

Glifosato: una revisione della letteratura con particolare attenzione all'infanzia

Vincenza Briscioli

Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

Il glifosato, un'erbicida di comune impiego, è stato oggetto di ampi dibattiti e gli effetti dell'esposizione allo stesso sono un argomento controverso. Presentiamo qui la sintesi commentata di un recente articolo in cui si ripercorre la storia del composto, gli studi effettuati, i limiti metodologici, le criticità emergenti e le linee di ricerca future

Glyphosate: a review of the literature with particular attention to childhood

Glyphosate, a commonly used herbicide, has been the topic of much debate. Exposure's effects to glyphosate are a contentious topic. It is reported a summary of a recent article describing the history of the compound, the related studies carried out, the methodological limits, the emerging critical issues and the future research lines.

Il glifosato è stato sintetizzato per la prima volta nel 1950 come composto farmacologico, ma la sua attività come erbicida ed essiccante è stata scoperta nel 1970. Venduto per la prima volta nel 1974, da allora è diventato l'erbicida più utilizzato in tutto il mondo. È disponibile in differenti forme chimiche (sale di isopropilammone, sale di ammonio, sale di diammonio, sale di dimetilammone e sale di potassio), viene miscelato con altre sostanze chimiche note come "ingredienti inerti" per costituire erbicidi (nomi noti sono "Roundup" e "RangerPro") che vengono utilizzati sia in agricoltura che nel giardinaggio. Negli Stati Uniti risulta al secondo posto come erbicida utilizzato nel giardinaggio e si calcola che ci siano almeno 750 prodotti che lo contengono. I principali produttori sono rimasti gli Stati Uniti, anche se il brevetto è scaduto nel 2001 e altri paesi tra cui Cina, Australia, India, Gran Bretagna lo stanno producendo [1]. L'uso indiscriminato e diffuso del glifosato ha determinato una selezione di erbe infestanti e resistenti, che rendono necessarie irrigazioni più frequenti a concentrazioni più elevate [2]. Alcuni paesi hanno imposto delle restrizioni legislative al suo utilizzo, come la repubblica del El Salvador o lo Sri Lanka che ne ha limitato l'uso nel 2013 segnalando l'aumento di casi di malattie renali nei lavoratori agricoli e l'aumento di resistenza tra le specie infestanti [2]. In Italia il decreto del ministero della salute del 6 settembre 2016 ha revocato l'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti fitosanitari contenenti glifosato a partire dal 22 novembre 2016 e al loro impiego dal 22 febbraio 2017, e ne ha vietato l'uso nelle aree frequentate dalla popolazione, come parchi, giardini, campi sportivi e zone ricreative, cortili ed aree verdi interne a complessi scolastici e strutture sanitarie [3]. Gli individui possono essere esposti al glifosato attraverso il cibo e l'acqua potabile, oltre che in ambito professionale e ambientale. Recenti ricerche suggeriscono che il glifosato ed i suoi metaboliti possono

anche diffondersi con il vento e con l'acqua di erosione. Il glifosato è stato trovato anche nella polvere all'interno di case non agricole, suggerendo che l'esposizione non è solo professionale. Le concentrazioni di glifosato nella popolazione possono essere quantificate misurandolo direttamente o misurando un suo metabolita, l'acido aminometilfosforico (AMPA) [1,2]. Ci sono pochi studi sulla presenza nell'ambiente del glifosato, nonostante il suo ampio utilizzo. Gli studi che hanno ricercato la presenza di questo erbicida nell'aria hanno rilevato concentrazioni variabili tra 0.01 e 9.1 ng/m³ ed in campioni di acqua piovana tra 0.1 e 2.5 µg/L; non ci sono invece studi sulla concentrazione di glifosato nell'ambiente indoor. Nelle acque di falda i valori presentano un'ampia variabilità da 0.02 fino a 31 µg/L a seconda delle nazioni controllate [2]. In una revisione della FDA (Food and Drug Administration) sulla presenza di glifosato negli alimenti negli Stati Uniti si è evidenziato che oltre il 60% del mais e di campioni di soia analizzati avevano residui rilevabili di glifosato e in 28 prodotti a base di cereali per bambini era stato rilevato il glifosato con livelli superiore a 160 µg / L in 26 di essi [1,4]. Nel 2015 lo IARC (Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro) ha stabilito che vi erano prove limitate per la cancerogenicità del glifosato nell'uomo, ma sufficienti negli animali da esperimento e lo ha classificato come probabile cancerogeno (gruppo 2A). Ha inoltre stabilito in base a studi condotti in vitro su cellule umane e a studi su animali da esperimento che vi erano prove evidenti che il glifosato fosse dotato di una azione genotossica. Vi era infine una forte evidenza che il glifosato ed il suo metabolita AMPA potessero agire inducendo uno stress ossidativo [2]. Nello stesso anno EFSA (Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare) dichiarava che "è improbabile che il glifosato rappresenti un rischio cancerogeno per l'uomo" [5] e nel 2016 EPA (Environmental Protection Agency, USA) rivedeva la potenziale cancerogenicità del glifosato e concludeva che "probabilmente non è cancerogeno per l'uomo" basandosi su esposizioni non professionali [6]. La controversia sulla classificazione del glifosato come cancerogeno si basa su diversi aspetti che includono differenze nel peso dato ai risultati degli studi epidemiologici sull'uomo [1]. C'è un limite conoscitivo circa i trends secolari di esposizione al glifosato: il lavoro di Mills et al. del 2017 ha documentato i livelli del glifosato e del suo metabolita AMPA nei partecipanti allo studio "Invecchiare in salute RANCHO BERNARDO", uno studio che era iniziato nel 1972 monitorando 6.629 adulti sopra i 50 anni residenti nella California del sud. Una piccola parte di questa popolazione (112 individui) avevano consegnato dei campioni di urine al mattino a tutte le 5 visite previste dal protocollo tra il 1993 e il 2016, e 100 di essi furono scelti con modalità random per una misurazione del glifosato e dell'AMPA mediante spettrometria di massa. Il limite di rilevamento (LOD) era 0.03 µg/L per il glifosato e 0.04 µg/L per AMPA. Da questa indagine si evidenziava che

la percentuale di partecipanti con glifosato sopra il LOD era aumentata dal 12% (periodo tra 1993-1996) al 70% (periodo 2014-2016). Il livello medio di AMPA era 0.01 µg/L tra il 1993-1996 e 0.29 µg/L tra 2014-2016. Durante lo stesso periodo la percentuale di partecipanti con livelli di AMPA sopra il limite di rilevamento era incrementata dal 5 al 71% [7]. Anche lo studio di Conrad et al. effettuato in Germania utilizzando campioni di urine delle 24 ore di 399 soggetti (provenienti dalla banca dei campioni ambientali tedeschi) ha valutato i trends di esposizione temporale: percentualmente nel 2001 si rilevava una quantità di glifosato in LOQ (livello di quantificazione) pari al 10% che diveniva pari al 57.5% nel 2012 e al 56.4% nel 2013 [8]. Nei lavori di revisione degli studi in letteratura presenti sul glifosato da parte del gruppo di C. Gillezeau et al. [1,9] è emersa la scarsità di dati raccolti oltre alle lacune metodologiche presenti nei diversi studi condotti su individui esposti professionalmente o ambientalmente all'erbicida. Questi studi hanno utilizzato infatti metodiche, misurazioni e approcci differenti nel riportare i loro risultati, rendendo così difficile un lavoro di differenziazione dell'esposizione al glifosato. In particolare sono pochi gli studi che hanno ricercato l'esposizione prima e dopo l'uso di prodotti a base di glifosato; nessuno studio ha preso in considerazione la stagionalità, l'ubicazione, il tipo di raccolto, le modifiche dell'ambiente dove veniva effettuata l'irrigazione. Un altro aspetto critico dei lavori valutati in queste revisioni [1,9] è dato dalla scarsità di misurazioni del metabolita AMPA. Le misurazioni dei residui e dei metaboliti consentirebbero infatti di comprendere meglio la capacità individuale di degradare il composto principale, oltre a rilevare altri sottoprodotti quali appunto AMPA, metabolita che porta con sé problemi riguardanti la sicurezza. Il glifosato non è persistente e presenta una emivita calcolata nelle urine da 5.5 a 10 ore a seconda dei diversi metodi di misurazione e questa è una ulteriore ragione per avere una misurazione dell'AMPA al fine di una stima accurata dei livelli di esposizione. Altra criticità sono i diversi metodi di misurazione tra i diversi studi, i dati recenti sembrano suggerire quale metodo di misura affidabile LC MS/MS (spettrometria di massa tandem) rispetto ad ELISA. La maggior parte degli studi è stata condotta negli Stati Uniti ed in Europa e su campioni di individui limitati con richieste di urine spot ed una tantum. Inoltre grave e preoccupante è l'assenza di studi sui lavoratori delle industrie che producono il glifosato. Nella popolazione generale, sulla base delle informazioni attuali, si osservano livelli medi di glifosato in campioni di urina inferiori a 4 µg / L. Nelle zone in cui viene somministrata l'irrorazione aerea, si hanno concentrazioni urinarie medie nella popolazione fino a 7.6 µg / L [1]. Il riscontro di dosaggi di glifosato nella popolazione non esposta professionalmente simili a quella esposta professionalmente fa ipotizzare che vi siano degli episodi non controllati di possibile alta esposizione al glifosato, e ciò rende le normative attuali irrilevanti per la popolazione che è esposta accidentalmente. Lo studio di Kongtip et al. evidenzia che anche nella popolazione più attenta ad evitare esposizione a tossici, quali le donne in gravidanza, si possono trovare valori di glifosato sierico fino a 189 µg / L [10]. I pochi studi che riportano dati riguardanti i bambini hanno evidenziato che la popolazione infantile presenta valori più elevati di glifosato nei fluidi corporei [1,10]. In tutti gli studi si riscontra la presenza di glifosato nei campioni di urine dei bambini, sia in coloro che vivono in ambienti rurali sia in coloro che non vivono in comunità agricole, con valori eccedenti rispetto agli adulti (quando erano disponi-

bili i valori di confronto). Le ragioni di queste differenze risiedono nel metabolismo dei bambini, nella loro immatura capacità di eliminazione delle sostanze tossiche, nella loro massa corporea e nei comportamenti abituali dell'infanzia quale quello di portare alla bocca tutti gli oggetti. In considerazione della particolare vulnerabilità dei bambini ai tossici ambientali sono necessari ulteriori studi. C. Gillezeau et al. suggeriscono future linee di ricerca che coinvolgano settori ampi della popolazione in diverse aree geografiche, differenziando le fonti di esposizione (professionale, domestica, alimentare). Segnalano l'importanza che il programma NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) del CDC statunitense che valuta lo stato di salute e nutrizionale di adulti e bambini dal 1959 inserisca nel programma di monitoraggio urinario e plasmatico il glifosato e il suo metabolita AMPA, come ha fatto per i pesticidi organofosfati. Il monitoraggio darebbe informazioni circa il rapporto e la variabilità di assorbimento ed eliminazione del glifosato e dell'AMPA correlandole ad una diversa capacità di metabolizzare il glifosato da parte degli individui [1,9]. Da tutto ciò emerge con urgenza la necessità di effettuare nuovi studi per valutare i livelli di glifosato e dei suoi metaboliti tra lavoratori esposti e la popolazione generale con particolare attenzione alle categorie vulnerabili quali quella dei bambini, differenziando le diverse aree geografiche e le fonti di esposizione oltre che le misure di esposizione temporale. Questo lavoro è fondamentale dato l'ampio utilizzo del glifosato a livello mondiale e quindi la grande numerosità della popolazione potenzialmente esposta.

1. Gillezeau C, van Gerwen M, Shaffer R, et al. The evidence of human exposure to glyphosate: A Review. *Environmental Health*. 2019;18(2)
2. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 112
3. Ministero della Salute, DECRETO 9 agosto 2016. Revoca di autorizzazioni all'immissione in commercio e modifica delle condizioni d'impiego di prodotti fitosanitari contenenti la sostanza attiva «glifosate», in attuazione del regolamento di esecuzione (UE) 2016/1313 della Commissione del 1° agosto 2016. (16A06170)
4. U.S. Food and Drug Administration. Pesticide Residue Monitoring Program Fiscal Year 2016 Pesticide Report. 2018.
5. EFSA. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. 2015
6. US EPA. Draft Human Health and Ecological Risk Assessments for Glyphosate | Ingredients Used in Pesticide Products
7. Mills PJ, Kania-Korwel I, Fagan J, et al. Excretion of the herbicide Glyphosate in older adults between 1993 and 2016. *JAMA*. 2017;318(16):1610-1
8. Conrad A, Schroter-Kermani C, Hoppe HW, et al. Glyphosate in German adults - time trend (2001 to 2015) of human exposure to a widely used herbicide. *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220(1):8-16.
9. Gillezeau C, Lieberman-Cribbin W, Taioli E. Update on human exposure to glyphosate, with a complete review of exposure in children *Environmental Health* (2020) 19:115
10. Kongtip P, Nankongnab N, Phupancharoensuk R, et al. Glyphosate and Paraquat in maternal and fetal serums in Thai women. *J Agromedicine*. 2017;22(3):282-9.
11. Curwin BD, Hein MJ, Sanderson WT, et al. Pesticide dose estimates for children of Iowa farmers and non-farmers. *Environ Res*. 2007b;105(3):307-15.