

6. INTERFERENTI ENDOCRINI E POSSIBILI EFFETTI COMBINATI

Tra i possibili effetti dei pesticidi sulla salute umana, due questioni rivestono particolare interesse scientifico: la capacità di alcune sostanze di interferire con il sistema ormonale e le conseguenze dell'esposizione contemporanea a più composti chimici.

Si tratta di fenomeni differenti, ma strettamente collegati.

Il primo riguarda sostanze capaci di alterare i meccanismi attraverso i quali gli ormoni regolano le funzioni dell'organismo.

Il secondo riguarda la possibilità che sostanze diverse, presenti contemporaneamente, contribuiscano a produrre un effetto biologico complessivo.

Questi fenomeni pongono difficoltà particolari alla tossicologia, soprattutto quando le esposizioni sono ripetute nel tempo e coinvolgono organismi in fase di sviluppo.

Le conoscenze scientifiche sono progredite considerevolmente, ma rimangono incertezze importanti.

La questione fondamentale non riguarda soltanto quanto sia tossica una singola sostanza, ma anche quando avviene l'esposizione e quali altre sostanze possono essere presenti contemporaneamente.

6.1 Che cosa sono gli interferenti endocrini

Il sistema endocrino è costituito da un insieme di ghiandole e organi che producono sostanze chiamate *ormoni*.

Gli ormoni sono messaggeri chimici che regolano numerose funzioni essenziali: crescita, metabolismo, riproduzione, sviluppo del sistema nervoso, risposta allo stress ed equilibrio energetico.

Tra le principali ghiandole endocrine figurano la tiroide, l'ipofisi, le ghiandole surrenali, il pancreas e le gonadi, cioè ovaie e testicoli.

Gli ormoni vengono rilasciati nel sangue e raggiungono cellule e organi anche molto distanti dal luogo in cui vengono prodotti.

Per esercitare la propria funzione, molti ormoni interagiscono con strutture cellulari chiamate *recettori*, che riconoscono specifici messaggeri chimici e attivano determinate risposte biologiche.

Possiamo immaginare il sistema endocrino come una complessa rete di comunicazione attraverso la quale gli organi coordinano le proprie attività.

Alcune sostanze chimiche esterne all'organismo sono in grado di interferire con questa comunicazione.

Vengono definite *sostanze ad attività endocrina* quando interagiscono con il sistema ormonale.

Quando questa interferenza provoca effetti biologici dannosi, attraverso un meccanismo endocrino, si parla propriamente di **interferenti endocrini**.

La distinzione è importante: non tutte le sostanze che interagiscono con gli ormoni provocano necessariamente un danno.

Tra le sostanze capaci di interferire con il sistema endocrino figurano alcuni pesticidi, ma anche determinati contaminanti industriali, componenti delle plastiche e altre sostanze presenti nell'ambiente.

Il problema degli interferenti endocrini è che possono modificare sistemi di regolazione biologica che normalmente funzionano grazie a quantità estremamente piccole di ormoni.

6.2 Come possono alterare il sistema ormonale

Gli interferenti endocrini possono agire attraverso differenti meccanismi.

Alcune sostanze possono imitare l'azione di un ormone naturale, legandosi ai suoi recettori e provocando una risposta biologica.

Altre possono occupare il recettore senza attivarlo, impedendo così all'ormone naturale di esercitare correttamente la propria funzione.

Altre ancora possono modificare la produzione, il trasporto, il metabolismo o l'eliminazione degli ormoni.

Una sostanza può quindi interferire con il sistema endocrino anche senza assomigliare chimicamente a un ormone.

Un esempio riguarda la tiroide, una ghiandola situata nella regione anteriore del collo.

Gli ormoni tiroidei sono essenziali per la regolazione del metabolismo, la crescita e lo sviluppo del sistema nervoso.

Alcune sostanze chimiche possono interferire con la produzione degli ormoni tiroidei, con il loro trasporto nel sangue oppure con i processi attraverso i quali vengono trasformati ed eliminati.

Durante lo sviluppo fetale, gli ormoni tiroidei rivestono un ruolo particolarmente importante nella maturazione del cervello.

Per questa ragione, eventuali interferenze significative con il funzionamento della tiroide durante la gravidanza richiedono un'attenzione specifica.

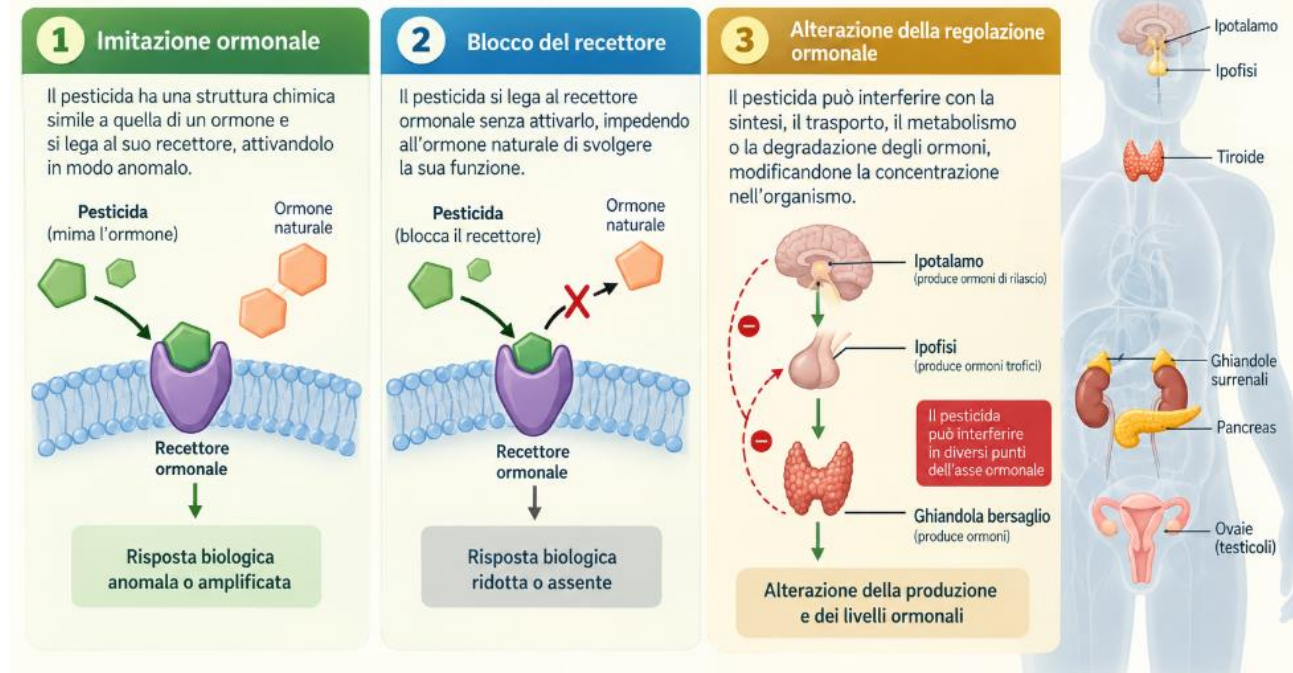
Il sistema endocrino possiede meccanismi di compensazione che permettono di correggere numerose variazioni ormonali.

Tuttavia, queste capacità non sono illimitate e possono dipendere dall'età, dalle condizioni fisiologiche e dalla natura dell'interferenza.

Una sostanza non deve necessariamente distruggere una cellula per provocare un effetto biologico: può essere sufficiente alterare un segnale che ne regola il funzionamento.

6 Interferenti endocrini

Alcuni pesticidi possono interferire con il sistema endocrino, alterando la produzione, il trasporto, il legame o la regolazione degli ormoni. I principali meccanismi di azione sono tre.



6.3 Possibili effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo

Gli ormoni sessuali regolano numerosi processi coinvolti nella riproduzione e nello sviluppo dell'organismo.

Estrogeni, androgeni e altri messaggeri ormonali contribuiscono alla maturazione degli organi riproduttivi, alla produzione delle cellule germinali e al funzionamento del sistema riproduttivo.

Alcune sostanze con proprietà di interferenza endocrina possono alterare questi processi.

Gli studi sperimentali hanno documentato, per determinate sostanze e condizioni di esposizione, modificazioni della produzione ormonale, alterazioni dello sviluppo riproduttivo e conseguenze sulla fertilità.

Le ricerche epidemiologiche hanno inoltre esaminato possibili associazioni tra esposizione a pesticidi e parametri della salute riproduttiva, come qualità del liquido seminale, fertilità ed esiti della gravidanza.

I risultati non sono uniformi per tutte le sostanze e non consentono di attribuire genericamente ai pesticidi gli stessi effetti.

La valutazione delle evidenze deve distinguere gli effetti dimostrati sperimentalmente dalle associazioni osservate nelle popolazioni esposte.

È però scientificamente riconosciuto che interferenze significative con i sistemi ormonali possono compromettere processi fondamentali dello sviluppo e della riproduzione.

La normativa europea prevede per questo criteri specifici per identificare le sostanze con proprietà di interferenza endocrina.

Una sostanza riconosciuta come interferente endocrino per la salute umana non può normalmente essere approvata come sostanza attiva di un prodotto fitosanitario nell'Unione europea, salvo le eccezioni previste dalla normativa.

Il fatto stesso che esistano criteri normativi specifici per queste sostanze dimostra quanto la questione sia considerata rilevante per la protezione della salute.

6.4 Esposizione durante la gravidanza e l'infanzia

Durante lo sviluppo embrionale e fetale, numerosi processi biologici dipendono da una regolazione ormonale estremamente precisa.

Gli ormoni intervengono nella formazione degli organi, nella differenziazione dei tessuti e nella maturazione del sistema nervoso.

In queste fasi, una perturbazione significativa dei segnali ormonali può avere conseguenze differenti rispetto alla stessa perturbazione in un organismo adulto.

Alcune sostanze chimiche possono attraversare la placenta e raggiungere il feto.

La capacità di attraversarla dipende dalle caratteristiche chimiche della sostanza e dai meccanismi biologici che ne regolano il trasferimento.

La presenza di una sostanza nell'organismo fetale non dimostra automaticamente che essa abbia provocato un danno.

Tuttavia, la possibilità di esposizione durante una fase particolarmente delicata rende necessario studiarne gli eventuali effetti sullo sviluppo.

Anche dopo la nascita, il sistema endocrino continua a svolgere un ruolo fondamentale.

Durante l'infanzia e la pubertà, gli ormoni regolano la crescita, la maturazione sessuale e numerosi processi metabolici.

Alcuni effetti provocati durante lo sviluppo potrebbero non manifestarsi immediatamente, ma diventare riconoscibili soltanto in fasi successive della vita.

Questa possibilità è stata documentata per determinati interferenti endocrini in studi sperimentali, mentre la rilevanza delle diverse esposizioni ambientali e alimentari nell'uomo richiede valutazioni specifiche.

Il momento dell'esposizione può quindi essere importante quanto la quantità della sostanza assorbita.

6.5 Il problema delle basse dosi e delle finestre di vulnerabilità

Nella tossicologia tradizionale, la relazione tra dose ed effetto rappresenta uno dei principi fondamentali per valutare la pericolosità delle sostanze.

In generale, aumentando la dose di una sostanza tossica aumenta anche la probabilità o l'intensità degli effetti dannosi.

Tuttavia, alcune sostanze che interferiscono con il sistema endocrino possono produrre risposte biologiche particolarmente complesse.

Gli ormoni naturali agiscono spesso a concentrazioni molto basse e attraverso sistemi di regolazione sensibili anche a piccole variazioni.

Per determinate sostanze ad attività endocrina sono state osservate risposte biologiche che non aumentano in modo semplicemente proporzionale alla dose.

In alcuni studi sperimentali sono state descritte relazioni dose-risposta *non monotone*, nelle quali l'effetto può aumentare e successivamente diminuire, oppure presentare altri andamenti complessi.

Questo fenomeno non è dimostrato per tutti gli interferenti endocrini e non significa che qualsiasi dose molto bassa sia necessariamente pericolosa.

Significa però che, in determinate condizioni, non è sempre possibile prevedere il comportamento di una sostanza alle basse dosi osservando soltanto ciò che accade alle dosi elevate.

Un secondo elemento importante riguarda le cosiddette *finestre di vulnerabilità*.

Si tratta di periodi della vita nei quali determinati organi o sistemi biologici attraversano fasi di sviluppo particolarmente sensibili.

La formazione del sistema nervoso, la differenziazione sessuale e la maturazione degli organi riproduttivi rappresentano esempi di processi che dipendono da segnali ormonali coordinati.

Un'interferenza significativa durante questi periodi può avere conseguenze differenti rispetto a un'esposizione che avviene quando lo sviluppo è già completato.

Non possiamo quindi considerare tutte le esposizioni equivalenti soltanto perché comportano l'assorbimento della stessa quantità di sostanza.

La dose rimane fondamentale, ma il momento dell'esposizione e il meccanismo biologico interessato possono modificarne profondamente il significato tossicologico.

6.6 Gli effetti combinati di più pesticidi

Nella realtà, l'esposizione alle sostanze chimiche raramente riguarda un solo composto isolato.

Gli alimenti possono contenere residui di diversi pesticidi, mentre acqua, aria e altri elementi dell'ambiente possono contribuire all'esposizione complessiva.

Una persona può quindi entrare in contatto con differenti sostanze attraverso più fonti e in momenti diversi.

La valutazione scientifica di una singola sostanza non descrive necessariamente tutte le possibili conseguenze della sua presenza contemporanea ad altre.

Tale aspetto diventa particolarmente problematico quando più sostanze agiscono sullo stesso organo o sistema biologico.

Due pesticidi, per esempio, possono interferire con differenti processi che contribuiscono al funzionamento della tiroide.

Anche se non condividono esattamente lo stesso meccanismo d'azione, possono concorrere a produrre un effetto sul medesimo sistema fisiologico.

La tossicologia delle miscele studia proprio queste situazioni.

Un alimento può contenere più residui, ciascuno presente entro il proprio limite di legge. Ma il rispetto dei singoli limiti non equivale automaticamente a una valutazione completa di tutte le possibili combinazioni.

Questa osservazione non implica che la miscela sia necessariamente pericolosa.

Significa che la valutazione del rischio complessivo richiede metodologie specifiche, capaci di considerare le sostanze presenti, le loro proprietà tossicologiche e i livelli di esposizione.

È proprio per affrontare questi problemi che EFSA ha sviluppato programmi di valutazione del rischio cumulativo.

6.7 Additività, sinergia e antagonismo

Quando due o più sostanze chimiche agiscono contemporaneamente su un organismo, il loro effetto complessivo può seguire modalità differenti.

Una prima possibilità è rappresentata dall'**additività**.

Quando sostanze diverse contribuiscono allo stesso tipo di effetto tossico, il risultato complessivo può essere previsto considerando il contributo di ciascuna, tenendo conto della rispettiva potenza.

Per comprendere il concetto possiamo utilizzare un esempio puramente illustrativo.

Supponiamo che due sostanze contribuiscano allo stesso effetto biologico e che, alle dosi considerate, ciascuna produca un contributo equivalente a una determinata frazione della dose necessaria per ottenere quell'effetto.

I due contributi possono sommarsi, anche se le quantità delle singole sostanze sono differenti.

Non si tratta necessariamente di sommare i milligrammi presenti nell'alimento: occorre considerare anche quanto ciascuna sostanza sia biologicamente attiva.

Una seconda possibilità è rappresentata dal **sinergismo**.

Si parla di sinergia quando l'effetto della miscela risulta maggiore di quello previsto sulla base del modello di additività appropriato.

Questo può verificarsi, per esempio, quando una sostanza modifica il metabolismo di un'altra, rallentandone l'eliminazione o aumentando la formazione di un metabolita tossico.

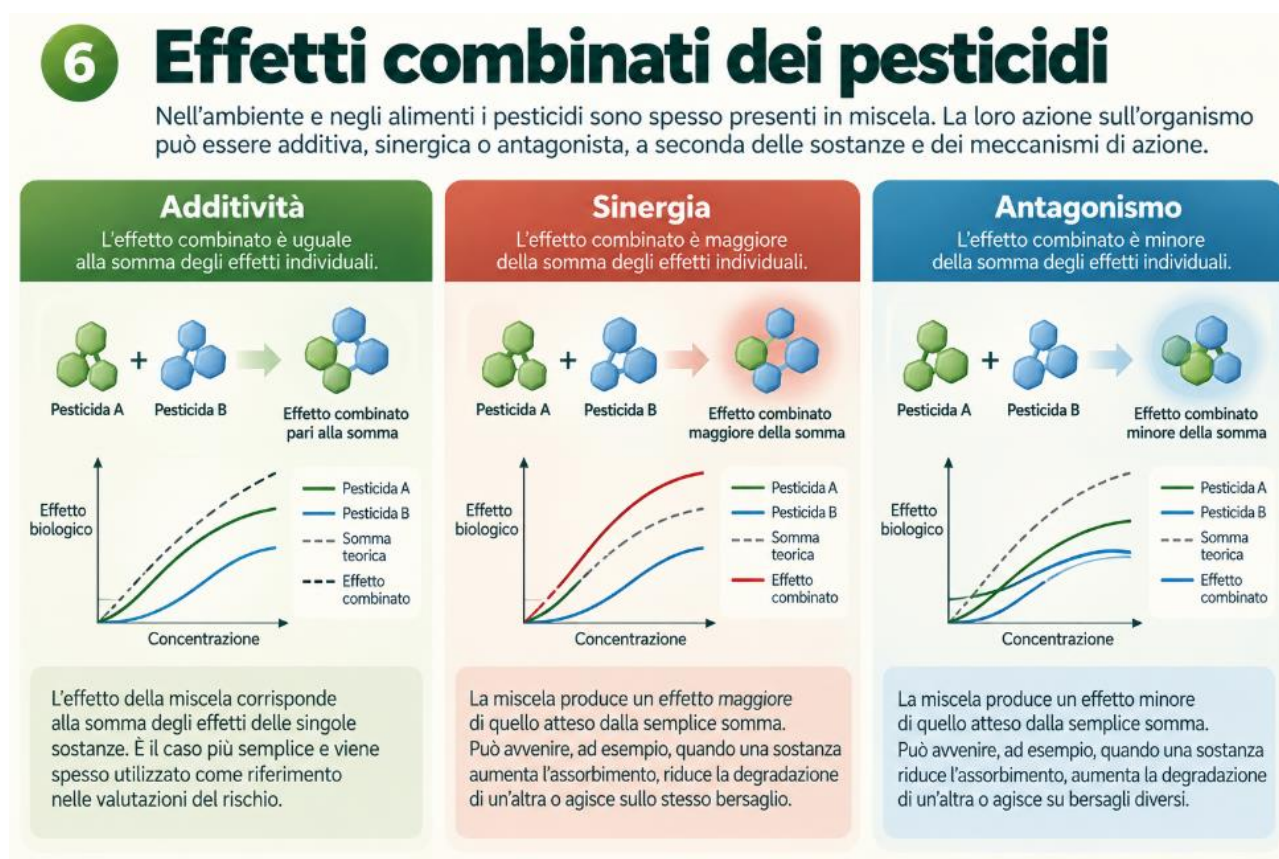
Una terza possibilità è rappresentata dall'**antagonismo**.

In questo caso, l'effetto combinato risulta inferiore a quello previsto, per esempio perché una sostanza riduce l'assorbimento o modifica l'azione biologica dell'altra.

Questi fenomeni sono stati studiati sperimentalmente, ma la loro presenza e importanza dipendono dalle sostanze, dalle dosi e dalle condizioni di esposizione.

Non tutti i cocktail di pesticidi provocano effetti sinergici. Ma neppure possiamo presumere che ogni sostanza si comporti sempre come se fosse presente da sola.

La difficoltà scientifica consiste nel prevedere quale comportamento possa verificarsi nelle condizioni effettive di esposizione umana.



6.8 Come EFSA valuta il rischio cumulativo

L'Autorità europea per la sicurezza alimentare ha sviluppato metodologie specifiche per valutare il rischio derivante dall'esposizione contemporanea a più residui di pesticidi.

Uno degli strumenti principali consiste nella costituzione di gruppi di sostanze che condividono determinati effetti tossicologici.

Questi gruppi vengono chiamati *Cumulative Assessment Groups*, abbreviati CAG, ossia gruppi per la valutazione cumulativa.

L'obiettivo è considerare insieme sostanze che possono contribuire a provocare uno stesso effetto dannoso su un organo o sistema biologico.

Le prime importanti valutazioni cumulative EFSA hanno riguardato effetti sul sistema nervoso e sulla tiroide.

Per queste valutazioni sono stati utilizzati dati sui residui effettivamente rilevati negli alimenti, informazioni sui consumi alimentari e dati tossicologici delle sostanze considerate.

Le conclusioni delle prime valutazioni, tenendo conto delle incertezze scientifiche, hanno indicato che il rischio cumulativo stimato per i consumatori, negli scenari esaminati, rimaneva al di sotto della soglia individuata per l'eventuale intervento normativo.

È un risultato importante che deve essere riportato correttamente.

Tuttavia, queste valutazioni non comprendevano tutte le possibili sostanze, tutti gli organi bersaglio e tutte le combinazioni esistenti.

Il programma è stato quindi progressivamente esteso.

Nel 2025 EFSA ha pubblicato lavori dedicati alla valutazione cumulativa degli effetti sul fegato e ha avviato ulteriori approfondimenti riguardanti la funzione riproduttiva.

Nel 2026 sono state completate le prime fasi della valutazione cumulativa dei pesticidi per gli effetti sui reni.

Il programma europeo prevede di completare entro il 2030 le valutazioni cumulative ritenute necessarie per i residui di pesticidi.

Questo significa che la valutazione scientifica delle miscele è già una realtà, ma non è ancora un sistema completo capace di descrivere tutte le possibili conseguenze dell'esposizione combinata.

È una distinzione importante.

Non sarebbe corretto affermare che gli effetti cocktail non siano mai stati studiati.

Sarebbe altrettanto scorretto considerare definitivamente risolto un problema per il quale sono tuttora in corso importanti programmi di ricerca e valutazione.

6.9 Che cosa sappiamo e che cosa ancora non sappiamo

Le conoscenze attuali permettono di formulare alcune conclusioni scientificamente solide.

Sappiamo che determinate sostanze chimiche possono interferire con il sistema endocrino e, attraverso questa interferenza, provocare effetti dannosi.

Sappiamo che alcune fasi dello sviluppo possono essere particolarmente vulnerabili alle alterazioni dei segnali ormonali.

Sappiamo inoltre che l'esposizione contemporanea a più sostanze può produrre effetti combinati, in alcuni casi prevedibili attraverso modelli di additività e in altri influenzati da interazioni più complesse.

Ma esistono ancora questioni importanti sulle quali la scienza non dispone di risposte complete.

Non conosciamo con precisione gli effetti sanitari di tutte le possibili combinazioni di pesticidi presenti nell'ambiente e negli alimenti.

Non disponiamo, per tutte le sostanze, di informazioni sufficienti per prevedere ogni possibile effetto derivante dall'esposizione cronica a basse dosi.

Non sempre siamo in grado di distinguere il contributo dei singoli pesticidi da quello di altri contaminanti ambientali che possono agire sugli stessi sistemi biologici.

E rimane difficile ricostruire le conseguenze di esposizioni che possono iniziare durante la vita fetale e proseguire, attraverso fonti differenti, per molti anni.

Queste incertezze non autorizzano a concludere che le esposizioni normalmente riscontrate negli alimenti siano necessariamente dannose.

Ma non autorizzano neppure a considerare scientificamente dimostrata l'assenza di qualunque possibile effetto per tutte le miscele.

La sicurezza di una singola sostanza, valutata in determinate condizioni, non rappresenta automaticamente la conoscenza completa degli effetti di tutte le combinazioni nelle quali quella sostanza può essere presente.

La differenza tra ciò che sappiamo e ciò che ancora dobbiamo conoscere costituisce una delle principali sfide della tossicologia contemporanea.

6.10 Il principio di precauzione e la riduzione dell'esposizione

Il principio di precauzione rappresenta uno degli strumenti utilizzati dall'Unione europea per affrontare situazioni nelle quali esistono motivi scientificamente fondati di preoccupazione, ma permangono incertezze sulla natura o sull'entità dei possibili rischi.

Non significa considerare pericolosa qualsiasi sostanza della quale non si conosca ogni possibile effetto.

Significa riconoscere che, in determinate circostanze, l'incertezza scientifica non impedisce necessariamente di adottare misure proporzionate di protezione.

Nel campo dei pesticidi, questo principio assume particolare importanza per le sostanze che possono interferire con il sistema endocrino e per le esposizioni che riguardano categorie vulnerabili della popolazione.

La riduzione dell'esposizione può essere perseguita attraverso diversi strumenti: miglioramento delle pratiche agricole, prevenzione delle infestazioni, utilizzo di metodi

alternativi di difesa delle colture, controllo dei residui e sviluppo di sostanze e tecnologie meno pericolose.

Un ruolo importante è svolto anche dal progresso delle tecniche analitiche, che permette di ricercare quantità sempre più piccole di numerose sostanze.

Questa capacità, tuttavia, richiede una corretta interpretazione.

La possibilità di rilevare una sostanza a concentrazioni molto basse non significa automaticamente che essa provochi un danno a quelle concentrazioni.

Allo stesso tempo, conoscere l'effettiva presenza di un residuo permette di distinguere un alimento nel quale la sostanza è stata rilevata da uno nel quale non è stata quantificata entro i limiti del metodo analitico.

La conoscenza analitica non sostituisce la valutazione del rischio, ma offre al consumatore un'informazione che la sola conformità normativa non è in grado di fornire.

E quando le conoscenze sugli effetti di determinate combinazioni sono ancora incomplete, poter scegliere alimenti nei quali si ricerca la minima presenza possibile di residui rappresenta un criterio di selezione legittimo e consapevole.

Non perché ogni residuo sia necessariamente pericoloso, ma perché ridurre le esposizioni evitabili può essere una scelta prudente, senza confondere questa preferenza con la dimostrazione di un beneficio sanitario specifico.

Conclusione del capitolo 6

Gli interferenti endocrini e gli effetti combinati delle sostanze chimiche rappresentano due delle questioni più complesse nella valutazione della sicurezza alimentare.

La ricerca ha dimostrato che alcune sostanze possono alterare i meccanismi ormonali e che più composti possono contribuire a determinare effetti biologici complessivi.

Ha inoltre evidenziato l'importanza delle fasi di sviluppo, della durata dell'esposizione e delle caratteristiche individuali.

Le metodologie di valutazione del rischio sono in continua evoluzione e le autorità scientifiche europee stanno progressivamente ampliando le conoscenze sugli effetti cumulativi dei pesticidi.

Le valutazioni già completate hanno fornito risultati generalmente rassicuranti per gli specifici scenari alimentari analizzati, ma rimangono questioni scientifiche ancora aperte.

Il fatto che un alimento rispetti i limiti stabiliti per ciascun pesticida non significa necessariamente che siano stati valutati tutti gli effetti delle possibili combinazioni presenti.

E questa non è un'accusa alla normativa, ma la descrizione di un limite attuale delle conoscenze e degli strumenti scientifici disponibili.

Per il consumatore, conoscere quali sostanze siano effettivamente presenti negli alimenti rappresenta quindi un'informazione ulteriore.

La scelta di un alimento può basarsi sul rispetto della normativa, sulle caratteristiche produttive, sulle qualità nutrizionali e organolettiche, ma anche sulla volontà di conoscere e ridurre la presenza di residui chimici.

La scienza non ci permette di affermare che ogni traccia di pesticida costituisca un pericolo. Ma ci insegna anche che ciò che non conosciamo completamente non può essere dichiarato innocuo soltanto perché non ne abbiamo ancora dimostrato tutti i possibili effetti.

Conoscere non significa avere paura.

Significa poter scegliere con maggiore consapevolezza.

Fonti scientifiche e istituzionali

EFSA – Endocrine disruptors

Pagina aggiornata al 1° ottobre 2026.

<https://www.efsa.europa.eu/en/topics/endocrine-disruptors>

EFSA – Miscele chimiche

Pagina aggiornata nel 2026. Descrive le metodologie di valutazione degli effetti combinati e lo stato del programma europeo.

<https://www.efsa.europa.eu/it/topics/topic/chemical-mixtures>

EFSA – Valutazione del rischio cumulativo da pesticidi: domande frequenti

Risultati delle prime valutazioni cumulative sulla tiroide e sul sistema nervoso.

<https://www.efsa.europa.eu/it/news/cumulative-risk-assessment-pesticides-faq>

Commissione europea – Criteri scientifici per identificare gli interferenti endocrini

https://health.ec.europa.eu/endocrine-disruptors/process-set-scientific-criteria_it

Regolamento (UE) 2018/605

Criteri scientifici per la determinazione delle proprietà di interferenza endocrina delle sostanze attive utilizzate nei prodotti fitosanitari.

EFSA/ECHA – Guidance for the identification of endocrine disruptors

Documento tecnico sui criteri e sulle metodologie di identificazione delle sostanze con proprietà di interferenza endocrina.

EFSA – Scientific reports sul rischio cumulativo per fegato, reni e funzione

riproduttiva, pubblicati nel 2025 e nel 2026 e consultabili attraverso la sezione dedicata alle miscele chimiche.