

## Lista dei pesticidi interferenti endocrini

A cura di Pietro Massimiliano Bianco

**Tabella 1. Elenco dei prodotti fitosanitari ad azione endocrina venduti o diffusi in Italia**

Substance	Gruppo chimico	Interferenti endocrini	Bibl.	Diffusione ambientale
2,4-D	Acidi carbossilici	Effetti androgenici sinergici in combinazione con il testosterone.	Mnif et al., 2011	È stato individuato nel 9,9 % dei punti di monitoraggio dell'acqua superficiale e nel 4,9 % di quelli delle acque sotterranee (ISPRA, 2016).
Abamectina	Avermectine	Sospetto interferente endocrino. Causa riduzione del testosterone. L'esposizione riduce la maturità dello sperma nei lavoratori agricoli esposti.	Celik-Ozenci et al. 2012; PAN Europe, 2015	
Acrinathrin <sup>1</sup>	Piretroidi	Interferenza sulla sintesi del progesterone e della Prostaglandina PGE2 nelle cellule ovariche di ratto	Liu et al., 2011	Rinvenuta in Toscana in coincidenza con fenomeni di moria degli alveari (dati IZPLT).
Alpha-Cypermethrin (aka alphamethrin)	Piretroidi	Il metabolita 3-phenoxybenzoic acid (3PBA) ha un effetto antiestrogeno	Du et al., 2010; Meeker et al., 2008	
Amitrole (aminotriazole) <sup>2</sup>	Triazoli	Inibisce la produzione di ormoni tiroidei.	PAN Europe, 2015	
Azimsulfuron	Solfoniluree	Diminuisce l'estradiolo nel plasma e aumenta la produzione di LH, ormone luteinizzante.	AA.VV., 2013	
Benthiavalicarb, Bentiavalicarb	Amminoacidi Ammido Carbammati	Induttore dell'aromatasi	AA.VV., 2013	
Bitertanol <sup>3</sup>	Triazoli, Azotorganici eterocilcici	Antagonizza l'attività del recettore androgeno.	Kjeldsen et al., 2013	Rinvenuto nello 0,2 % dei campioni di Frutta

<sup>1</sup> Non approvata dall'unione europea (EU pesticide database 2013, Regulation EC No 1107/2009, Direttiva 91/414/EEC) ma ripetutamente derogata a livello nazionale e regionale).

<sup>2</sup> Amitrole (aminotriazole). Da iscrivere nell'elenco di sostanze candidate alla sostituzione. La dose giornaliera ammissibile (DGA) è notevolmente inferiore a quella della maggior parte delle sostanze attive approvate nell'ambito dei rispettivi gruppi di sostanze/ categorie d'impiego. Il livello ammissibile di esposizione dell'operatore (LAEO) è notevolmente inferiore a quello della maggior parte delle sostanze attive approvate nell'ambito dei rispettivi gruppi di sostanze/categorie d'impiego. Soddisfa i criteri per essere considerata sostanza persistente e tossica (Regolamento di Esecuzione UE 2015/408).

<sup>3</sup> In Italy all products were revoked.

				(Ministero della Salute, 2016)
Bupirimate	Idrossipirimidine	Attivazione del Pregnane X cellular receptor. Inibizione del 17 beta-estradiolo e dell'attività del progesterone. Effetti sulla tiroide in studi cronici sui ratti.	Mnif et al., 2011; PAN Europe, 2015	Nel Lazio rinvenuto frequentemente in campioni di fragole e peperoni (Dati ARPA, 2015).
Captan	Tioftalimidici	Inibizione l'azione degli estrogeni.	Mnif et al., 2011	
Carbendazim (metabolita del Thiophanate methyl) <sup>4</sup>	Benzimidazoli	Aumenta la produzione di estrogeni e l'attività dell'aromatasi.	Mnif et al., 2011	È una delle sostanze attive più frequentemente rinvenuta sia nelle acque sotterranee che in quelle superficiali italiane: 45,3 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali e nel 12,3 % di quelli delle acque sotterranee (ISPRA, 2016). Nel 2014 è stato rinvenuto nell'1,6 % dei campioni di frutta e di ortaggi e nello 0,4 % di quelli di vino. Nel 2015 è stato rinvenuto nel 2,7 % dei campioni di ortaggi, nel 4,7 dei campioni di vino e nello 0,7 % di quelli di cereali (Ministero della Salute, 2015, 2016).
Chlorothalonil	Isoftalonitrili	Attivazione della proliferazione delle cellule androgeno-sensibili.	Mnif et al., 2011	
Chlorpropham	Carbammati	Attività antiandrogenica	De Coster & van Larebeke, 2012	
Chlorpyrifos (ethyl)	Fosfororganici (Organofosforati)	Inibitore della colinesterasi; interferente endocrino: effetto estrogeno antiandrogeno, agonista dei recettori estrogeni e antagonista dei recettori androgeni.	Kojima, 2010; Viswanath et al., 2010; Meeker et al., 2006	È stato rinvenuto nel 4,3 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali e nell'1,5 % di quelli delle acque sotterranee (ISPRA, 2016). A livello nazionale è stato rinvenuto in campioni di frutta: 17.04 % nel 2014, 12,8 % nel 2015; Ortaggi: 1.8 % nel 2014; Olio d'oliva: 3.4 % nel 2014; 4,3 % nel 2015; Cereali: 0,7 % nel 2015 (Ministero della Salute, 2015, 2016). È tra le sostanze maggiormente ritrovate nei prodotti alimentari piemontesi (ARPA, 2013). In Puglia è stato rinvenuto in Arance, banane mandarini, melagrane, pompelmi, limoni, mele, olio extravergine di oliva, finocchi, pere,

<sup>4</sup> A suo tempo era anch'esso un pesticida commerciale ora proibito in EU.

				pesche, zucchine, peperoni, pomodori, sedano, indivia, uva, kiwi, cicorie, carote, carciofi, cetrioli, finocchi, zucchine (ARPA Puglia, 2016); in Emilia Romagna nella frutta e nelle verdure (ARPAE, 2016). Nel Lazio in arance, carote, clementine, mandarini, mela annurca, mele, peperoni, pere, pesche, pomodoro, uva da tavola (Dati ARPA Lazio, 2015).
Chlorpyrifos-methyl	Fosfororganici (Organofosforati)	Antagonista all'attività degli androgeni.	Mnif et al., 2011	È stato rinvenuto nell'1,0 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali e nello 0,3 % di quelli delle acque sotterranee (ISPRA, 2016).
Cypermethrin, cipermetrina	Piretroidi	Effetto estrogeno.	Mnif et al., 2011	A livello nazionale è stato rinvenuto in campioni di Cereali: 0,6 % nel 2014, 0,8 % nel 2015; Ortaggi: 0,2 % nel 2014; Olio d'oliva: 1,42 % nel 2014; Frutta: 1,5 % nel 2015.
Cyproconazole, ciproconazolo <sup>5</sup>	Triazoli	Causa inibizione dell'attività dell'aromatasi, diminuzione della produzione di estrogeni e aumento della disponibilità di androgeni	Mnif et al., 2011	Rinvenuto nell'11,9 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali e nel 12,3 % di quelle sotterranee (ISPRA, 2016). A livello nazionale nel 2015 rinvenuto nello 0,2 % dei campioni di cereali (Ministero della Salute, 2016)
Cyprodinil <sup>6</sup>	Anilino Pirimidine	Effetti antiandrogeni.	Orton, 2011	È stato individuato nel 9,50 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali e nell' 8,1 % di quelle sotterranee (ISPRA, 2016). Nel 2014 è stato rinvenuto nel 15 % dei campioni di vino, nel 5,5 % di frutta, nel 3,1 % di ortaggi. Nel 2015 è stato rinvenuto nell'1,5 % dei campioni di vino, nel 5,3 % di Frutta, nel 3,9 % di ortaggi e nello 0,11 % di Cereali (Ministero della Salute, 2015, 2016) È tra le sostanze più frequentemente rinvenute nei prodotti alimentari in Piemonte (ARPA Piemonte, 2014). È tra le sostanze attive più rinvenute nei prodotti alimentari in Puglia (uva, fragole, finocchi, albicocche, cetrioli, fagiolini,

<sup>5</sup> Da iscrivere nell'elenco di sostanze candidate alla sostituzione. Soddisfa i criteri per essere considerata sostanza persistente e tossica (Regolamento di Esecuzione UE 2015/408).

<sup>6</sup> Da iscrivere nell'elenco di sostanze candidate alla sostituzione. Soddisfa i criteri per essere considerata sostanza persistente e tossica (Regolamento di Esecuzione UE 2015/408).

				melanzane, peperoni, pomodori, pere, mele, indivia) (ARPA Puglia, 2016), nella frutta in Emilia Romagna (ARPA, 2016). Nel Lazio (Dati ARPA Lazio 2015) è stato rinvenuto in albicocche, finocchi, fragole, favetta, melanzane, mele, pomodori, uva da tavola. È tra le sostanze rinvenute più frequentemente in Italia in concomitanza con fenomeni di morie o spopolamenti di alveari (Bellucci et al., 2016).
Deltamethrin	Piretroidi	Debole attività estrogenica.	Mnif et al., 2011	Rinvenuto nel 3 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali dove è stato cercato e nell' 1.3 % di quelle sotterranee (ISPRA, 2016). Nel 2014 rinvenuto in campioni di Cereali: 0.6 %; Ortaggi: 1.8 %; Frutta: 0.6 %; nel 2015 rinvenuto nello 0,24 % dei campioni di olio d'oliva: (Ministero della Salute, 2015, 2016)
Diclofop-methyl <sup>7</sup>	Arilossifenossipropionati "FOPs"	Antiestrogeno. Agonista dei PPAR $\alpha$ (recettori attivati da proliferatori perossisomiali)	AA.VV, 2013	
Diflubenzuron	Benzoyluree	Attivazione del recettore cellulare Pregnane X	Mnif et al., 2011	Rinvenuto nel 40,9 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali e nell'8,3 % di quelli delle acque sotterranee (ISPRA, 2016).
Dimethoate <sup>8</sup>	Fosfororganici (Organofosforati)	Turbativa dell'azione degli ormoni tiroidei. Aumento della concentrazione nel sangue di insulina, diminuzione della concentrazione ematica di ormone luteinizzante.	Mnif et al., 2011	È stato rinvenuto nell'11,0 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali e nello 0,3 % di quelli delle acque sotterranee (Ispra, 2016). A livello nazionale nel 2014 è stato rinvenuto nello 0,3 % dei campioni di ortaggi e nello 0.8 % di frutta e nell'1,4 % di quelli di olio d'oliva. Nel 2015 è stato rinvenuto nell'1,8 % dei campioni di frutta e nello 0,7 % dei campioni di olio d'oliva e di vino (Ministero della salute, 2015, 2016).
Dimethomorph	Derivati dell'acido Cinnamico (Morfoline)	Effetti Antiandrogeni.	Orton et al, 2011	È tra le sostanze più diffuse nelle acque superficiali e sotterranee italiane: rinvenuto nel 47 % dei punti di monitoraggio delle acque

<sup>7</sup> Da iscriverne nell'elenco di sostanze candidate alla sostituzione. La dose giornaliera ammissibile (DGA) è notevolmente inferiore a quella della maggior parte delle sostanze attive approvate nell'ambito dei rispettivi gruppi di sostanze/ categorie d'impiego (Regolamento di Esecuzione UE 2015/408).

<sup>8</sup> Poiché la dose giornaliera ammissibile (DGA) e il livello ammissibile di esposizione dell'operatore (LAEO) è notevolmente inferiore a quella della maggior parte delle sostanze attive approvate nell'ambito dei rispettivi gruppi di sostanze/categorie d'impiego è opportuno iscriverne tale sostanza nell'elenco di sostanze candidate alla sostituzione (Regolamento di esecuzione UE 2015/408).

				superficiali e nel 5,7 % di quelli delle acque sotterranee (ISPRA, 2016). A livello nazionale è stato rinvenuto nel 2014 nel 7,11 % dei campioni di frutta, nel 29.8 % di Vino, nel 2,8 % di ortaggi, nello 0,4 % di cereali. Nel 2015 è stato identificato nel 4,9 % dei campioni di frutta e nel 28,1 % di quelli di vino (Ministero della Salute, 2015, 2016). Nel Lazio rinvenuto nel 2015 in campioni di lattuga, pomodoro e vino rosso Primitivo proveniente dalla Puglia (Dati ARPA).
Epoxiconazole	Triazoli	Inibizione dell'attività dell'aromatasi, diminuzione della produzione di estrogeni e aumento della disponibilità di androgeni. Presumibilmente agisce anche come antagonista steroideo o attraverso un effetto sulla sintesi steroidea	Mnif et al., 2011; AA.VV., 2013	
Ethofenprox	Piretroidi	Attività antiestrogena	Du et al., 2010	Rinvenuto nel 6,9 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiale e nel 9,0 % di quelli delle acque sotterranee (ISPRA, 2016). A livello nazionale nel 2014 è stato rinvenuto nell'8.8 % dei campioni di frutta e nello 0,8 % di quelli di ortaggi: Nel 2015 rinvenuto nell'8,7 % dei campioni di frutta (Ministero della Salute, 2015, 2016). Nel Lazio è stato rinvenuto nel 2015 in campioni di arance, bieta, clementine, mele, pere e pesche (Dati ARPA Lazio).
Etridiazole	Thiadiazole	Sospetto interferente endocrino	Hurley et al., 1998	
Fenbuconazole	Triazoli	Causa l'inibizione della produzione di ormoni tiroidei, attivazione del recettore cellulare del pregnane X.	Mnif et al., 2011	Rinvenuto nell'1,9 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali (ISPRA, 2016). Rinvenuto a livello nazionale nell'1,9 % dei campioni di frutta nel 2014 e nell'1,8 % nel 2015; rinvenuto nel 2015 nello 0,6 % dei campioni di Vino: (Dati Arpa Lazio)
Fenbutatin oxide	Azoto-Solforganici-Stannorganici	Inibizione degli enzimi steroidogenici testicolari (3 $\beta$ -HSD e 17 $\beta$ -HSD). Diminuisce la secrezione di testosterone, aumenta la secrezione di FSH and LH.	AA.VV., 2013	

Fenhexamid	Chinazoline	Effetti antiandrogenici	Orton et al., 2011	Rinvenuto nell'7,7 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali e nel 2,6 % di quelli delle acque sotterranee (ISPRA, 2016). Nel 2015 a livello nazionale rinvenuto nell' 11.3 % dei campioni di Vino, nel 2015 nell' 11,0. Nel 2014 rinvenuto nel 3.2 % dei campioni di Frutta e nel 2015 nel 3,1 %. Rinvenuto nel 2014 nello 0.8 % degli Ortaggi: (Ministero della salute, 2015, 2016). È tra le sostanze attive più rinvenute nei prodotti alimentari in Puglia (uva, vino, carote, insalata, pomodori, fragole, ciliegie, pesche, kiwi, carciofi, cetrioli) (ARPA Puglia, 2016). Nel Lazio rinvenuto ripetutamente in campioni di Kiwi (Dati ARPA, 2015).
Flonicamid (IKI-220)	Piridine Carbossimidi	Antiestrogeno. Interferisce con l'omeostasi degli ormoni steroidei. Determina un aumento dell'escrezione di 17 β-estradiolo.	AA.VV., 2013	Nel 2014 rinvenuto a livello nazionale nell'1.3 % dei campioni di Frutta (Ministero della Salute, 2015). È tra le sostanze rinvenute più frequentemente nei pomodori in Sardegna nel 2011-2012 (AGRIS, 2013).
Fludioxonil <sup>9</sup>	fenilpirroli	Effetti antiandrogeni.	Orton et al., 2011	Rinvenuto nel 22,40 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali e nel 17,4 % di quelle sotterranee. Rinvenuto nel 2014 nell'1.6 % dei campioni di Vino e nel 2015 nell'1,3 %. Rinvenuto nella Frutta nel 2014 nell'8.7 (dei campioni e nel 2015 nel 7,6 %. Nel 2014 rinvenuto nell'1.9 % dei campioni di ortaggi (Ministero della Salute, 2015).
Fluvalinate	Piretroidi	Si legame agli ormoni sessuali umani, causa l'inibizione della produzione di progesterone.	Mnif et al., 2011	

<sup>9</sup> Sostanza persistente e tossica da candidare alla sostituzione (Regolamento di Esecuzione UE 2015/408).

Glufosinate (ammonium) <sup>10</sup>	Fosfinil-aminoacido	Inibisce la Glutamina Sintetasi.	AA.VV., 2013	Nel 2014 la sostanza attiva è stata rinvenuta nel 50 % dei punti di monitoraggio e nel 12 % con valori superiori agli SQA (ISPRA, 2016).
Glyphosate trimesium sulfosate) (incl aka	Fosfororganici (Organofosforati)	Interferisce con l'attività dell'aromatasi, impedendo la produzione di estrogeni	Mnif et al., 2011	
Imazalil enilconazole) (aka	Imidazoli	Antiandrogeno.	Orton et al., 2011	È stato rilevato nel 39,4% dei punti di monitoraggio delle acque superficiali e nel 3,9% dei punti di monitoraggio delle acque sotterranee (ISPRA, 2016). Nel 2014 è stato rilevato nell'8,9% dei campioni di frutta e nel 2015 nel 9,4% (Ministero della Salute, 2015, 2016).
loxynil	Benzonitrili	Antagonizza l'azione degli ormoni tiroidei e l'espressione dei geni codificanti per i loro recettori cellulari; causa tumori della tiroide nel ratto e dell'utero nel topo.	PAN Europe, 2015	Dopo l'AMPA è la sostanza rinvenuta più frequentemente nelle acque di superficie, nel 69 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali e nel 21,7 di quelli delle acque sotterranee (ISPRA, 2016).
Iprodione	Dicarbossimidi	Aumenta debolmente l'attività dell'aromatasi e la produzione di estrogeni. Presumibilmente agisce anche come antagonista steroideo o attraverso un effetto sulla sintesi steroidea.	Mnif et al., 2011; AA.VV., 2013	Rinvenuta nell'1,3 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali e nello 0,1 di quelli delle acque sotterranee (ISPRA, 2016). Nel 2014 è stato rinvenuto nell'1,5 % dei campioni di ortaggi analizzati, e nel 2015 nel 2 %. Nel 2014 è stato rinvenuto nel 4,4 % dei campioni di frutta e nel 2015 nel 4,2 % (Ministero della Salute, 2015, 2016). È tra le sostanze rinvenute più frequentemente nei prodotti alimentari in Piemonte nel 2013 (ARPA Piemonte, 2014) e su mele, melanzane, peperoni, pomodori, zucchine, pere, pesche, fragole, ciliegie, cocomeri, kiwi, insalata, vino, lattuga, uva, carote, indivia nella Regione Puglia (ARPA Puglia, 2016). Nel Lazio (Dati

<sup>10</sup> Con l'applicazione del Regolamento (CE) n. 790/2009 il Glufosinate ammonio è stato riclassificato come Tossico per la Riproduzione di categoria 2 e per tale motivo il Ministero della Salute ha sospeso cautelativamente dal 30 novembre 2010 la commercializzazione (senza smaltimento scorte) degli agrofarmaci contenenti la sostanza attiva. Successivamente, con decreto del 26 aprile 2012 è stato reregistrato il prodotto Basta 200.

				ARPA Lazio 2015), rinvenuto in ciliegie, fragole, kiwi, mele, pere, pesche, pomodoro.
Iprovalicarb		Sulla base del modello di tumori osservati a lungo termine in studi di tossicità nei ratti, non può essere escluso che iprovalicarb sia un interferente endocrino.	EFSA, 2015	A livello nazionale nel 2014 è stato rinvenuto nel 9,3 % dei campioni di vino e nel 2015 nel 7,2 %. Nel 2014 è stato rinvenuto nello 0,8 % dei campioni di frutta. È tra le sostanze attive maggiormente rinvenute in vino, uva, pomodori nella Regione Puglia (ARPA Puglia, 2016). Rinvenuto nel 15 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali e nell'1,3 % di quelli delle acque sotterranee (ISPRA, 2016).
Isoproturon	Uree	Tossico per la riproduzione con potenziali effetti endocrini mediati sulla fertilità.	Lemaire et al., 2006b	
lambda-Cyhalothrin <sup>11</sup>	Piretroidi	Diminuisce la secrezione degli ormoni tiroidei. Attività estrogenica in culture cellulari (Zhao et al., 2008). Può causare disfunzioni sessuali nei ratti maschi; può sopprimere l'attività secretoria della tiroide nei giovani ratti adulti (Fluoride Action Network).	PAN Europe, 2015	Negli Ortaggi è stato rinvenuto nel 2014 nell'1,3 % dei campioni, nel 2015 nel 2,0 %. Nella frutta: 1,6 % nel 2014 e 2,3 %. Nell'aprile del 2017 residui in peperoni dolci dall'Egitto (insieme a flusilazolo e propargite) <sup>12</sup> .
Linuron <sup>13</sup>	Uree	Effetti antiandrogeni. Legame competitivo al recettore degli androgeni, agonista del recettore della tiroide. La produzione di testosterone nei ratti è significativamente ridotta dopo l'esposizione in utero.	Mnif et al., 2011; Wilson et al., 2000; Orton et al., 2011	È stato rinvenuto nel 5,7 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali e nell'1,9 % di quelle sotterranee (ISPRA, 2016). È stata rinvenuta nel 2014 nell'1,7 % dei campioni di ortaggi, nel 2015 nell'1,5 % (Ministero della Salute, 2015, 2016).
Malathion	Fosfororganici (Organofosforati)	Inibisce la secrezione di catecolamine, legandosi ai recettori degli ormoni tiroidei.	Mnif et al., 2011	Nel 2015 rinvenuto nello 0,8 % dei Cereali e nello 0,04 % dei campioni di rutta (Ministero della Salute, 2016). Nel 2015 rinvenuto in fagioli importati dal Madagascar.
Mancozeb	Ditiocarbammati Alchilenderivati	È identificato come interferente endocrino: interferisce con la biosintesi dell'ormone tiroideo, inibendo l'attività della perossidasi tiroidea. Antagonizza l'attività del recettore androgeno (AR). Si	Maranghi et al., 2013; Kjeldsen et al., 2013; Axelstad, 2011	È stato rinvenuto in campioni di vino nel 2014 (9,3 % dei campioni) e nel 2015 (7,2 %). Nel 2014 è stato individuato nello 0,8 % dei campioni di frutta (2014) (Ministero della Salute, 2015, 2016). È tra le sostanze attive

<sup>11</sup> Sostanza bioaccumulabile e tossica da candidare alla sostituzione (Regolamento di Esecuzione UE 2015/408).

<sup>12</sup> Rasff settimana n. 15, 2017. <https://www.unaitalia.com/rasff-settimana-n-15-2017/>

<sup>13</sup> Da iscrivere nell'elenco di sostanze candidate alla sostituzione in quanto persistente, bioaccumulabile e tossica (Regolamento di Esecuzione, UE 2015/408).

		degrada in ethylenethiourea (ETU) basse dosi del quale possono interferire con l'omeostasi tiroidea e il profilo ormonale riproduttivo se l'esposizione inizia in stadi critici di sviluppo. Interrompe l'omeostasi degli ormoni tiroidei. Può causare malformazioni cerebrali.		maggiormente rinvenute in vino, uva, pomodori nella Regione Puglia (ARPA Puglia, 2016).
Maneb	Carbammati	Inibisce la produzione di ormoni tiroidei; causa carcinomi e adenomi alla tiroide.	PAN Europe, 2015	
Metconazole	Triazoli	Antiandrogeno; causa variazioni di peso di ghiandola surrenale e placenta.	PAN Europe, 2015	
Methiocarb (aka mercaptodimethur)	Carbammati	Antiandrogeno. Inibizione di attività degli androgeni e aumento di estrogenone.	Mnif et al., 2011; Orton et al., 2011	
Methomyl	Carbammati	Causa un debole aumento dell'attività dell'aromatasi e della produzione di estrogeni.	Mnif et al., 2011	È tra le sostanze rinvenute con maggior presenza nei punti di monitoraggio delle acque: nel 29,0 % di quelle superficiali e nel 10,3 di quelle sotterranee (ISPRA, 2016). Nel 2015 è stato rinvenuto nello 0,2 % dei campioni di ortaggi (Ministero della salute, 2016)..
Metiram	Ditiocarbammati Alchilenderivati	Osservati effetti sulla tiroide in studi subcronici nei ratti (aumento del peso della tiroide, aumento dell'ormone stimolante la tiroide (TSH) e diminuzione dei valori T4, tiroxina sierica). Il metabolita nel suolo ethylenethiourea (ETU) è stato identificato come interferente endocrino: interferisce con la biosintesi dell'ormone tiroideo, inibendo l'attività della perossidasi tiroidea. Basse dosi di ETU possono interferire con l'omeostasi tiroidea e il profilo ormonale riproduttivo se l'esposizione inizia in stadi critici di sviluppo.	U.S. Environmental Protection Agency, 2005; Maranghi et al., 2013	
Metrafenone	Benzofenoni	Interferente endocrino: Stimola la tiroide (TSH) e diminuisce i valori T4 (tiroxina sierica).		Rinvenuto nel 6,8 % dei punti di monitoraggio nelle acque di superficie (ISPRA, 2016). Rinvenuto in campi giochi del sud Tirolo (Schwaier & Ackerman-Leist, 2017).

Metribuzin <sup>14</sup>	Triazinoni	Causa ipertiroidismo e alterazione dei livelli di somatotropina.	Mnif et al., 2011	Rinvenuto nel 5,4 % dei punti di monitoraggio delle acque di superficie e nello 0,3 di quelle sotterranee (ISPRA, 2016).
Molinate <sup>15</sup>	Tiocarbammati	Causa danni al tratto riproduttivo e riduzione della fertilità.	Mnif et al., 2011	
Myclobutanil, miclobutanil <sup>16</sup>	Triazoli	Causa un debol inibizione degli estrogeni e degli androgeni, si lega ai recettori degli estrogeni e degli androgeni, inibisce l'aromatasi.	Mnif et al., 2011	Nel 2014 è stato rinvenuto nel 3.3 % dei campioni di Frutta: e nel 2015 nel 2,8 %. Nel 2015 è stato rinvenuto nello 0,4 % dei campioni di vino (2015). È tra le sostanze maggiormente rinvenute in frutta e ortaggi nella regione Puglia (albicocche, banane, uva, fragole, pesche, peperoni, carciofi, patate) (ARPA Puglia, 2016). Nel Lazio rinvenuto frequentemente nelle fragole (Dati ARPA Lazio 2015).
Oxamyl	Carbammati	Debole effetto estrogeno.	Mnif et al., 2011	Nel 2015 rinvenuto nello 0,15 % dei campioni di ortaggi analizzati (Ministero della salute, 2016).
Penconazole	Triazoli	Debole effetto estrogeno Causa inibizione dell'attività dell'aromatasi, diminuzione della produzione di estrogeni e aumenta la disponibilità di androgeni	Mnif et al., 2011	Rinvenuto nell'11,5 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali e nel 3,6 % di quelli delle acque sotterranee. Nel 2014 è stato rinvenuto nel 2,8 % dei campioni di frutta:e nel 2015 nel 3,0 % (Ministero della Salute, 2015, 2016).
Pirimicarb <sup>17</sup>	Carbammati	Antagonizza i recettori degli estrogeni cellulari.	PAN Europe, 2015	È stato rinvenuto nell'8,5 dei punti di monitoraggio delle acque superficiali e nel 3,6 % di quelli delle acque sotterranee (ISPRA, 2016). Nel 2014 stato rinvenuto nello 0,4 % dei campioni di Cereali (Ministero della Salute, 2015).
Pirimiphos-methyl	Fosfororganici Tionofosfati	Antiandrogeno.	Orton et al., 2011	E' stato rinvenuto nello 0,7 % dei punti di monitoraggio delle acque sotterranee (SIRPA, 2016). Nel 2014 è stato rinvenuto nel 9,9 % dei campioni di cereali analizzati, nel 2015 nel 9,4 % (Ministero della Salute, 2015).

<sup>14</sup> Sostanza persistente e tossica da candidare alla sostituzione (Regolamento di Esecuzione UE, 2015/408).

<sup>15</sup> Da considerare come avente proprietà d'interferente endocrino che può causare effetti avversi negli esseri umani. È pertanto opportuno iscrivere tali sostanze attive nell'elenco di sostanze candidate alla sostituzione.

<sup>16</sup> Sostanza persistente e tossica da candidare alla sostituzione (Regolamento di Esecuzione UE 2015/408).

<sup>17</sup> Sostanza persistente e tossica da candidare alla sostituzione (Regolamento di Esecuzione UE 2015/408).

Prochloraz <sup>18</sup>	Imidazoli	Antagonizza i recettori cellulari androgeni ed estrogeni e il recettore Ah; inibisce l'attività dell'aromatasi; diminuisce steroidogenesi fetale. Effetti antiandrogenici. In vitro antagonista del recettore degli androgeni (AR).	PAN IMPACT ASSESSMENT ANNEX Ia; Orton et al., 2011; AA.VV., 2013	Rinvenuto nel 5,8 % dei punti di monitoraggio delle acque sotterranee (ISPRA, 2016). Nel 2014 rinvenuto nell'1,5 % dei campioni analizzati di cereali, e nell'1,8 % di quelli di frutta (Ministero della Salute, 2015, 2016).
Propamocarb	Carbammati	Legame competitivo al recettore degli androgeni	Mnif et al., 2011	È stato rinvenuto nel 21,6 dei punti di monitoraggio delle acque superficiali e nell'8,2 % di quelle sotterranee (ISPRA, 2016). Nel 2014 è stato rinvenuto nel 6.6 % dei campioni di ortaggi, nel 2015 nel 4,7 %. Nel 2015 è stato rinvenuto nello 0,12 dei campioni di frutta: 0,12 (Ministero della Salute, 2015, 2016). Nel Lazio è stato rinvenuto in bietta, pomodori, lattuga, meloni, patate, pomodori, zucchine (dati ARPA Lazio 2015).
Propiconazole <sup>19</sup>	Triazoli	Inibisce debolmente l'attività di estrogeni deboli e Aromatasi. Diminuisce la produzione di estrogeni e aumenta la disponibilità di androgeni.	Mnif et al., 2011	È stato rinvenuto nel 13,10 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali (ISPRA, 2016).
Propyzamide	Benzammidi	Causa tumori della tiroide e del testicolo e iperplasia delle ovaie in studi cronici sui ratti.	PAN Europe, 2015	È stato rinvenuto nel 10,42 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali (ISPRA, 2016). Rinvenuta in campioni di lattuga (Legambiente, 2015).
Prothioconazole	Triazoli	Debole induzione dell'attività dell'aromatasi e della transattività del recettore estrogeno.	Kjeldsen et al., 2013	
Pyridate	Fenilpyridazine	Si lega ai recettori per gli estrogeni e gli androgeni	Mnif et al., 2011	
Pyrimethanil	Anilino pirimidine	Inibisce la produzione di ormoni tiroidei.	PAN Europe, 2015	È tra le sostanze rinvenute più frequentemente in Italia in concomitanza con fenomeni di morie o spopolamenti di alveari (Bellucci et al., 2016). Rinvenuto nel 10,2 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali ove è stato cercato e nel 6,8 % di quelle sotterranee (ISPRA, 2016). Rinvenuto nel 5,8 % dei campioni analizzati di

<sup>18</sup> Sostanza persistente e tossica da candidare alla sostituzione (Regolamento di Esecuzione UE, 2015/408).

<sup>19</sup> Sostanza persistente e tossica da candidare alla sostituzione (Regolamento di Esecuzione UE 2015/408).

				vino sia nel 2014, che nel 2015. Rinvenuto nella frutta nel 2014 nel 3,2 % dei campioni e nel 2015 nel 4,2 %; rinvenuto nel 2015 nello 0,14 % dei campioni di cereali (Ministero della Salute, 2015, 2016)
Pyriproxyfen	Difenileteri	Effetto estrogeno.	Mnif et al., 2011	Nel 2014 rinvenuto nello 0,8 dei campioni analizzati di frutta e nel 2015 nello 0,42 % di queolli di olio d'oliva: (2015)
Quinoxyfen <sup>20</sup>	Quinoline	Antiandrogeno	Orton et al, 2011	Rinvenuto nell'8,4 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali ove è stato cercato e nel 5 % di quelle sotterranee (ISPRA, 2016). Rinvenuto nel 2014 nell'1,3 % dei campioni di frutta, nello 0,05 % di ortaggi e nello 0,2 % di quelli di vino (Ministero della salute, 2015).
Spirodiclofen	Acidi tetronici	Inibisce la malato deidrogenasi nella matrice mitocondriale. Interferente della sintesi degli steroidi.	AA.VV., 2013	
Tebuconazole <sup>21</sup>	Triazoli	Inibisce l'attività dell'aromatasi, diminuisce la produzione di estrogeni e aumenta la disponibilità di androgeni.	Mnif et al., 2011	Rinvenuto nell' 28,60 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali ove è stato cercato e nel 6,1 % di quelle sotterranee (ISPRA, 2016). Nel 2014 rinvenuto nel 10,5 % dei campioni di frutta analizzata, nell'1,1 % di Ortaggi, nell'1,6 di quelli di olio d'oliva. Nel 2015 è stato trovato nell' 8,8 dei campioni di frutta, nello 0,6 di quelli di olio d'oliva e nell'1,2 % dei cereali (Ministero della salute, 2015, 2016).
Tepraloxidim	Cicloesenoni "DIMs"	Effetti sul peso della ghiandola tiroidea può essere indicativo di disturbi endocrini.	PAN Germany, 2014	
Terbutylazine, Terbutilazina	Triazine	Debole induzione dell'attività dell'aromatasi e della transattività del recettore estrogeno.	Kjeldsen et al., 2013	Rinvenuto nell'39,1 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali ove è stato cercato e nel 6,8 % di quelle sotterranee (ISPRA, 2016). Nel 2014 rinvenuto nello 0,41 % dei campioni analizzati di olio d'oliva (Ministero della Sanità,

<sup>20</sup> Sostanza tossica, persistente e bioaccumulativa da candidare alla sostituzione (Regolamento di Esecuzione UE 2015/408).

<sup>21</sup> Sostanza persistente e tossica da candidare alla sostituzione (Regolamento di Esecuzione UE 2015/408).

				2015).
Thiacloprid <sup>22</sup>	Neonicotinoidi	Si presume che agisca come antagonista steroideo o attraverso un effetto sulla sintesi steroidea. Inibitore dell'aromatasi.	AA.VV., 2013	
Tolclofos-methyl	Clorofenili	Si lega competitivamente ai recettori degli estrogeni cellulari	Mnif et al., 2011	Rinvenuto nel 1 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali e nel 50 % di quelli delle acque sotterranee (ISPRA, 2016). Rinvenuto nel 2014 nello 0,3 % dei campioni di cereali e nello 0,5 di ortaggi. Nel 2015 rinvenuto nello 0,13 % dei campioni di Vino (Ministero della Salute, 2015, 2016).
Triadimenol	Triazoli	Effetto estrogeno; inibizione dell'attività dell'aromatasi; diminuzione della produzione di estrogeni e aumento della disponibilità di androgeni.	Mnif et al., 2011	Rinvenuto nel 9,8 % dei punti di monitoraggio delle acque superficiali e nell'11,5 % di quelli delle acque sotterranee (ISPRA, 2016).
Tribenuron metometuron) (aka)	Solfoniluree	Tribenuron methyl: Debole effetto estrogeno	Mnif et al., 2011	
Tricyclazole, Triciclazolo <sup>23</sup>	Triazolobenzotiazoli	Sulla base degli effetti sui pesi organi riproduttivi e sulla maturazione sessuale nei mammiferi, non si può escludere che il triciclazolo sia un interferente endocrino. Sono state osservate variazioni degli organi riproduttivi degli uccelli e l'aumento del livello di vitellogeno nei pesci.	EFSA, 2015	
zeta-Cypermethrin	Piretroidi	Il metabolita 3-phenoxybenzoic acid (3PBA) è stato associato a danni nel DNA degli spermatozoi e ha un effetto antiestrogeno	Du et al., 2010	

#### Riferimenti bibliografici

Andersen H.R., Vinggaard A.M., Rasmussen T.H., Gjermansen I.M., Bonefeld-Jørgensen E.C., 2002. Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 179(1):1–12.

<sup>22</sup> Da considerare come avente proprietà d'interferente endocrino che possono causare effetti avversi negli esseri umani. È pertanto opportuno iscrivere tale sostanza attivanell'elenco di sostanze candidate alla sostituzione (Regolamento di Esecuzione UE 2015/408).

<sup>23</sup> Non approvato nell'UE.

- Andersen H.R., Schmidt I.M., Grandjean P., Jensen T.K., Budtz-Jørgensen E., Kjaerstad M.B., et al. 2008. Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy. *Environ Health Perspect* 116:566–572.
- ARPA Puglia, 2016. Piano di Controllo Ufficiale della Regione Puglia:Rapporto Attività 2013-2014.<http://beta.regione.puglia.it/web/ufficiostatistico/-/arpa-puglia-fitofarmaci-in-alimenti-diorigine-vegetale>
- AA. VV., 2013. Toxicological data analysis to support grouping of pesticide active substances for cumulative risk assessment of effects on liver, on the nervous system and on reproduction and development. Supporting Publications 2013:EN-392. [88 pp.]. Available online: [www.efsa.europa.eu/publications](http://www.efsa.europa.eu/publications)
- Bellucci V., Bianco P., Formato G, Mutinelli F., Porrini C., Lodesani M., 2016. Morie di api e prodotti fitosanitari. *Apitalia*, 12: 46-52.
- Brouwers M.M., Feitz W.F.J., Roelofs L.A.J., Kiemeny L.A.L.M., de Gier R.P.E., Roeleveld N., 2007. Risk factors for hypospadias. *Eur J Pediatr* 166:671–678.
- Celik-Ozenci C., Tasatargil A., Tekcan M., Sati L., Gungor E., Isbir M., Usta M.F., Akar M.E., Erler F., 2012. Effect of abamectin exposure on semen parameters indicative of reduced sperm maturity: a study on farmworkers in Antalya (Turkey). *Andrologia.*, 44(6):388-95. doi: 10.1111/j.1439-0272.2012.01297.
- Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen HQ, Schramm KW, et al. 2006. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 114:1133–1138.
- De Coster S., van Larebeke N., 2012. Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action. *Journal of Environmental and Public Health*, Volume 2012, Article ID 713696, 52 pages. doi:10.1155/2012/713696
- Du G., Shen O., Sun H., Fei J., Lu C., Song L., Xia Y., Wang S., Wang X., 2010. Assessing Hormone Receptor Activities of Pyrethroid Insecticides and Their Metabolites in Reporter Gene Assays. *Toxicological Sciences* 116(1), 58–66. doi:10.1093/toxsci/kfq120
- ECHA, 2016. Inventario di cui all'allegato III. <https://echa.europa.eu/it/information-on-chemicals/annex-iii-inventory>
- EFSA (European Food Safety Authority), 2015. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tricyclazole. *EFSA Journal*, 13(2):4032, 65 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4032
- Hurley P.M., Hill R.N., Whiting R.J., 1998. Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. *Environ Health Perspect.*, 106:437–445.
- Kjeldsen L.S., Ghisari M., Bonefeld-Jørgensen E.C., 2013. Currently used pesticides and their mixtures affect the function of sex hormone receptors and aromatase enzyme activity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 272(2):453-64. doi: 10.1016/j.taap.2013.06.028. Epub 2013 Jul 16.
- Kojima H., Katsura E., Takeuchi S., Niiyama K., Kobayashi K., 2004. Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. *Environ. Health Perspect.*, 112, 524-531.
- Kojima H., et al., 2010, Endocrine-disrupting potential of pesticides via Nuclear Receptors and Aryl Hydrocarbon Receptor. *Journal of Health science*, 56(4):374-386.
- Legambiente (a cura di Sciarra D., Refrigeri R.), 2017. STOP pesticidi. Analisi dei residui di pesticidi negli alimenti e buone pratiche agricole. 42 pp. [https://www.legambiente.it/sites/default/files/docs/stop\\_pesticidi\\_rapporto\\_2017.pdf](https://www.legambiente.it/sites/default/files/docs/stop_pesticidi_rapporto_2017.pdf)
- Legambiente Emilia Romagna, 2017. Dossier pesticidi in Emilia-Romagna - Edizione 2017. [https://www.legambiente.emiliaromagna.it/wp-content/uploads/2017/10/Dossier-pesticidi-Emilia-Romagna\\_seconda-edizione\\_web.pdf](https://www.legambiente.emiliaromagna.it/wp-content/uploads/2017/10/Dossier-pesticidi-Emilia-Romagna_seconda-edizione_web.pdf)

- Lemaire G., Mnif W., Pascussi J.M., Pillon A., Rabenoelina F., Fenet H., Gomez E., Casellas C., Nicolas J.C., Cavailles V., Duchesne M.J., Balaguer P., 2006a. Identification of new human pregnane X receptor ligands among pesticides using a stable reporter cell system. *Toxicological Sciences*, 91(2):501-509.
- Lemaire G., Mnif W., Mauvais P., Balaguer P., Rahmani R., 2006b. Activation of alpha- and beta- estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sci.*, 79, 1160-1169.
- Ministero della Salute, 2015. Controllo ufficiale sui residui di prodotti fitosanitari negli alimenti risultati in italia per l'anno 2014. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2506\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2506_allegato.pdf)
- Ministero della Salute, 2016. Controllo ufficiale sui residui di prodotti fitosanitari negli alimenti risultati in italia per l'anno 2015. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2609\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2609_allegato.pdf)
- Mnif W., Hadj Hassine A.I., Bouaziz A., Bartegi A., Thomas O., Roig B., 2011. Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8:2265-2303. doi:10.3390/ijerph8062265
- PAN Europe, 2015. *Impact Assessment Annex III Evaluation of currently published reports on the potential impact of EU endocrine disrupting pesticide policy*. [http://www.pan-europe.info/old/Resources/Other/impact\\_assessment\\_ed/IMPACT\\_ASSESSMENT\\_ANNEX\\_III.pdf](http://www.pan-europe.info/old/Resources/Other/impact_assessment_ed/IMPACT_ASSESSMENT_ANNEX_III.pdf)
- Pierik F.H., Burdorf A., Deddens J.A., Juttman R.E., Weber R.F.A., 2004. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect* 112:1570–1576.
- Rocheleau C.M., Romitti P.A., Dennis L.K., 2009. Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *J Pediatr Urol* 5(1):17–24.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. 2001. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: opinion. *Hum Reprod* 16(5):972–978.
- Schwaier A., Ackerman-Leist P., 2017. Studio sulla contaminazione dei campi da gioco con pesticidi nella zona di frutticoltura dell'Alto Adige. Bolzano, Ottobre 2017.
- Trosken, E.E.; Scholz, K.; Lutz, R.W.; Volkel, W.; Zarn, J.A.; Lutz, W.K. Comparative assessment of the inhibition of recombinant human CYP19 (aromatase) by azoles used in agriculture and as drugs for humans. *Endocr. Res.* 2004, 30, 387-394.
- U.S. Environmental Protection Agency, 2005. Pesticide Fact Sheet: Metiram Facts. EPA 738-F-05-XX,
- Viswanath G., Chatterjee S., Dabral S., Nanguneri S.R., Divya G., Roy P. 2010. *Anti-androgenic endocrine disrupting activities of chlorpyrifos and piperophos*. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 120(1):22-9.
- Vinggaard, A.M.; Hnida, C.; Breinholt, V.; Larsen, J.C. Screening of selected pesticides for inhibition of CYP19 aromatase activity in vitro. *Toxicol. In Vitro* 2000, 14, 227-234.
- Wigle DT, Turner MC, Krewski D. 2009. A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupational pesticide exposure. *Environ Health Perspect* 117:1505–1513.
- Wilson, V.S.; Lambright, C.R.; Furr, J.R.; Howdeshell, K.L.; Gray, L.E., Jr., 2009. The Herbicide Linuron Reduces Testosterone Production from the Fetal Rat Testis During Both In Utero and In Vitro Exposures. *Toxicol. Lett.*, 186, 73-77.