

5. EFFETTI SULLA SALUTE: TOSSICITÀ, TIROIDE E INTERFERENZA ENDOCRINA

QUANDO UNA SOSTANZA INTERFERISCE CON LA BIOLOGIA

Immaginiamo una sostanza chimica progettata per impedire a un fungo di svilupparsi sulla superficie di una foglia.

La sostanza funziona perché interferisce con alcuni processi fondamentali per la vita del microrganismo.

Ma i funghi, le piante e gli animali, pur essendo organismi profondamente differenti, condividono numerosi meccanismi biologici.

Tutti possiedono cellule, utilizzano enzimi e dipendono da complesse reazioni chimiche per mantenersi in vita.

È quindi legittimo chiedersi: una sostanza capace di disturbare il funzionamento delle cellule di un fungo potrebbe esercitare effetti anche sull'organismo umano?

La risposta è sì, in determinate condizioni.

Questo non significa che ogni fungicida provochi necessariamente danni alla salute, né che la presenza di una sua traccia in un alimento rappresenti automaticamente un pericolo.

Significa che l'efficacia biologica di una sostanza deve essere accompagnata da un'attenta valutazione dei suoi possibili effetti sugli organismi che non costituiscono il bersaglio del trattamento.

Nel caso dei ditiocarbammati, questa valutazione ha prodotto risultati particolarmente importanti.

NON TUTTI I DITIOCARBAMMATI SONO UGUALI

Abbiamo già scoperto che i ditiocarbammati non sono una singola sostanza, ma una famiglia di composti chimici.

Alcuni, come mancozeb, maneb e metiram, appartengono al gruppo degli etilenbisditiocarbammati.

Altri, come thiram e ziram, possiedono strutture differenti.

Questa distinzione è fondamentale dal punto di vista tossicologico.

Sostanze appartenenti alla stessa famiglia possono avere differenti capacità di essere assorbite dall'organismo, trasformarsi in metaboliti, raggiungere determinati organi ed esercitare effetti biologici.

Per questo motivo non sarebbe scientificamente corretto attribuire a tutti i ditiocarbammati le stesse proprietà tossicologiche.

Nel nostro approfondimento ci concentreremo soprattutto sul mancozeb e sul metiram, due sostanze ampiamente utilizzate in passato e oggetto di approfondite valutazioni da parte dell'Autorità europea per la sicurezza alimentare, l'EFSA.

Una parte importante dei risultati riguarda la tiroide.

LA TIROIDE: UNA PICCOLA CENTRALE DI REGOLAZIONE

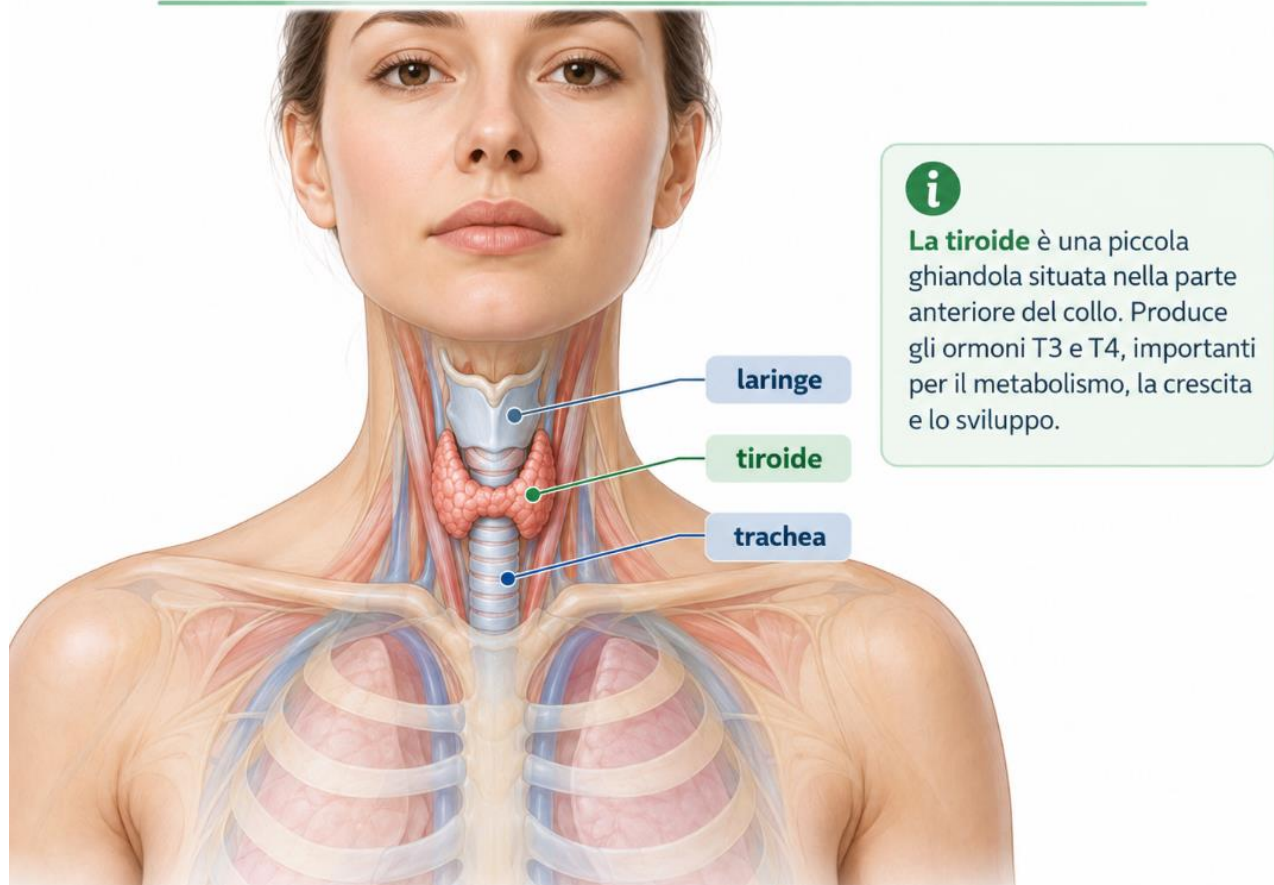
La tiroide è una ghiandola situata nella parte anteriore del collo.

Ha dimensioni relativamente modeste, ma svolge funzioni essenziali.

Produce principalmente due ormoni, chiamati T3 e T4, che contribuiscono a regolare il metabolismo, la temperatura corporea, il consumo energetico e numerosi processi di crescita e sviluppo.

Possiamo immaginare gli ormoni tiroidei come messaggi chimici inviati alle cellule per regolare la velocità con cui svolgono determinate attività.

La tiroide e la sua posizione nel corpo umano



Durante la gravidanza e nelle prime fasi della vita, questi ormoni assumono un'importanza particolare anche per il corretto sviluppo del sistema nervoso.

Per produrli, la tiroide utilizza diversi meccanismi biochimici.

Uno di questi coinvolge un enzima chiamato tireoperossidasi, o TPO, necessario per incorporare lo iodio nelle molecole che daranno origine agli ormoni tiroidei.

Ed è proprio qui che entra in gioco una sostanza che abbiamo già incontrato: l'etilentiourea, o ETU.

L'ETU E IL FUNZIONAMENTO DELLA TIROIDE

L'ETU è uno dei principali prodotti di trasformazione di alcuni etilenbisditiocarbammati.

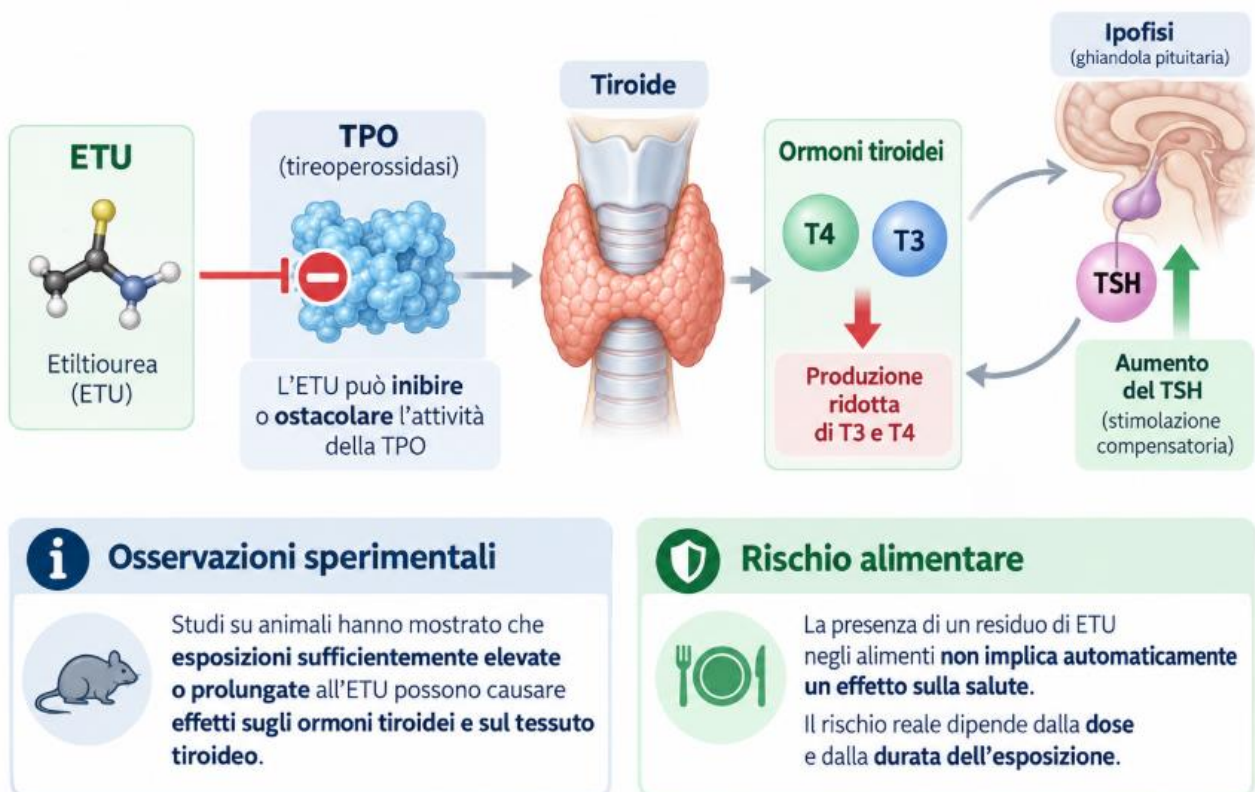
Può formarsi durante la degradazione ambientale, la trasformazione degli alimenti e il metabolismo di queste sostanze nell'organismo.

Gli studi tossicologici hanno mostrato che l'ETU può interferire con la sintesi degli ormoni tiroidei.

Uno dei meccanismi identificati riguarda l'inibizione dell'attività della tireoperossidasi.

Quando questa attività viene ostacolata, la produzione degli ormoni tiroidei può diminuire.

Come l'ETU può interferire con la funzione tiroidea



L'organismo cerca allora di compensare la situazione attraverso un sistema di regolazione che coinvolge l'ipofisi, una piccola ghiandola situata alla base del cervello.

L'ipofisi produce un ormone chiamato TSH, che stimola la tiroide a lavorare maggiormente.

Se la produzione degli ormoni tiroidei rimane insufficiente, la stimolazione può aumentare e, in determinate condizioni sperimentali, provocare modificazioni delle cellule tiroidee.

Negli studi sugli animali, esposizioni sufficientemente elevate o prolungate ad alcune di queste sostanze hanno prodotto alterazioni dei livelli ormonali e della struttura della tiroide.

Questi risultati hanno contribuito in modo importante alle valutazioni tossicologiche europee.

È però essenziale distinguere il meccanismo biologico osservato sperimentalmente dal rischio effettivo derivante dai residui presenti negli alimenti.

Dimostrare che una sostanza può alterare la funzione tiroidea non significa dimostrare che qualsiasi esposizione alimentare provochi quell'effetto.

La quantità assorbita e la durata dell'esposizione rimangono elementi determinanti.

CHE COS'È UN INTERFERENTE ENDOCRINO?

Il nostro organismo possiede un complesso sistema di comunicazione chimica: il sistema endocrino.

Gli ormoni prodotti dalle ghiandole endocrine raggiungono organi e tessuti, regolando numerose funzioni.

Alcune sostanze estranee all'organismo possono interferire con questo sistema.

Vengono chiamate interferenti endocrini quando soddisfano criteri scientifici che collegano un'alterazione dell'attività ormonale a un effetto avverso, attraverso un meccanismo biologicamente plausibile.

È una precisazione importante.

Non basta osservare una variazione ormonale per dimostrare che una sostanza sia un interferente endocrino.

Occorre stabilire se tale variazione sia collegata a un effetto dannoso e se esista una relazione causale coerente con le conoscenze scientifiche.

Nelle valutazioni pubblicate nel 2020 e nel 2023, l'EFSA ha concluso che il mancozeb e il metiram soddisfacevano i criteri europei per l'identificazione degli interferenti endocrini per l'uomo, in relazione alla modalità d'azione tiroidea.

Per il metiram, ad esempio, le valutazioni hanno individuato alterazioni ormonali e modificazioni istologiche della tiroide in differenti specie animali.

Queste evidenze hanno avuto conseguenze importanti sul piano regolatorio.

Le proprietà di interferenza endocrina sono state uno degli elementi determinanti nelle decisioni europee di non rinnovare l'approvazione di questi fungicidi.

IL CASO DEL MANCOZEB: GLI EFFETTI SULLO SVILUPPO

La tiroide non è stata l'unico elemento di preoccupazione emerso dagli studi sul mancozeb.

Le ricerche sperimentali hanno evidenziato anche possibili effetti sullo sviluppo embrionale e fetale.

Per comprendere il significato di questi risultati, dobbiamo considerare che lo sviluppo di un organismo prima della nascita è un processo estremamente complesso.

Durante la gravidanza, le cellule si moltiplicano, si differenziano e formano progressivamente organi e tessuti.

Alterazioni di determinati processi biologici, se sufficientemente intense e se avvengono in momenti critici, possono interferire con questo sviluppo.

Negli studi sugli animali, il mancozeb ha prodotto, a determinate dosi, effetti sullo sviluppo, comprese malformazioni.

Sulla base delle evidenze disponibili, il mancozeb è stato classificato nell'Unione europea come sostanza tossica per la riproduzione, categoria 1B, in relazione agli effetti sullo sviluppo.

Questa classificazione identifica un pericolo intrinseco della sostanza, fondato principalmente su evidenze sperimentali.

Non significa che sia stata dimostrata la comparsa di malformazioni nell'uomo a seguito del normale consumo di alimenti contenenti tracce di mancozeb.

Significa però che le proprietà tossicologiche della sostanza sono considerate sufficientemente importanti da richiedere misure regolatorie rigorose.

La tossicità per lo sviluppo è stata infatti una delle ragioni del mancato rinnovo dell'approvazione europea del mancozeb.

E I TUMORI? CHE COSA DICONO GLI STUDI?

Quando si parla degli effetti dei pesticidi sulla salute, una delle domande più frequenti riguarda la possibilità che provochino tumori.

Nel caso di alcuni etilenbisditiocarbammati, la questione è stata esaminata attraverso studi tossicologici di lunga durata.

Per il metiram, ad esempio, sono stati osservati tumori della tiroide in studi condotti sui ratti.

Le valutazioni EFSA hanno considerato questi risultati insieme alle alterazioni ormonali osservate e ai possibili meccanismi biologici coinvolti.

Nel riesame del 2023, gli esperti hanno ritenuto che i risultati potessero soddisfare i criteri per una classificazione del metiram come sospetto cancerogeno, categoria 2.

È importante comprendere che non tutti i tumori osservati negli animali da laboratorio hanno necessariamente la stessa rilevanza per l'uomo.

Occorre studiarne il meccanismo di formazione, le dosi utilizzate, le differenze tra specie e le informazioni disponibili sull'esposizione umana.

La cancerogenicità potenziale di una sostanza e la probabilità che essa provochi un tumore in una specifica situazione di esposizione non sono la stessa cosa.

Una valutazione scientifica corretta deve considerare entrambe.

Per questo è importante evitare sia l'allarmismo automatico sia la sottovalutazione dei risultati sperimentali.

GLI EFFETTI SUL SISTEMA NERVOSO

Un altro aspetto interessante riguarda il sistema nervoso.

Il suo funzionamento dipende dalla trasmissione di segnali elettrici e chimici tra miliardi di cellule.

Alcune sostanze possono interferire con questi processi oppure danneggiare strutture cellulari necessarie alla trasmissione degli impulsi nervosi.

Nella valutazione EFSA del mancozeb sono stati considerati anche effetti neurologici osservati in studi sperimentali sui ratti.

Tra questi figuravano alterazioni del tessuto nervoso a determinate dosi.

Queste osservazioni hanno contribuito alla caratterizzazione del profilo tossicologico del fungicida.

Non devono però essere confuse con una dimostrazione di danni neurologici nell'uomo provocati dai normali livelli di residui alimentari.

Gli studi tossicologici servono proprio a individuare gli effetti che una sostanza può provocare e le condizioni nelle quali essi si manifestano.

La valutazione del rischio alimentare rappresenta un passaggio successivo.

QUANTO CONTA LA DOSE?

Siamo arrivati alla domanda più importante per il consumatore.

Se una sostanza può provocare effetti dannosi, come possiamo valutare il rischio legato alla sua presenza negli alimenti?

Uno dei principi fondamentali della tossicologia riguarda la dose.

Una stessa sostanza può avere conseguenze molto differenti a seconda della quantità assorbita e della durata dell'esposizione.

Pensiamo, per esempio, a un farmaco.

Alla dose terapeutica può essere utile, mentre a dosi molto superiori può provocare effetti tossici.

Il principio generale si applica anche a numerose sostanze chimiche presenti nell'ambiente.

Per valutare i pesticidi, gli organismi scientifici utilizzano studi sperimentali che permettono di identificare le dosi alle quali si osservano determinati effetti.

Da questi dati possono essere ricavati valori tossicologici di riferimento.

Tra i più importanti troviamo:

ADI — Dose giornaliera ammissibile. È la quantità di una sostanza che, secondo le conoscenze disponibili, può essere assunta quotidianamente per tutta la vita senza un rischio apprezzabile per la salute.

ARfD — Dose acuta di riferimento. È una stima della quantità che può essere assunta in un periodo breve, generalmente durante un giorno o un singolo pasto, senza un rischio apprezzabile.

Questi valori sono generalmente espressi in milligrammi di sostanza per chilogrammo di peso corporeo.

Nella loro determinazione vengono applicati fattori di incertezza, che tengono conto, tra l'altro, delle differenze tra gli animali utilizzati negli esperimenti e l'uomo e della variabilità tra le persone.

I valori di riferimento non rappresentano una linea netta oltre la quale compare automaticamente un danno.

Sono strumenti scientifici utilizzati per valutare l'esposizione e proteggere la salute.

L'ETU E LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO ALIMENTARE

Torniamo ancora una volta all'etilentiourea.

Nella valutazione EFSA del metiram, sono stati utilizzati valori tossicologici di riferimento per l'ETU pari a:

- 0,002 mg per chilogrammo di peso corporeo al giorno per l'esposizione cronica (ADI);
- 0,01 mg per chilogrammo di peso corporeo per l'esposizione acuta (ARfD).

Per comprendere il significato del primo valore, immaginiamo una persona adulta di 70 chilogrammi.

Moltiplicando 0,002 mg per 70 otteniamo 0,14 milligrammi al giorno.

Questa quantità rappresenta la dose giornaliera ammissibile di ETU per una persona di quel peso secondo quei valori di riferimento.

Non è un limite applicabile direttamente a un singolo alimento e non significa che raggiungere quella dose provochi automaticamente un danno.

Per valutare il rischio è necessario stimare quanta ETU venga effettivamente assunta attraverso l'insieme degli alimenti consumati.

L'EFSA utilizza modelli che considerano i residui presenti nelle diverse categorie alimentari e le abitudini di consumo di differenti gruppi della popolazione.

I bambini, per esempio, possono essere particolarmente importanti in queste valutazioni perché, in rapporto al peso corporeo, consumano quantità di cibo diverse rispetto agli adulti.

Nella revisione del 2023 sui ditiocarbammati, l'EFSA ha presentato diversi scenari di esposizione all'ETU. Alcune stime risultavano inferiori ai rispettivi valori tossicologici di riferimento, ma gli esperti hanno anche evidenziato incertezze e lacune nei dati disponibili.

In particolare, la mancanza di informazioni sui livelli di ETU in alcuni alimenti poteva portare a sottostimare l'esposizione complessiva.

È un esempio concreto di come la valutazione scientifica debba considerare non soltanto i risultati dei calcoli, ma anche la qualità e la completezza delle informazioni utilizzate.

PERICOLO E RISCHIO: UNA DISTINZIONE FONDAMENTALE

A questo punto possiamo chiarire due parole che nel linguaggio comune vengono spesso utilizzate come sinonimi: pericolo e rischio.

Pericolo e rischio non sono la stessa cosa



In tossicologia hanno significati differenti.

Il pericolo è la capacità intrinseca di una sostanza di provocare un effetto dannoso.

Il rischio è la probabilità che quell'effetto si manifesti in determinate condizioni di esposizione, tenendo conto anche della sua gravità.

Possiamo comprendere questa differenza con un esempio.

Il sole emette radiazioni ultraviolette che possono danneggiare la pelle.

Questa è una proprietà pericolosa dell'esposizione ai raggi UV.

Il rischio effettivo dipende però dall'intensità della radiazione, dal tempo trascorso al sole, dalle caratteristiche individuali e dalle eventuali misure di protezione.

Qualcosa di simile accade con i contaminanti alimentari.

Conoscere la pericolosità di una molecola è indispensabile, ma non basta per stabilire il rischio associato alla presenza di una determinata concentrazione in un alimento.

Occorre anche valutare l'esposizione.

Allo stesso tempo, riconoscere l'importanza della dose non significa che tutte le sostanze possiedano necessariamente una soglia di sicurezza chiaramente identificabile.

Per alcuni effetti tossicologici, soprattutto quando i meccanismi biologici sono complessi o le conoscenze incomplete, la valutazione può richiedere approcci differenti e particolari precauzioni.

La scienza non dispone sempre di risposte definitive.

CHE COSA POSSIAMO CONCLUDERE?

La storia tossicologica dei ditiocarbammati ci insegna qualcosa di importante.

Sostanze utilizzate per decenni in agricoltura possono essere oggetto di nuove valutazioni quando migliorano le conoscenze sui loro effetti biologici.

Nel caso del mancozeb e del metiram, gli studi hanno evidenziato criticità significative, in particolare per il sistema endocrino e la funzione tiroidea.

Per il mancozeb sono emerse inoltre importanti preoccupazioni relative alla tossicità per lo sviluppo.

Queste evidenze hanno contribuito alle decisioni europee di non rinnovarne l'approvazione.

Ma dobbiamo evitare di trarre conclusioni più ampie di quelle consentite dai dati.

Non tutti i ditiocarbammati hanno le stesse caratteristiche tossicologiche e non ogni residuo misurabile in un alimento determina necessariamente un rischio apprezzabile.

La valutazione richiede di conoscere la sostanza, la sua concentrazione, i possibili metaboliti, la quantità consumata e le incertezze scientifiche ancora presenti.

C'è infine un'ultima questione.

Se alcuni ditiocarbammati hanno proprietà tossicologiche differenti, quanto è utile un'analisi che misura semplicemente la quantità complessiva di disolfuro di carbonio senza identificare con certezza la sostanza originaria?

La risposta ci porterà a uno degli aspetti più interessanti di questa famiglia di fungicidi: i limiti dei metodi analitici tradizionali e il significato reale dei risultati di laboratorio.

Lo approfondiremo nel capitolo 6.

RIFERIMENTI SCIENTIFICI DEL CAPITOLO 5

1. EFSA (2020). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance mancozeb. EFSA Journal, 18(12), 5755. Valutazione della tossicità, degli effetti sulla tiroide, dello sviluppo e del sistema nervoso. [Consulta la pubblicazione scientifica EFSA](#)
2. EFSA (2023). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metiram. EFSA Journal, 21(4), 7937. Valutazione delle proprietà di interferenza endocrina, della tossicità cronica e degli effetti tiroidei. [Consulta la pubblicazione scientifica EFSA](#)
3. EFSA (2023). Review of the existing maximum residue levels for dithiocarbamates according to Article 12 of Regulation (EC) No 396/2005. EFSA Journal, 21(5), 7987. Revisione dei residui, valutazione dell'esposizione alimentare e considerazioni tossicologiche relative all'ETU. [Consulta la pubblicazione scientifica EFSA](#)
4. Commissione europea (2020). Regolamento di esecuzione (UE) 2020/2087 relativo al mancato rinnovo dell'approvazione della sostanza attiva mancozeb. [Consulta il regolamento su EUR-Lex \(italiano\)](#)
5. Commissione europea (2023). Regolamento di esecuzione (UE) 2023/2455 relativo al mancato rinnovo dell'approvazione della sostanza attiva metiram. [Consulta il regolamento su EUR-Lex \(italiano\)](#)