



CONSIDERAZIONI SUL REPORT EFSA “CUMULATIVE DIETARY RISK CHARACTERISATION OF PESTICIDES THAT HAVE CHRONIC EFFECTS ON THE THYROID”

Patrizia Gentilini, Renata Alleva, Elettra Pignotti* PhD, Marco Tomasetti

*PhD in [Metodologia statistica per la ricerca scientifica](#)

Introduzione

Il report EFSA, riguardante i risultati di due studi pilota retrospettivi su rischi per la salute umana da esposizione cumulativa a multiresiduo di pesticidi per via alimentare, è giunto alla rassicurante conclusione che non vi sarebbe alcuna conseguenza negativa per effetti cronici sulla tiroide ed effetti acuti sul Sistema Nervoso Centrale (gli unici indagati) dall'esposizione suddetta (1,2).

L'indagine affronta un problema di cruciale importanza per la salute pubblica, dato che nel 40.6% degli alimenti sono presenti uno o più residui di pesticidi come riportato da EFSA in un report del 2018 (3), in cui però non si faceva distinzione fra multiresiduo e singolo residuo. Ricordiamo che dagli ultimi controlli eseguiti in Italia il multiresiduo è in aumento e che ben il 40% dei campioni di frutta e il 15% delle verdure presenta più di un pesticida, con un massimo di 9 diversi pesticidi nelle fragole e 6 nell'uva da tavola (4)

Ad una attenta lettura, il Report, non pubblicato su alcuna rivista scientifica sottoposta a revisione, ma diffuso solo attraverso i canali ufficiali dell'Agenzia, appare del tutto inaccettabile nella impostazione e nelle conclusioni cui giunge per le numerose criticità e lacune in esso presenti.

Caratteristiche dell'indagine EFSA

Le indagini sono state condotte da EFSA in collaborazione con l'Istituto Olandese della Nutrizione ed hanno riguardato la valutazione retrospettiva di alcuni rischi per tiroide ed Sistema Nervoso Centrale (SNC) derivanti da esposizione attraverso la dieta a multiresiduo di pesticidi. Per la tiroide sono stati considerati gli effetti cronici per alcune patologie e per il SNC alcuni effetti acuti. Il campione comprendeva 10 popolazioni di studio arruolate in diverse nazioni europee (Belgio, Repubblica Ceca, Germania, Italia, Bulgaria, Francia, Olanda, Danimarca e Regno Unito) e distinte per fascia di età: 4 di adulti di età compresa tra 15-74 anni e tre di bambini di età 3-9 anni, tre di età 1-3 anni. Per quanto riguarda i pesticidi considerati, sono stati utilizzati i dati raccolti dagli Stati membri dell'UE nell'ambito del monitoraggio ufficiale sui residui di pesticidi negli alimenti nel periodo 2014- 2016 e per quanto attiene le abitudini alimentari sono stati assunti i dati di dieci gruppi di consumatori provenienti da diverse aree geografiche e di tutte le fasce di età. Sembra inoltre che non sia stata condotta alcuna specifica indagine di biomonitoraggio, ma che siano state utilizzate solo le informazioni provenienti da banche dati.

I dati sono stati analizzati con modello statistico-matematico molto sofisticato, l'analisi statistica è indubbiamente articolata e molto tecnica, cosa che rende il report estremamente complesso, tortuoso e di difficile comprensione, anche per gli specialisti del settore.

Tuttavia, se il report doveva garantire risposte dal punto di vista medico-clinico, l'obiettivo non è stato raggiunto. E' stato infatti compiuto un grande sforzo matematico-statistico per bilanciare i difetti metodologici, a causa dei quali non si possono ritenere affidabili i risultati ottenuti. L'indagine svolta da EFSA quindi risulta essere un grosso esercizio di statistica fine a se stesso, ma poco utile a dare risposte certe circa gli effetti dell'esposizione a multiresiduo di pesticidi per via alimentare sulla salute umana. Per raggiungere tale obiettivo molto meglio sarebbe stato disegnare uno studio ben più appropriato come di seguito specificato.

Osservazioni critiche

Le criticità del Report sono numerose e per una loro migliore comprensione vengono distinte in due gruppi:

- Limiti di ordine generale
- Limiti metodologici e statistici

Limiti di ordine generale

- **Inadeguatezza del modello**

Il limite principale da sottolineare è l'**inadeguatezza del modello di studio**. Infatti per la valutazione dell'effetto cronico da pesticidi, uno studio retrospettivo non è certamente la scelta migliore ed il modello più appropriato sarebbe stato uno studio esposti/non esposti (considerando sia l'esposizione ambientale che alimentare), in cui l'esposizione per via alimentare non fosse solo stimata in via teorica con complessi calcoli, ma direttamente misurata tramite indagini di biomonitoraggio, ad esempio sulle urine, come da tempo la letteratura segnala. Alternativa parimenti valida sarebbe uno studio prospettico, in cui gruppi di persone vengono identificate prima che mostrino qualsiasi segno della malattia e vengono seguiti nel corso del tempo (5,6,7).

Il modello è estremamente farraginoso e a fronte delle tante analisi di sensibilità mirate a ridurre i bias non si tiene conto della propagazione dell'incertezza lungo i tanti passaggi analitici. L'inadeguatezza del modello emerge in modo evidente dal fatto che **gli autori sono costretti a dedicare gran parte dello studio all'analisi delle incertezze (circa 50 pagine su 70)** per arrivare alle loro conclusioni. La valutazione delle incertezze riguarda soprattutto la stima dell'esposizione e la caratterizzazione della pericolosità delle sostanze; tuttavia il modello parte **dal non dimostrato presupposto che i pesticidi agiscano solo in maniera additiva, trascurando i possibili effetti sinergici o antagonisti** e il diverso meccanismo di azione. Altri fattori di incertezza riguardano la media e la stima del consumo giornaliero, la processazione degli alimenti e la mancanza di molti dati (missing data). Inoltre non è chiaro come sia stato valutato il momento di insorgenza della patologia.

Un ulteriore limite non di scarsa importanza è rappresentato dal fatto che è stato tenuto conto solo dell'esposizione per via alimentare, che non è certo l'unica via di esposizione a tossici ambientali e pesticidi in particolare. Nella comunità scientifica è ormai condiviso ed accettato il concetto di "**esposoma**" per intendere il complesso delle esposizioni chimiche e fisiche cui l'individuo è esposto ancor prima di nascere, sia per esposizione dei gameti che nel corso della vita intrauterina. In particolare l'esposizione a pesticidi non avviene solo per via alimentare, ma anche per esposizione residenziale e lavorativa; elementi di cui si dovrebbe tenere conto come, ad esempio, è stato fatto in questo caso in cui si sono confrontati i residui urinari di pesticidi in bambini figli di agricoltori verso figli di non agricoltori in relazione all'esposizione ambientale diversa in tre step-point (periodo di irrorazione, raccolta e semina) e ai residui di pesticidi nel cibo (frutta e verdura in questo caso).(8) Della complessità di questi aspetti non si trova traccia nel report EFSA.

- **Tiroide**

Sono state valutate **solo alcune patologie: ipotiroidismo, ipertrofia a cellule C, iperplasia**, neoplasie, mentre non sono state considerate le tiroiditi e non è chiaro se sia stato valutato il cancro della tiroide. E' stato infatti utilizzato nel testo inglese il termine "neoplasia" senza ulteriori specificazioni. Il termine neoplasia si riferisce genericamente sia a tumori benigni che maligni, ma questi ultimi dovrebbero essere indicati col termine "malignant neoplasia" o "cancer". Non è quindi chiaro se gli autori con il termine "neoplasia" abbiano inteso sia patologie maligne che benigne, commettendo un grave errore di classificazione, considerando insieme ed indistintamente patologie eziologicamente diverse tra loro ed introducendo seri problemi legati alla diluizione dell'effetto. Qualora gli autori avessero preso in esame solo le patologie benigne, ciò sarebbe una grave omissione clinica. I tumori alla tiroide rientrano fra le patologie correlate ai pesticidi (9) e sono in aumento in Italia, come del resto anche le altre patologie tiroidee, rappresentando nelle donne fino ai 49 anni i tumori più frequenti dopo quelli alla mammella. Il non considerare fra gli effetti cronici l'insorgenza di cancro sarebbe quindi particolarmente grave.

Non essendo disponibili (per stessa ammissione degli autori) modelli adeguati, **non è stata valutata l'azione sul neurosviluppo mediata dalla tiroide**, azione di assoluta importanza per il corretto e fisiologico sviluppo del cervello già a partire dalle prime settimane della vita intrauterina e quindi ciò rappresenta un'altra gravissima lacuna dello studio.

Si è infine considerata quale causa dell'insorgenza di **effetti cronici, una esposizione di soli 3 anni** del tutto inadeguata e quindi incettabile per valutare una esposizione definita a lungo termine.

- **Sistema Nervoso Centrale**

La valutazione si è limitata a 2 soli effetti acuti: **inibizione dell'acetilcolinesterasi a livello del cervello e/o globuli rossi e alterazioni funzionali del sistema motorio**, effetti tipici di una esposizione acuta ma a dosi alte, quale quella derivante da intossicazioni. Gli effetti acuti scelti per lo studio non sono né i più probabili né quelli oggetto delle maggiori preoccupazioni nella comunità scientifica; sono infatti le esposizioni a dosi minimali di pesticidi, già a partire dalla vita intrauterina, quelle in grado di interferire gravemente col neurosviluppo ed alterare il cervello. Già nel 2007 era stato riportato che un organofosforico come il clorpirifos, a dosi tali da non inibire l'acetilcolinesterasi, era in grado di alterare oltre il 60% di 252 geni coinvolti nel neurosviluppo (10). Alla luce di queste conoscenze, riteniamo fondamentale chiederci quale assicurazione possa mai provenire dal sapere che l'esposizione acuta a pesticidi attivi sulla trasmissione nervosa non comporta l'inattivazione dell'enzima deputato alla degradazione dell'acetilcolina!

Nell'infanzia si registra un preoccupante aumento di deficit cognitivi, disturbi relazionali, perdita di Quoziente Intellettivo, disturbi dell'attenzione e già nel 2006 su Lancet si denunciava il danno al cervello dei bambini provocato dall'esposizione a sostanze chimiche (11). Nell'articolo si riportava l'elenco di 202 sostanze note per essere tossiche per il cervello umano, tra cui 90 pesticidi e si stimava che addirittura 1 bambino su 6 al mondo presentasse disturbi dello sviluppo cerebrale con diversi livelli di gravità, tanto da parlare di una "pandemia silenziosa". Tali rischi sono stati confermati anche recentemente (12), ed in particolare per sostanze come il clorpirifos, nessun livello di esposizione può essere considerato cautelativo per la salute (13).

Appare quindi del tutto improprio, per quanto attiene gli effetti sul SNC derivanti da esposizione multiresiduo con la dieta, aver limitato l'indagine ai soli effetti acuti. Ciò appare ancor più incongruo dal momento che documenti del Parlamento Europeo riportano ad esempio che **l'adozione di una dieta biologica in gravidanza protegge il neurosviluppo** (14).

Limiti metodologici e statistici

I principali limiti sono di seguito elencati.

- Per quanto riguarda l'esposizione è stato considerato il margine di esposizione combinato (MOET) (o il suo indice di rischio cumulativo reciproco (CRI)), ma esistono altri indici da

considerare quali: l'indice di rischio (HI), il fattore di equivalenza di tossicità (TEF) e l'indice del punto di partenza (PODI) che sono i reciproci dell'HI.

- Il modello statistico parte dal non dimostrato presupposto che gli effetti dei singoli componenti nella miscela siano di natura indipendente (cioè siano additivi anziché sinergici o antagonisti) e che le funzioni dose-risposta per tutti i composti abbiano una pendenza simile.
- non si tiene conto che gli effetti tossici di miscele di basse dosi di pesticidi sulla salute umana sono poco conosciuti e difficilmente prevedibili, e del fatto che si può ad esempio registrare un potenziamento della tossicità fra piretroidi, carbaril, triazine ed organofosforici, una sinergia fra piretroidi e carbamati, una azione antagonista fra triazine e procloraz (15).
- le sostanze chimiche nel gruppo dovrebbero avere un fattore di incertezza comune (UF); il fatto che diversi prodotti chimici nel gruppo abbiano spesso UF diversi, solleva problemi per tutte le procedure di sommatoria
- l'approccio MOET richiede l'applicazione di un UFG a singolo gruppo al termine del processo di valutazione del rischio, sebbene si adatti anche all'applicazione di aggiustamenti basati sui dati all'inizio dell'analisi. È importante sottolineare che l'approccio MOET consente di separare gli UF basati su criteri e dati e quindi rendere il processo più trasparente.
- Le gravi difficoltà associate alla definizione di "meccanismo comune di tossicità" e "esposizione simultanea" combinate con l'attuale scarsità di dati e metodologia necessari per condurre la valutazione cumulativa del rischio, suggeriscono che la procedura non è ancora pronta per l'uso nella regolamentazione dei pesticidi.

Si fa presente che per poter stimare in maniera affidabile il rischio cumulativo di un gruppo di sostanze per le quali si è dimostrato un meccanismo di azione comune (ad esempio i pesticidi) occorre soddisfare 4 step procedurali (vedi schema pubblicazione in fondo) (16)

- scegliere come aggregare i tipi di esposizione (quindi occorre tenere in considerazione più vie di esposizione) cosa che l'articolo non fa
- scegliere come stimare la probabilità di un'esposizione a 2 o più sostanze contemporaneamente (cosa che l'articolo non fa perché di fatto applica il modello di sovrapposizione degli effetti senza studiare possibili effetti di secondo livello (sinergici) tra alcuni dei pesticidi; del resto lo stesso articolo mostra che alcuni dei pesticidi sembrano avere un ruolo più importante di altri e quindi studiare la sola quantità di pesticidi senza valutare come tale quantità è "combinata" è decisamente un punto debole)
- scegliere come definire un comune meccanismo di potenziale tossicità (in effetti i percentili di esposizione sono accettabili)
- come combinare i rischi (qui il modello dell'articolo è criticabile perché di fatto si basa sulla sovrapposizione dei rischi dei singoli tipi di pesticidi e demanda tutta la potenziale imprecisione del modello nello studio dell'incertezza che è un'esercitazione statistica che attribuisce quote di incertezza a tutti gli aspetti tralasciati o sconosciuti che possono spaziare dall'accuratezza dei dati riportati dai soggetti arruolati alla diversa presenza dei pesticidi negli alimenti a causa del processo di lavorazione, dai dati mancanti all'aver scelto un modello dose-additivo)

Se lo scopo dello studio era davvero quello di valutare l'impatto dei pesticidi alle dosi ammesse sarebbe stato più affidabile uno studio disegnato appositamente, tale da valutare l'esposizione complessiva a pesticidi (non la sola assunzione alimentare) almeno prospettico e possibilmente randomizzato o comunque tale da porre a confronto diversi livelli di esposizione. In questo caso il modello statistico potrebbe essere basato su metodi non lineari gerarchici con l'errore e la varianza modellata da combinazioni dei pesticidi, diversamente da quanto fatto nell'indagine dell'EFSA.

Conclusioni

Il Report EFSA risulta essere, in definitiva, un grande "**castello di carta**" in cui si è ricercato ciò che già a priori si poteva prevedere di non trovare ed omettendo invece di indagare su effetti che già la comunità scientifica segnalava.

Esso pertanto appare, più che uno studio finalizzato a tutelare la salute pubblica, un **tentativo di assoluzione del modello agricolo industriale**, fondato sull'uso della chimica e ormai universalmente riconosciuto come fallito.

La presenza di **multiresiduo** negli alimenti rappresenta un problema di **grande rilievo per la salute pubblica** ed è fonte di preoccupazione nella comunità scientifica e nella società civile, specie per gli effetti sulle frange più sensibili della popolazione, anche perché si assiste ad un aumento della percentuale di campioni con multiresiduo e del numero dei pesticidi presenti.

La letteratura dispone ormai di conoscenze sufficienti sui **vantaggi per la salute derivanti da una alimentazione biologica**, il cui incremento comporta **riduzione** nella incidenza di **infertilità, malformazioni, allergie, otite media, ipertensione in gravidanza, sindrome metabolica, elevato indice di massa corporea, linfomi non Hodgkin** (17).

La salute dell'uomo non si può disgiungere da quella del Pianeta e sempre più, anche nel mondo accademico, si afferma un modello che rigetta l'uso della chimica e si fonda su un paradigma completamente diverso, quale **l'Agroecologia**.

E' inaccettabile che una agenzia sovranazionale, pagata con fondi pubblici ed il cui mandato è finalizzato alla "sicurezza alimentare", produca report di tale complessità da risultare pressoché incomprensibili al cittadino che volesse orientare le proprie scelte alimentari e cui però si forniscono **rassicurazioni del tutto improprie, parziali e fuorvianti**. Ancora una volta l'EFSA si comporta in modo da non dissipare il sospetto che venga rivolta maggiore attenzione ai profitti delle multinazionali della chimica piuttosto che alla protezione della salute pubblica.

Con questi due report **EFSA ha perso una buona occasione per riconquistare la fiducia e la credibilità da parte dei cittadini europei**, valori già pesantemente offuscati dalla vicenda glifosate e dai pesanti conflitti di interesse che l'avevano caratterizzata.

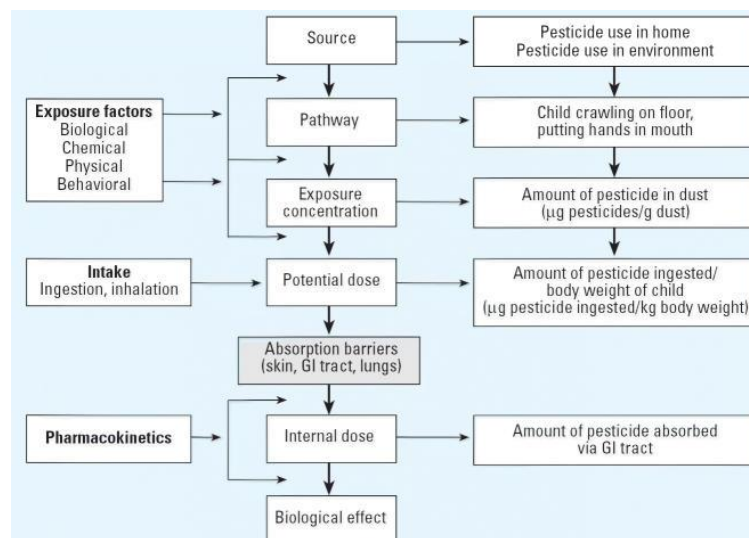
Bibliografia

1. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6088>
2. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6087>
3. The 2018 European Union report on pesticide residues in Food EFSA Journal 2020;18(4):6057 doi: 10.2903/j.efsa.2020.6057
4. <https://www.legambiente.it/legambiente-presenta-il-dossier-stop-pesticidi/>
5. Hoppin JA et. Environmental Exposure Assessment of Pesticides in Farmworker Homes. Environ Health Perspect 114:929–935 (2006). doi:10.1289/ehp.8530 available via <http://dx.doi.org/>
6. Wang et al. Association between Perfluoroalkyl substances and thyroid stimulating hormone among pregnant women: a cross-sectional study Environmental Health 2013, 12:76
7. Impact of Pesticides on Environmental and Human Health In book: Toxicology Studies - Cells, Drugs and Environment Chapter: Impact of Pesticides on Environmental and Human Health Publisher: Editors: Ana Cristina Andreazza, Gustavo Scola, 2015
8. Holmea F, Thompson B, Holteb S et al. The role of diet in children's exposure to organophosphate pesticides Environmental Research Volume 147, May 2016, 133-140
9. Han MA, Kim JH, Song HS Persistent organic pollutants, pesticides, and the risk of thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer Prev. 2019 Jul;28(4):344-349. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000481.
10. Slotkin TA, Seidler FJ. Comparative developmental neurotoxicity of organophosphates in vivo: transcriptional responses of pathways for brain cell development, cell signaling, cytotoxicity and neurotransmitter systems. Brain Res Bull. 2007 May 30;72(4-6):232-74. Epub 2007 Jan 25.

11. Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. 2006 Lancet. Dec 16;368(9553):2167-78
12. Grandjean P, Landrigan PJ Neurobehavioural effects of developmental toxicity 2014 Lancet Neurol. Mar;13(3):330-8.
13. <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002671>
14. [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2016/581922/EPRS_STU\(2016\)581922_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2016/581922/EPRS_STU(2016)581922_EN.pdf)
15. Hernández AF, Parrón T, Tsatsakis AM, Requena M, Alarcón R, López-Guarnido O. Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level: their relevance to human health. Toxicology. 2013 May 10;307:136-45. doi: 10.1016/j.tox.2012.06.009. Epub 2012 Jun 21
16. Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 31, Issue 1, February 2000, Pages 30-43 Assessing the Risks of Exposures to Multiple Chemicals with a Common Mechanism of Toxicity: How to Cumulate?
Chris.Wilkinson^{a1}Greg.Christoph^bElizabethJulien^cJ.MichaelKelley^cJoelKronenberg^dJohnMcCarthy^eRichard Reiss^a
17. Vigar V, Myers S, Oliver C, Arellano J, Robinson S, Leifert C. A Systematic Review of Organic Versus Conventional Food Consumption: Is There a Measurable Benefit on Human Health? Nutrients. 2019 Dec 18;12(1):7. doi: 10.3390/nu12010007. PMID: 31861431; PMCID: PMC7019963.

Requena M. et al. Environmental exposure to pesticides and risk of thyroid diseases
Toxicology Letters Volume 315, 15 October 2019, Pages 55-63

Risk Assessment for Environmental Health Mark G. Robson, William A. Toscano John Wiley & Sons, 22 mar



2007 -

This simple definition masks the fact that a quantitative exposure analysis requires collection and analysis of multiple parameters such as concentration and duration of exposure as well as exposure factors that affect contact rates and, therefore, determine the magnitude of exposure. A description of exposure for a particular route (i.e., inhalation, ingestion, or dermal absorption) must include at least the following two related attributes: concentration of the pesticide in the carrier medium and the duration of contact. Therefore, exposure to pesticides in the environment requires not only the presence of the pesticide, but also that an individual come in contact with the pesticide at a specific time in a specific place. If there is no possibility of contact, there is no exposure.