

L'ESPOSIZIONE DELLA POPOLAZIONE ADULTA E INFANTILE AI FITOFARMACI



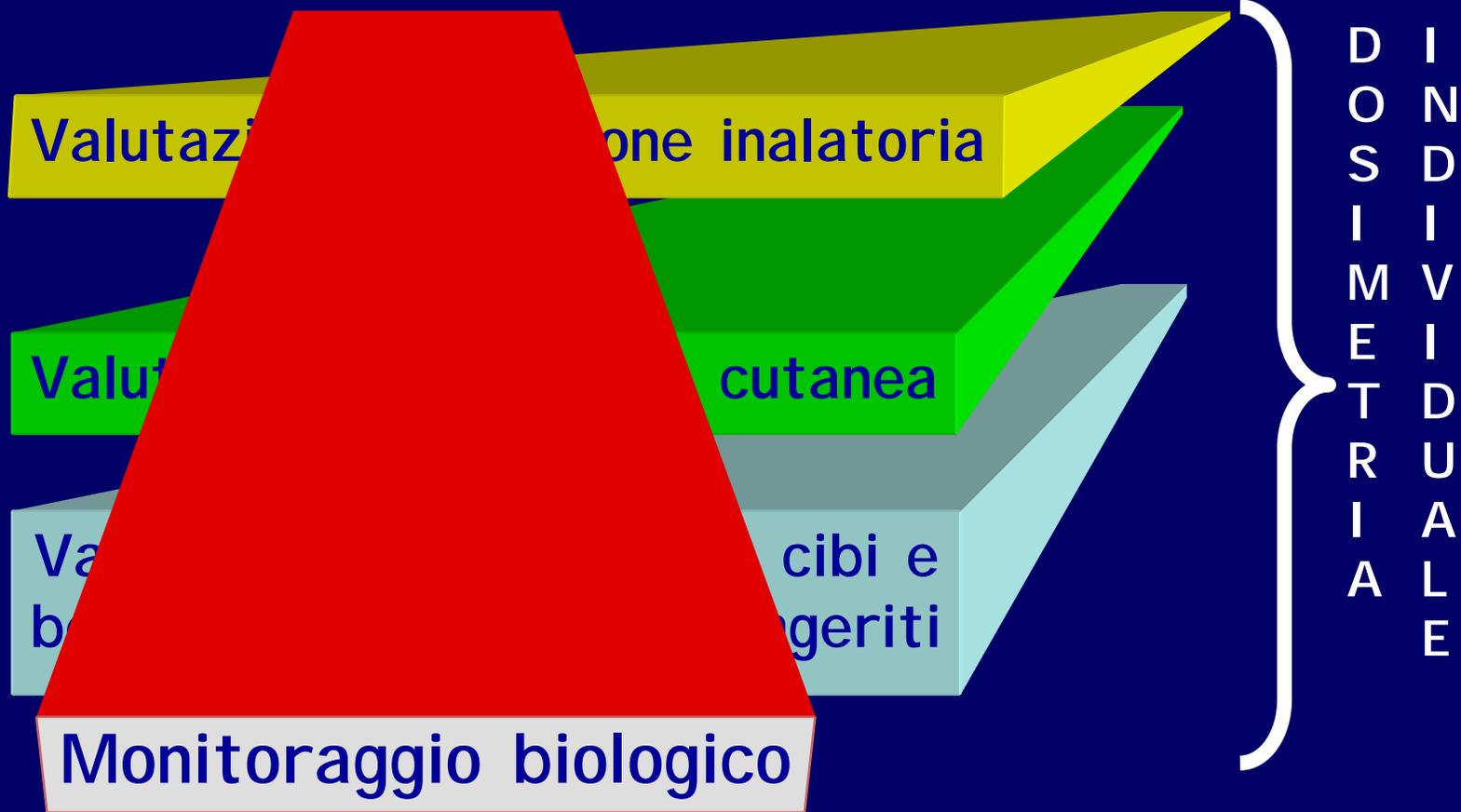
C. APREA, G. SCIARRA

Laboratorio di Sanità Pubblica

Area Vasta Toscana Sud; Azienda USL 7 di Siena



Determinazione dell'esposizione



Altre misure esterne all'organismo
(contaminazione di oggetti e superfici)

TARGET DEGLI STUDI
in caso di esposizione non professionale

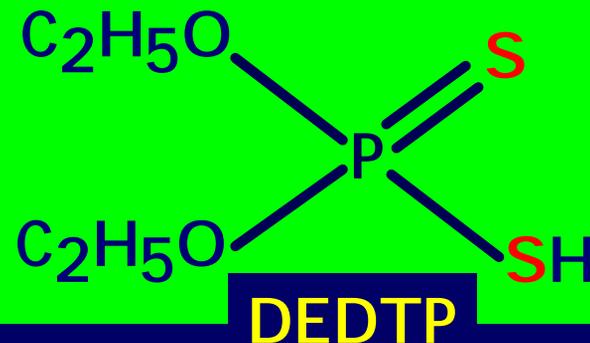
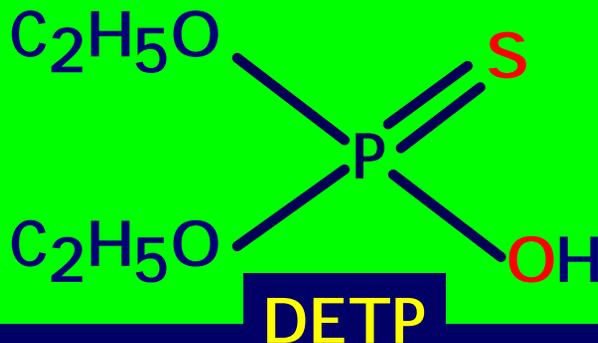
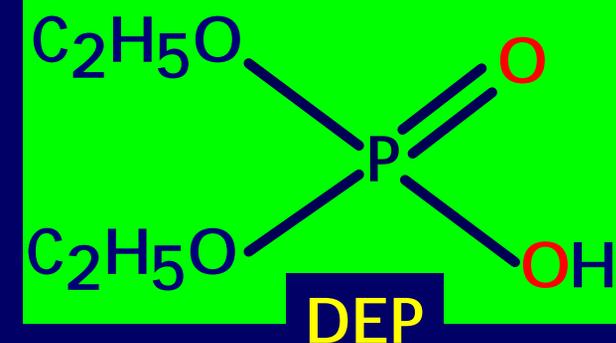
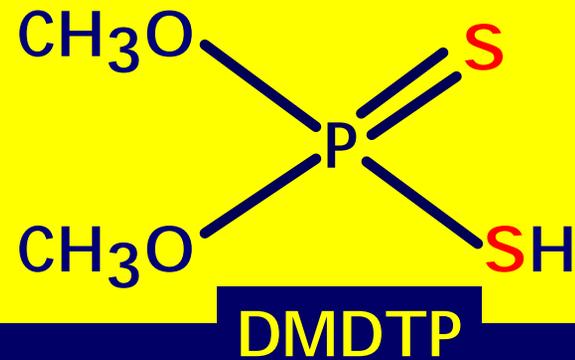
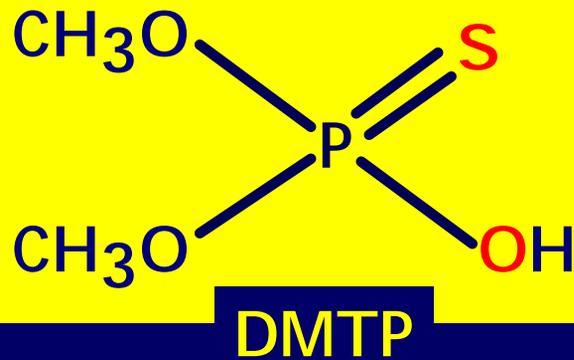
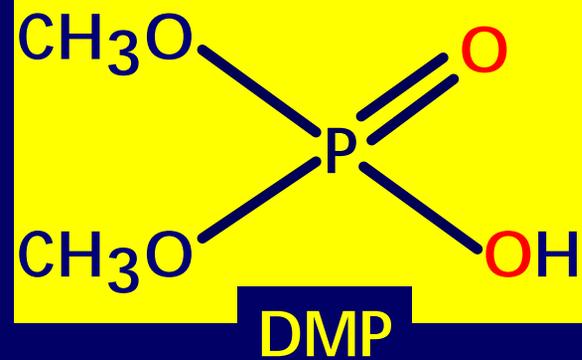
Popolazione
generale
adulta e
infantile

Adulti e
bambini
di comunità
agricole

Situazioni
particolari

Popolazione generale
adulta e infantile

La misura degli alchilfosfati urinari riflette l'esposizione recente a composti organofosforici



	DMP	DMTP	DMDTP	DEP	DETP	DEDTP
Azinphos-m ethyl	X	X	X			
Chlorpyrifos				X	X	
Chlorpyrifos-m ethyl	X	X				
Dichloros	X					
Diazinone				X	X	
Dimethoate	X	X	X			
Disulfoton				X	X	X
Fenitrothion	X	X				
Omethoate	X	X				
Parathion				X	X	
Parathion-m ethyl	X	X				
Pirimiphos-ethyl				X	X	
Pirimiphos-m ethyl	X	X				
Sulfotep				X	X	
Tolclofos-m ethyl	X	X				

4° Convegno Nazionale "FITOFARMACI E AMBIENTE " Napoli 14-15 Maggio 2003

	Aprea 1996	Aprea 2000	Angerer 1997	Heudorf 2001	Oglobline 2001
N. soggetti	124	195	54	1146 484A/309B	48
Età	16-59	6-7	22-57	0-6 >20	-
Provenienza	Italia	Italia	Germania	Germania	Australia
Analisi	GC/FPD		GC/MS	GC/MS	GC/MS/NCI
LOD µg/l	2-3		1-5	1	0.02-0.50

	Murphy 1983	Bravo 2002	CDC 2001	Lu 2001
--	--------------------	-------------------	-----------------	----------------

N. campioni	6990	250	703	96
Età	12-74	20-59	6-59	0-6
Provenienza	USA 76-80 NHANES//	USA 88-94 NHANES///	USA 99-02 NHANES	USA Seattle
Analisi	GC/NPD		GC/MS/MS	GC/FPD
LOD µg/l	20	0.25-1.6		0.7-7.4

4° Convegno Nazionale "FITOFARMACI E AMBIENTE " Napoli 14-15 Maggio 2003

	%Pos	Mediana	Max	Studio
DMP	87	9,07	70,71	Italia adulti
(µg/l)	96	9,92	231,77	Italia bambini
	73	13	134	Australia
	12	-	-	USA NHANES II
	86	8*(media)	-	USA NHANES III
	-	1,67	-	USA 2001
	96	30	322	Germania 1997
	78	15.5*	102.5* p95	Germania Adulti 2001
	77	-	-	Germania Bambini 2001
DMTP	99	13,03	129,84	Italia adulti
(µg/l)	94	10,36	164,69	Italia bambini
	96	2	70	Australia
	6	-	-	USA NHANES II
	87	43*(media)	-	USA NHANES III
	-	3,80	-	USA 2001
	100	22	324	Germania 1997
	85	13.5*	125.8* p95	Germania Adulti 2001
	86	-	-	Germania Bambini 2001

* µg/g creatinina

4° Convegno Nazionale "FITOFARMACI E AMBIENTE " Napoli 14-15 Maggio 2003

	%Pos	Mediana	Max	Studio
DEP (µg/l)	82	5,01	93,08	Italia adulti
	75	3,84	47,69	Italia bambini
	77	3	362	Australia
	7	-	-	USA NHANES II
	97	10*(media)	-	USA NHANES III
	-	1,85	-	USA 2001
	94	4	46	Germania 1997
	73	2,1*	11,6* p95	Germania adulti 2001
	77	-	-	Germania bambini 2001
	DETP (µg/l)	73	3,60	37,18
48		<LR	30,98	Italia bambini
100		1	202	Australia
6		-	-	USA NHANES II
86		180*(media)	-	USA NHANES III
-		0,70	-	USA 2001
46		<LOD	55	Germania 1997
39		<LOD	6,4* p95	Germania adulti 2001
45		-	-	Germania bambini 2001

* µg/g creatinina

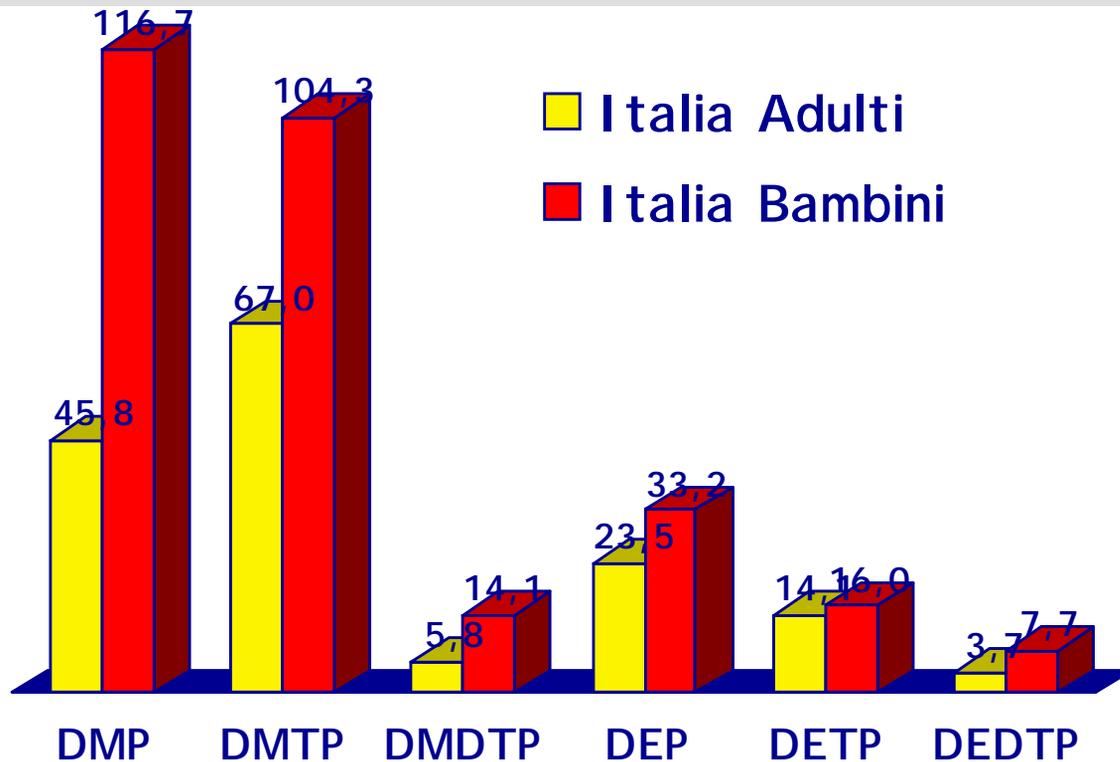
4° Convegno Nazionale "FITOFARMACI E AMBIENTE " Napoli 14-15 Maggio 2003

	% Pos	Mediana	Max	Studio
DMDTP (µg/l)	48	<LOD	30,31	Italia adulti
	34	<LOD	90,61	Italia bambini
	48	<LOD	141	Australia
	<1	-	-	USA NHANES II
	65	3,7*(media)	-	USA NHANES III
	-	0,60	-	USA 2001
	89	1	51	Germania 1997
	32	<LOD	13,1* p95	Germania Adulti 2001
	33	-	-	Germania Bambini 2001
DEDTP (µg/l)	7	<LOD	9,60	Italia adulti
	12	<LOD	20,84	Italia bambini
	2	<LOD	1	Australia
	<1	-	-	USA NHANES II
	48	8,9*(media)	-	USA NHANES III
	-	0.14	-	USA 2001
	2	<LOD	19	Germania 1997
	2	<LOD	<LOD p95	Germania Adulti 2001
	3	-	-	Germania Bambini 2001

* µg/g creatinina

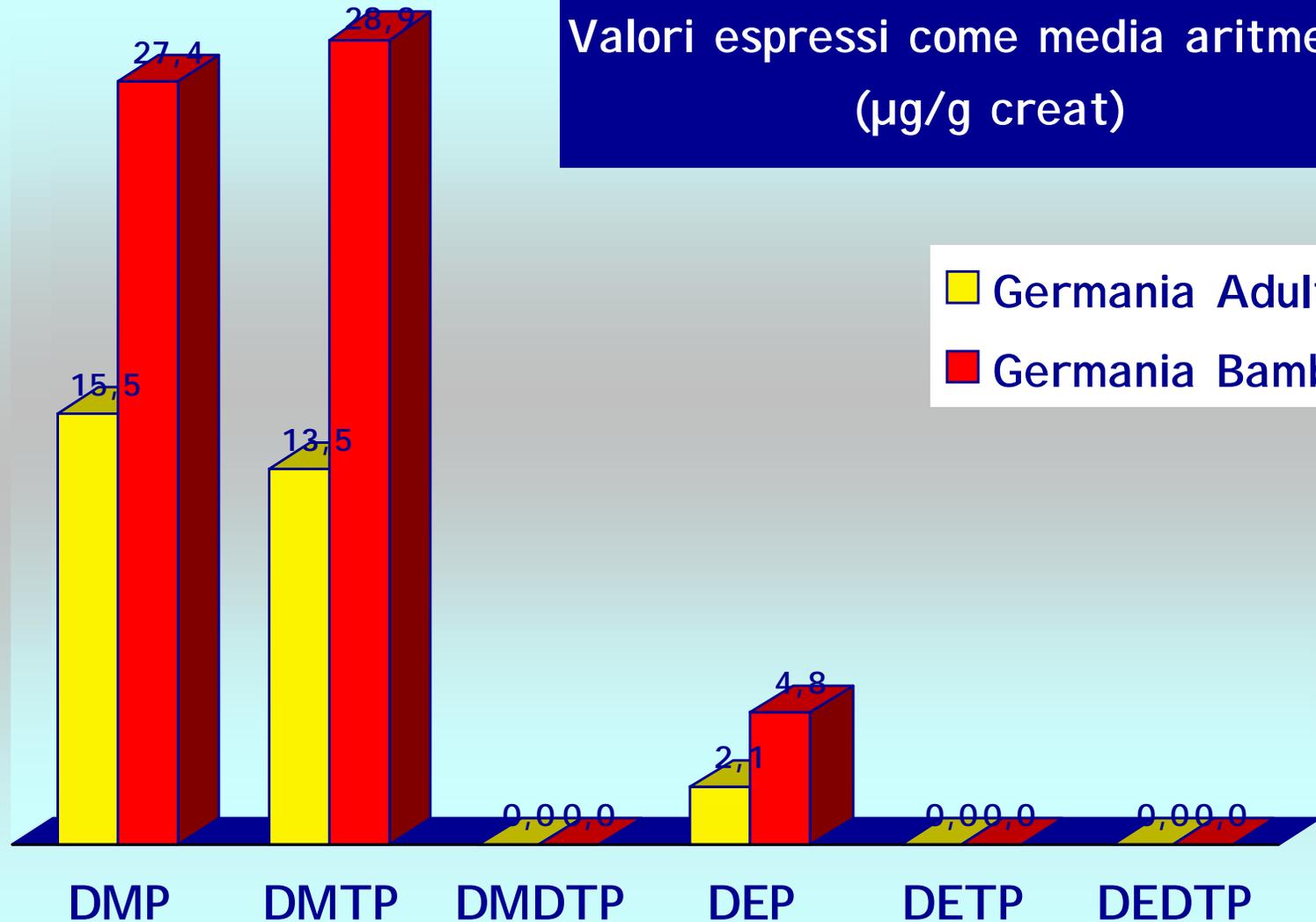
Confronto tra adulti e bambini

Valori espressi come media geometrica (nmoli/g creat)



Confronto tra adulti e bambini

Valori espressi come media aritmetica
($\mu\text{g/g creat}$)



Influenza di vari fattori di condizionamento

L'influenza sui dati dei bambini di:

- orto o giardino
 - animali domestici nell'abitazione
 - uso residenziale di pesticidi
- è confermata da altri studi (Lu, 2001).

signific

L'equivalenza con le quantità giornalmente assorbite

μg
metaboliti
escreti in
urina

assunzioni

μg organofosforici
assorbiti

- 1- diuresi giornaliera 1 litro
- 2- escrezione totale solo sotto forma di alchilfosfati
- 3- campione spot rappresentativo di escrezione giornaliera

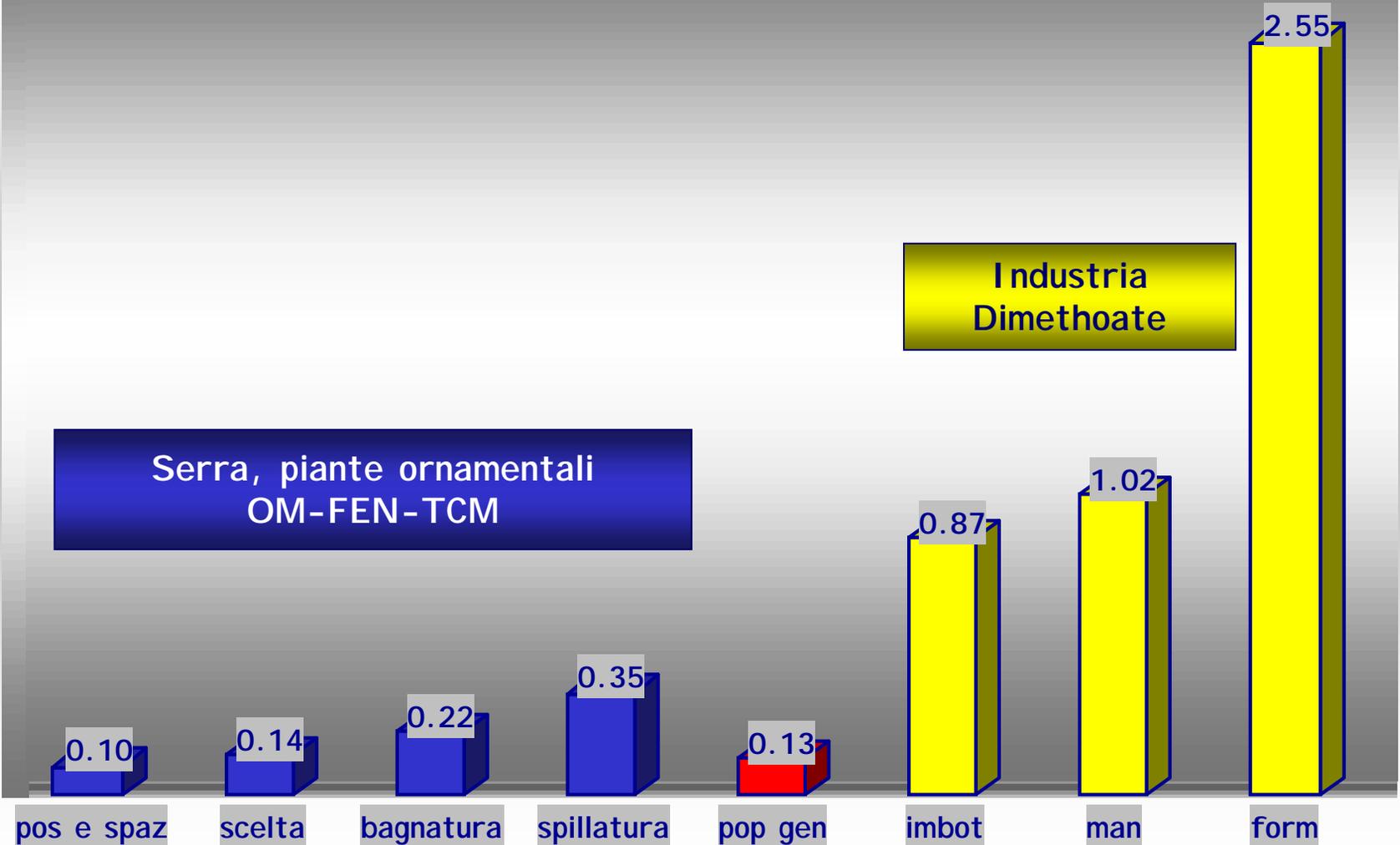
- 4- peso molecolare medio OP pari a 300 D
- 5- OP solo monosolforati (dimetil e dietil)

	Mediana	Max
OP dimetilati	49	443
(µg/die)	46	900
	35	467
	92	-
	12	-
	118	1451
	55	430
OP dietilati	16	247
(µg/die)	9	148
	8	1062
	281	-
	5	-
	9	187
	4	28

Le stime sono nettamente superiori di quelle dietarie dell'FDA, secondo le quali gli OP consumati sarebbero pari a 5-10 µg/die (Gunderson 1995)

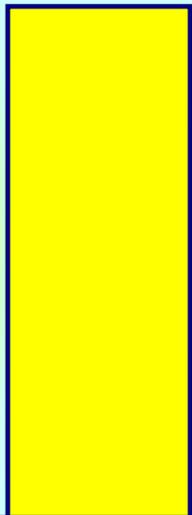
Lo sbilanciamento verso i composti metilati potrebbe dipendere dalla diversa struttura chimica degli esteri fosforici impiegati, a favore dei dimetilati, meno tossici degli analoghi dietilati.

Aprea, 1996-1998-1999-2001
DAP ($\mu\text{moli/g creat}$) in varie situazioni lavorative
e nella popolazione generale (MG)

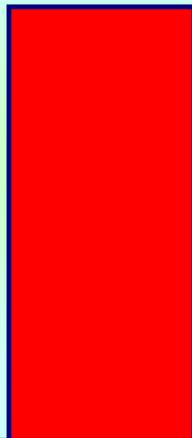


Alchilfosfati urinari (moli/g creat)
(DMP+DMTP+DMDTP+DEP+DETP+DEDTP) dopo ingestione
volontaria di parathion e parathion-methyl

37,3



31,6



5,3



0,2



*day 1 after
ingestion*

*day 2 after
ingestion*

*day 3 after
ingestion*

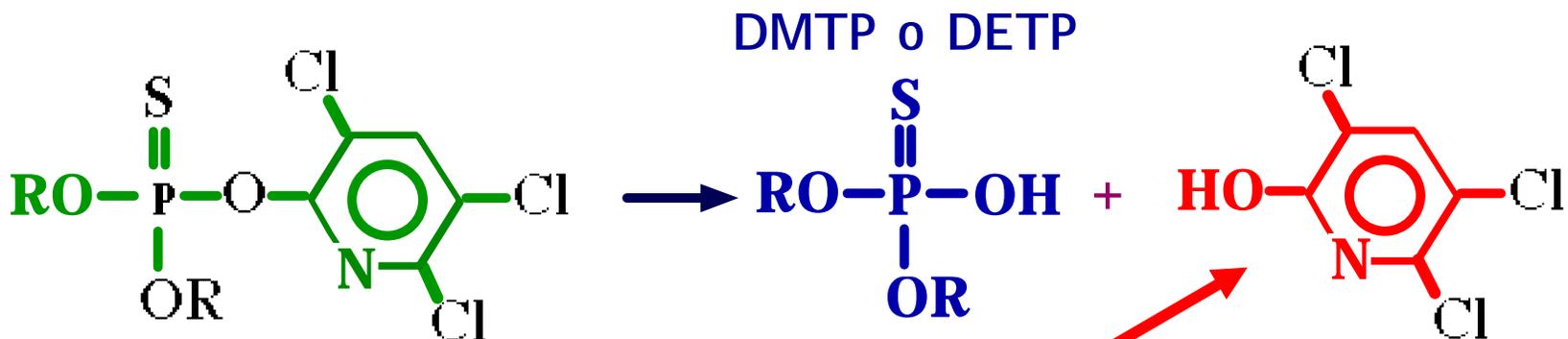
general popolation

I singoli OP
differiscono per la
tossicità



I dati cumulati non
sono necessariamente
buoni indicatori
di dose tossica
cumulativa

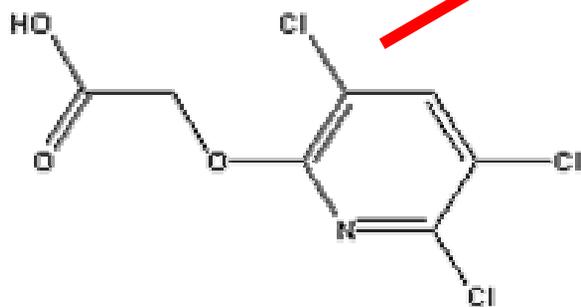
Un buon quadro
dell'esposizione si
ottiene con
l'analisi di metaboliti
specifici



R = CH₃ Chlorpyrifos-methyl

R = C₂H₅ Chlorpyrifos

3,5,6-tricloro-2-piridinolo (TCP)



Triclopyr (erbicida)

- Emivita 27 h;
- Principale prodotto di degradazione ambientale di CP e CPM;
- Può persistere nel suolo per più di un anno

Rapporto ISTISAN 1997

Circa 2200 campioni di
vegetali

1% con residui di CP
1% con residui di CPM
1 fuori legge (sedano)

Circa 3000 campioni di frutta

5.2% con residui di CP
3.2% con residui di CPM
1 fuori legge (mandarini)

Circa 150 campioni di
cereali

1.2% con residui di CP
3.9% con residui di CPM

Nessuna analisi
eseguita
per triclopyr
o TCP

4° Convegno Nazionale "FITOFARMACI E AMBIENTE " Napoli 14-15 Maggio 2003

	Aprea - SIVR (1999)	Aprea - SIVR (non pub.)
N. campioni	42	107
Età	22-52	21-57
Provenienza campione	Urbana: Pavia, Siena, Trento	Urbana: Novafeltria, Torino
Disegno dello studio	Criteri di esclusione fumo<5sig/die, vino<250 ml/die, no farmaci, nessun contatto con fitofarmaci	Campionamento delle stesse persone in diversi periodi dell'anno per valutare l'influenza della stagione di prelievo

4° Convegno Nazionale "FITOFARMACI E AMBIENTE " Napoli 14-15 Maggio 2003

TCP

µg/l

Popolazione	%Pos	Mediana	Max
Pavia, Siena, Trento (Estate 1997)	88	3.5	14.7
Novafeltria (Estate 1998)	78	2.6	11.1
Novafeltria (Inverno 1998)	72	2.3	14.2
Torino (Estate 1998)	48	<LR	9.8
Pavia, Siena, Trento, Novafeltria, Torino (Estate 1997-98)	74	2.2	14.7

TCP

Dati 1997 estate:
significativa influenza
del consumo di vino e
della dieta vegetariana
sull'escrezione urinaria



TCP

Dati 1998

Statisticamente inferiori rispetto a quelli del 1997: riduzione dei residui di CP e CPM negli alimenti??

Popolazione di Torino (70% non B) meno esposta di Novafeltria (53% non B)

Periodo di raccolta del campione non influenza in maniera significativa il TCP urinario

Il **consumo di vino** si conferma statisticamente significativo anche considerando la casistica completa raccolta in estate.

$\mu\text{g/l}$	% Pos	Mediana	Max	Studio
TCP	82	2.2	34	NHANES III
	5.8	nd	104	NHANES II

INDOOR

Matrice	Composto	%Pos	Mediana	Max
Polveri pavimento (n=218) $\mu\text{g/g}$	Chlorpyrifos	88	0.16	119
	Diazinone	53	-	66.2
Wipe dermici (n=149) $\mu\text{g}/2$ mani	Chlorpyrifos	36	0.003	544
	Diazinone	32	-	18.4
Aria indoor (n=122) ng/m^3	Chlorpyrifos	65	8	3280
	Diazinone	63	-	20500
Wipe davanzale (n=68) $\mu\text{g}/\text{m}^2$	Chlorpyrifos	54	0.32	16100
	Diazinone	15	-	232
Aria personali (n=6) ng/m^3	Chlorpyrifos	17	-	175
	Diazinone	0	-	-

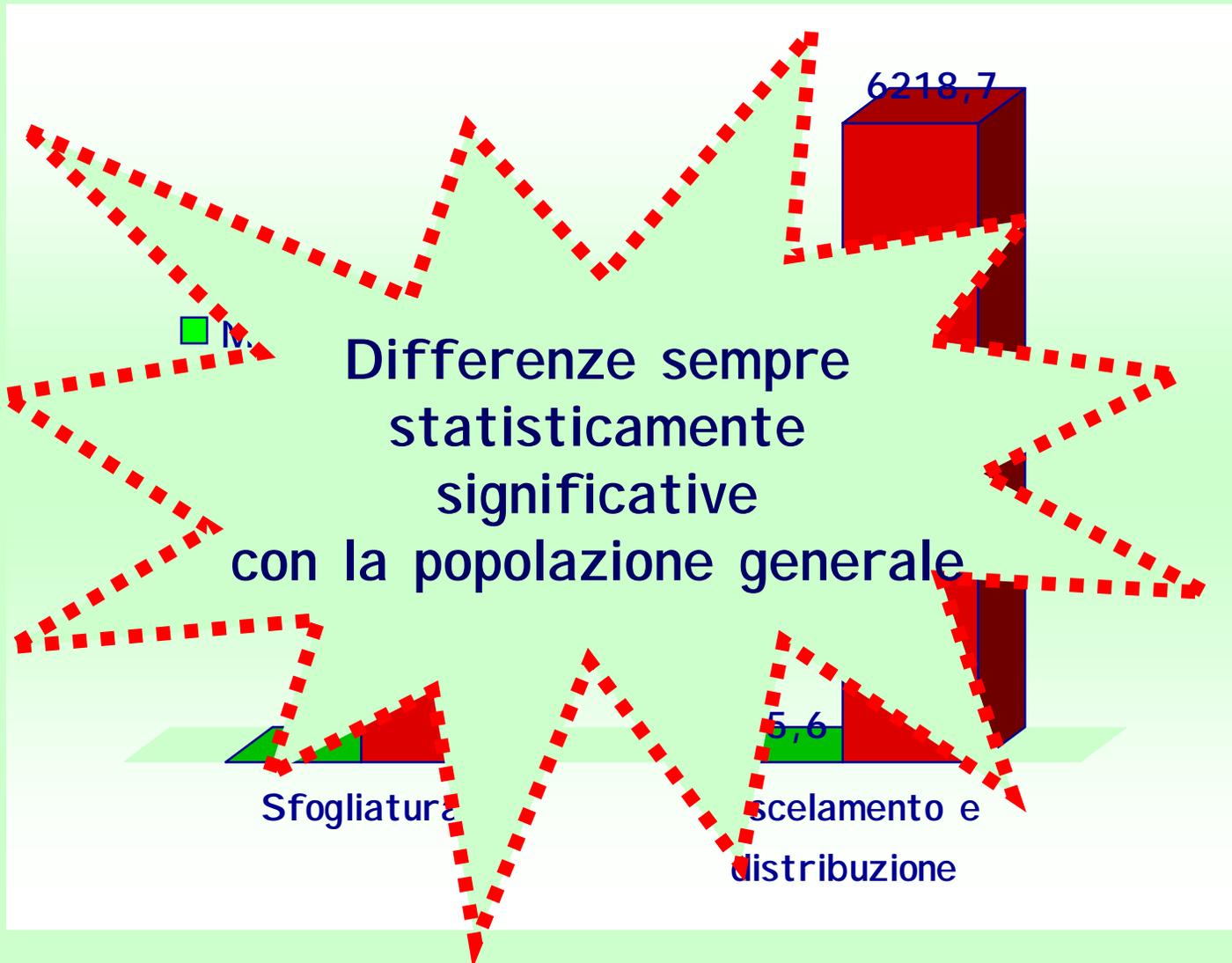
OUTDOOR

Matrice	Composto	%Pos	Max
Terreno cortile (n=281) µg/g	Chlorpyrifos	31	0.40
	Diazinone	50	4.9
Terreno fondamenta (n=156) µg/g	Chlorpyrifos	48	85
	Diazinone	57	7.0
Aria outdoor (n=42) ng/m ³	Chlorpyrifos	10	22.5
	Diazinone	9	131

Baker, 2000

Il metabolita specifico del diazinone è stato rilevato nel 53% di 103 campioni di urina di popolazione generale adulta e infantile americana

Escrezione urinaria di TCP (nmoli/g creat) durante
l'esposizione in campo aperto sulla coltura della vite
(Aprea, 1997)



Variabilità intraindividuale e stagionalità

Macintosh 1999
Macintosh 2001

Adgate 2001

Numerosità	80 soggetti (>330 campioni) 6 cicli di campionamento sett-dic/95 gen-mar/96 feb-apr/96 apr-giu/96 giu-lug/96 lug-set/96	90 soggetti (<250 campioni) campionamento ripetuto per tre volte in una settimana (maggio-settembre 1997)
------------	---	--

Età	Adulti	Bambini 3-13 anni
-----	--------	-------------------

Provenienza	Maryland	Minnesota
-------------	----------	-----------

Analiti	1NAP, TCP, AM, MDA	
---------	--------------------	--

Variabilità intraindividuale

	% Pos	Mediana	Max	Popolazione
1NAP ($\mu\text{g/l}$)	85	4.2	2500.0	Adulti
	52	1.0	55.0	Bambini
TCP ($\mu\text{g/l}$)	96	5.3	51.0	Adulti
	93	7.2	45.0	Bambini
AM ($\mu\text{g/l}$)	0.3	<LOD	1.5	Adulti
	2.6	<LOD	16.0	Bambini
MDA ($\mu\text{g/l}$)	6.6	<LOD	51.0	Adulti
	36	<LOD	23.0	Bambini

La variabilità nel singolo individuo è > della media e della mediana della popolazione globale.

Stagionalità

	% Pos	Mediana	Max	Popolazione
1NAP ($\mu\text{g/l}$)	85	4.2	2500.0	Adulti
	52	1.0	55.0	Bambini
TCP ($\mu\text{g/l}$)	96	5.3	51.0	Adulti
	93	7.2	45.0	Bambini
AM ($\mu\text{g/l}$)	0.3	<LOD	1.5	Adulti
	2.6	<LOD	16.0	Bambini
MDA ($\mu\text{g/l}$)	6.6	<LOD	51.0	Adulti
	36	<LOD	23.0	Bambini

I risultati ottenuti in primavera/estate sono significativamente maggiori degli altri.

Variabilità intraindividuale nei bambini

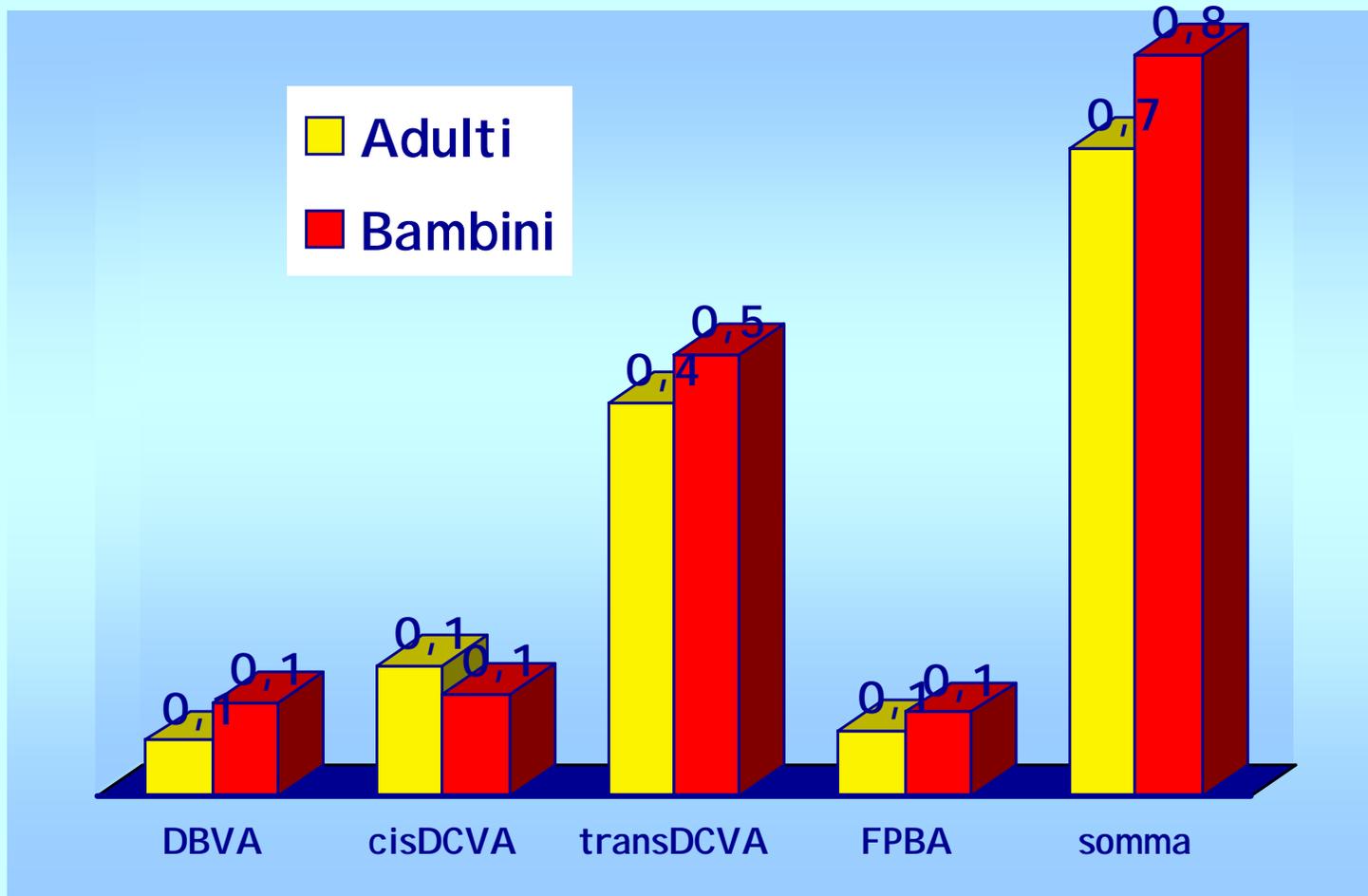
	% Pos	Mediana	Max	Popolazione
1NAP (µg/l)	85	4.2	2500.0	Adulti
	52	1.0	55.0	Bambini
TCP (µg/l)	96	5.3	51.0	Adulti
	93	7.2	45.0	Bambini
AM (µg/l)	0.3	<LOD	1.5	Adulti
	2.6	<LOD	16.0	Bambini
MDA (µg/l)	6.6	<LOD	51.0	Adulti
	36	<LOD	23.0	Bambini



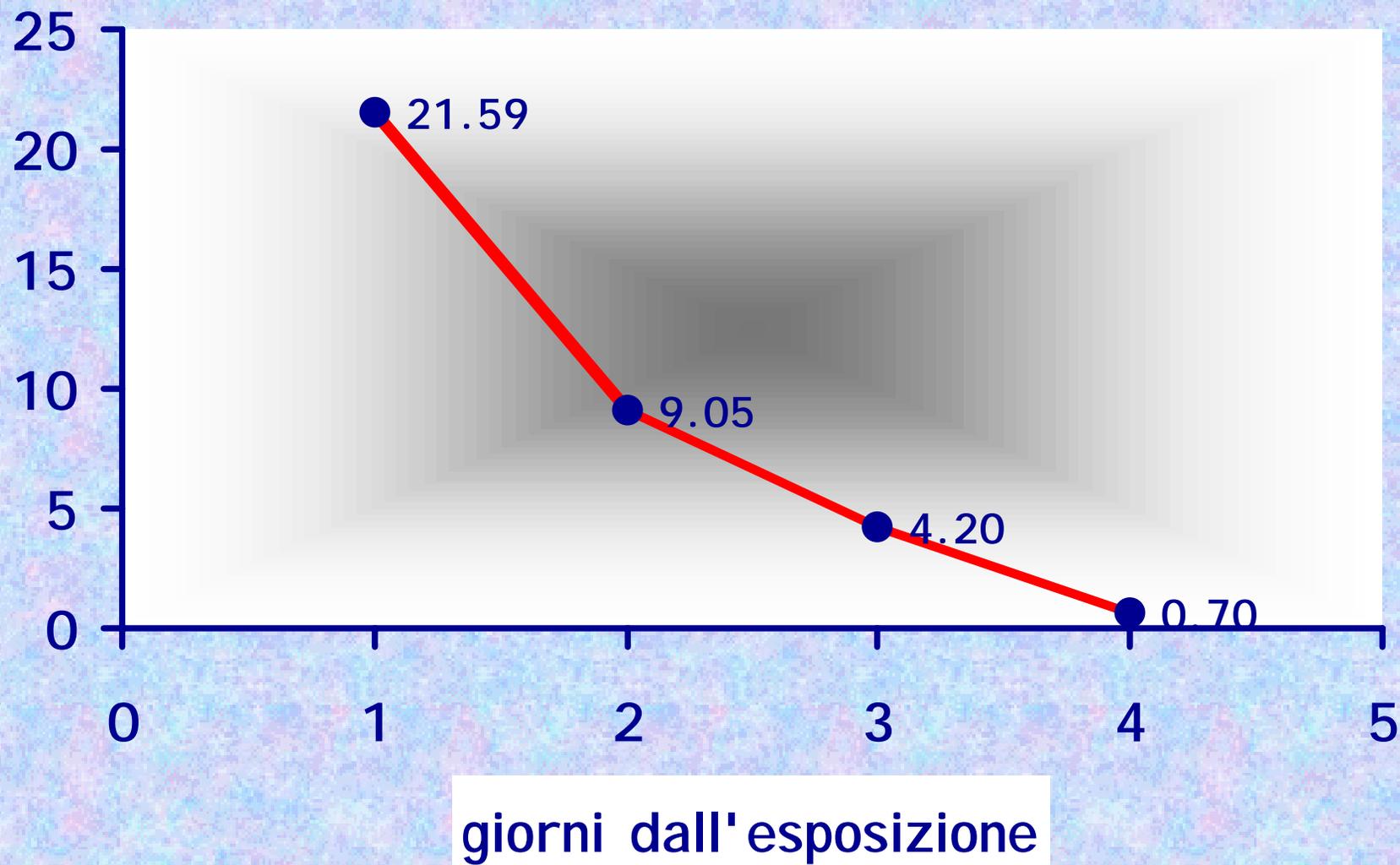
La variabilità interchild è > di quella intrachild
(CV=74% per 1NAP, 56% per TCP e 59% per MDA).

Confronto tra adulti e bambini

Valori espressi come media ($\mu\text{g/g creat}$)



3-PBA urinario ($\mu\text{g/g creat}$) dopo la miscelazione di esfenvalerate: Aprea, 1997



Adulti e Bambini di comunità agricole

4° Convegno Nazionale "FITOFARMACI E AMBIENTE " Napoli 14-15 Maggio 2003

	Lu 2000	Fenske 2002
N. campioni	62 Famiglie agricoltori* 14 Famiglie di riferimento**	
Età	0-6	
Provenienza	USA Stato di Washington Maggio-Luglio 1995	
Analisi	Urina alchilfosfati dimetilati campioni ambientali per azinphos-methyl e phosmet	Urina 3,5,6-TCP e PNP campioni ambientali per chlorpyrifos e parathion

*almeno un membro della famiglia lavora in agricoltura (no distribuzione)

**nessun membro della famiglia entra in contatto con pesticidi e l'abitazione dista almeno 400 m da colture trattate

4° Convegno Nazionale "FITOFARMACI E AMBIENTE " Napoli 14-15 Maggio 2003

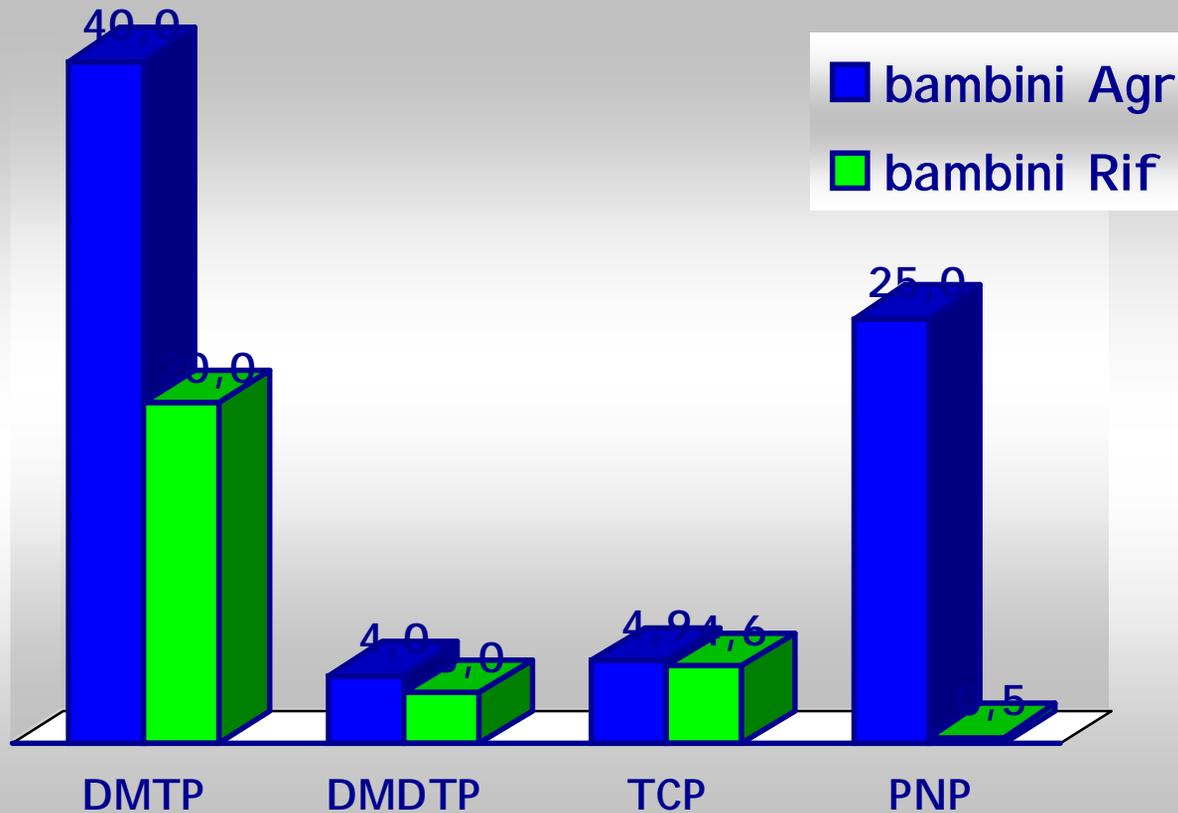
Polveri casa ($\mu\text{g/g}$)	Mediana	Max	Famiglie
Azinphos-methyl	1.00	9.2	Agricultori
	0.15	1.1	Riferimento
Phosmet	0.14	14.6	Agricultori
	0.09	0.2	Riferimento
Chlorpyrifos	0.34	2.6	Agricultori
	0.07	0.29	Riferimento
Parathion-methyl*	<LOD	0.95	Agricultori
	<LOD	0.02	Riferimento

*rimosso dall'uso in agricoltura

I dati delle famiglie di agricoltori variano in maniera significativa in funzione della distanza dalle colture

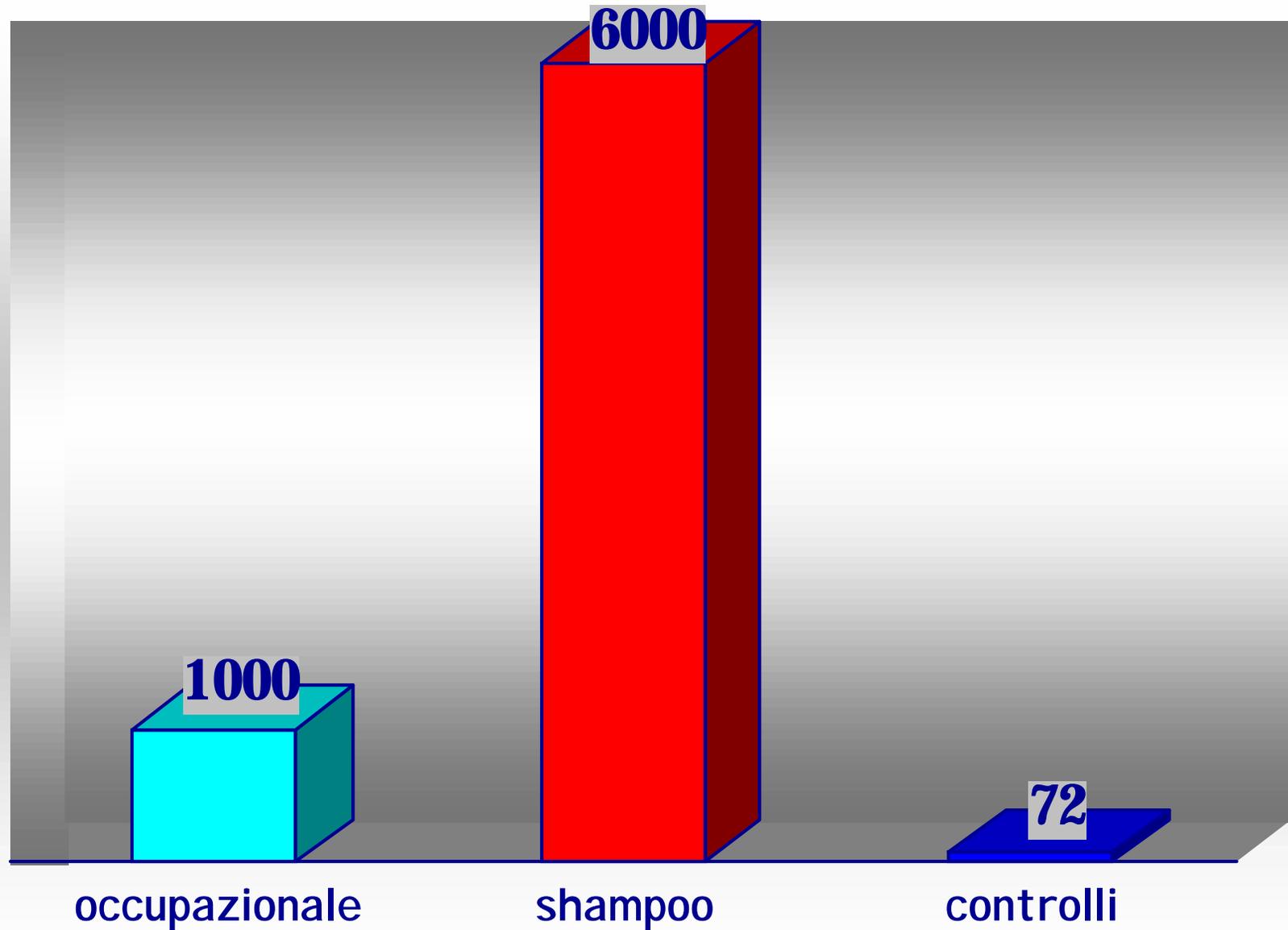
Le mani dei bambini, il volante della macchina, le scarpe da lavoro e il pavimento sono spesso contaminati per le famiglie di agricoltori

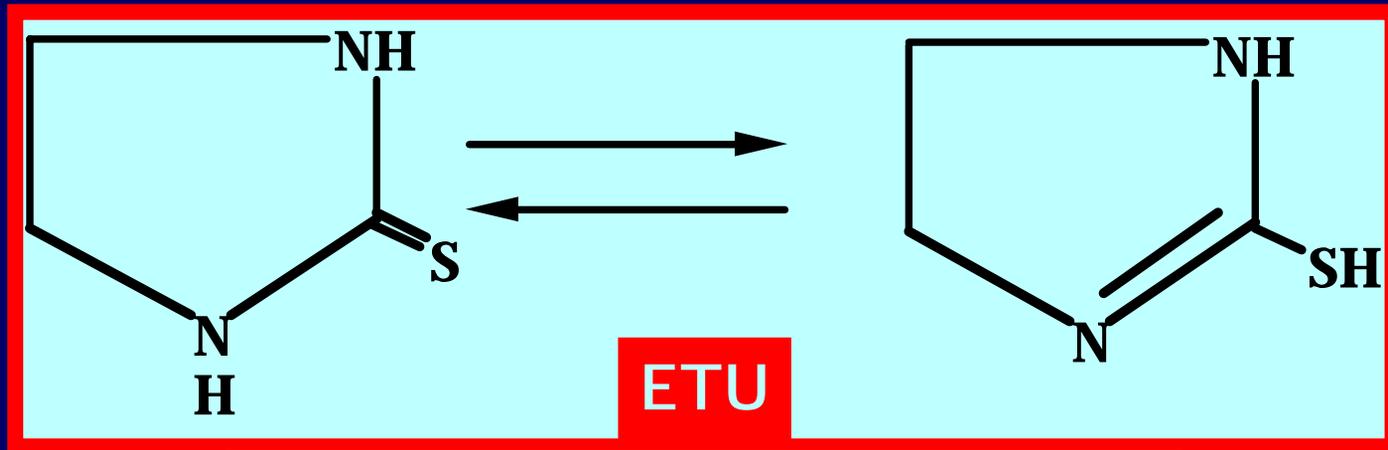
Valori espressi come media ($\mu\text{g/l}$)



Situazioni particolari di esposizione

Alchilfosfati urinari ($\mu\text{moli/mole creat}$) (Cocker, 2002)





Rapporto ISTISAN 1997

3 campioni di cereali
nessuno con residui
di EBDC

209 campioni di frutta
3.3% con residui di EBDC

139 campioni di vegetali
5% con residui di EBDC
4 fuori legge

Aprea (SIVR 1996)

N. campioni	167	97
Età	17-61	22-65
Provenienza campione	Casistica urbana Pavia, Torino Trento, Verona	Casistica rurale Roveskala (trattamenti aerei)

		µg/l	
Popolazione	%Pos	MG	Max
Urbana	24	0.8	10.0
Rurale	37	1.3	63.2

Variabili a significativa influenza sui livelli di ETU in urina:

**Consumo di vino
(5-10 µg ETU/l)**

**Abitudine al fumo di tabacco
(8-27 ng ETU/sigaretta)**

Apra (SIVR 1997)

N. campioni

40

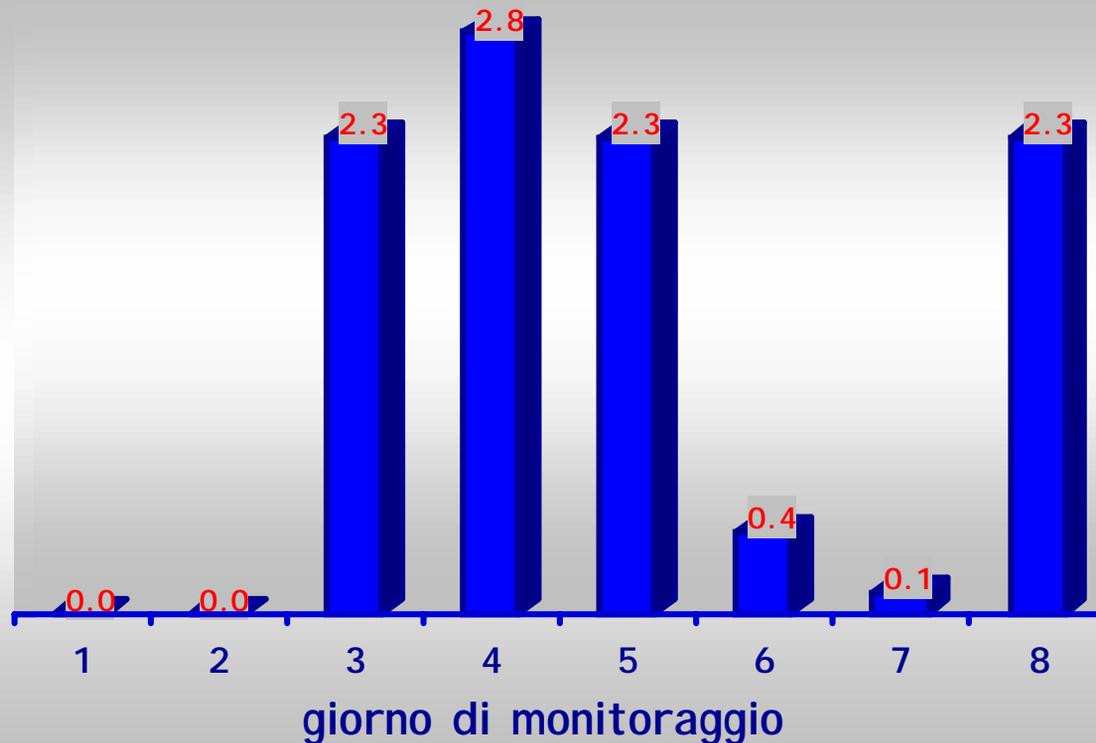
Età

26-34

Provenienza
campione

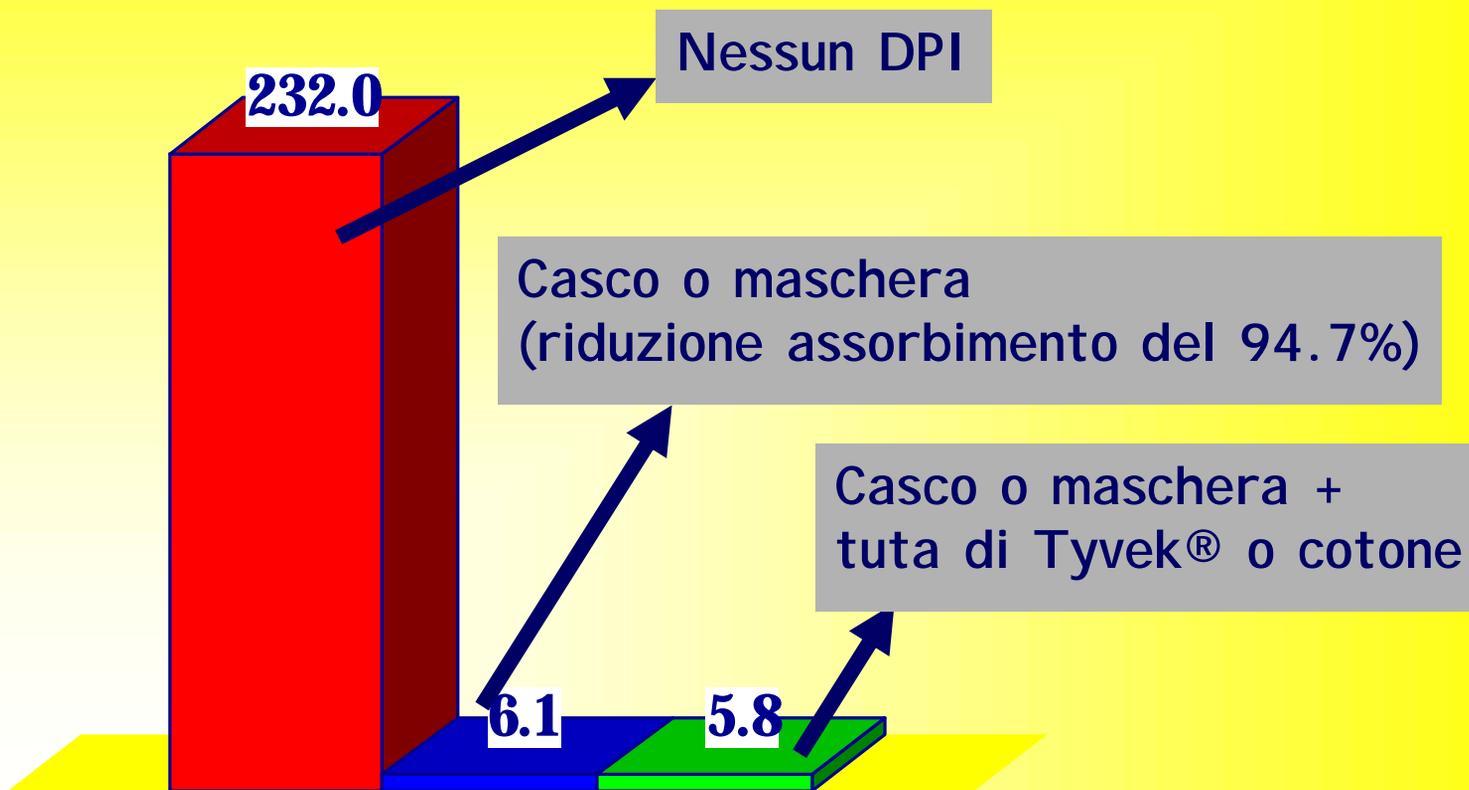
5 volontari NF stessa dieta per 8 gg:
gg 1, 2, 6, 7 no vino, vegetali, frutta
gg 3, 4, 5, 8 si vino, vegetali, frutta

ETU media ($\mu\text{g}/24\text{h}$) su volontari a dieta controllata

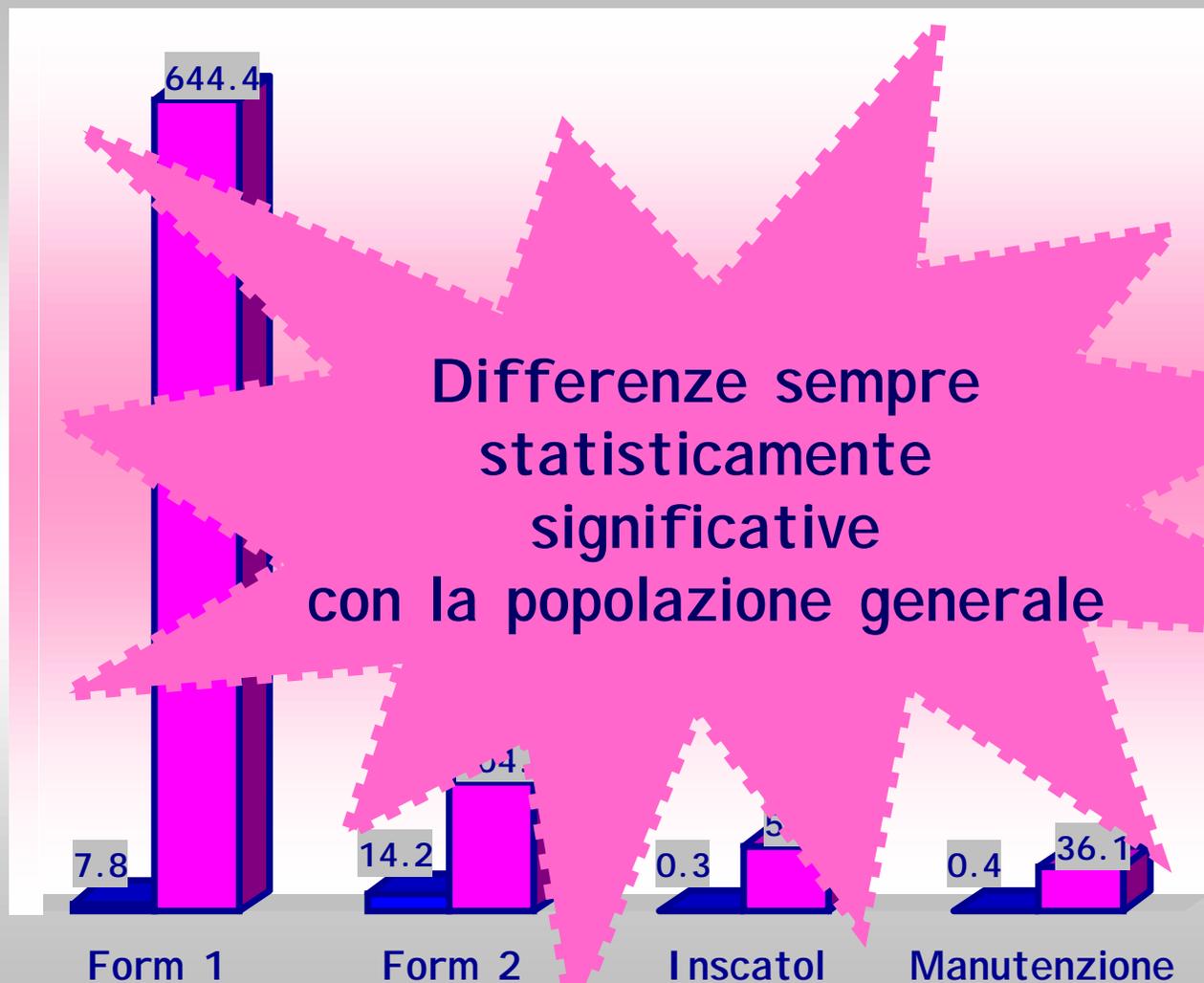


Escrezione urinaria di etilentiourea in addetti al trattamento della vite con mancozeb (Aprea, 1993)

ETU ($\mu\text{g}/\text{l}$)



Escrezione urinaria di ETU ($\mu\text{g/g creat}$) durante
La formulazione industriale di mancozeb
(Aprea, 1998)



CONSIDERAZIONI

CONCLUSIVE

Rapporto ISTISAN 1997
7085 campioni analizzati
(44.7% vegetali, 51.9% frutta, 3.4% cereali)

78% privo di residui (LQ 0.01-0.1 mg/kg)

21% residui nei limiti di legge

1% con irregolarità

NOTARE:

Limite di quantificazione del metodo di analisi

Valutazioni non estese a tutti gli alimenti e le bevande

Valutazioni non estese ai metaboliti (azione microbica e della cottura/trasformazione/conservazione)

Fattori emersi come significativi



Utilizzo domestico ed esposizione paraoccupazionale



Animali domestici fiori recisi e piante ornamentali sono veicoli di contaminazione dell'abitazione



Scarsa pulizia dell'abitazione induce accumulo di principi attivi a causa della ridotta degradabilità rispetto all'ambiente esterno

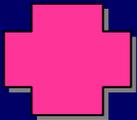


Abitudine al fumo di tabacco e consumo di vino

Una sola misura non è sufficiente per la caratterizzazione dell'esposizione individuale



L'elevata variabilità interindividuale richiede l'analisi di un elevato numero di campioni per caratterizzare l'esposizione della popolazione generale



La stagione di prelievo e la vicinanza a zone agricole sono fattori da tenere in considerazione in fase di progettazione



I bambini non possono essere considerati
pericolosi

* > rapporto su
circolazione di
cutan

* differenza
paviment

*
detossin

* bambini sono più esposti
(frutta, ortaggi, rispetto al p.c.
di un americano).

**Rischio
maggiore
per esposizione
paraoccupazionale
e ambientale**