glifosate)* e un fungicida (*metalaxil*), era maggiormente associata con l'asma atopico che non con quello non atopico.

In uno studio caso-controllo su agricoltori in India si è registrato un incremento del rischio del 154% di bronchite cronica per esposizioni ad *organofosfati e carbammati* (35). Parimenti nella grande coorte AHS è emerso che l'esposizione a *organoclorurati (eptacloro, clordano, DDT, lindano e toxafene), organofosforici (coumaphos, diazinone, diclorvos, malathion e parathion) carbammati, permetrina, erbicidi clorofenossici (2,4,5-TP 2,4,5-T) e due erbicidi (chlorimuron-etile e olio di petrolio)* comportava un rischio statisticamente significativo di bronchite cronica (36).

Sistema Nervoso

Le principali patologie neurodegenerative correlate a pesticidi sono: **Morbo di Parkinson, Alzheimer e Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)**: di particolare rilievo appare l'esposizione a lungo termine e a basse dosi di *paraquat, maneb, dieldrin, piretroidi ed organofosforici*. Sempre più inoltre emerge il ruolo dell'esposizione precoce in utero per malattie neurodegenerative che si manifestano nell'età adulta (37). Vi è inoltre una crescente mole di conoscenze che evidenzia seri rischi da esposizione a pesticidi per il cervello in via di sviluppo e conseguenti sequele neuropsichiche nell'infanzia.

Morbo di Parkinson: nello studio condotto sull'ampia coorte degli agricoltori americani (AHS) è emerso che anche l'esposizione residenziale rappresentava un fattore di rischio; le categorie di pesticidi maggiormente responsabili per insorgenza di Parkinson sono risultati gli organofosforici, i carbammati, gli organoclorurati, i piretroidi. Una metanalisi del 2012 che ha rivisto la letteratura aggiornata, tra cui 39 studi caso-controllo, 4 studi di coorte e 3 studi trasversali, ha evidenziato che l'esposizione ad insetticidi ed erbicidi comportava complessivamente un incremento del rischio di Parkinson statisticamente significativo del + 62% (38).

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

Morbo di Alzheimer: qui il ruolo eziopatogenetico dei pesticidi appare minore rispetto al Parkinson, tuttavia molto recentemente si sono aggiunte interessanti evidenze. Nel 2010 è stato pubblicato un ampio studio di coorte longitudinale che ha dimostrato come le persone anziane che vivono in una zona agricola mostrano un più alto tasso di deficit di performance cognitiva e rischio di malattia di Alzheimer (39). Anche un altro studio ecologico condotto in Andalusia ha evidenziato che le persone che vivono nelle zone più contaminate da pesticidi hanno un aumento del rischio di malattia di Alzheimer, come pure di altre patologie neurodegenerative (Parkinson, sclerosi multipla) e psichiatriche (psicosi e tentativi di suicidio).

Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA): è la forma più comune delle malattie del motoneurone caratterizzata da esito invariabilmente fatale, numerosi sono i fattori di rischio ipotizzati fra cui le esposizioni ad agenti chimici. Un grande studio caso-controllo condotto da McGuire e colleghi nel 1997 è stato il punto di partenza delle indagini che hanno correlato pesticidi e SLA. In questo studio, è stata valutata l'esposizione professionale a tre gruppi di sostanze chimiche: solventi, metalli e pesticidi; i risultati hanno mostrato il ruolo predominante di questi ultimi. Nel 2012 è stata pubblicata una metanalisi condotta nella grande coorte AHS che ha evidenziato un incremento del rischio di SLA (statisticamente significativo) del + 95% per esposizione a *pesticidi nel loro insieme* (40).

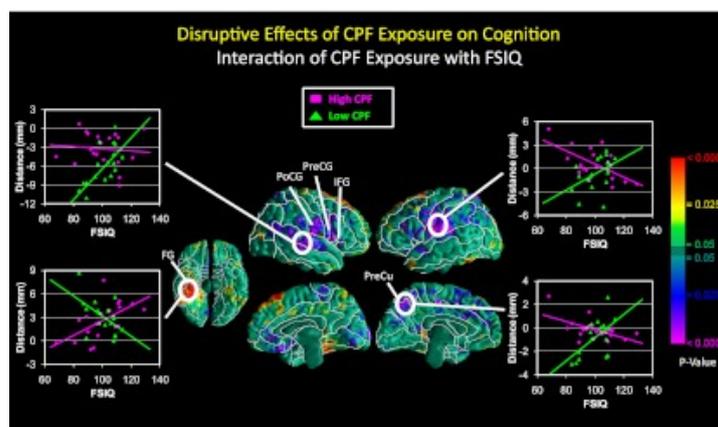
Effetti sul cervello in via di sviluppo

Di particolare rilievo sono gli effetti di tali sostanze per esposizioni in utero: una mole crescente di conoscenze correla l'esposizione a questi agenti, oltre che a metalli pesanti, solventi, diossine etc, ad una "pandemia silenziosa". Con questo termine si indica un insieme di deficit neuropsichici e comportamentali, spesso subdoli e di diversa gravità, che sempre più si verificano nell'infanzia e che vanno dai disturbi dello spettro autistico, ai deficit di attenzione ed iperattività, alla dislessia e a deficit cognitivi fino alla riduzione del Quoziente Intellettivo (QI). Molti pesticidi sono infatti lipofili e durante la vita fetale il cervello, che è l'unico organo in cui è presente tessuto adiposo, diventa un vero e proprio organo bersaglio per questi agenti. Già nel 2006 su Lancet era comparso un allarmante articolo con un elenco di 202 sostanze, tra cui 90 pesticidi, note per essere tossiche per il cervello umano (41); del tutto recentemente gli stessi Autori hanno ripreso l'argomento sottolineando come in particolare il *clorpirifos* sia implicato in questo tipo di rischi e come sia indispensabile una politica di prevenzione globale per arginare questa vera e propria epidemia (42). Nello specifico si è dimostrato che i bambini con livelli più alti di tracce di metaboliti di insetticidi quali i derivati degli *organofosforici*

presentano un rischio quasi doppio di sviluppare deficit di attenzione ed iperattività rispetto a quelli con livelli di “normale” contaminazione (43).

In seguito altri studi condotti indipendentemente presso l'Università di Berkeley, il Mt. Sinai Medical Center e la Columbia University hanno dimostrato con accurate valutazioni di biomonitoraggio (misurazioni dei metaboliti sulle urine o alla nascita sul cordone ombelicale) che le donne esposte durante la gravidanza ai pesticidi, hanno maggiori probabilità di dare alla luce figli meno intelligenti della media. Più precisamente, un'esposizione prenatale dieci volte superiore alla norma corrisponde ad un calo di 5,5 punti nei test sul QI. Una revisione del 2013 (44) ha preso in esame gli effetti dei pesticidi sul neurosviluppo ed in particolare sulla sfera sensoriale, motoria, cognitiva, su QI e sulla morfologia cerebrale con risonanza magnetica (vedi Fig.3). Dallo studio è emerso che 26 su 27 studi evidenziano effetti neurocomportamentali, con una relazione dose-risposta in 11 su 12 studi; inoltre 10 studi longitudinali, che hanno valutato l'esposizione prenatale, hanno riscontrato effetti comportamentali all'età di 7 anni ed alterazioni motorie specie nei neonati. In 2 gruppi di 20 bambini ciascuno, con livelli medio/alti e medio/bassi di *clorpirifos* valutato sul cordone ombelicale, una RMN eseguita in età scolare ha evidenziato alterazioni cerebrali più o meno marcate in relazione alla differente esposizione (45).

Figura 2: Anomalie cerebrali alla RMN in due gruppi di bambini con livelli più o meno elevati di *clorpirifos* (45)



Un'ulteriore sistematica revisione che ha preso in esame 134 studi ha confermato che è proprio l'esposizione prenatale in utero quella che comporta i maggiori rischi (46).

Diabete

Lo studio condotto sulla coorte dell'AHS ha evidenziato che per *aldrin*, *chlordan*, *eptaclor*, *dichlorvos*, *trichlorfon*, *alachlor* e *ganazine* vi era un aumento del rischio di diabete sia per un uso continuativo sia per un uso di almeno 100 giorni durante il corso della vita; in quest'ultimo caso per esposizione ad *aldrin*, *chlordan*, *eptaclor* l'incremento del rischio era rispettivamente del 51%, 63%, e 94% (47). Del tutto recentemente una ulteriore indagine, condotta sull'ampia coorte delle mogli della coorte AHS che avevano segnalato di non avere mai personalmente applicato o preparato pesticidi ha dimostrato che tre *organofosforici* un *organoclorurato* e l'*erbicida 2,4,5-T/2,4,5-TP* erano associati con diabete incidente con rischi statisticamente variabili dal +50% al +99% (48).

Patologie cardiovascolari

Iperensione ed assetto lipidico sono risultati alterati in relazione a contaminanti organici persistenti (POP's), inclusi pesticidi, sia fra i veterani U.S.A che per esposizioni residenziali. Fra i residenti in buona salute del sito industriale della Monsanto si è evidenziata una correlazione fra i più elevati livelli di PCB e pesticidi ed incremento di lipidi totali, trigliceridi e colesterolo totale con pattern diversi fra i diversi congeneri dei PCB e i diversi pesticidi (49). Analoghi risultati sono emersi da uno studio condotto in Svezia e si conferma così l'alterazione dell'assetto lipidico connesso ad esposizioni ambientali.

Di particolare interesse i risultati emersi sul legame fra esposizione prenatale a DDT ed insorgenza di ipertensione prima dei 50 anni: in donne gravide fra il 1959 e il 1967 sono stati raccolti e stoccati prima del parto campioni di siero su cui si è dosato il DDT; a distanza di decenni si è valutata l'incidenza di ipertensione sulle figlie ad età fra 39 e 47 anni. Per esposizione prenatale a livelli medi/alti di DDT l'incremento del rischio di ipertensione è risultato del 260%; per i più bassi del 150% (50).

Uno studio condotto sulla AHS ha evidenziato che anche i disordini ipertensivi in gravidanza, compreso l'eclampsia, sono associati in modo statisticamente significativo con l'esposizione sia professionale che residenziale a pesticidi durante il primo trimestre di gravidanza (51). Di particolare interesse a questo riguardo è quanto emerso da un recente studio condotto in Norvegia su 28.192 gravide: il rischio di eclampsia nel gruppo che aveva praticato abitualmente durante la gravidanza una dieta biologica è risultato quasi dimezzato (OR=0,76) rispetto al gruppo che aveva avuto una alimentazione tradizionale (52).

Disordini riproduttivi, infertilità, malformazioni e difetti di sviluppo

La maggior parte dei pesticidi, in particolare gli *organofosforici*, possono alterare la qualità del seme in vari modi: riduzione della densità, motilità e numero degli spermatozoi, inibizione della spermatogenesi, aumento delle anomalie al DNA e alterazioni della loro morfologia, riduzione del volume e peso di testicoli, epididimo, vescicole seminali e prostata (53). Vi possono essere inoltre alterazioni dei livelli di testosterone per inibizione della attività testicolare, variazioni degli ormoni ipofisari e dell'attività degli enzimi antiossidanti a livello degli organi riproduttivi: tutti questi effetti sono ben comprensibili se si pensa all'azione di interferenti endocrini svolta da molte di queste sostanze.

Incremento dell'abortività spontanea, alterato rapporto maschi/femmine, effetti antiandrogeni con demascolinizzazione e cambiamenti nello sviluppo puberale si sono osservati principalmente per esposizione a *DDT*, *aldrin*, *chlordan*, *dieldrin*, *endosulfan*, *atrazina*, *vinclozolin*. Importanti correlazioni fra esposizione a pesticidi (in particolari *erbicidi*), malformazioni, morte intrauterina, ritardi di crescita, alterazioni nell'impianto sono giunte da studi sperimentali e da studi epidemiologici di sorveglianza sui veterani americani del Vietnam, coorte in cui è stata documentata un aumentato rischio di spina bifida ed anencefalia. Un più alto rischio di ipospadia è emerso per esposizione prenatale sia materna che paterna (54): è interessante notare che da un recente studio è emerso che una alimentazione di tipo biologico in gravidanza si è dimostrata protettiva nei confronti dell'ipospadia (55).

Malattie della tiroide

Uno studio condotto nell'ambito dell'AHS ha valutato il rischio di ipo-ipertiroidismo fra le mogli degli agricoltori americani in relazione all'uso/non uso di *organoclorurati*: è emersa una prevalenza di malattie tiroidee clinicamente diagnosticate pari al 12,5% con una prevalenza di ipotiroidismo e ipertiroidismo rispettivamente del 6,9% e 2,1%. In particolare l'esposizione ad *organoclorurati* e *fungicidi* ha comportato un incremento notevole del rischio di ipotiroidismo, per esposizione a mancozeb si è registrato un incremento statisticamente significativo sia di ipo che di ipertiroidismo. (56). Un ulteriore studio nella medesima coorte dell'AHS, ma questa volta prendendo in esame i 22.246 maschi, ha valutato l'associazione tra l'uso di 50 diversi pesticidi e le patologie tiroidee ed anche in questo caso è emersa una aumentata probabilità di ipotiroidismo con l'uso degli erbicidi *2,4-D*, *2,4,5-TP*, *alaclor*, *dicamba* e *olio di petrolio* (57).

COSTI ECONOMICI PER DANNI ALLA SALUTE DA PESTICIDI

Data la numerosità e consistenza degli studi scientifici è ormai possibile fare una valutazione anche economica dei costi per danni alla salute umana conseguenti all'esposizione a pesticidi. Già nel 2012 uno studio quantificava l'impatto sulla salute ed i costi relativi ai danni derivanti dall'esposizione a 133 pesticidi applicati in 24 paesi europei nel 2003, pari a quasi il 50% della massa totale di pesticidi applicata in quell'anno. Solo 13 sostanze applicate a 3 classi delle colture (uva/viti, alberi da frutta, ortaggi) contribuivano, secondo questa indagine, al 90% degli impatti complessivi sulla salute per una perdita di circa 2000 anni di vita (corretti per la disabilità) in Europa ogni anno, corrispondente ad un costo economico annuo di 78 milioni di euro (58).

Sempre nel 2012 è stata pubblicata una indagine che ha valutato i costi per intossicazione acuta da pesticidi nello stato del Paraná giungendo alla conclusione che per avvelenamento acuto il costo complessivo ammonta per lo stato del Paraná a 149 milioni di dollari ogni anno, vale a dire per che per ogni dollaro speso per l'acquisto di pesticidi in questo stato, circa \$ 1.28 vengono spesi a causa dei costi esternalizzati da avvelenamento(59).

E' stato calcolato che negli anni 90' negli Stati Uniti i costi ambientali e per la salute pubblica conseguenti all'utilizzo di pesticidi ammontassero ogni anno a 8,1 miliardi di dollari, per cui, essendo spesi ogni anno per il consumo pesticidi in questo paese 4 miliardi di dollari, significa che per 1 dollaro speso per l'acquisto di queste sostanze se ne spendono 2 per costi esternalizzati (60).

Un altro studio pubblicato nel 2005 ha valutato che sempre negli USA i costi per patologie croniche ed avvelenamenti da pesticidi ammontino a 1.1 miliardi di dollari, di cui circa l'80% per il cancro(61). E' stato calcolato che nelle Filippine il passaggio da uno a due trattamenti per la coltura del riso ha comportato un ulteriore profitto di 492 pesos, ma costi aggiuntivi per la salute di 765 pesos, con una perdita netta quindi di 273 pesos (62). In Thailandia si è valutato che i costi esternalizzati da pesticidi possano variare annualmente da 18 a 241 milioni di dollari (63). In Brasile i soli costi per danni alla salute dei lavoratori addetti alle coltivazioni di fagioli e granturco ammontano al 25% del ricavo (64).

Per venire a dati più recenti e più vicino alla realtà europea si può ricordare un recente lavoro condotto per valutare il carico di patologie ed i costi connessi all'esposizione ad interferenti endocrini in Europa: un panel di esperti ha valutato con "forte probabilità" che ogni anno in Europa si perdano ben 13 milioni di punti di Quoziente Intellettivo (QI) per esposizione prenatale ad organofosfati e che vi siano ulteriori 59.300 casi aggiuntivi di disabilità intellettuale (65). Dal momento che è stato valutato che ogni punto di QI perso per esposizione prenatale a Mercurio valga circa 17.000 euro ed i conti sono possono essere analogamente presto fatti anche per l'esposizione ad organofosforici (66).

CONCLUSIONI

E' ormai assodato in modo inequivocabile che l'esposizione a pesticidi comporta non solo gravi ed irreversibili alterazioni a carico dell'ambiente, dei suoli, degli ecosistemi e di svariate forme di vita, ma si correla anche a gravi conseguenze sulla salute umana. Questi effetti, dapprima evidenziatisi per esposizioni professionali, riguardano oggi tutta la popolazione umana, stante l'utilizzo sempre più massiccio e diffuso di questi prodotti in ogni parte del pianeta ed la loro presenza costante in aria, acqua, suolo, cibo e nello stesso latte materno. Queste conseguenze sono particolarmente gravi per esposizioni - anche a dosi minimali - che si verificano durante la vita embrio-fetale e la prima infanzia, comportando in special modo danni sullo sviluppo cerebrale e rischio di malattie non solo nell'infanzia, ma anche nelle fasi più tardive della vita.

I pesticidi hanno dimostrato di alterare l'omeostasi dell'organismo umano in quanto in grado di indurre molteplici e complesse disfunzioni a carico praticamente di tutti gli apparati, organi e sistemi, comportando quindi patologie di tipo endocrino, nervoso, immunitario, respiratorio, cardiovascolare, riproduttivo, renale. Vi è ormai evidenza di forte correlazione fra esposizione a pesticidi e patologie in costante aumento quali: cancro, malattie respiratorie, Parkinson,

Alzheimer, sclerosi laterale amiotrofica (SLA), autismo, deficit di attenzione ed iperattività, diabete, infertilità, disordini riproduttivi, malformazioni fetali, disfunzioni metaboliche e tiroidee.

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

Dal momento che sono soprattutto le esposizioni precoci, in particolare in utero, quelle più pericolose e alla luce di quanto emerso da alcuni studi che hanno dimostrato l'effetto protettivo della alimentazione biologica, riteniamo che la popolazione debba essere adeguatamente informata per scelte più consapevoli. E' auspicabile inoltre che il biologico non rimanga un privilegio per pochi, ma un diritto per tutti, specie nelle fasi della vita più delicate quali gravidanza, allattamento ed infanzia.

Una recente metanalisi dell'Università di Berkeley (67) che ha esaminato 115 ricerche scientifiche per confrontare agricoltura biologica e convenzionale concludendo che - almeno per alcune colture - non vi sono prove sufficienti per affermare che l'agricoltura convenzionale sia più efficiente e dia rese maggiori rispetto a quella biologica, ha soprattutto affermato che: "aumentare la percentuale di agricoltura che utilizza metodi biologici e sostenibili non è una scelta, è una necessità. Non possiamo semplicemente continuare a produrre cibo senza prenderci cura del nostro suolo, dell'acqua e della biodiversità".

I costi umani, sociali ed economici correlati all'esposizione a pesticidi non sono più tollerabili ed affinché non debba ulteriormente crescere l'elenco delle "Lezioni imparate in ritardo da pericoli conosciuti in anticipo"(68) crediamo che si debbano promuovere senza esitazioni attività produttive ed agricole che non prevedano l'uso della chimica di sintesi, quali i metodi di tipo biologico/biodinamico, i soli in grado di rispettare e preservare non solo l'ambiente in cui viviamo, ma soprattutto la salute umana ed in special modo quella delle generazioni a venire.

Bibliografia

1. Priüs-Ustün A1, Vickers C, Haefliger P, Bertollini R 2011 Environ Health. Jan 21;10:9 *Known and unknowns on burden of disease due to chemicals: a systematic review.*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3037292/pdf/1476-069X-10-9.pdf>
2. Mostafalou S Abdollahi M. 2013 Toxicol Appl Pharmacol. Apr 15;268(2):157-77. *Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives*
3. James R. Roberts, Catherine J. Karr 2012 Pediatrics. 130:e1765; *Pesticide Exposure in Children*
4. Eskenazi B, Kogut K, Huen K, Harley KG, Bouchard M 2014 Environ Res. 4 Oct;134:149-57. *Organophosphate pesticide exposure, PON1, and neurodevelopment in school-age children from the CHAMACOS study.*
5. <http://www.isprambiente.gov.it/it/pubblicazioni/rapporti/rapporto-nazionale-pesticidi-nelle-acque-dati-2011-2012-edizione-2014>
6. "Monitoraggio delle acque superficiali destinate alla produzione di acqua potabile, risultati triennio 2012-2014" ARPAT giugno 2015
7. <http://www.efsa.europa.eu/it/press/news/150312>
8. Guyton KZ, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F 2015 Lancet Oncol. May;16(5):49 *Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate*
9. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4302>
10. Mesnage R, Defarge N, Spiroux de Vendômois J, Séralini GE, 2014 Biomed Res Int. 179691. *Major pesticides are more toxic to human cells than their declared active principles*
11. Mesnage R, Defarge N, Spiroux de Vendômois J, Séralini GE 2015 Food Chem Toxicol. Oct;84:133-53. *Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits.*
12. Hernández AF, Parrón T, Tsatsakis AM, Toxicology. 2012 Jun 21. *Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level: Their relevance to human health*
13. Martini CN, Gabrielli M, Vila Mdel C 2012 Toxicol In Vitro. Sep;26(6):1007-13. *A commercial formulation of glyphosate inhibits proliferation and differentiation to adipocytes and induces apoptosis in 3T3-L1 fibroblasts.*
14. Crépet A, Héraud F et al. 2013 Toxicology. Nov 16;313(2-3):83-93 *The PERICLES research program: An integrated approach to characterize the combined effects of mixtures of pesticide residues to which the French population is exposed.*
15. Kurenbach B, Marjoshi D, Amabile-Cuevas CF 2015 mBio. Mar-Apr; 6(2): e00009-15. *Sublethal exposure to commercial formulations of the herbicides dicamba, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, and glyphosate cause changes in antibiotic susceptibility in Escherichia coli and Salmonella enterica serovar Typhimurium*
16. Gasnier C, Dumont C, Benachour N 2009 Toxicology. Aug 21;262(3):184-91. *Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines.*
17. Samsel A, Seneff S 2013 Interdiscip Toxicol. Dec;6(4):159-84 *Glyphosate, pathways to modern diseases II: Celiac sprue and gluten intolerance.*
18. Gress S, Lemoine S, Séralini GE, Puddu PE 2015 Cardiovasc Toxicol. Apr;15(2):117-26 *Glyphosate-based herbicides potently affect cardiovascular system in mammals: review of the literature.*

19. Philip J. Landrigan, M.D., and Charles Benbrook, Ph.D 2015 N Engl J Med; 373:693-695 GMOs, Herbicides, and Public Health
20. Krüger M, Schledorn P, Schrödl W, Hoppe HW, Lutz W, et al 2014 J Environ Anal Toxicol 4: 210 Detection of Glyphosate Residues in Animals and Humans..
21. Mnif W, Hassine AI, et al. 2011 Int. J. Environ. Res. Public Health, 8, 2265-2303; Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review
22. Jett DA 2011 Neurol Clin. Aug;29(3):667-77 Neurotoxic pesticides and neurologic effects.
23. Weichenthal S, Moase C, et al. 2010 Environ. Health Perspect. 118 2050 (8), 1117–1125. A review of pesticide exposure and cancer incidence in the Agricultural Health Study cohort
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Agopian J, Navarro JM, et al. 2009 The Journal of Experimental Medicine, (9) Vol. 206, No. 7, 1473-1483 Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis
29. Turner MC1, Wigle DT, Krenski D 2010 Environ Health Perspect, Jan;118(1):33-41 Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis.
30. Van Maele-Fabry G, Lantin AC, et al. 2011 Environ Int. Jan;37(1):280-91 Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis
31. Chen M, Chang CH, Tao L, et al 2015 Sep 14 Pediatrics. Residential Exposure to Pesticide During Childhood and Childhood Cancers: A Meta-Analysis.
32. Bailey HD, Infante-Rivard C, Metayer C 2015 Int J Cancer. Dec 1;137(11):2644-63. Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium.
33. Ming Ye, Beach J, et al. 2013 Int. J. Environ. Res. Public Health 10, 6442-6471 Occupational Pesticide Exposures and Respiratory Health
34. Hoppin, J.A.; Umbach, D.M.; London, S.J et al. 2006, Ann. N. Y. Acad. Sci. 1076, 343–35 Pesticides and adult respiratory outcomes in the agricultural health study.
35. Chakraborty S.; Mukherjee S.; Roychoudhury S. et al 2009 J. Occup. Health 51 488–497 Chronic exposures to cholinesterase-inhibiting pesticides adversely affect respiratory health of agricultural workers in India.
36. Hoppin J.A.; Valcin M.; Henneberger P.K. 2007 Amer. J. Ind. Med., 50, 969–979. Pesticide use and chronic bronchitis among farmers in the agricultural health study.
37. Modgil S. et al. 2014 Translational Neurodegeneration 3:9 Role of early life exposure and environment on neurodegeneration: implications on brain disorders <http://www.translationalneurodegeneration.com/content/3/1/>
38. Van der Mark, M., Brouwer, et al. 2012 Environ. Health Perspect. 120 (3),347 Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results.
39. Jones, N. 2010 Nat. Rev. Neurol. 6 (7), 353. Alzheimer disease: risk of dementia and Alzheimer disease increases with occupational pesticide exposure
40. Kamel F, Umbach DM, et al. 2012 Neurotoxicology 33 (3), 457–462 Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis.
41. Grandjean P, Landrigan PJ. 2006 Lancet. Dec 16;368(9553):2167-78 Developmental neurotoxicity of industrial chemicals.
42. Grandjean P, Landrigan PJ 2014 Lancet Neurol. Mar;13(3):330-8. Neurobehavioural effects of developmental toxicity
43. M. F. Bouchard, Bellinger DC, et al. 2010 Pediatrics vol 125 1270-77 Attention-deficit/hyperactivity disorders and urinary metabolites of organophosphate pesticide
44. Munoz-Quezada MT, Lucero BA, et al 2013 Neurotoxicology. (39) 158-168 Neurodevelopmental effects in children associated with exposure to organophosphate pesticides: a systematic review
45. Raub VA, Perera FP, 2012 Proc Natl Acad Sci U S A. May 15;109(20):7871-6. Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide.
46. Gonzalez Alzaga B, Lacasana M, et al. 2014 Toxicol Lett. Oct 15;230(2):104-21 A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate exposure
47. Montgomery MP, Kamel F, et al, 2008 Am J Epidemiol. May 15;167(10) Incident diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: Agricultural Health Study, 1993-2003.
48. Starling AP, Umbach DM, et al. 2014 Occup Environ Med. Sep;71(9): 629-35 Pesticide use and incident diabetes among wives of farmers in the Agricultural Health Study.

49. Aminov Z, Haase RF, et al, 2013 Environ Health. Dec 11;12:108. Analysis of the effects of exposure to polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides on serum lipid levels in residents of Anniston, Alabama
50. La Merrill M, Cirillo PM, et al. 2013 Environ Health Perspect. May;121(5):594-9 Prenatal exposure to the pesticide DDT and hypertension diagnosed in women before age 50: a longitudinal birth cohort study.
51. Saldana T M., Basso O, et al, 2009 Environ Health Perspect 117:1393-96 Pesticide Exposure and Hypertensive Disorders During Pregnancy
52. Torjusen H1, Brantsæter AL, et al, 2014 BMJ Open. 2014 Sep 10;4(9). Reduced risk of pre-eclampsia with organic vegetable consumption: results from the prospective Norwegian Mother and Child Cohort Study.
53. Mehrpour O, Karrari P, et al. 2014 Toxicol Lett. Oct 15;230(2):146-56. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: A review.
54. Rocheleau CM, Romitti PA, 2009 J Pediatr Urol. Feb;5(1):17-24. Pesticides and hypospadias: a meta-analysis.
55. Christensen JS, Asklund C, et al 2013 J Urol. Mar;189(3):1077-82 Association between organic dietary choice during pregnancy and hypospadias in offspring: a study of mothers of 306 boys operated on for hypospadias.
56. Whitney S. G, Dale P. S, et al. 2010 Am J Epidemiol;171:455-46 Pesticide Use and Thyroid Disease Among Women in the Agricultural Health Study
57. Goldner WS, Sandler DP, et al 2013. J Occup Environ Med. 55(10):1171-8. Hypothyroidism and pesticide use among male private pesticide applicators in the agricultural health study
58. Fantke P1, Friedrich R, Jolliet O. 2012 Environ Int. Nov 15;49:9-17. Health impact and damage cost assessment of pesticides in Europe
59. Soares WL1, Porto MF. 2012 Rev Saude Publica. Apr;46(2):209-17. Epub 2012 Feb 3 Pesticide use and economic impacts on health.
60. Pimentel D, Greiner A in Pimentel D, editor 1992. p.51-78 Environmental and socioeconomic costs of pesticide use. Techniques for reducing pesticide use: economic and environmental benefits.
61. Pimentel D 2005 Environ Dev Sustainability. 7:229-52 Environmental and economic costs of the application of pesticides primarily in the United States?
62. Pingali PL, Marquez CB, Palis FG 1994 Amer J Agr Econ;76(3):587-92. Pesticides and Philippine rice farmer health: a medical and economic analysis.
63. Jungbluth F. 1996 Hannover: Pesticide Policy Project, GTZ/University of Hannover, Publication Series No. 5; 75 p. Crop Protection Policy in Thailand: Economic and Political Factors Influential Pesticide Use.
64. Soares WL, Moro S, Almeida RMVR. Rural workers' health and productivity: an economic assessment of pesticide use in Minas Gerais, Brazil. Appl Health Econ Health Policy. 2002;1(3):157-64
65. Trasande L1, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P 2015 Clin Endocrinol Metab. Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union Apr;100(4):1245-55. doi: 10.1210/jc.2014-4324. Epub 2015 Mar 5.
66. Pichery C, Bellanger M, Zmirou-Navier D, Glorennec 2011 P Environ Health. Childhood lead exposure in France: benefit estimation and partial cost-benefit analysis of lead hazard control., 10:44.
67. <http://rspb.royalsocietypublishing.org/>
68. <http://www.eea.europa.eu/publications/late-lessons-2>