

**MEMORIA SINTETICA DI OSSERVAZIONI E NOTE CIRCA LO  
“STUDIO DI SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA SUGLI EFFETTI DELLA SALUTE  
CONNESSI ALL’ESPOSIZIONE A FITOFARMACI IN VAL DI NON – anni 2000-2009”**

**Dott.ssa Patrizia Gentilini  
Medico Chirurgo  
Specialista in Oncologia ed Ematologia- Forlì**

Si intende con la presente relazione esprimere alcune note ed osservazioni critiche allo “Studio di sorveglianza epidemiologica sugli effetti della salute connessi all’esposizione a fitofarmaci in Val di Non – anni 2000-2009”.

Tale studio, conclusosi nel giugno 2012, è uno studio di tipo ecologico, ovvero uno studio osservazionale basato su dati aggregati (ovvero non individuali); lo studio ha preso in esame serie storiche di dati sanitari al fine di verificare se in aree a diversa intensità di coltivazione intensiva di mele si registrano differenze statisticamente significative di impatti sulla salute in relazione alla maggiore o minore esposizione a fitofarmaci utilizzati, per l’appunto, nella coltivazione intensiva delle mele.

Lo studio ha preso in considerazione alcune delle patologie che, nella letteratura presa in esame dagli autori dell’indagine, sono segnalate come maggiormente correlate all’esposizione a pesticidi: esse sono di seguito riportate.

- 1. tumori, linfomi e leucemie**
- 2. abortività spontanea**
- 3. natimortalità**
- 4. prematurità e nati sottopeso**
- 5. malformazioni congenite (fetali e neonatali)**
- 6. asma, rinite e disturbi respiratori allergici**
- 7. disturbi endocrini (Tiroidite di Hashimoto)**
- 8. morbo di Parkinson e Alzheimer**

Il territorio è stato poi suddiviso, sulla base della percentuale degli ettari destinati alla coltivazione del melo sul totale degli ettari della superficie comunale, in aree a bassa od alta intensità di coltivazione di mele e quindi di esposizione a fitofarmaci.

Le conclusioni dello studio, di seguito riportate integralmente, sono che, pur tenendo conto di alcuni limiti dello studio, non vi sono differenze significative fra le due aree prese in esame e che, di conseguenza, non si registrano impatti significativi per la salute per una maggiore o minore esposizione a fitofarmaci.

Tenendo presenti tutte le criticità elencate nell’introduzione, dai risultati ottenuti da questa analisi non emerge alcuna correlazione tra l’essere residenti nell’area ad alta densità di meli e l’insorgenza di patologie (almeno quelle riportate più frequentemente in letteratura ed indagate nel presente studio). Infatti, osservando i grafici e considerando l’intervallo di confidenza, si nota che i tassi non presentano differenze.

Tali conclusioni appaiono a nostro avviso non condivisibili in quanto non coerenti con ciò che la letteratura internazionale ormai segnala da decenni ed esse appaiono come la logica conseguenza dei limiti metodologici intrinseci nell’impostazione dello studio, che sono tali da non consentire di rilevare impatti significativi sulla salute delle due popolazioni prese in esame.

Tali limiti - che vengono almeno in parte riconosciuti dagli stessi Autori - avrebbero dovuto stimolare ad adeguati approfondimenti e non a trarre premature e rassicuranti conclusioni, come invece è stato fatto.

Si cercherà di seguito di esplicitare in modo sintetico le motivazioni di quanto da noi affermato:

- lo studio dà atto, nella sua parte iniziale, che una imponente letteratura scientifica documenta rischi statisticamente significativi per la salute in relazione all'esposizione a pesticidi. Questi rischi sono talmente acclarati che ormai se ne può quantificare anche il costo economico. Un recentissimo studio (*Environ Int. 2012 Nov 15;49:9-17. Health impact and damage cost assessment of pesticides in Europe.*) ha valutato ad esempio che per sole 13 sostanze applicate a 3 tipi di coltivazione (viti, alberi da frutta, verdure) si stimano annualmente in Europa danni per la salute per 78 milioni di euro. Appare pertanto scarsamente plausibile pensare che solo nella Val di Non non si registrino effetti.
- tra gli studi presi in considerazione manca l'amplessima review degli studi epidemiologici su esposizione a pesticidi e cancro, risalente al 2010: S. Weichenthal et al. A review of pesticide exposure and cancer incidence in the agricultural health study cohort *Environm. Health Perspect.* 2010 vol 118 1117- 1125
- pur citando lo studio di Grandjean P e Landrigan PJ.: Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet.* 2006 Dec 16;368(9553):2167-78, che mette in evidenza la neurotossicità di un gran numero di pesticidi, tra cui anche principi attivi utilizzati in Val di Non, non sono state indagate patologie e disturbi dell'apprendimento quali ADHD e deficit intellettivi, ben segnalati in letteratura anche da recenti lavori.
- per quanto riguarda patologie a lunga latenza come i tumori (ma anche patologie cronicodegenerative) il periodo di osservazione è assolutamente insufficiente. Infatti è stata presa in esame la popolazione residente in Val di Non dal 2000 al 2009 e si è valutata l'incidenza (ovvero i nuovi casi di tumore) negli anni dal 2000 al 2006 e la mortalità dal 2000 al 2009: è ben noto che i tumori hanno una lunga latenza, dell'ordine delle decine di anni, è quindi ben difficile immaginare di poter riscontrare differenze di incidenza/ mortalità in soggetti che hanno risieduto e si sono ammalati/deceduti nel medesimo periodo. Per poter anche solo sperare di riscontrare differenze tra le due popolazioni si sarebbe dovuta ricostruire la storia abitativa e ricercare l'incidenza/mortalità tumorale nella popolazione che aveva risieduto almeno 10 anni prima nel territorio. L'approccio seguito nell'indagine appare pertanto difficilmente giustificabile.
- gli studi ecologici presentano di per sé evidenti limiti metodologici (peraltro ricordati nell'indagine): le popolazioni vengono infatti valutate in modo cumulativo e giocoforza grossolano; quanti ad esempio degli abitanti delle aree considerate meno esposte si spostano giornalmente nei comuni a maggior intensità di coltivazione, o verso aree comunque esposte ad elevati fattori di rischio per le medesime patologie? Viceversa, quanti degli abitanti delle aree maggiormente esposte si spostano per ragioni lavorative in aree meno esposte o non soggette ai medesimi fattori di esposizione? Nessuno di questi fattori di confondimento è stato preso in esame nell'indagine in oggetto.
- non viene fornita una quantificazione dei criteri adottati per la suddivisione tra aree meno esposte ed aree più esposte: ad esempio quale è la percentuale di ettari a melo che viene considerata di alta o bassa densità? Manca la quantificazione della numerosità dei campioni e dai numeri assoluti la popolazione meno esposta risulterebbe essere notevolmente inferiore numericamente a quella residente nelle aree esposte.
- sono state prese in considerazione solo alcune delle patologie correlate all'esposizione a pesticidi, con una verosimile conseguente sottostima delle ricadute complessive per la salute; fra gli effetti più segnalati per esposizione a pesticidi vi sono ad esempio quelli legati alla sfera riproduttiva con infertilità specie maschile, anche questi rischi non sono stati presi in considerazione.
- si riportano in allegato i trattamenti effettuati nel corso degli anni 2007- 2008- 2009: come si può vedere nei territori interessati dalla coltivazione intensiva dei meleti sono stati eseguiti

un numero di trattamenti variabili tra i 30 e i 40 all'anno e fra i numerosi principi attivi ne risultano alcuni altamente tossici (clorpirifos, captano, carbaryl, dithianon, boscalid, fenpyroximate, etofenprox, imidacloprid, fenbutatinoxide).

- si sottolinea, per quanto riguarda il Parkinson, che nel maggio 2012 è stato riconosciuto in Francia come malattia professionale per esposizione a pesticidi: le evidenze scientifiche sono evidentemente molto forti se si è arrivati a questa decisione ed appare difficilmente plausibile che trattamenti così numerosi, effettuati in aree caratterizzate da elevata promiscuità tra abitazioni e colture, non abbiano determinato un aumento del rischio per tale patologia per i soggetti esposti.
- nessun rischio specifico per la salute infantile è stato indagato, eppure, digitando semplicemente le parole "children pesticides" in data 31 ottobre 2012 compaiono ben 5034 voci bibliografiche. Tali rischi sono di vario tipo, ma di particolare rilievo sono quelli di tipo tumorale e quelli correlati a danni dello sviluppo neuropsichico, in particolare sindromi quali il deficit di attenzione ed iperattività che sono risultate aumentate in modo statisticamente significativo per esposizione ad organofostati - ed in particolare a clorpirifos (ampiamente usato in Val di Non).
- sempre per quanto attiene la salute infantile si segnala che è proprio l'esposizione nella primissima infanzia o in utero la più pericolosa per l'insorgenza di danni di tipo cognitivo o neuropsichico. A questo riguardo numerosi studi sono stati condotti valutando l'esposizione con ricerca dei metaboliti nelle urine degli stessi bambini o delle madri in corso di gravidanza o ricercando i pesticidi nel cordone ombelicale e controllando i rispettivi neonati anche nell'età scolare. Questi studi hanno dimostrato come i bambini con livelli più alti di tracce di metaboliti di insetticidi quali i derivati degli organofosfati siano quasi due volte più a rischio di sviluppare ADHD ("Attention Deficit and Hyperactivity Disorder", la sindrome dei bambini distratti e troppo agitati, ndr) rispetto a quelli con livelli di "normale" contaminazione. Così pure si è dimostrato che le donne esposte durante la gravidanza ai pesticidi usati in agricoltura metteranno al mondo figli meno intelligenti della media. Appare evidente la delicatezza di tali riscontri, ma nessun accenno viene fatto a queste problematiche che non vengono minimamente prese in considerazione nella presente indagine.
- per quanto riguarda il rischio tumorale nell'infanzia si ricorda che nella più grande coorte indagata, quelli dei figli degli agricoltori U.S.A., il rischio di tumori nel loro complesso è risultato più elevato dell'atteso in modo statisticamente significativo (50 casi osservati versus 37 attesi ) e che su 12 forme indagate in 11 si registra un rischio superiore all'atteso e che il rischio è statisticamente significativo per i linfomi nel loro complesso e per i linfomi di Hodgkin. Inoltre una recente revisione di 13 studi caso-controllo pubblicati fra il 1987 e 2009 ha dimostrato che combinando insieme i risultati di tutti gli studi si osserva una associazione statisticamente significativa fra leucemia infantile e pesticidi (RR: 1.74, 95% CI: 1.37-2.21) e che il rischio più elevato fu osservato per esposizione durante la gravidanza (RR: 2.19, 95% CI: 1.92-2.50). (*Environ Int.* 2011 Jan;37(1):280-91 *Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis*) Nessuna indagine al riguardo è stata fatta nello studio suddetto.
- il non aver riscontrato pertanto differenze statisticamente significative fra le popolazioni dei due territori avrebbe dovuto quindi far sorgere quanto meno il dubbio che l'indagine non fosse stata condotta in modo adeguato: è razionalmente difficile da comprendere come sia possibile che sostanze ampiamente riconosciute come tossiche e pericolose per la salute possano non comportare rischi nel territorio della Val di Non. È infatti un principio cardine dell'epidemiologia descrittiva che la mancanza dell'evidenza del rischio non significa affatto una reale assenza del rischio, potendo infatti significare che sono i nostri strumenti inadeguati per evidenziare i rischi.

- Gli studi epidemiologici possono purtroppo fornire - bene e spesso - false rassicurazioni per limiti oggettivi o veri e propri errori. In un recente lavoro "Vizi e virtù dell'Epidemiologia e degli epidemiologi" (*Epidem Prev 2009; 33 (4-5) Supp 2: (49-56)*) sono delineati ben 25 tipologie di errori e/o limiti riscontrabili in epidemiologia che possono portare a sottostimare i rischi per la salute umana e che sono illustrati nella sottostante tabella
- ci permettiamo infine di ricordare che l'art. 2 del Servizio Sanitario Nazionale - cui una Istituzione pubblica quale l'ASL che ha promosso l'indagine appartiene - pone fra i suoi obiettivi *"la formazione di una moderna coscienza sanitaria sulla base di un'adeguata educazione sanitaria del cittadino e delle comunità ... la prevenzione delle malattie e degli infortuni in ogni ambito di vita e di lavoro;... la promozione e la salvaguardia della salubrità e dell'igiene dell'ambiente naturale di vita e di lavoro"*. Riteniamo che tali obiettivi, unitamente alla consapevolezza dei limiti sopra descritti, dovrebbero essere sempre ben presenti a chi si accinge a valutare aspetti così delicati per la salute pubblica, evitando di trarre conclusioni discutibili e rassicurazioni non appropriate.

In fede 1 Novembre 2012

Dott.ssa Patrizia Gentilini



### Alcuni limiti ed errori in epidemiologia occupazionale e ambientale che possono condurre a una pericolosa sottostima e sottovalutazione del rischio

1. La mancanza di dati riferibili alle esposizioni e agli effetti sanitari viene ritenuta una prova di non esposizione e/o non effetto.
2. In assenza di monitoraggi ambientali e biologici appropriati si utilizzano indicatori di esposizione riciclati come libri matricola, registri amministrativi ecc.
3. Si mantengono disgiunte le informazioni riferibili alle esposizioni e agli effetti sulla salute.
4. Si studia solo un singolo inquinante tra i molti presenti nell'ambiente di vita e di lavoro.
5. Si ritiene che la concentrazione di un contaminante a valori inferiori agli attuali limiti di legge non produca alcun danno alla salute.
6. Si dimentica che molti inquinanti ambientali nei limiti di legge possono provocare pericolosi effetti sinergici.
7. Si enfatizza la grande numerosità della popolazione in studio senza puntare sulla qualità dell'informazione raccolta. Per esempio, si ritiene che i soggetti siano tutti egualmente esposti e non si considerano le differenze qualitative e quantitative dell'esposizione da cui può derivare un corrispondente effetto qualitativo e quantitativo di patologie nella popolazione.
8. La popolazione esposta include soggetti non-esposti.
9. Non si analizzano nel dettaglio gli effetti sanitari nei gruppi particolarmente fragili (bambini, ammalati, anziani ecc. ).
10. Si analizzano solo dati di mortalità invece che incidenza, ricoveri, sintomi reversibili, biomarcatori di effetto, abortività e malformazioni.
11. Si sceglie una popolazione di riferimento sbagliata perché a priori troppo simile a quella in studio – in quanto esposta ad agenti pur differenti, ma aventi gli stessi organi bersaglio – oppure troppo differente: immigrati vs locali, oppure non ugualmente selezionati sulla base delle migliori condizioni di salute (lavoratori, soldati, volontari ecc.) generando il *comparison bias* e l' *healthy effect* (HWE ecc.).
12. Il periodo di follow-up degli studi di coorte è troppo breve e non permette di individuare molte malattie cronico-degenerative che, come tumori, malattie circolatorie, neurologiche, endocrine, immunologiche, hanno un lungo tempo di latenza.
13. Il luogo di residenza al momento del decesso (o diagnosi) dei soggetti inclusi nello studio è usato automaticamente come *proxy* di pregressa esposizione ambientale, anche se sono presenti conoscenze più precise (es: storico abitativo).
14. Si struttura uno studio *ad hoc* solo per testare una specifica ipotesi eziologica anziché per descrivere il complesso di tutti i possibili effetti sulla salute (anche quelli non previsti a priori).
15. Si studiano solo alcuni tumori rari, escludendo il ben più numeroso insieme di malattie (neoplastiche e non) che si potrebbero ben correlare con il possibile ampio spettro di esposizioni in esame, e si effettuano solo studi trasversali o caso-controllo (sicuramente preziosi in alcune circostanze), ma si tralasciano gli studi di coorte che permettono di individuare e quantificare anche altre nuove patologie.
16. Non si è ugualmente scrupolosi quando si ricercano i casi di malattia nella popolazione esposta e in quella non-esposta, oppure quando si ricerca l'esposizione nel gruppo in studio (casi) e in quello di controllo (negli studi caso-controllo).
17. Si aggregano e disaggregano le principali variabili delle popolazioni in studio (età, popolazioni, periodi, aree ecc.) senza tentare di individuare il possibile sottogruppo a maggior rischio di malattia.
18. Si enfatizza l'assenza di significatività statistica pur in presenza di rischi superiori all'atteso, misurati con *odds ratios* (OR), rapporti standardizzati di mortalità (SMR), rapporti standardizzati di incidenza (SIR) e rischi relativi (RR).
19. Si eccede nell'analisi univariata a scapito della multivariata.
20. Si forniscono solo analisi standardizzate senza produrre analisi stratificate per specifiche variabili e sottogruppi di popolazione (età, periodi, aree, patologie ecc.).
21. Si sceglie una significatività statistica (es:  $p < 0,05$ ) e degli intervalli di confidenza (99% o 95%) poco protettivi per la salute pubblica.
22. Non si esplicitano i numeri assoluti su cui si basano le stime, né si tenta di quantificare l'insieme dei casi in eccesso per tutte le patologie (casi attribuibili);
23. Le conclusioni e l'interpretazione dello studio non sono coerenti con obiettivi, metodi e risultati (es: direzione e dimensione dei rischi effettivamente ottenuti).
24. La rassicurazione non è basata su prove e non si considerano né il principio di precauzione né quello di prevenzione.
25. Si incorre nel *business bias*, data l'interferenza dei conflitti d'interesse.

«Ci sono regole di gioco nel mondo della ricerca che in parte non ho ancora capito, in parte mi rifiuto di capire... Visto nel suo insieme, il mondo della ricerca è costituito da poche decine di persone che contano veramente, da una piccola schiera di lavoratori fidati, da un discreto numero di ignoranti (colpevoli e no) e da una coorte di profittatori senza scrupoli, veri profanatori. Se il filo che nel nostro campo, per esempio, tiene legata la ricerca al mondo della pratica medica e a quello più lontano dei malati di cancro, è spesso così tenue da essere a malapena visibile, per la coorte di profanatori non è mai esistito, o è stato troncato netto all'inizio della loro presa di posizione attiva... Costoro, lavorando all'interno del sistema e parlando in nome di qualcosa cui non si sono mai sognati di credere, seminano zizzania, scavano trabocchetti, distorcono la verità, essendo il loro fine ultimo quello di acquistare potenza, e, a un livello più alto della norma, di fare carriera... Con tutto ciò la bilancia del progresso continua a pendere dal lato positivo. Viene da chiedersi se davvero il progresso sarebbe più veloce qualora gli intriganti e i profanatori venissero eliminati. Forse, come il letame dei campi, essi rappresentano il concime della ricerca...»

Lorenzo Tomatis (1929-2007). 12 Maggio 1963. Il laboratorio (Einaudi 1965; Sellerio 1993).

Articolo basato anche sulla relazione «Potenzialità e limiti dell'epidemiologia» presentata da VG\* in alcuni congressi come alla Giornata in ricordo di Lorenzo Tomatis (Istituto Superiore Sanità, Roma, 4.11.08): «Cancerogenesi ambientale. Il contributo della scienza medica alla risoluzione dei problemi di inquinamento ambientale» (<http://www.ftsnet.it/eventi/45/giornata%20in%20ricordo%20di%20lorenzo%20tomatis.pdf>)

\*VG è membro del CTS dell'Associazione medici per l'ambiente dell'International Society of Doctors for the Environment (ISDE-Italia)