G Ital Med Lav Erg 2010; 32:2, 93-144
http://gimle.fsm.it
© PI-ME, Pavia 2010

INTERFERENTI ENDOCRINI
SCHEDE MONOGRAFICHE
5 DDT, DDE e DDD

R. Turci[1], J. Businaro[1], C. Minoia[1], E. Sturchio[2], B. Ficociello[2], S. Signorini[3], C. Colosio[4], M. Imbriani[5]

[1] *Laboratorio di Misure Ambientali e Tossicologiche, "Fondazione Salvatore Maugeri", IRCCS, Pavia*
[2] *Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza sul Lavoro, Dipartimento Installazioni di Produzione e Insediamenti Antropici, Roma*
[3] *Direttore Scientifico Centro di Ricerca ISPESL "Fondazione Salvatore Maugeri", IRCCS, Pavia*
[4] *Dipartimento di Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Milano, Sezione Ospedale San Paolo e Centro Internazionale per la Salute Rurale dell'Azienda Ospedaliera San Paolo, Polo Universitario, di Milano*
[5] *Unità Operativa Ospedaliera di Medicina del Lavoro (UOOML), "Fondazione Salvatore Maugeri", IRCCS, Pavia e Cattedra di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Pavia*

Premessa

Con il termine DDT, in genere si fa riferimento al più famoso tra gli insetticidi, l'1,1,1-tricloro-2,2-bis(p-clorofenil)etano, ampiamente utilizzato in passato. Sintetizzato per la prima volta nel 1874, le sue proprietà insetticide furono mostrate nel 1939. Quando il DDT fu introdotto, rappresentò un importante vantaggio per l'umanità. Fu efficace nel controllo di pidocchi, pulci e zanzare portatrici della malaria e aiutò a controllare la diffusione di malattie nell'uomo e negli animali. L'uso del DDT si diffuse rapidamente per il controllo di una centinaia di specie d'insetti che danneggiavano frutta, verdura e le coltivazioni di grano.

All'inizio degli anni '60, divennero noti molti degli effetti dannosi dei pesticidi come il DDT. Nella prima metà degli anni '70 l'Agenzia per la Protezione Ambientale (USEPA) ne vietò l'utilizzo negli Stati Uniti d'America. Tale divieto si estese in breve tempo a molti altri paesi, inclusa l'Italia. Nell'Unione Europea l'uso del DDT è vietato dal 1986.

Fanno eccezione situazioni particolari per le quali è concesso l'impiego del DDT come controllo di vettore specialmente nelle zone con malaria endemica.

Il DDT rientra nella convenzione di Stoccolma sulle sostanze inquinanti organiche persistenti (POP) e nel protocollo sui POP (CLRTAP-POP) nella convenzione sull'inquinamento atmosferico transfrontaliero a grande distanza della Commissione Economica delle Nazioni Unite per l'Europa (UNECE).

In questa scheda l'attenzione sarà rivolta ai sei isomeri principali del DDT (p,p'-DDT, p,p'-DDE, p,p'-DDD, o,p'-DDT, o,p'-DDE e o,p'-DDD).

1. Identità e caratteristiche chimico-fisiche

Il termine DDT (o DDT totale, miscela tecnica) indica l'insieme di tutte le forme isomeriche di DDT, DDE e DDD, anche se l'attività insetticida principale può essere attribuita al p,p'-DDT.

La miscela tecnica è costituita principalmente da tre forme: p,p'-DDT (65-80%), o,p'-DDT (15-21%) e o,o'-DDT (tracce). Tutti gli isomeri sono solidi cristallini, di colore bianco, insapori e pressoché inodori.

Nella miscela possono essere presenti in realtà fino a 14 composti, tra i quali DDE (1,1-dicloro-2,2-bis(p-clorofenil)etilene) e DDD (1,1-dicloro-2,2-bis(p-clorofenil)etano), prodotti di degradazione del DDT. In passato, anche il DDD è stato impiegato come pesticida, seppur in minor misura rispetto al DDT. Un isomero del DDD (o,p'-DDD o *mitotane*) è stato utilizzato in campo medico per il trattamento del cancro della ghiandola surrenale.

Il DDT non è presente in natura (*WHO 1979*).

La miscela tecnica è una polvere bianca amorfa che fonde nell'intervallo di temperatura 80-94°C (Metcalf 1995). Identità chimica e proprietà chimico-fisiche di p,p'-DDT, p,p'-DDE, p,p'-DDD, o,p'-DDT, o,p'-DDE e o,p'-DDD sono riportate in Tabella 1.

2. Presenza in ambiente

Il DDT e i suoi metaboliti primari, DDE e DDD, sono sostanze di sintesi e non sono presenti in natura (WHO 1979). Storicamente, il DDT fu rilasciato nell'ambiente durante la sua produzione, formulazione e l'uso estensivo come pesticida. Anche il DDD fu usato come pesticida, ma meno diffusamente rispetto al DDT. Il DDE deriva principalmente dalla degradazione del DDT.

Il DDT è stato vietato negli USA e in molti paesi europei nella stragrande maggioranza degli usi, all'inizio degli anni '70. Nell'Unione Europea (UE), le norme sull'impiego del DDT come pesticida sono diventate estremamente restrittive dal 1981 e dal 1986 l'uso di questo prodotto è vietato. Pur essendo bandito nella maggior parte dei paesi del mondo, il DDT continua a essere

Tabella 1. Identità chimica e proprietà chimico-fisiche dei principali isomeri di DDT

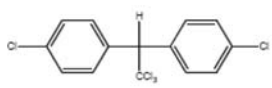
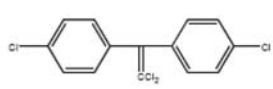
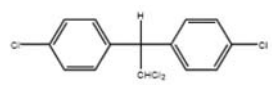
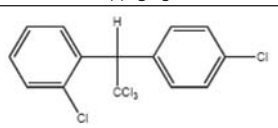
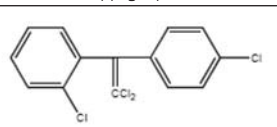
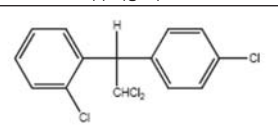
Identità chimica	***p,p'*-DDT**	**p,p'-DDE**	**p,p'-DDD**
Nome IUPAC	1,1,1-tricloro-2,2-bis(p-clorofenil)etano;	1,1-dicloro-2,2-bis(p-clorofenil)etilene;	1,1-dicloro-2,2-bis(p-clorofenil)etano;
Altri nomi	4,4'-DDT; dicloro-difenil-tricloroetano; 1,1,1-tricloro-2,2-bis (p-clorofenil tricloroetano)	4,4'-DDE; diclorodifenil-dicloroetano; 1,1'-(2,2-dicloroetilidene)bis (4-clorobenzene)	4,4'-DDD; 1,1-bis(4-clorofenil)-2,2-dicloroetano; tetraclorodifeniletano
Formula bruta	$C_{14}H_9Cl_5$	$C_{14}H_8Cl_4$	$C_{14}H_{10}Cl_4$
Struttura chimica			
CAS	50-29-3	72-55-9	72-54-8
NIOSH RTECS	KJ3325000	KV9450000	KI0700000
CE	602-045-00-7	n.d.	n.d.
EINECS	200-024-3	n.d.	n.d.
Proprietà chimico-fisiche	***p,p'*-DDT**	**p,p'-DDE**	**p,p'-DDD**
Peso molecolare	354,49	318,03	320,05
Aspetto	Cristalli incolori, polvere bianca	Solido cristallino bianco	Cristalli incolori, polvere bianca
Densità	0,98-0,99 g/cm^3	1,506 g/cm^3	1,385 g/cm^3
Coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua Log K_{ow}	6,91	6,51	6,02
Punto di fusione	109°C	89°C	109-110°C
Punto di ebollizione	Si decompone	336°C	350°C
Solubilità in acqua	0,025 mg/l @ 25°C	0,12 mg/l @ 25°C	0,090 mg/l @ 25°C
Solubilità in solventi organici	Leggermente solubile in etanolo, molto solubile in etere etilico e acetone	Lipidi e la maggior parte dei solventi organici	n.d.
Tensione di vapore	1,60´10^{-7} @ 20°C, torr	6,0´10^{-6} @ 25°C, torr	1,35´10^{-6} @ 25°C, torr
Frasi di rischio	R40	n.d.	n.d.
Frasi di sicurezza	–	n.d.	n.d.
Identità chimica	***o,p'*-DDT**	**o,p'-DDE**	**o,p'-DDD**
Nome IUPAC	1,1,1-tricloro-2-(o-clorofenil)-2-(p-clorofenil)-etano;	1,1-dicloro-2-(o-clorofenil)-2-(p-clorofenil)-etilene;	1,1-dicloro-2-(o-clorofenil)-2-(p-clorofenil)-etano;
Altri nomi	2,4'-DDT; o,p'-diclorodifeniltricloroetano	2,4'-DDE; 1-cloro-2-(2,2-dicloro-1-(4-clorofenil) etenilbenzene	2,4'-DDD; 2-(o-clorofenil)-2-(p-clorofenil)-1,1-dicloroetano; Mitotano
Formula bruta	$C_{14}H_9Cl_5$	$C_{14}H_8Cl_4$	$C_{14}H_{10}Cl_4$
Struttura chimica			
CAS	789-02-6	3424-82-6	53-19-0
NIOSH RTECS	n.d.	n.d.	KH7880000
CE	n.d.	n.d.	n.d.
EINECS	n.d.	n.d.	n.d.

Tabella 1 *(segue)*

Proprietà chimico-fisiche	*o,p'*-DDT	o,p'-DDE	o,p'-DDD
Peso molecolare	354,49	318,03	320,05
Aspetto	Polvere cristallina bianca	n.d.	n.d.
Densità	0,98-0,99 g/cm^3	n.d.	n.d.
Coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua Log K_{ow}	6,79	6,00	5,87
Punto di fusione	74,2°C	n.d.	76-78°C
Punto di ebollizione	n.d.	n.d.	n.d.
Solubilità in acqua	0,085 mg/l @ 25°C	0,14 mg/l @ 25°C	0,10 mg/l @ 25°C
Solubilità in solventi organici	n.d.	n.d.	solubile in etanolo, isoottano, tetracloruro di carbonio
Tensione di vapore	1,1´10^{-7} @ 20°C, torr	6,2´10^{-6} @ 25°C, torr	1,94´10^{-6} @ 30°C, torr
Frasi di rischio	n.d.	n.d.	n.d.
Frasi di sicurezza	n.d.	n.d.	n.d.

usato per il controllo dei vettori, soprattutto nelle zone colpite da malaria endemica; un uso più esteso è stato raccomandato di recente anche dall'OMS per l'irrorazione degli interni nella lotta alla malaria.

Per le sue proprietà lipofiliche e la sua persistenza nell'ambiente, il DDT e i composti a esso correlati sono soggetti a bioaccumulo e biomagnificazione lungo la catena alimentare. Il DDT è una delle sostanze incluse nella convenzione di Stoccolma sugli inquinanti organici persistenti (POP) e nel protocollo sui POP (CLRTAP-POP) della convenzione sull'inquinamento atmosferico transfrontaliero a grande distanza della Commissione economica delle Nazioni Unite per l'Europa (UNECE).

2.1. Trasformazione e degradazione

Il DDT si diffonde in atmosfera in seguito alle operazioni di nebulizzazione nelle aree del mondo in cui è ancora utilizzato. Inoltre, DDT e metaboliti possono derivare dalla volatilizzazione dei residui presenti nel suolo e nelle acque superficiali, per lo più come conseguenza dell'uso pregresso. Il processo di volatilizzazione e deposizione si può ripetere molte volte dando luogo al fenomeno noto come *global distillation*: i composti passano così dalle aree calde di origine alle regioni fredde polari e vengono trasportati nelle regioni artiche e antartiche dove sono rilevati nell'aria, nei sedimenti, nella neve e si accumulano negli organismi viventi.

In atmosfera, circa il 50% del DDT è adsorbito al particolato e il restante 50% è in fase vapore (Bidleman 1988). DDE e DDD sono adsorbiti al particolato in misura minore rispetto al DDT.

In fase vapore, DDT, DDD e DDE reagiscono in atmosfera con radicali idrossilici prodotti fotochimicamente, con emivite stimate rispettivamente pari a 37, 30 e 17 ore. Tuttavia, esse non riflettono necessariamente il tempo di vita di questi composti nell'aria, poiché essi possono andare incontro a fenomeni di trasporto atmosferico a lungo raggio (Bard 1999; Bidleman et al. 1992; Goldberg 1975; Ottar 1981; Wania e MacKay 1993).

In un lavoro del 1971, Stanley misurò i livelli di pesticidi nell'atmosfera di nove località degli USA durante un periodo di elevato utilizzo del DDT, e osservò che questo era maggiormente presente nel particolato.

Storicamente, il DDT raggiungeva le superfici acquose quando veniva usato come controllo di vettore nelle vicinanze di bacini d'acqua. In alcune zone, dove è tuttora impiegato per ragioni sanitarie, si può verificare ancora questa modalità di diffusione.

Inoltre, il DDT può entrare nell'idrosfera in seguito alla deposizione umida e secca dall'atmosfera e per trasferimento diretto di gas. Una parte del composto può rivolatilizzarsi o bioconcentrarsi negli organismi acquatici e bioaccumularsi nella catena alimentare; nei tessuti e nei fluidi biologici degli animali marini della zona artica sono spesso rilevati livelli elevati di DDT e DDE.

I DDT presenti nelle acque posso subire trasformazioni sia per fotodegradazione sia per biodegradazione. La fotolisi principalmente avviene nelle acque superficiali e dipende dalla limpidezza dell'acqua stessa; la fotolisi diretta del DDT e DDD è molto lenta nei sistemi acquatici, con emivite stimate maggiori di 150 anni. La fotolisi diretta del DDE varia invece in

funzione del fotoperiodo e della luminosità, e l'emivita dipende pertanto da stagione e latitudine. Ad esempio, negli USA, l'emivita è di un giorno in estate e di sei giorni in inverno.

Il DDE è sottoposto anche a foto-isomerizzazione quando è esposto alla luce del sole, e si è osservato che la fotolisi dei fotoisomeri del DDE è più lenta.

Esistono alcune informazioni sulla fotolisi diretta del DDT ma non informazioni sulla fotolisi indiretta di DDE o DDD (Coulston 1985; EPA 1979; Zepp et al. 1977).

Il DDT è sottoposto a idrolisi mediante reazione catalizzata da basi, con un'emivita di 81 giorni a pH 9; il prodotto dell'idrolisi è il DDE. L'idrolisi di quest'ultimo e del DDD non è un processo significativo (EPA 1979).

La biodegradazione del DDT nell'acqua è considerata un meccanismo di trasformazione minore (Johnsen 1976), mentre quella del DDE e del DDD è più lenta (EPA 1979).

I DDT sono presenti nel suolo in seguito alle operazioni di nebulizzazione dei prodotti o per rilascio diretto o indiretto durante la produzione, la formulazione, lo stoccaggio o lo smaltimento. Quando si depositano nel suolo, DDT, DDE e DDD sono fortemente assorbiti, ma possono anche rivolatilizzare, soprattutto dai suoli umidi. Essi possono essere fotodegradati, se rimasti negli strati più esterni del terreno, o biodegradati; il DDT viene biodegradato principalmente a DDE in condizioni aerobiche e a DDD in condizioni anaerobiche.

A causa del forte legame con il suolo, DDT, DDE e DDD rimangono maggiormente negli strati superficiali del terreno, ma una piccola percentuale può penetrare in profondità.

Il DDT può inoltre essere assorbito dalle piante, e pertanto, gli animali, nutrendosene, possono accumulare livelli significativi del contaminante, principalmente nel tessuto adiposo e nel latte.

Molti studi usano una cinetica di primo ordine per rappresentare il modello di dissipazione del DDT nel suolo. Il tasso e la misura della scomparsa possono derivare da processi di trasporto, nonché da processi di degrado o di trasformazione. Inizialmente, la scomparsa di gran parte del DDT è il risultato della volatilizzazione; poi, diventa sempre più importante la biodegradazione.

Quando interviene più di un processo, la diminuzione della quantità di sostanza che rimane risulterà non lineare. Recenti valutazioni di studi di monitoraggio a lungo termine, indicano che anche la biodegradazione del DDT non segue una cinetica di primo ordine (Alexander 1995, 1997). Durante periodi lunghi, il DDT può infatti essere sequestrato nel suolo, diventando così meno disponibile per i microrganismi. La persistenza del DDT nel suolo è molto variabile e la dissipazione è molto maggiore nelle regioni tropicali rispetto a quelle temperate, probabilmente a causa della maggiore volatilità del composto alle temperature tropicali (Racke et al. 1997).

Il principale metabolita rilevato nel suolo tropicale è il DDE, ma non è nota con esattezza la quantità di DDT che può essere convertita in DDE.

La biodegradazione può avvenire sia in condizioni aerobiche sia anaerobiche a causa di microrganismi del suolo tra i quali batteri, funghi e alghe (Arisoy 1998, EPA 1979, Lichtenstein e Schultz 1959, Menzie 1980, Stewart e Chisholm 1971, Verma e Pillai 1991b); dal momento che gli studi di biodegradazione generalmente si concentrano sulla perdita di composto primario piuttosto che sulla completa degradazione o mineralizzazione, e dato che il DDT viene biodegradato inizialmente a DDD o DDE, possono permanere sostanze pericolose anche dopo la biodegradazione di quasi tutto il DDT originariamente presente. Entrambi i metaboliti possono essere sottoposti a una trasformazione, ma la portata e la velocità dipendono dalle condizioni del suolo ed eventualmente dalle popolazioni microbiche presenti nel terreno.

Le vie di degradazione del DDT in condizioni aerobiche e anaerobiche sono state riesaminate da Zook e Feng (1999) e Aislaible et al. (1997).

Microrganismi del suolo, come *Aerobacter aerogenes*, *Pseudomonas fluorescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* hanno anche dimostrato di avere capacità di degradare il DDT sia in condizioni aerobiche sia anaerobiche, formando acido 4-clorobenzoico e DDE, rispettivamente (Singh et al. 1999).

La biodegradazione del DDT e dei suoi metaboliti comporta cometabolismo, un processo in cui i microbi ricavano le sostanze nutritive per la crescita e l'energia da fonti diverse dal composto stesso.

Il DDE, il metabolita principale del DDT, è spesso resistente alla biodegradazione in condizioni aerobiche e anaerobiche (Strompl e Thiele 1997).

In esperimenti di laboratorio con i sedimenti marini, è stato dimostrato che il DDT degrada a DDE e DDD rispettivamente in condizioni aerobiche e anaerobiche (Kate et al. 1999).

In questi stessi esperimenti, è stato dimostrato che un'estesa degradazione del DDT è avvenuta nelle vongole, che convertono DDT a DDMU.

Da recenti esperimenti di laboratorio su sedimenti marini è emerso che il DDE è declorurato a DDMU in condizioni metanogeniche o solfurogeniche (Quensen et al. 1998). La velocità di declorurazione del DDE a DDMU è risultata essere dipendente dalla presenza di solfato e dalla temperatura (Quensen et al. 2001).

Anche il DDD è convertito in DDMU, ma molto più lentamente.

In condizioni anaerobiche, il DDMU degrada ulteriormente a 2,2-bis(clorofenil)etanolo (DDOH) e ad acido 2,2-bis(clorofenil)acetico (DDA), per azione chimica (Heberer e Dunnbier 1999; Ware et al. 1980).

Inoltre, la rapidità con cui il DDT viene convertito in DDD in terreni irrigati dipende dal contenuto organico del suolo (Racke et al. 1997).

In uno studio di laboratorio, Hitch e Day (1992) hanno scoperto che nei terreni con basso contenuto di metalli, DDT degrada a DDE molto più lentamente che in terreni con elevato contenuto in metalli.

In seguito alla degradazione del DDT a DDE e DDD nel suolo, il rapporto tra composto primario e metaboliti si riduce nel tempo e può variare notevolmente con il tipo di suolo.

Anche le pratiche di gestione del territorio influenzano la persistenza di DDT.

Nel 1971, è stato condotto un esperimento in una area contenente quantità elevate di DDT per valutare l'effetto dei vari strumenti di gestione sulla scomparsa dell'insetticida (Spencer et al. 1996). Il luogo è stato poi monitorato nel 1994 per determinare le concentrazioni residue di DDT e dei suoi metaboliti e per misurare i flussi di volatilizzazione. I livelli di DDT si erano ridotti in tutti i campi e il residuo maggiore era p,p'-DDE.

Le più alte concentrazioni di residui sono state trovate in campi arati e non irrigati. L'aratura profonda manda infatti il DDT in profondità, riducendone probabilmente la volatilizzazione.

In terreni irrigati e in ambienti riducenti, il DDD è risultato invece il prodotto di degradazione prevalente del DDT.

Concentrazioni significative di entrambi gli isomeri di DDE (o,p'- e p,p'-) e di p,p'-DDT sono state rilevate nell'atmosfera al di sopra dei campi. L'irrigazione del terreno aumentava significativamente il flusso di volatilizzazione di tutti gli analoghi del DDT, in particolare p,p'-DDE; ciò è probabilmente legato alla quantità di DDT presente in soluzione nel suolo.

Boule et al. (1994) hanno analizzato i residui del DDT nel terreno da pascolo e come essi fossero influenzati da irrigazione a lungo termine e dall'applicazione di fertilizzanti con perfosfato. Hanno così scoperto che i residui di ∑DDT nel terreno irrigato erano circa il 40% di quelli del terreno non irrigato.

Il residuo prevalente era p,p'-DDE, e questi residui erano molto più alti nel terreno non irrigato; p,p'-DDE si degrada con una velocità inferiore a quella del p,p'-DDT.

I residui di p,p'-DDD risultavano molto bassi sia nel suolo irrigato sia nel suolo non irrigato e ciò indica che la perdita di p,p'-DDD avviene verosimilmente a una velocità almeno pari a quella con cui si è formato da p,p'-DDT.

Il trattamento con superfosfato è noto per aumentare la biomassa microbica, ha portato anche a livelli più bassi di p,p'-DDT rispetto ai controlli non fertilizzati.

La distribuzione dei DDT con la profondità indica che l'irrigazione non causava un aumento della lisciviazione dell'insetticida.

2.2. Trasporto e distribuzione

Il DDT e i suoi metaboliti possono essere trasportati da una matrice all'altra mediante processi di solubilizzazione, assorbimento, rimobilizzazione, bioaccumulo e volatilizzazione; inoltre, il DDT può essere trasportato attraverso correnti, con il vento e per diffusione.

I coefficienti di ripartizione nel carbonio organico (K_{oc}) di 1,5 x 10^5 (Swann et al. 1981), 5,0 x 10^4 (Sablejic 1984), e 1,5 x 10^5 (Meylan et al. 1992) riportati rispettivamente per p,p'-DDT, p,p'-DDE e p,p'-DDD, suggeriscono che questi composti vengono assorbiti fortemente nel suolo.

Questi inquinanti sono poco solubili in acqua, con solubilità di 0,025, 0,12, e 0,090 mg/L rispettivamente per il p,p'-DDT, p,p'-DDE e p,p'-DDD, (Howard e Meylan 1997) e di conseguenza, la loro perdita è dovuta principalmente al trasporto di materiale particolato sul quale essi sono adsorbiti.

La quantità del DDT trasportato dai corsi d'acqua dipende dai metodi di irrigazione utilizzati (USGS 1999).

Dal momento che tali composti sono fortemente legati al suolo, il DDT rimane negli strati superficiali del suolo, e non si infiltra nelle acque sotterranee; tuttavia, può essere adsorbito sul carbonio organico disciolto e in libero movimento, e può quindi essere presente in soluzione nel sottosuolo (Ding Wu et al. 1997).

Ci sono evidenze che il DDT, così come altre molecole, subisce un processo di invecchiamento nel terreno in base al quale viene sequestrato nel suolo in modo da diminuirne la biodisponibilità per i microrganismi, l'estraibilità con solventi, e la tossicità per alcuni organismi (Alexander 1995, 1997; Peterson et al. 1971; Robertson e Alexander 1998).

Allo stesso tempo, i vari studi condotti per valutare la presenza di DDT nel suolo, non mostrano una significativa diminuzione della concentrazione del DDT nel terreno (Robertson e Alexander 1998, Morrison et al. 1999).

Dati di monitoraggio a lungo termine hanno anche indicato che il DDT sequestrato da anni non è soggetto a significativi processi di volatilizzazione, lisciviazione, o degradazione (Boul et al. 1994).

DDT, DDE e DDD sono altamente liposolubili, come risulta dal logaritmo del loro coefficiente di ripartizione ottanolo-acqua (log K_{ow}) di 6,91, 6,51 e 6,02, rispettivamente per i p,p'-isomeri e 6,79, 6,00 e 5,87, rispettivamente, per gli o,p'-isomeri (Howard e Meylan 1997).

Questa proprietà lipofilica, combinata con un'emivita estremamente lunga, è responsabile della loro elevata bioconcentrazione negli organismi acquatici.

Il risultato è una progressiva biomagnificazione del DDT negli organismi al vertice della catena alimentare. La biomagnificazione è l'aumento cumulativo della concentrazione di un contaminante persistente, in livelli della catena alimentare via via più alti.

In alcuni casi, l'uomo può essere il consumatore finale di tali organismi contaminati.

Pur essendo fortemente legata alla terra, almeno una percentuale dei DDT è biodisponibile per le piante e per gli invertebrati del suolo.

Nash e Beall (1970) hanno studiato i residui di DDT nelle piante di soia derivanti dall'applicazione del ^{14}C-DDT alla superficie del suolo o sottosuolo, e hanno scoperto che la fonte principale di contaminazione da DDT era l'assorbimento dei residui volatilizzati dalla superficie di suoli trattati. Questo è risultato 6,8 volte maggiore di quello ottenuto attraverso l'assorbimento dalle radici e la traslocazione dopo trattamento del sottosuolo.

In altri esperimenti con avena e piselli, l'assorbimento del DDT dalle radici era basso e c'era poca o nulla evidenza della traslocazione di insetticida (Fuhremann e Lichtenstein 1980; Lichtenstein e Schultz 1980).

Verma e Pillai (1991a) riportano che il grano, il mais e le piante di riso accumulano il DDT adsorbito al suolo.

La maggior parte dei residui sono stati trovati nelle radici della pianta, e la più bassa concentrazione di residui di DDT è stata trovata nei germogli, che indica la scarsa traslocazione del DDT.

I lombrichi sono in grado di aiutare la mobilitazione di residui di DDT legati al terreno a forme immediatamente biodisponibili (Verma e Pillai 1991b).

Il DDT si può raccogliere sulle foglie delle piante per la deposizione di polveri contenenti il composto stesso.

3. Sorgenti espositive

3.1. Esposizione ambientale

Aria

Il trasporto a lunga distanza in atmosfera è la modalità di trasporto globale più rilevante per gli inquinanti organici persistenti.

Nelle regioni artiche ed antartiche, questi inquinanti sono stati rilevati ad alte concentrazioni (Wania e Mackay 1993); nel 1992, in un periodo di 17 settimane, sull'isola Signy (Antartica), e tra gennaio e marzo 1990, a livello dell'oceano che separa la Nuova Zelanda e l'isola Ross (Antartica), sono stati misurati livelli significativi di DDT nell'aria (rispettivamente 0,07-0,40 e 0,81 pg/m^3) (Bidleman et al. 1993, Kallenborn et al. 1998). La concentrazione si riduce con l'aumento della latitudine.

Nelle regioni calde, questi composti tendono a evaporare nell'atmosfera e sono trasportati a lunghe distanze prima di depositarsi sulle superfici delle regioni polari; anche le basse temperature delle regioni montane potrebbero rendere le montagne una sorta di freddi condensatori di inquinanti nell'aria e giocare un importante ruolo nel trasporto globale degli stessi (Blais et al. 1998).

Recenti studi su montagne europee e canadesi hanno mostrato che i POP hanno alte velocità di deposizione e concentrazione in questi luoghi (Blais et al. 1998, Carrera et al. 2001, Fernandez et al. 1999, Grimalt et al. 2001, Villanova et al. 2001 a,b); particolare è la situazione del *plateau* tibetano al quale giungono masse d'aria che portano POP dal subcontinente indiano e dal continente euro-asiatico, dove questi inquinanti sono stati utilizzati massivamente.

A tal proposito, il monte Everest è considerato una regione incontaminata, lontana dall'attività umana, ma la sua localizzazione al bordo meridionale del *plateau* tibetano lo rende una possibile zona di recezione di pesticidi organoclorurati (OCP) nell'aria trasportata direttamente dal subcontinente indiano.

Nell'estate 2002, campioni d'aria sono stati prelevati a Dingri (4400 m sopra il livello del mare) e a Rongbuk Valley (4976 m) nella regione del monte Everest: le concentrazioni medie di p,p'-DDE, o-p'-DDT e p,p'-DDT sono risultate rispettivamente pari a 5,1, 5,1 e 3,7 pg/m^3.

Confrontando i risultati ottenuti con quelli relativi a regioni artiche e poste ad altitudini più elevate, si può ritenere che durante il periodo di campionamento, le concentrazioni medie di o,p'-DDT e p,p'-DDT fossero confrontabili con quelle di Tenerife, un luogo posto ad altitudine elevata, ma alla stessa latitudine del monte Everest, anche se nella regione artica erano 28 e 26 volte al di sopra delle concentrazioni medie annuali. Ciò può essere spiegato considerando che il monte Everest è vicino alle sorgenti di emissione di DDT delle regioni tropicali e il DDT, rispetto ai POP con alta tensione di vapore, può essere trasportato in atmosfera per distanze più brevi.

Un'altra possibile spiegazione può essere il fatto che i campionamenti sul monte Everest sono stati effettuati in estate, quando cioè le concentrazioni di DDT sono più elevate, a causa delle alte temperature e delle correnti, mentre i dati relativi alla regione artica sono espressi come medie annuali.

Se ci si riferisce al solo isomero p,p'-DDE, si osserva invece che la concentrazione era confrontabile con quelle misurate nelle altre regioni ad altitudine elevata e poco superiore a quelle tipiche della regione artica.

Sul monte Everest, il rapporto o,p'-DDT/p,p'-DDT è stato valutato tra 1,23 e 1,41, mentre nella regione artica era compreso tra 1,29 e 2,95. Tutti questi rapporti sono molto più elevati di quello misurato nel DDT tecnico, ma sono inferiori ai rapporti caratteristici del dicofol, il che probabilmente indica che i composti del DDT nell'aria sul monte Everest derivano dall'uso di entrambe le miscele.

Il dicofol è un acaricida usato estensivamente per il controllo degli acari che danneggiano le piantagioni di cotone, piante da frutto e vegetali, dopo che la miscela tecnica del DDT è stata bandita. Esso è sintetizzato a

partire da quest'ultimo per cui il DDT e l'α-cloro-DDT rimangono nel prodotto come impurità; l'o,p'-DDT ha una concentrazione maggiore del p,p'-DDT, con un rapporto del valore di circa 7,0, molto più alto che nella miscela tecnica del DDT.

L'utilizzo di queste miscele risulta differente nei diversi continenti, pertanto è opportuno analizzare separatamente gli studi condotti in Asia, Africa, e America.

Per quanto riguarda l'Asia, e in particolare la Cina, la miscela tecnica del DDT fu prodotta dai primi anni '50 e l'uso fu bandito dal governo cinese nel 1983 (Li et al. 1999). Tuttavia, studi condotti recentemente nella regione del delta del fiume Pearl, non hanno evidenziato alcuna riduzione delle concentrazioni del DDT, il che fa sospettare che in quei luoghi ci siano ancora sorgenti di emissione locale o regionale di questi inquinanti (Zheng et al. 2000, Zheng et al. 2002).

Al fine di misurare le concentrazioni di OCP nell'aria ambiente e studiare la variazioni stagionali, nonché le sorgenti, tra aprile 2005 e marzo 2006, sono stati prelevati campioni di aria da una zona urbana e da una suburbana della città di Guangzhou, localizzata sulla costa sud della Cina e appartenente alla regione del delta del fiume Pearl.

Nella zona urbana, la media delle concentrazioni di DDT è risultata di 33 pg/m^3 nel particolato e 318 pg/m^3 in fase gassosa; nella zona suburbana era 10 pg/m^3 nel particolato e 389 pg/m^3 in fase gassosa. La frazione di particolato del ∑DDT è risultata essere il 9,4% nella zona urbana e 2,5% nella suburbana: per la loro semivolatilità e per la temperatura relativamente alta di Guangzhou, gli OCP nell'aria erano per la maggior parte presenti in forma gassosa.

Nello studio è stato anche individuato un profilo stagionale delle concentrazioni dei vari isomeri del DDT in entrambe le zone di prelievo, rilevando peraltro concentrazioni maggiori in estate e più basse in inverno.

Per quanto riguarda il rapporto DDT/(DDE+DDD), esso viene generalmente utilizzato come indicatore dell'età dei residui stessi: un valore basso è indicativo di residui datati, mentre un valore superiore a 1 indica un utilizzo recente (Li et al. 2007). Nello studio in questione il rapporto era di circa 1,77 nella zona urbana e di circa 1,95 nella suburbana. Ciò implica la presenza di applicazioni recenti di DDT nella regione in cui sono stati prelevati i campioni, il che fa pensare che a Guangzhou l'uso del dicofol sia diventato un'importante sorgente dell'inquinamento da DDT.

Come in Asia, anche in Africa il DDT è stato utilizzato in modo estensivo soprattutto per il controllo degli insetti durante la seconda guerra mondiale e successivamente come insetticida sui terreni agricoli; ora è utilizzato contro le zanzare per il controllo della malaria.

Il Sud Africa ha bandito l'uso del DDT dal 1983, eccetto che per il controllo della malaria. Inoltre, esso è usato estensivamente nel Kwa-zulu-natal del nord dove la malaria è endemica (Bouwman et al. 2006).

Nonostante l'uso ancora attuale, l'emissione di inquinanti organici persistenti in questo continente è però poco documentata e il loro monitoraggio nell'aria è estremamente limitato.

Livelli elevati di DDT aerodispersi (1050 pg/m^3), sono stati misurati nel marzo 1994 a livello del lago Kariba nello Zimbabwe (Larsson et al. 1995); un più recente monitoraggio nella zona del lago Malawi ha evidenziato la presenza di p,p'-DDT con concentrazioni di circa 12 pg/m^3 (Karlsson et al. 2000).

Nel 2004-2005 è stato condotto un programma di monitoraggio della qualità dell'aria a Durban, una grande metropoli situata sulla costa meridionale del continente africano: sono stati prelevati campioni da tre zone della città, due a sud, nell'area industriale e la terza in un'area residenziale del nord.

Nelle tre zone sono state rilevate concentrazioni di composti del DDT comparabili con i livelli massimi tipici della stagione estiva, forse spiegabili con il profilo di pesticidi utilizzati, l'aumento della volatilizzazione dal suolo alle alte temperature e i meccanismi di trasporto.

In particolare, la concentrazione di p,p'-DDT è risultata pari a circa 42 pg/m^3, a fronte di livelli di p,p'-DDD di circa 25 pg/m^3; quest'ultimo superava i livelli di DDT solo in alcuni campioni e ciò indica che le emissioni di tali composti derivano anche dall'uso attuale di formulazioni del DDT che differiscono da quelle usate in passato.

Negli Stati Uniti d'America (USA), il picco di produzione del DDT risale al 1962 con 82 milioni di kg/anno. L'uso è stato poi bandito nel 1972 con l'eccezione di emergenze per la salute pubblica (Faroon et al. 2002).

Nel 1971, Stanley e collaboratori misurarono i livelli atmosferici di pesticidi negli USA durante un momento di grande utilizzo del DDT; furono campionate nove località in aree urbane e agricole e dei 12 tipi di pesticidi valutati, solo il DDT fu rilevato in tutte le località.

I livelli di p,p'-DDT andavano dai 2,7 ng/m^3 dell'Iowa ai 1560 ng/m^3 di Orlando, Florida; i livelli di o,p'-DDT e p,p'-DDE variavano da 2,4 a 131 ng/m^3.

Le concentrazioni più elevate furono trovate nelle aree agricole del sud e i pesticidi erano prevalentemente in fase particolato.

Le condizioni atmosferiche nella zona del delta del Mississipi sono state monitorate in modo intermittente dal 1972 al 1975 (Arthur et al. 1977).

L'aria campionata nel 1975, in un'area con coltivazione estensiva di cotone, presentava una concentrazione media di ∑DDT pari a 7,5 ng/m^3 rispetto agli 11,9 nel 1974, il che indica un calo dei livelli di DDT in 1 anno del 36%.

Tra il 1972 e il 1974 i livelli atmosferici del pesticida si sono ridotti dell'88% e in 3 anni del 92%, una diminuzione molto più rapida di quella attesa.

Confrontando i risultati ottenuti da uno studio del 1995 condotto nella stessa zona, con quelli ottenuti nel 1967, si nota una riduzione dei livelli di p,p'-DDE aerodisperso in zone agricole (Coupe et al. 2000): la concentrazione del composto risultava di 0,13-1,1 ng/m^3 nel 1995 contro valori di 2,6-7,1 ng/m^3 ottenuti nel 1967.

Questi risultati mostrano la persistenza dei prodotti della degradazione del p,p'-DDT dopo più di vent'anni dall'entrata in vigore delle restrizioni sull'utilizzo del DDT negli USA (Coupe et al. 2000).

Nel 1977, in 10 campioni prelevati nell'area del Golfo del Messico, è stata rilevata una concentrazione media di DDT pari a 34 pg/m^3 (Bidleman et al. 1981).

Secondo quanto riportato da Monosmith e Hermanson (1996), le concentrazioni di p,p'-DDT ottenute da campionamenti mensili di aria in diverse città del Michigan. Tra novembre 1990 e ottobre 1991, erano inferiori al limite di rivelabilità durante la maggior parte dei mesi invernali a Saginaw e Trasverse City ed erano sopra il limite a Sault Ste.Marie solo a marzo, maggio, luglio e agosto.

L'analisi dei risultati suggerisce che gli alti livelli di DDT e DDE in queste zone sono correlati con un movimento di masse d'aria dal sud, forse da aree dove il DDT è ancora usato, come l'America centrale o il Messico.

Il fatto che il rapporto DDT/DDE risultasse < 1 suggerisce che attualmente in Michigan il DDT non è più in uso.

Un'analisi delle masse di aria indicava che le sorgenti atmosferiche in queste zone non derivavano da un trasporto a lunga distanza ma piuttosto da volatilizzazione locale o regionale.

Nel 1997, è stata stabilita una rete di ricerca e monitoraggio, (NJADN, New Jersey Atmospheric Deposition Network), per valutare il destino e il trasporto di inquinanti persistenti organici nelle zone costiere, urbane, suburbane e rurali nell'area medio-atlantica degli USA (Brunciak et al. 2001, Gigliotti et al. 2000 2002; Van Ry et al. 2002, Offenberg et al. 2004, Totten et al. 2004).

Nel periodo gennaio 2000-maggio 2001, sono stati misurati i livelli di OCP aerodispersi, in sei luoghi appartenenti al NJADN, e i DDT sono stati trovati prevalentemente in fase gassosa in tutte le stagioni, rappresentando oltre il 95% delle concentrazioni aeree totali. La maggior parte dei pesticidi misurati mostravano le più alte concentrazioni nelle aree urbane, Camden e New Brunswick.

Gli isomeri del DDT sono stati rilevati nella maggior parte dei campioni di aria, eccetto il p,p'-DDD che era sempre al di sotto del limite di rivelabilità.

Le concentrazioni dei composti del DDT risultano quindi più elevate nella regione medio-atlantica rispetto alla zona dei Grandi Laghi.

Inoltre il rapporto DDT/DDE era < 1 in tutte le aree monitorate, il che indica la relativa mancanza di nuove sorgenti di DDT nell'aria di questi luoghi (Alegria et al. 2000; Cortes et al. 1998, Harner et al. 2004).

Acqua

Il DDT può giungere al sistema acquatico dagli scarichi di acque reflue industriali e fognarie, per *runoff* da sorgenti non puntiformi e per deposizione secca/umida. Il DDT presente nell'acqua può accumularsi negli organismi acquatici come il plancton, ed entrare nella catena alimentare giungendo fino all'uomo.

In India, i pesticidi organoclorurati, specialmente il DDT, sono stati usati estensivamente fino a poco tempo fa sia in agricoltura sia per fini sanitari (Mathur 1993, Pandit et al. 2001, Kumar et al. 2006).

In Tabella 2 sono riportati alcuni tra i dati più significativi raccolti in letteratura per quanto riguarda le acque che circondano l'India.

Nel 1992 Shailaja e Sakar monitorarono le concentrazioni di pesticidi organoclorurati nella costa centro-occidentale del Mar Arabico valutando una maggiore concentrazione di p,p'-DDT rispetto agli altri isomeri nella parte meridionale della regione mentre o,p'-DDT era presente in concentrazioni significative lungo la Ratnagiri Coast, nella parte occidentale dell'India.

Nel 1994 Sujatha et al. valutarono la distribuzione del DDT e suoi metaboliti nelle acque di Kochi, sudovest dell'India: le concentrazioni del DDT totale erano alte (54,4 mg/l) e il metabolita predominante era il p,p'-DDE.

Nel 1995 Nayak misurò concentrazioni di DDT nell'acqua del fiume Gange superiori al limite di sicurezza prescritto dalla WHO, il che potrebbe essere attribuito alle attività di sanità pubblica piuttosto che all'utilizzo di pesticidi per fini agricoli durante il periodo dei monsoni.

Nella costa occidentale dell'India, Pandit et al. (2002), misurarono le concentrazioni di DDT totali ottenendo risultati compresi tra 3,0 e 33,2 ng/l: l'elevata concentrazione di DDT rispetto ai suoi metaboliti, in particolare il DDE, nei campioni d'acqua indica una contaminazione recente di DDT.

I dati riportati mostrano come, nonostante il DDT sia stato vietato in India già dal 1985 per uso agricolo, esso continui a essere utilizzato per il suo basso costo.

Questo è stato dimostrato anche da uno studio di Singh del 2000, in cui sono stati prelevati campioni di acque sotterranee in zone urbane e suburbane della città di Agra: la concentrazione media degli isomeri di DDT è risultata pari a 389,21 ng/l, il p,p'-DDE era il 50% del totale mentre p,p'-DDD e p,p'-DDT costituivano rispettivamente il 10% e il 40% della miscela.

I residui di DDT sono stati rilevati in quasi tutte le zone analizzate e in molte di queste la concentrazione del composto risultava piuttosto elevata e talvolta superiore ai limiti WHO (100 ng/l).

Tabella 2. DDT nelle acque che circondano l'India

Area geografica	**Range di concentrazione in ng/l (concentrazione media)**	**Bibliografia**
Vellar Estuary	1,63-14,09	Venugopalan and Rajendran (1984)
Arabian Sea	ND-444,0 (115,2)	Sarkar and Sen Gupta (1989)
Cochin	——	Sujatha et al. (1993)
Vellar River (stagione umida)	0,12-0,23	Sujatha et al. (1999)
Pichavaram mangroves (stagione umida)	0,16-0,63 (0,32)	Ramesh et al. (1990)
Vellar River (stagione secca)	0,06-0,38 (0,18)	
Pichavaram mangroves (stagione secca)	0,06-0,07 (0,07)	
Kolleru Lake	198	Amaraneni Rao and Pillai (2000)
Rivers Kaveri and Coleroon (pre-monsoni)	0,8-4,17 (2,4)	Rajendran and Subramanian (1997)
Rivers Kaveri and Coleroon (monsoni)	0,75-3,27 (2,0)	
Rivers Kaveri and Coleroon (post-monsoni)	0,87-3,48 (2,05)	
Rivers Kaveri and Coleroon (estate)	0,94-3,05 (1,96)	

La contaminazione di acque sotterranee in zone residenziali, in quantità anche significative di questi pesticidi aumenta il rischio di una potenziale contaminazione dell'acqua potabile e comporta quindi un rischio per la salute della popolazione stessa.

In Cina, è stata effettuata un'indagine nella regione del lago Taihu tra il 1999 e il 2000 e nell'acqua il DDT fu rilevato in 10 campioni su 13 con valori compresi tra 0,2 e 9,3 mg/l e una media di 1,0 mg/l.

Quattro dei 13 campioni presentavano livelli di DDT sopra lo standard nazionale di qualità dell'acqua per la produzione di pesce (1 mg/l), anche se per lo più la qualità dell'acqua nella regione studiata non indicava la presenza di alcun rischio relativamente alla produzione di pesce. I risultati dello studio mostrano anche che a quasi 20 anni dall'entrata in vigore del divieto di utilizzo del DDT in Cina, possono essere misurati residui del pesticida nella maggior parte dei campioni di acqua, nonché nei sedimenti, nel pesce e nel 40% dei campioni di suolo.

Nel 2005 un'indagine sull'inquinamento da OCP delle acque del fiume Quiantang, uno dei due più importanti fiumi nel delta dello Yangtze nell'est della Cina, ha valutato una concentrazione massima di DDT di 97,54 ng/l a luglio, con una prevalenza del p,p'-DDE sugli altri metaboliti. I valori trovati possono essere comparati con i livelli di ∑DDT in altri fiumi della Cina, per esempio 40,6-233 ng/l nel fiume Mingjiang, 19,24-96,64 ng/l nel fiume Jiulong, 18,79-663,3 ng/l nel Tonghui e 1,9-2,3 ng/l nello Yangtse.

I risultati mostrano che le acque del fiume Quiantang sono moderatamente inquinate da questo pesticida e indicano anche che esiste un potenziale rischio per la salute dei consumatori di acqua potabile e per gli organismi che vivono nel bacino. Le linee guida ufficiali cinesi per le acque superficiali utilizzate come sorgenti di acqua potabile, considerano infatti già a rischio per la salute degli organismi acquatici e per l'uomo, livelli di DDT inferiori a 1000 ng/l.

L'esistenza di pesticidi organoclorurati in alcune acque superficiali nella città di Pechino è stata valutata in differenti studi; in uno studio recente (2008), gli isomeri del DDT sono stati trovati in tutti i campioni tranne che nel fiume Wenyu.

Il livelli di p,p'-DDE, p,p'-DDD, o,p'-DDT e p,p'-DDT erano rispettivamente ND-0,93 ng/l, ND-2,39 ng/l, ND-7,55 ng/l e ND-5,57 ng/l.

Il livello di ∑DDT risultava relativamente basso, con un massimo di 13,98 ng/l.

Il valore del rapporto (DDD+DDE)/DDT >1 nei campioni delle acque di Yanquing e Fangshan indica che l'inquinamento in questo caso deriva dalla degradazione del DDT e dai residui precedenti; questo valore è invece <1 nei campioni prelevati dai fiumi Beiyun, Changping e Shunyi, suggerendo che vicino a questi sistemi acquatici probabilmente c'è una nuova sorgente di inquinamento.

La Cina ha, tra l'altro, una forte influenza sul mercato di pesticidi del vicino Vietnam. Ogni anno quest'ultimo importa una grande quantità di pesticidi dall'estero, in

buona parte dalla Cina. Il DDT è stato importato e utilizzato dal 1957 e fino al 1994, quando è stato vietato.

La quantità di DDT utilizzata risultava ridotta già dal 1985, tuttavia esso viene ancora impiegato per la protezione delle colture e per il controllo di zanzare e altri insetti.

Uno studio pubblicato nel dicembre 2001 ha valutato la presenza di 15 pesticidi banditi in Vietnam, nel periodo 1990-1998, compreso il DDT e derivati, in campioni di acque superficiali nella zona di Hanoi e dintorni.

I valori medi delle concentrazioni di ∑DDT nei fiumi risultavano pari a 43,7±79,9 ng/l nella stagione secca e 56,1±65,6 ng/l nella stagione delle piogge.

Le concentrazioni residue di questo pesticida risultavano più elevate nei fiumi e nei canali di irrigazione piuttosto che nei laghi e nei pozzi; nei laghi i valori variavano tra 2,12±1,63 nella stagione asciutta e 5,07±6,88 ng/l nella stagione delle piogge, mentre nei pozzi erano comprese tra 0,11 e 0,23 ng/l. In particolare, il 4,4'-DDT fu rilevato in concentrazioni comprese tra 2,31 e 178,60 ng/l in più di 18 campioni provenienti dai fiumi Rosso e Duong; questi valori risultavano più bassi rispetto a quelli riportati da Doanh in uno studio del 1998 (4-7 mg/l).

Nonostante il 4,4'-DDE sia più persistente del 4,4'-DDT, la contaminazione da quest'ultimo nelle acque superficiali di Hanoi era relativamente più elevata di quella da 4,4'-DDE.

In conclusione, lo studio mostra che l'impatto ambientale del DDT e dei suoi derivati è ancora rilevante a causa del suo utilizzo per il controllo della malaria nel nord del Vietnam e nonostante l'uso fosse illegale già da diversi anni al momento dell'indagine.

In Europa, l'uso dei pesticidi organoclorurati è stato proibito in molti paesi compresa la Turchia; nonostante ciò, DDT, DDD e DDE sono stati rilevati in più campioni d'acqua prelevati a Kucuk Menderes nel novembre 2001 e nel gennaio 2002 con concentrazioni medie di 4,4'-DDD pari rispettivamente a 23 ng/l e 52 ng/l. I livelli di 4,4'-DDT erano invece di 21 e 50 ng/l, valori molto più bassi rispetto a quelli riportati da altri studi.

In Italia, l'uso agricolo del DDT è stato vietato nel 1978, con l'eccezione di alcune particolari applicazioni in floricoltura e nel settore zootecnico.

Uno studio di Ceschi et al. (1996) condotto sul lago Maggiore ha rilevato livelli significativi di DDT in differenti specie di pesci, oltre il limite legale per il pesce commestibile.

La sorgente dell'inquinamento è stata fatta risalire a un impianto chimico (CIPAIS 1999) che ha prodotto e scaricato DDT nell'arco di diversi anni nel fiume Marmazza, un affluente del fiume Toce, a sua volta uno dei maggiori affluenti del lago Maggiore.

La cozza Zebra è stata utilizzata per monitorare i livelli di contaminazione da DDT nel lago Maggiore dal 1996: esemplari del bioindicatore sono stati prelevati in due zone, Baveno e Villa Taranto.

I livelli totali di DDT rilevati erano di 3119,6 ng/g-lipidi a Baveno e 1351,2 ng/g-lipidi a Villa Taranto, valori che si sono ridotti del 30-50% un anno dopo la chiusura dell'impianto chimico.

Nel 2000 è stato svolto un altro studio che ha rilevato concentrazioni di DDT totali di 1947 ng/g-lipidi a Baveno e una percentuale di p,p'-DDE in lieve aumento nel corso degli ultimi anni, il che indica chiaramente che è ancora presente una sorgente di contaminazione derivante probabilmente dai sedimenti lacustri e dal fiume Toce.

Per quanto riguarda l'America, in letteratura sono presenti molti studi relativi ai livelli di DDT nelle acque, ma poche sono le informazioni che riguardano le variazioni dei livelli del pesticida nel corso del tempo.

Negli anni 1976-1980 il DDT fu monitorato nelle acque superficiali nell'ambito del *National Surface Water Monitoring Program*.

Le concentrazioni massime degli isomeri di DDT sono risultate pari a 0,70 mg/l, 0,42 mg/l, 0,55 mg/l e 0,54 mg/l rispettivamente per p,p'-DDT, o,p'-DDT, p,p'-DDE, o,p'-DDE (Carey e Kutz 1985).

L'USGS e l'EPA hanno misurato i livelli di pesticidi in acqua alle stazioni della *Pesticide Monitoring Network* tra il 1975 e 1980 (Gilliom 1984). Delle 177 stazioni monitorate, il 2,8, 0,6 e 4,0% presentavano rispettivamente livelli rilevabili di DDT, DDE e DDD nelle acque. Meno dello 0,4% dei campioni contenevano residui al di sopra dei limiti di rilevabilità, che erano pari a 0,05 mg/l per DDT e DDD e 0,3 mg/l per DDE.

Nel 1988 Johnson et al. hanno determinato i livelli di DDT e metaboliti nel bacino del fiume Yakima nello stato di Washington. In quest'area l'uso del DDT è vietato dal 1972, ma residui considerevoli sono presenti nel fiume e nei sedimenti.

Tutti i campioni di acqua filtrata raccolti principalmente dagli affluenti tra maggio e ottobre 1985 contenevano isomeri del DDT a livelli tra il non rilevabile e 0,006 mg/l.

Le concentrazioni di p,p'-DDT in acqua equiparavano o superavano quelle di p,p'-DDE, contrariamente a quanto ci si poteva attendere (Singh et al. 1999; Wolfe e Seiber 1993). Al riguardo, gli autori hanno ipotizzato che il DDT in suoli del bacino Yakima avrebbe un'emivita inusuale a causa di fenomeni di *runoff*.

Nel fiume Malheur, è stato rilevato il DDT in concentrazioni variabili tra 0,13 e 0,34 ng/l nelle regioni rurali e tra 3,0 e 4,7 ng/l nelle aree urbanizzate del fiume stesso (Anderson e Johnson 2001). In questo caso, le concentrazioni di DDE erano maggiori di quelle misurate per il DDT (variando da 0,03 a 0,25 e da 0,07 a 0,14 ng/l per DDE e DDT, rispettivamente, in aree rurali e da 1,9 a 3 e da 0,25 a 0,61 ng/l vicino all'Ontario), indicando che il DDT è sottoposto a degradazione ambientale, come atteso.

Secondo l'*US Geological Survey's National Water Quality Assessment Plan* iniziato nel 1991, che si occupa della qualità dell'acqua in più di 50 dei maggiori bacini fluviali e sistemi acquatici, la frequenza del rilevamento del DDT e suoi metaboliti nei corsi d'acqua e acque sotterranee è risultata molto bassa (USGS 1999).

Pochi studi riportano livelli di DDT in acqua potabile; ad esempio, nel 1971, nell'acqua potabile di Oahu, Hawaii, fu rilevato p,p'-DDT a un livello medio di 0,001 mg/l (Beveneu et al.1972).

In uno studio condotto nel settembre 1995 sull'acqua potabile del Maryland, il p,p'-DDT fu rilevato in 22 campioni su 394 con concentrazioni da 0,039 a 0,133 mg/l (Machintosh et al. 1999).

Iwata et al. (1993) analizzarono 68 campioni di acque superficiali prelevati da diversi oceani interessati da deposizione atmosferica di inquinanti tra aprile 1989 e agosto 1990.

Le concentrazioni medie e massime di DDT e derivati risultarono le seguenti:

	CONC MEDIA	CONC MASSIMA
p,p'-DDE	0,2-3,0 pg/l	7,9 pg/l
o,p'-DDT	< 0,1-5,8 pg/l	14 pg/l
p,p'-DDT	0,1-75 pg/l	19 pg/l
∑ DDT	0,3-16 pg/l	41 pg/l

Le più alte concentrazioni di isomeri del DDT sono state trovate nel Mar della Cina orientale e altri mari caratterizzati da concentrazioni significative di questi pesticidi risultano essere il Golfo del Bengala, il Mare Arabico e il Mar della Cina meridionale.

SUOLO

I pesticidi organoclorurati, tra cui il DDT, nel suolo possono avere differenti destini: alcuni sono dispersi nell'atmosfera per volatilizzazione e trasportati a lunghe distanze dai siti di applicazione, altri sono portati via per deflusso superficiale o fotodegradati dalla luce solare. Una volta penetrati nel terreno, possono essere assorbiti dalle piante e degradati, ma anche trasportati alle acque sotterranee o raggiungere la fauna acquatica superficiale attraverso canali di scolo.

In generale, l'assorbimento dei pesticidi nel suolo o nei sedimenti è inversamente proporzionale alla solubilità in acqua di questi composti; per esempio, il DDT ha una solubilità molto bassa e per questo viene fortemente assorbito.

In uno studio condotto nel 2000 ad Agra, in India, dove l'utilizzo del DDT in agricoltura è stato vietato nel 1985, sono stati rilevati livelli di ∑DDT in campioni di terreno variabili fino a 1,82 mg/kg, il p,p'-DDT è risultato essere l'isomero dominante, con una media del 48%, mentre p,p'-DDE e p,p'-DDD erano rispettivamente il 28% e il 33%. Questi dati indicano che nonostante il divieto il DDT è ancora ampiamente usato in questa zona.

Per quanto riguarda la Cina, da quando nel 1983 fu vietato l'uso di pesticidi organoclorurati, i residui nei terreni si sono gradualmente ridotti; per esempio nel 1985 nella provincia di Jiangsu, i livelli di DDT risultavano di 0,222-0,273 mg/kg, mentre uno studio del 1992 ha mostrato che si erano ridotti di 1/10 anche se in alcune aree erano presenti ancora alti livelli del pesticida.

La regione del lago Taihu del delta del fiume Yantzs è una delle regioni destinate alla produzione di riso ed è molto importante per lo sviluppo economico: nel 1999-2001 esperimenti e indagini sul campo furono condotti in questa area.

Il DDT fu rilevato in 5 dei 10 campioni di suolo prelevati, con concentrazioni variabili da 0,3 a 5,3 mg/kg nello strato superficiale, in 6 campioni su 10 con valori da 0,5 a 4,0 mg/kg nel sottosuolo (16-30 cm) e in 4 campioni su 10 con valori da 0 a 2,7 mg/kg nello strato profondo (31-50 cm); i residui del pesticida nei sedimenti variavano da 0,1 a 8,8 mg/kg.

I livelli risultano molto più bassi di quelli rilevati nel 1992, indicando che la maggior parte dei residui di DDT negli strati superficiali del suolo sono stati trasportati per *runoff* o degradati. Inoltre, i livelli riportati sono molto lontani dallo standard nazionale per i terreni agricoli pari a $< 0,05$ mg/kg.

Le concentrazioni di DDT nei sedimenti risultavano più elevate rispetto a quelle nelle acque prelevate dagli stessi luoghi, indicando che i residui nei sedimenti si sono accumulati durante un lungo periodo di tempo e che probabilmente provengono da diverse sorgenti, quali argilla, limo, particelle di sabbia e di aggregazione, materia organica e microbi.

Nel maggio del 2001, uno studio fu condotto nell'area di Tianjiin, una delle più grandi città del nord della Cina, per valutare i livelli residui di DDT nei terreni.

Dal 1960 al 1980, una grande quantità di pesticidi, incluso il DDT, furono impiegati nelle zone agricole della città e per l'irrigazione furono utilizzate acque reflue a causa della carenza d'acqua con il risultato che i terreni della zona si sono fortemente inquinati.

Tra i sei isomeri del DDT, p,p'-DDT e p,p'-DDE erano presenti in concentrazioni maggiori, con il p,p'-DDT a livelli più elevati rispetto al suo metabolita, lasciando presupporre che il DDT sia ancora utilizzato in alcune aree di Tianjiin.

In un'indagine condotta nel 2005 sui residui di pesticidi organoclorurati nei terreni di Hong Kong, il p,p'-DDE è risultato uno dei pesticidi predominanti con una concentrazione media di 0,41 mg/kg. Nello studio furono

anche analizzate le profondità di distribuzione dei composti e nella maggior parte dei campioni analizzati la più bassa concentrazione di DDT risultò essere nel sottosuolo; inoltre non fu trovata correlazione tra pH, carbonio organico totale e residui di DDT.

In uno studio di Zhu et al. (2005) furono determinate le concentrazioni di DDT negli strati superficiali e profondi di campioni di suolo nella periferia di Pechino, Cina. Negli strati superficiali le concentrazioni variavano da 0,77 a 2178 ng/g (mediana 38,66 ng/g) e in quelli profondi erano approssimativamente di un ordine di grandezza in meno; le distribuzioni spaziali del pesticida riflettono il suo storico utilizzo nella zona.

Taiwan, una delle più grandi metropoli cinesi, è generalmente riconosciuta come una delle città più inquinate nel mondo e l'inquinamento è legato per lo più ai metalli pesanti e ai pesticidi organoclorurati. In uno studio condotto nel gennaio 2006, furono misurati i livelli di pesticidi in 5 campioni di suolo prelevati da aree urbane e il DDT risultò essere uno tra i principali composti presenti nel suolo con concentrazioni di 1,0-1,8 x (10)2 ng/g.

Inoltre, nello stesso studio il rapporto o,p'-DDT / p,p'-DDT variava da 0 a 3,2 indicando l'importante contributo dell'utilizzo della miscela tecnica del DDT nella costituzione dei residui del composto nel suolo (il rapporto è pari a 0,2-0,3 per la miscela tecnica, mentre varia tra 1,3 e 9,3 per il Dicofol). Il rapporto (p,p'-DDE + p,p'-DDD)/p,p'-DDT, indicatore della persistenza del p,p'-DDT nell'ambiente, variava da 0,1 a 18 suggerendo l'esistenza di nuove sorgenti di miscela tecnica di DDT nell'area di osservazione e la necessità di prendere misure appropriate per ridurre i livelli di pesticidi e migliorare la qualità dell'ambiente nella città.

Nell'ottobre 2003, 31 campioni di suolo furono prelevati dalla regione del distretto di Unnao, nella pianura alluvionale dell'India del nord, zona ricca di attività agricole e industriali quindi soggetta a inquinamento da pesticidi, al fine di rilevare le concentrazioni di DDT e dei suoi metaboliti.

I risultati mostrarono che la concentrazione di OCP totali nel suolo variava da 0,36 a 104,50 ng/g; i livelli di concentrazione degli isomeri del DDT nel suolo furono osservati nel seguente ordine: o,p'-DDT > p,p'-DDT > p,p'-DDD > p,p'-DDE. La predominanza del composto progenitore sui prodotti di degradazione dello stesso nel suolo suggerisce un uso recente del DDT insieme con la degradazione del DDT utilizzato in precedenza. Ulteriore conferma è data dal fatto che in India il DDT è stato vietato per uso agricolo nel 1989, ma è ancora utilizzato per il controllo della malaria. Questo concetto può essere provato anche dal fatto che nella maggior parte dei campioni, il rapporto DDD/DDE era > 1 e il rapporto p,p'-DDE/p,p'-DDT variava da 0,03 a 0,38.

Per quanto riguarda gli USA, nel 1984 Gilliom presentò i risultati di un monitoraggio di pesticidi in sedimenti alle stazioni della USGS/EPA *Pesticide Monitoring Network* tra il 1975 e il 1980.

Delle 171 stazioni (approssimativamente 900 campioni) monitorate, 26, 42 e 31 contenevano rispettivamente livelli rilevabili di DDT, DDE e DDD.

Meno del 17% dei campioni conteneva residui di DDT al di sopra del limite di rilevabilità (0,5 mg/kg per DDT e DDD e 3 mg/kg per DDE).

Campioni di suolo e sedimento furono raccolti nel 1987 presso lo spartiacque superiore Bayou Steele nel Mississippi centro-occidentale a 2 profondità (2,54-7,62 cm e 25,40-30,48 cm) (Ford e Hill 1991).

I risultati sono mostrati di seguito:

COMPOSTI	PROFONDITÀ	PREVALENZA	CONC MEDIA (mg/kg)	RANGE DI CONC
p,p'-DDD	2,54-7,62	86%	40	ND-410
p,p'-DDD	25,40-30,48	64%	20	ND-390
p,p'-DDE	2,54-7,62	93%	100	ND-660
p,p'-DDE	25,40-30,48	79%	40	ND-560
p,p'-DDT	2,54-7,62	79%	30	ND-600
p,p'-DDT	25,40-30,48	64%	20	ND-860

ND=inferiore al limite di rilevabilità

Campioni di sedimento raccolti nel 1985 dal bacino del fiume Yakima a Washington contenevano 0,1-234 mg/kg (peso secco) di ∑DDT e suoi metaboliti (Johnson et al. 1988). L'uso del DDT fu sospeso in questa area nel 1972.

Nel 1992, le concentrazioni di DDE, DDD, DDT e ∑DDT nel sedimento del letto del fiume San Joaquin e dei suoi affluenti in California (7 siti) erano rispettivamente 1,4-115; 0,7-14; 0,4-39 e 2,2-170 ng/l (Pereira et al. 1996).

Uno dei sette siti, Orestimba Creek, aveva livelli di DDT molto più alti degli altri.

Il deflusso che si verifica durante le tempeste invernali e la stagione di irrigazione contribuisce ad aumentare le quantità di DDT nei sedimenti del fiume San Joaquin e dei suoi affluenti (Kratzer 1999).

In 8 laghi in Canada, il DDT totale nel sedimento superficiale raccolto si riduceva significativamente con la latitudine da 9,7 mg/kg a 0,10 mg/kg (Muir et al. 1995).

Le concentrazioni massime di p,p'-DDD, p,p'-DDE e p,p'-DDT nel sedimento raccolto presso 168 siti campionati lungo la costa sudorientale degli USA come parte dell'*Enviromental Monitoring and Trends Program* (EMAP) nel 1994-1995 erano 150,9, 34,2 e 35,0 mg/kg rispettivamente (Hyland et al. 1998).

La mediana delle concentrazioni di questi composti era al di sotto del limite di rilevamento. Il DDT fu monitorato nell'acqua di superficie e nel sedimento come parte del *National Surface Water Monitoring Program* negli anni 1976-1980.

Le percentuali e le concentrazioni massime degli analoghi del DDT riportati nei sedimenti erano: p,p'-DDT, 13,2%, 110,6 mg/kg; o,p'-DDT, 2,9%, 7,2 mg/kg; p,p'-DDE, 22,7%, 163,0 mg/kg; o,p'-DDE, 0,5%, 1,3 mg/kg (Carey e Kutz 1985).

Non furono presentati risultati per il DDD.

Nel 1983-1984, campioni trimestrali di sedimenti di fondo furono prelevati da 6 siti negli affluenti del fiume Tennessee vicino Huntsville, Alabama e furono analizzati per ∑DDT (Webber et al. 1989).

Dal 1947 al 1970, il DDT è stato prodotto lungo l'affluente e nel fiume fu scaricata acqua reflua contaminata dal DDT.

La concentrazione di ∑DDT nel sedimento al di sopra del punto di scarico in media risultava inferiore a 1 mg/kg di peso secco.

Le stazioni rimanenti mostravano un gradiente decrescente di ∑DDT con medie annuali varianti da 2,730 mg/kg, nel punto più vicino al punto di scarico, a 12 mg/kg dove l'affluente si getta nel fiume Tennessee.

In base all'*US Geological Survey's National Water Quality Assessment Plan* iniziato nel 1991, che si pone l'obiettivo di controllare la qualità dell'acqua in più di 50 bacini fluviali principali e sistemi di falda acquifera, la frequenza di rilevamento del DDT e suoi metaboliti nel sedimento del letto negli anni '90 rimane alta (USGS 1999).

Il metabolita con la più alta frequenza di rilevamento era il p,p'-DDE che risultava circa il 60% nelle aree urbane, il 48% nelle aree agricole e il 46% nelle aree con terreni misti, seguito da p,p'-DDD, p,p'-DDT, o,p'-DDD, o,p'-DDT e o,p'-DDE. La frequenza di rilevazione di o,p'-DDT e o,p'-DDE era inferiore al 5%.

I sedimenti possono agire come depositi di DDT e suoi metaboliti, diventando essi stessi sorgenti di questi composti per lunghi periodi di tempo (Sanger et al. 1999).

Il DDT fu utilizzato in modo estensivo nei campi di grano degli USA medio-centrali.

Nel 1995-1996 sono stati campionati 38 suoli in questa regione, ∑DDT variava fino a 11,846 mg/kg, con un valore di media geometrica di 9,63 mg/kg (Aigner et al. 1998).

Le medie geometriche delle concentrazioni per p,p'-DDE, p,p'-DDT, p,p'-DDD e o,p'-DDT erano 3,75, 4,67, 1,20 e 1,79 mg/kg, rispettivamente. Almeno un analogo del DDT fu trovato in 33 campioni.

Nove dei campioni contenevano ∑DDT sopra 200 mg/kg, mentre le concentrazioni nel resto dei campioni erano inferiori a 40 mg/kg.

o,p'-DDD non fu trovato in nessun campione.

Il rapporto DDT/DDE fu determinato in 21 dei campioni e variava da 0,5 a 6,6.

È interessante notare che la media geometrica della concentrazione di o,p'-DDT è 38% della concentrazione di p,p'-DDT.

Dal momento che o,p'-DDT rappresenta il 15-21% del DDT tecnico e il 5,5% di altri composti, sembrerebbe che o,p'-DDT si degradi molto più lentamente del p,p'-DDT.

È stato mostrato che il livello residuo di p,p'-DDT si riduce del 70% in un terreno sabbioso nella Nuova Zelanda lungo un periodo di 30 anni (1960-1989), mentre il livello di o,p'-DDT si riduce solo di circa il 50% nello stesso intervallo di tempo (Boule et al. 1994).

Tra il 2001 e il 2002, in tre regioni della Nuova Zelanda (Auckland, Tasman e Waikato) furono misurati i livelli di DDT ed elementi in traccia in campioni di suolo prelevati da proprietà orticole e da pascolo. Elevati livelli di ∑DDT (< 0,03-34,5 mg/kg) furono rilevati nei suoli delle tre regioni, con più alti livelli di contaminanti nei suoli agricoli rispetto a quelli destinati al pascolo.

I rapporti p,p'-DDE/DDT indicavano che la degradazione del DDT nei suoli agricoli della Nuova Zelanda poteva essere inibita dalla co-contaminazione degli elementi in traccia.

Nel Maine, invece, suoli forestali che sono stati soggetti allo *spraying* aereo con DDT, avevano livelli di ∑DDT che variavano da 270 a 1898 mg/kg comparati, con una concentrazione massima di 11 mg/kg in località non sottoposte allo *spraying*.

Uno studio del DDT in suoli agricoli nella Columbia Britannica (Canada) riporta che livelli di ∑DDT variavano da 194 a 763 mg/kg in suoli sabbiosi e da 2,984 a 7,162 mg/kg in suoli umidi (Aigner et al. 1998). La differenza nei livelli residui riflette la più lunga persistenza del DDT in suoli umidi.

Hitch e Day (1992) riportano che tre campioni di suolo ricavati vicino alla città di Dell, Texas, nel 1980 contenevano una media di 4,94 e 0,46 mg/kg di DDT e DDE, rispettivamente. Si sospettò che le elevate concentrazioni di DDT potessero indicare un possibile uso illegale del composto. In questo studio, il DDD non fu misurato.

Nel 1985, i livelli di DDT, DDE e DDD furono misurati al Baird and McGuire Superfund Site in Holbrook, Massachussetts. La contaminazione era causata da 60 anni di miscelazione e dosaggio di insetticidi.

Nelle aree più contaminate, le concentrazioni medie di DDT, DDE e DDD erano rispettivamente 61,10 e 70 mg/kg (Menzie et al. 1992). Gli alti livelli di DDT rispetto al DDE probabilmente indicano che il Superfund Site è anaerobico e che il DDT è ampiamente degradato a DDD.

Il DDT fu estensivamente utilizzato negli USA meridionali; concentrazioni significative del pesticida e dei

suoi metaboliti furono rilevate in uno studio riportato nel 1999 da Harner et al. eseguito su 36 suoli agricoli dell'Alabama.

I residui di pesticidi non erano proporzionali al contenuto di carbonio organico nel suolo indicando che le concentrazioni residue erano un riflesso della storica applicazione del pesticida.

I dati relativi all'Europa sono abbastanza scarsi: uno studio del 1994 riporta i livelli di pesticidi ottenuti da un campionamento fatto su 24 suoli e 3 sedimenti nell'area delle città polacche di Krakow, Katowice e Chorzow. Nei campioni di suolo della città di Katowice, il DDT risultava in una concentrazione di 110±89 ng/g mentre nei campioni prelevati da Krakow era di 260±620 ng/g; tra i derivati del DDT, le concentrazioni in generale decrescevano nel seguente ordine: p,p'-DDT>p,p'-DDE>p,p'-DDD. Il più alto rapporto DDT/DDE osservato nei suoli piuttosto che nei sedimenti suggerisce un utilizzo pregresso del pesticida nella zona.

In conclusione, DDT, DDE e DDD sono stati rilevati in molti suoli e sedimenti superficiali nel mondo.

Anche se le concentrazioni di DDT, DDE e DDD nei suoli si stanno riducendo per la produzione e l'uso discontinuo del DDT in molti paesi, livelli rilevabili persisteranno probabilmente ancora per decenni a causa delle caratteristiche chimico-fisiche di questi composti.

3.2. Contributo della dieta

I composti organoclorurati, tra cui il DDT, costituiscono ancora i principali contaminanti chimici persistenti presenti nell'ambiente. Questi composti lipofili, relativamente stabili e resistenti alla biodegradazione, sono stati rilevati nella biosfera. La loro progressione attraverso la catena alimentare nella dieta dell'uomo è ben nota; sebbene questi composti abbiano una solubilità in acqua relativamente bassa, la loro lipofilicità rende i crostacei e i molluschi in grado di assorbirli e concentrarli nel tessuto adiposo. I composti organoclorurati passano così ai livelli più alti della catena alimentare marina fino ai pesci e, infine, ai mammiferi marini come foche e balene, e altre specie di cui si nutrono anche gli esseri umani. Studi condotti su un certo numero di paesi hanno mostrato che la principale modalità di esposizione umana a questi composti è la dieta; i frutti di mare, i pesci e la carne sono le maggiori fonti alimentari di questi contaminanti per molte persone nel mondo. La popolazione generale è attualmente esposta al DDT e ai suoi metaboliti in primo luogo attraverso il cibo.

Anche le piante cresciute in terreni trattati con il pesticida risultano essere fonte dell'esposizione al DDT con la dieta. Le attività agricole hanno modificato i processi di ritenzione dei pesticidi, accelerando lo scambio del pesticida in forma volatile tra suolo, aria e piante (Bro-Rasmussen 1996; Bidleman e Leone 2004).

Uno studio condotto in Messico, i cui risultati sono stati pubblicati recentemente (2008), ha valutato la migrazione dei pesticidi organoclorurati da terreni contaminati alle piante in crescita: i risultati rivelavano la diffusione di pesticidi organoclorurati dai suoli agricoli alle piante di carote in crescita e l'assorbimento dei loro vapori da parte delle foglie.

Nei campioni di terreno la frequenza più bassa (40%) e il livello medio inferiore (5,3 mg/kg) corrispondevano al p,p'-DDE, il principale metabolita dell'insetticida p,p'-DDT. Questo risultato indica una scarsa capacità metabolica dei terreni monitorati. Residui del p,p'-DDT (16,1 mg/kg) e del suo isomero o,p'-DDT (5,3 mg/kg) sono stati rilevati in tutti i campioni analizzati.

Anche nelle radici la frequenza più bassa (40%) e il livello medio inferiore (5,5 mg/kg) corrispondeva al p,p'-DDE, mentre le concentrazioni di o,p'-DDT e p,p'-DDT erano pari rispettivamente a 17,2 mg/kg e 52,1 mg/kg. Questo significa che le radici di carota assorbono i pesticidi organoclorurati lipofili dal terreno e questi si accumulano nei tessuti vegetali in funzione della loro concentrazione nel terreno.

Per quanto riguarda le foglie, mostrano la stessa frequenza dei pesticidi nelle radici, ma variano i livelli medi: 8,2 mg/kg per p,p'-DDE, 2,0 mg/kg per o,p'-DDT e 67,1 mg/kg per p,p'-DDT.

In conclusione, lo studio ha mostrato che la contaminazione delle carote avveniva attraverso l'assorbimento da terreni contaminati e poi dalla distribuzione tra i tessuti della stessa pianta mediante un sistema di circolazione ascendente. Il terreno e la vegetazione si comportano quindi come serbatoi di contaminazione da pesticidi organoclorurati e costituiscono dei vettori attraverso i quali questi pesticidi possono entrare nella catena alimentare. La concentrazione del pesticida nella pianta contaminata, inoltre, dipende dalla specifica composizione biochimica della pianta stessa e dalla sua capacità di bioaccumulo.

Da una *review* del 2003 condotta presso il Dipartimento di Scienze Sanitarie Applicate e Psicocomportamentali dell'Università di Pavia e relativa alle assunzioni alimentari di xenobiotici, tra cui il DDT, emerge che, a livello mondiale, queste variano da nazione a nazione in funzione dell'inquinamento, delle condizioni geografiche e climatiche nonché delle abitudini e consumi alimentari.

Per esempio, un programma di *screening* di antiparassitari su ortofrutta consegnata ad alcuni supermarket in Texas, condotto nel 1989, rilevò residui di p,p'-DDE in 41 campioni dei 6.970 testati (Schattenberg e Hsu 1992).

In uno studio sui residui di DDT in alimenti per lattanti e bambini, furono analizzati, tra il 1985 e il 1991, 10.000 campioni di cibi nazionali e importati (Yes et al. 1993) e i DDT furono rilevati in 2 delle 2.464 mele

(concentrazione massima 0,08 ppm), in 312 dei 2.464 campioni di latte (concentrazione massima di 0,92 ppm), in 8 dei 180 campioni di latte fortificato con vitamina D (concentrazione massima 0,10 ppm) e in 1 dei 735 campioni di succo di mela importati (concentrazione massima di 0,18 ppm).

Nell'ambito di una ricerca condotta su cibi pronti negli Stati Uniti d'America (USA), l'o,p'-DDE fu rilevato 8 volte in 4 differenti tipi di alimenti, con una concentrazione media di 0,0025 mg/g; il p,p'-DDE fu rilevato 1.700 volte in 142 differenti tipi di cibo con una concentrazione media di 0,0026 mg/g; l'o,p'-DDT fu rilevato 5 volte in 4 cibi diversi con una concentrazione media di 0,0053 mg/g e p,p'-DDT 98 volte in 31 cibi, con concentrazione media di 0,0045 mg/g (KAN-DO Office and Pesticide Team 1995).

Dalla contaminazione del pesce e degli organismi acquatici dipende in gran parte l'entità dell'esposizione della popolazione generale a DDT. Sono stati raccolti numerosi dati relativi ai livelli di DDT e metaboliti nei pesci e negli organismi acquatici. Ad esempio, i residui di DDT, DDE e DDD sono stati analizzati dal 1980 al 1983, in 19, 59 e 14 campioni di organismi acquatici, con livelli medi per DDT, DDE e DDD rispettivamente di 14, 26 e 15 mg/kg. Questi dati sono stati inclusi nel *database* STORTET di qualità dell'acqua dell'EPA (Staples et al. 1985). Nell'ambito dell'*U.S Geological Survey's National Water Quality Assessment Plan* iniziato nel 1991, che si poneva come obiettivo la valutazione della qualità dell'acqua in più di 50 dei maggiori bacini fluviali e sistemi acquatici, il DDT e i suoi metaboliti furono rilevati nel 94% di tutti i campioni di pesce analizzati negli anni '90, anche se si è evidenziata una progressiva riduzione della concentrazione di DDT totale (USGS 1999).

La concentrazione di DDT in campioni di pesce prelevati tra agosto e settembre 1990 da tre fiumi nel Michigan variava da 4,71 a 976,92 mmol/kg con una mediana di 82,1 mmol/kg (Giesy et al. 1994).

Gli intervalli di concentrazione del DDT e metaboliti erano: p,p'-DDE = 3,54-627,13 mg/kg; o,p'-DDE = 0,15-37,95 mg/kg; p,p'-DDD = 0,43- 58,82 mg/kg; o,p'-DDD = 0,13-81,70 mg/kg e p,p'-DDT <0,42- 89,58 mg/kg.

Le concentrazioni medie di DDT nei campioni presi sotto le dighe che separano i fiumi dai Grandi Laghi (0,5-1,6 mmol/kg), erano più alte di quelle valutate al di sotto delle dighe (0,05-0,35 mmol/kg).

Il rapporto DDE/DDT variava da 5 a 758, il che suggerisce che l'accumulo di DDE risultava da una diretta esposizione al DDE nella dieta piuttosto che da una recente esposizione al DDT. Il fatto che il DDT è ancora osservato nel pesce è da ascrivere al trasporto a lunga distanza e relativo deposito. Per arrivare all'uomo tramite l'ingestione di pesce e frutti di mare, i residui di DDT devono passare attraverso i vari livelli della catena alimentare acquatica.

Dal 1986 al 1988, per esempio, elementi della catena alimentare marina artica vicino alla Canadian Ice Island nell'Oceano Artico furono analizzati per valutare le concentrazioni di DDT, DDE e DDD (Hargrave et al. 1992).

La concentrazione media del DDT nel plancton era 11,8 ng/g e il livello cresceva con la riduzione della dimensione del plancton stesso. Il pesce pelagico conteneva una media di DDT di 200 mg/kg di grasso, mentre il pesce abissale ne conteneva 819 mg/kg, peso secco. Confronti simili possono essere fatti su pesce di superficie e di profondità nell'Oceano Atlantico settentrionale e meridionale e nell'Oceano Pacifico nord-occidentale al largo della California, mostrando più alte concentrazioni di DDT nel pesce di profondità (Atlantico = 175-1,090 mg/kg di lipidi; Pacifico = 2,380-2,420 mg/kg di lipidi) in rapporto al pesce di superficie (Atlantico = 59-125 mg/kg di lipidi; Pacifico = 1,260-1,875 mg/kg di lipidi) (Looser et al. 2000). Non è chiaro perché i livelli di DDT siano più alti negli organismi che vivono a maggiori profondità, dal momento che il DDT sembra essere distribuito uniformemente nella colonna d'acqua. Poiché il DDT si adsorbe al particolato che affonda nel sedimento, i pesci e gli altri organismi che vivono nelle profondità marine possono accumulare livelli più alti del pesticida rispetto agli organismi che vivono in superficie perché la loro catena alimentare è associata con gli alimentatori bentonici.

L'esposizione al DDT può avvenire in popolazioni che consumano pesce da ambienti marittimi contaminati dal pesticida; i livelli di DDT nell'ombrina bianca e nella sogliola di Dover del sud della California, in particolare nell'area di Palos Verdes, sono i più alti negli USA. Questo è dovuto al fatto che questa area riceve 1.000.000 kg di DDT scaricato nella zona dalla compagnia chimica Montrose e riceve anche una grande quantità di acque reflue dalla regione della California meridionale (Zeng et al. 1999). Storicamente, in quest'area i livelli di DDT nel pesce superavano il livello stabilito dalla FDA di 5 mg/kg di pesce e quello destinato al consumo umano fu confiscato al fine di prevenire l'esposizione umana al DDT (NOAA 1988).

I livelli di DDT sono significativamente diminuiti dai primi anni '70 nel pesce, nei frutti di mare e nei mammiferi acquatici (Addison e Stobo 2001; Bard 1999; Lauenstein 1995; Lieberg-Clark et al. 1995; Odsjo et al. 1997; Schmitt et al. 1990).

I livelli di DDT nel pesce furono determinati in 112 località negli USA dal *National Contaminant Biomonitoring Program* nel 1976 e 1984 (Schmitt et al. 1990). Le concentrazioni di p,p'-DDT, p,p'-DDE, p,p'-DDD e ∑DDT si sono ridotte da 50, 260, 80 e 370 mg/kg, rispettivamente nel 1976 a 30, 190, 60 e 260 mg/kg nel 1984.

Oltre che nel pesce, i residui di DDT risultavano essere ridotti in tutti le classi di cibo testate dal 1965 al

1975 nei *Market Basket Surveys*. Tra 1970 e il 1973, i residui di DDE si sono ridotti solo del 27% rispetto alla riduzione di 86% e 89% per il DDT e il DDD, rispettivamente (EPA 1980).

Uno studio di Duggan et al. (1983) riportava le seguenti concentrazioni medie di residui di p,p'-DDT e o,p'-DDT in articoli alimentari dal 1969 al 1976: formaggio 3 ppb; carne, pesce e pollame in scatola, 5 ppb; uova 4 ppb; frutta 13 ppb; verdura 24 ppb; grano 7 ppb; prodotti a base di mais e grano 0,7 ppb; arachidi 11 ppb.

Passando ai dati Europei, nella città di Barcellona, nel periodo tra il 2001 e il 2006, furono stimati i livelli di pesticidi organoclorurati in campioni di cibo comprendenti: carne, pesce, uova, latte, oli vegetali, cereali e derivati, prodotti vegetali, frutta, spezie, omogeneizzati, the e vino.

La presenza di pesticidi organoclorurati, tra cui il DDT, valutata nello studio, risultava relativamente bassa (0,5%) e ridotta rispetto al precedente periodo (1999-2000); ciò può essere spiegato con la restrizione dell'utilizzo del DDT, imposta in Spagna negli ultimi 70 anni.

Per quanto riguarda l'Italia, un'importante fonte di esposizione al DDT per l'uomo con la dieta si è verificata a causa della presenza di contaminante nelle acque del Lago Maggiore, dove era situato il solo impianto italiano di produzione del p,p'-DDT. Otto anni dopo la chiusura dell'impianto, ordinata dal Ministro dell'Ambiente, l'ecosistema lacustre è risultato ancora inquinato dal DDT e dai suoi metaboliti ad un livello tale da rappresentare un rischio per gli organismi acquatici, le specie animali e l'uomo. Le concentrazioni del pesticida e dei suoi metaboliti furono misurate tra il 2002 e il 2004 nell'acqua (p,p'-DDT= 0,05 ng/l; p,p'-DDE= 0,16 ng/l) e nel pesce, nel quale i livelli rilevati erano molto vicini e qualche volta superiori, ai limiti residui massimi stabiliti dalla legislazione italiana per i cibi.

Anche i dati asiatici rilevano una correlazione tra l'assunzione di cibo contaminato e l'esposizione dell'uomo al DDT; in uno studio Giapponese del 2002 furono valutati i livelli di pesticidi organoclorurati, tra cui il DDT, in 41 volontari in un'area rurale del Giappone Settentrionale e fu analizzata la correlazione di questi con i fattori dietetici. Il livello medio di DDT totale (p,p'-DDE+ p,p'-DDT) risultò di 5 ng/ml nel siero, mentre i livelli di p,p'-DDD furono rilevati solo in 7 soggetti con valori compresi tra 0,05 e 0,6 ng/ml; per quanto riguarda il DDT totale, i livelli serici risultavano avere una correlazione con l'*intake* di carne, pesce, vegetali e latte.

In India, dove un'ampia gamma di pesticidi è utilizzata per la produzione di frutta e verdura, furono analizzati nel 2005 campioni di frutta in cui furono rilevate concentrazioni di DDT comprese tra 0,030 e 0,075 mg/g; tra gli analoghi del DDT la concentrazione maggiore era quella del p,p'-DDT, seguito da p,p'-DDE, p,p'-DDD e o,p'-DDT.

4. Tossicocinetica

4.1. Assorbimento e distribuzione

La via inalatoria è considerata la modalità di assorbimento di DDT meno significativa. Infatti, a causa della elevata dimensione dei cristalli di DDT, è difficile che questi riescano a raggiungere le zone più profonde del polmone. Si ipotizza che possano depositarsi nelle alte zone respiratorie ed essere quindi ingerite a causa dell'azione dell'apparato mucociliare (Hayes 1982).

Tuttavia, non sono noti studi che mettano in relazione l'entità dell'assorbimento di DDT con l'esposizione inalatoria, né negli animali né nell'uomo.

L'assorbimento conseguente all'ingestione di DDT, DDE e DDD è stato dimostrato effettuando le analisi di siero e tessuto adiposo e misurando il DDA, metabolita del DDT, nelle urine (Hayes et al. 1971; Morgan e Roan 1971, 1974). In soggetti esposti cronicamente a dosi orali di DDT fino a 20 mg/giorno (circa 0,3 mg/kg/giorno), il DDT è stato rilevato nel siero con un picco dopo 3 ore dall'ingestione (Morgan e Roan 1971). I livelli di siero rimanevano elevati ma ritornavano prossimi ai valori preesposizione 24 h dopo.

La presenza di metaboliti urinari di DDT nei ratti, nei topi e nei criceti (Fawcett et al. 1987; Gold e Brunk 1982 1983, 1984), la presenza del DDT e dei suoi metaboliti nella bile (Jensen et al. 1957) e l'induzione di tumori e altri effetti tossici negli animali dopo la somministrazione orale di DDT, DDE e DDD, sono prove dell'assobimento a livello gastrointestinale.

Il DDT, confermando il suo carattere lipofilo, se somministrato negli animali da laboratorio per via orale disciolto in olio digeribile, viene assorbito da 1,5 a 10 volte più efficacemente rispetto a quello non disciolto. Ciò giustifica anche come piccole dosi residuali di DDT possano essere facilmente assunte grazie ai grassi presenti negli alimenti stessi (Hayes et al. 1982).

La diffusione nell'organismo avviene principalmente attraverso il sistema circolatorio e linfatico (Palin 1982).

L'assorbimento per via dermica negli uomini e negli animali è invece molto limitato e considerato per lo più trascurabile.

DDT, DDE e DDD, legandosi alle lipoproteine sieriche, presentano un elevato volume di distribuzione (>1), un accumulo negli organi con quantità diverse di lipidi (fegato, tessuto adiposo, sistema nervoso centrale, reni e tessuto muscolare), un'emivita tissutale molto lunga e una lenta metabolizzazione. Ricerche hanno dimostrato che somministrando nei ratti ripetute dosi di DDT, DDE e DDD, il *plateau* di bioaccumulo nei grassi viene raggiunto in circa 6 mesi. In particolare, il DDE viene maggiormente accumulato rispetto al DDT nella maggior parte delle specie animali, uomo compreso (Smith 2001).

Uno studio realizzato in Messico per valutare la trasmissione materno-fetale ha rilevato su 90 campioni di sangue di cordone ombelicale che tutti avevano livelli rilevabili di p,p'-DDE, 9 contenevano o,p'-DDE, e 44 il p,p'-DDT, ed ha dimostrato che queste molecole sono in grado di attraversare la placenta (Waliszewski 2000).

4.2. Metabolismo

Il processo di detossificazione degli xenobiotici avviene attraverso due fasi di metabolizzazione. I composti lipofili, come il DDT, vengono modificati strutturalmente dagli enzimi della fase I attraverso varie reazioni (ossidazioni, riduzioni, idrolisi, dealchilazioni, deaminazioni, dealogenazioni, formazioni e rottura di anelli) dando luogo a metaboliti intermedi reattivi. In seguito, gli enzimi della fase II, con reazioni di coniugazione, formano legami covalenti tra le sostanze assorbite, o i loro prodotti provenienti dalle reazioni della fase I, e composti come il glutatione, l'acido glucuronico o gli aminoacidi. I coniugati, solitamente più solubili in acqua rispetto alle sostanze di partenza, sono più facilmente escreti nella bile. Alcuni di essi possono essere degradati dai batteri presenti nell'intestino ed essere riassorbiti (Figura 1). In alcuni casi, la biotrasformazione delle sostanze può ridurre la loro tossicità: un esempio di detossificazione è rappresentato dal cadmio, che induce la sintesi di metallotioneine le quali aumentano inizialmente la tolleranza verso questo xenobiotico che nel tempo può accumularsi nei reni e indurre nefrotossicità.

In altri casi (ad esempio agenti arilanti, alchilanti, o metalli) la biotrasformazione può invece portare ad alterazioni strutturali o delle proteine che aumentano la tossicità, fino a vere e proprie biotossificazioni.

Il p,p'-DDT e l'o,p'-DDT, una volta assorbiti dall'organismo, sono in primo luogo convertiti a DDD o DDE. Mediante un processo di idrossilazione, attraverso l'intermedio acil cloruro DDA e successiva idrolisi, il DDD forma il 2,2-bis-clorofenil acido acetico (DDA). Gli isomeri del 2,2-bis-clorofenil acido acetico (DDA) sono i principali metaboliti urinari del p,p'-DDT e dell'o,p'-DDT in tutti i mammiferi, uomo compreso (Smith 2001).

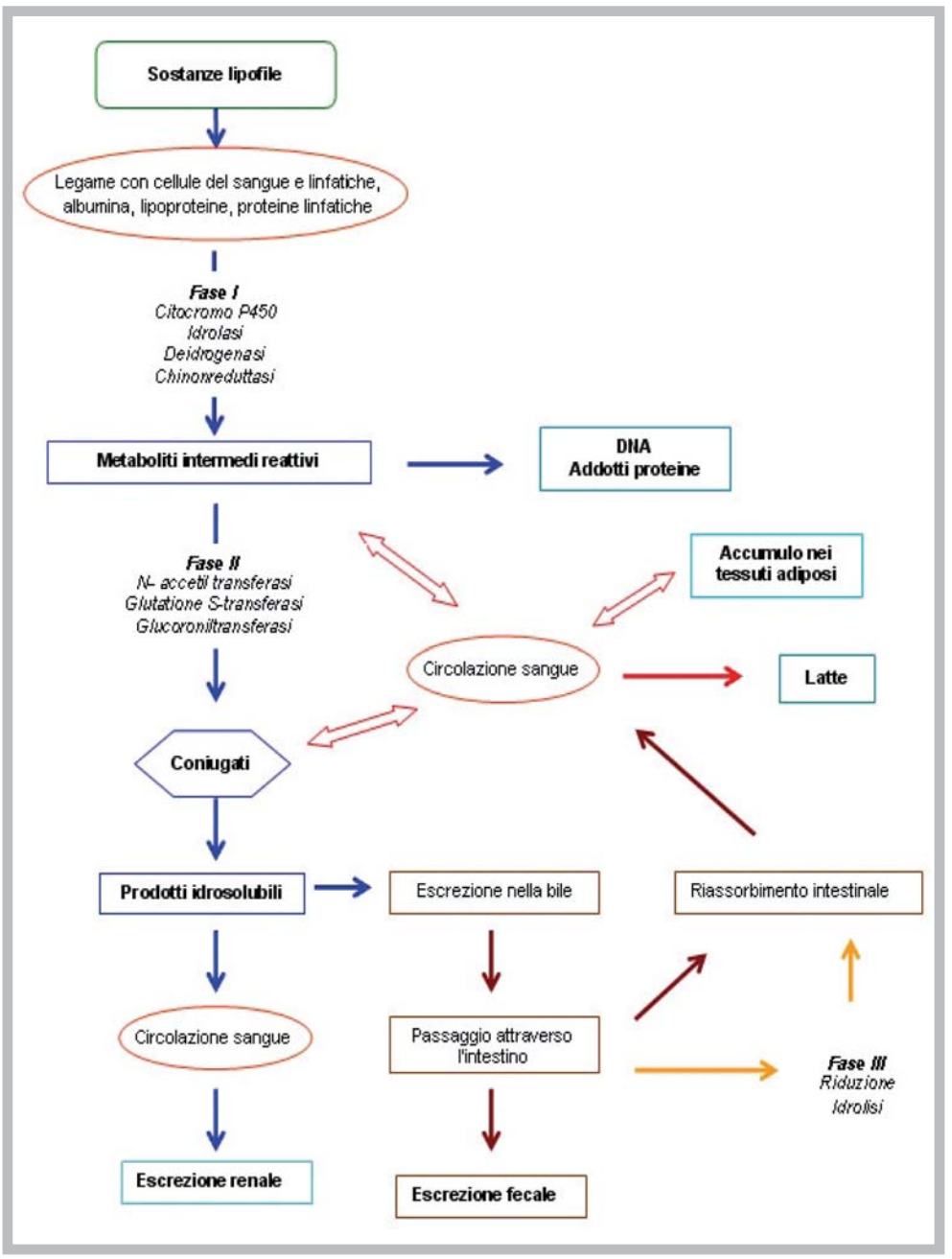


Figura 1. Metabolismo di xenobiotici lipofili

Il composto intermedio acil-cloruro DDA può derivare anche dall'epossidazione del DDE. Un altro possibile intermedio nella formazione di DDA dal DDD è l'1-cloro-2,2-bis (4-clorofenil) etano (DDMU) (Fawcett 1987).

Oltre al DDA, si formano anche altri composti idrossilati derivanti dal DDE, come l'm-idrossi-p,p'-DDE, insieme a minori quantità di o-idrossi-p,p'-DDE, p-idrossi-m,p'-DDE, e p-idrossi p'-DDE osservati nelle feci di ratti alimentati con p,p'-DDE (Figura 2) (Sundstrom 1975).

Dopo la prima fase di biotrasformazione, che coinvolge reazioni di ossidazione, riduzione e idrolisi, molti dei metaboliti del DDT, in particolare quelli derivanti da o,p'-DDT, sono escreti in forma coniugata con glicina, serina e acido glucuronico (Gingell 1976).

Il DDE è inoltre metabolizzato non solo in forma fenolica, facilmente escreta, ma anche in 3-metilsolfonil-p,p'-DDE. Questo suggerisce che avvenga prima una coniugazione con il glutatione, attraverso il taglio del legame C-S, mediante una liasi, e successivamente per metilazione e ossidazione dello zolfo dando il corri-

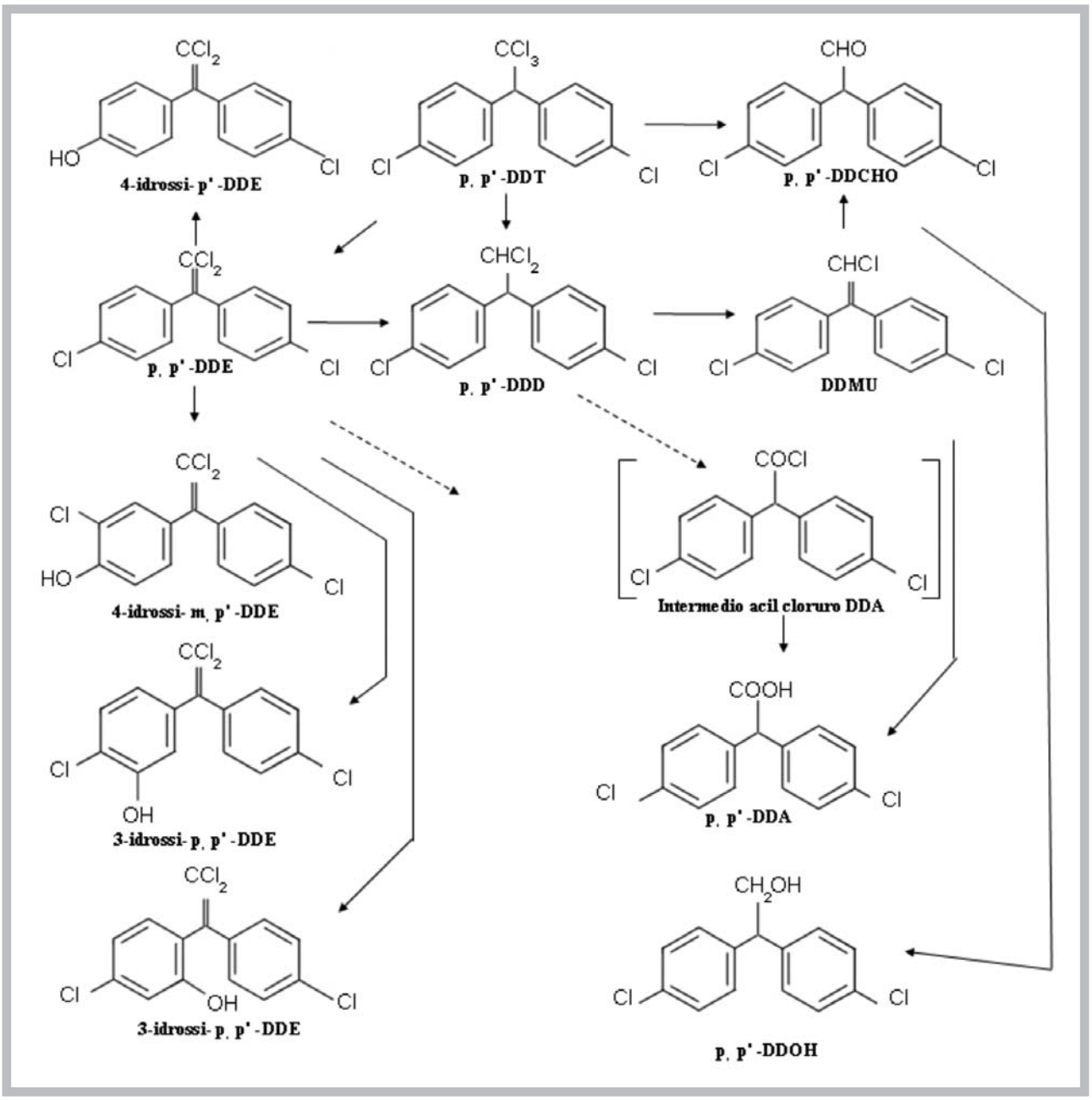


Figura 2. Metabolismo del p,p'-DDT nel ratto. DDOH: 2,2-bis-(4-clorofenil) etanolo. DDCHO: 2,2-bis-(clorofenil)etanale. DDMU: 1-cloro-2,2-bis (4-clorofenil) etano. (Modificata da EFSA, 2006)

spondente metilsulfone (Smith 2001). Il 3- e 2-metilsolfonil-DDE è stato trovato in diverse specie animali e nell'uomo (Bergman 1994; Chu 2003; Norén 1999). In particolare, una elevata concentrazione di 3-metilsolfonil-DDE è stata rilevata nel fegato di diversi mammiferi marini e di alcune specie artiche.

In campioni ambientali, questi metaboliti del DDE furono identificati inizialmente nel grasso di foca dal Baltico; successivamente furono ritrovati in molte specie animali e nell'uomo e recentemente anche nel latte di madri in Svezia. Il 3-MeSO2-DDE ha un potente effetto tossico sulla corteccia surrenalica nei topi e probabilmente anche nell'uomo.

Nel 1997, i metaboliti metilsulfonilici del DDE furono determinati in tessuto adiposo ed epatico ottenuti dalle autopsie di 7 individui Svedesi tra i 48 e gli 80 anni d'età. Dai risultati dello studio, la concentrazione di 2-MeSO2-DDE risultava più bassa di quella del 3-MeSO2-DDE sia nel tessuto adiposo sia epatico, tranne che nel fegato di uno degli individui. Il rapporto delle concentrazioni dei due metaboliti era circa 10 volte più alto nel fegato rispetto al tessuto adiposo; il rapporto tra la somma dei metaboliti stessi e il p,p'-DDE era di 1/455 e 1/61 nel tessuto adiposo e nel fegato, rispettivamente, calcolati dai valori medi.

I MeSO2-DDEs furono anche determinati nel tessuto polmonare di uno degli individui: in questo campione i profili dei composti risultavano simili a quelli nel tessuto adiposo. In conclusione, si conosce poco sulla tossicità e i possibili effetti nell'uomo di questi composti quindi sono richiesti ulteriori studi sull'argomento.

Uno studio sul metabolismo dell'o,p'-DDD nel ratto ha permesso di identificare, dopo somministrazione di una sola dose orale (100 mg) del composto marcato con 14C, almeno 12 metaboliti diversi nelle urine e nelle feci, la maggior parte simili a quelli rilevati per l'o,p'-DDT, quali il DDMU, il DDA e vari altri metaboliti derivanti dalla idrossilazione aromatica (Reif 1975).

Lund et al. (1986) hanno osservato la formazione di legami covalenti tra i metaboliti dell'o,p'-DDD e alcune macromolecole tissutali del polmone di topo, probabilmente correlata all'attivazione dell'acil cloruro mediata dal citocromo P450, come suggerito anche da Nichols et al. (1995) in studi di tossicità del DDD in cellule Clara isolate da epitelio bronchiale umano e di coniglio.

Il *pathway* dell'o,p'-DDT è simile a quello del p,p'-DDT.

4.3. Eliminazione ed escrezione

L'escrezione del DDT e dei suoi metaboliti in studi *in vivo* (criceto, topo, ratto) avviene principalmente attraverso le feci. Tre giorni dopo una singola somministrazione orale di ^{14}C-p,p'-DDT, alla dose di 25 mg/kg per peso corporeo, in criceti e topi di ambo i sessi, è stato evidenziato che la radioattività escreta nelle feci era compresa, rispetto alla dose somministrata, tra il 24% e il 37% nei criceti, e tra il 29% e il 34% nei topi, mentre quella eliminata con le urine variava tra il 10% e il 18% nei criceti e tra 10% e 12% nei topi (Gingell 1974). Tali osservazioni sono state confermate da Bishara e collaboratori, i quali riferiscono che dopo 5 giorni dalla somministrazione di 10 mg di p,p'-DDT per via orale nei ratti, il 2,6% della molecola è stata escreta nelle urine e il 59,4% nelle feci (Bishara 1972). La stessa predominanza dell'escrezione fecale rispetto a quella urinaria è stata osservata anche per i composti o,p'-DDT, o,p'-DDD e p,p'-DDE (Feil 1973; Reif 1975; Mühlebach 1991).

Studi sull'uomo mostrano, in genere, una percentuale più elevata della dose escreta attraverso le urine (10-30%) rispetto a quella osservata nei roditori (Norén 2000).

La bile sembra essere la principale fonte di metaboliti del DDT nelle feci secondo quanto dimostrato da Burns et al. (1957), i quali hanno verificato un aumento dell'escrezione urinaria di materiale radioattivo a seguito della chiusura del dotto biliare nei ratti alimentati con DDT radiomarcato. Inoltre, quando il dotto biliare è stato incannulato prima dell'iniezione endovenosa di ^{14}C-DDT, il 65% della dose di radioattivo è stata recuperata nella bile, il 2% nelle urine e solo lo 0,3% nelle feci (Burns 1957).

Le velocità di escrezione nei ratti, nei polli e nell'uomo delle diverse forme di DDT, in ordine decrescente, sono le seguenti: p,p'-DDA> p,p'-DDD> o,p'-DDT> p,p'-DDT> p,p'-DDE (Morgan 1974).

L'o,p'-DDT rispetto al p,p'-DDT viene più rapidamente escreto probabilmente a causa dell'idrossilazione dell'anello dell'o,p'-DDD e/o dei suoi metaboliti (Reif 1975; Feil 1975; Reif 1974). Questa idrossilazione, non osservata specificamente nel p,p'-DDT o nel p,p'-DDD, ma nel p,p'-DDE, avviene in tutte le specie animali con alcune differenze qualitative e quantitative. Ad esempio, tre forme idrossilate dell'o,p'-DDE sono state trovate negli escrementi di pollo, ma non in quelli di ratto (Smith 2001).

L'emivita del DDT nelle diverse specie animali è piuttosto variabile: circa 1 mese nei ratti e nei cani; 6 - 14 mesi nei pesci; negli ovini e nei bovini da carne oscilla tra 12 - 15 settimane per il DDT, 4 - 7 settimane per il DDD e 30 - 32 settimane per il DDE (Morgan 1974; Macek 1970; Warlen 1977; Reynolds 1976; McCully 1966). Le emivite del p,p'-DDT e del p,p'-DDE osservate nell'uomo sono state stimate rispettivamente di circa 4 e 6 anni (Norén 2000).

Il latte rappresenta un'altra via di escrezione per il DDT e relativi metaboliti. Nei ratti cronicamente esposti con la dieta a 25 mg di p,p'-DDT/kg per peso corporeo, le quantità residue trovate nel latte sono state le seguenti: 32,7 mg/kg di p,p'-DDT, 0,7 mg/kg di p,p'-DDD

e 2,9 mg/kg sotto forma di p,p'-DDE. Sulla base di questi dati, ipotizzando che un ratto in allattamento assuma con la dieta 60 g al giorno di DDT e produca 20 ml di latte al giorno, la percentuale di DDT e suoi metaboliti recuperati nel latte è di circa il 50% (Woolley 1971).

5. Tossicità

Il DDT presenta una tossicità acuta, non letale, nell'uomo a dose superiore a 285 mg/kg di peso corporeo.

La tossicità acuta per ingestione è comparabile in diverse specie di animali:
ratto (LD50 113 - 800 mg/kg per giorno)
topo (LD50 237 - 300 mg/kg per giorno)
guinea pig (LD50 400 mg/kg per giorno)
coniglio (LD50 300 mg/kg per giorno) (ATSDR 2002).

Non sono riportati casi documentati di avvelenamento fatale nell'uomo per ingestione di DDT puro, ma piuttosto casi di morte dopo l'ingestione di preparazioni commerciali contenenti anche altre sostanze. Il principale effetto tossico conosciuto del DDT è a carico della conduzione dell'impulso nervoso; gli effetti del pesticida sul sistema nervoso sono stati osservati sia nell'uomo sia negli animali e possono variare da lievi alterazioni sensoriali a tremori e convulsioni. La morte in animali esposti ad alte dosi di DDT è generalmente causata da un arresto respiratorio, questo è legato al fatto che la funzionalità respiratoria come quella cardiovascolare sono controllate dal sistema nervoso.

La tossicocinetica del DDT negli insetti è caratterizzata da un rapido assorbimento, che lo rende selettivo per l'esoscheletro chitinoso la cui morte è causata da un'iperstimolazione del sistema nervoso centrale (SNC). Le manifestazioni della tossicità acuta riguardano principalmente il SNC, ma viene interessato anche il sistema periferico.

Negli animali la sintomatologia si manifesta con iperreccitabilità, tremore, atassia e convulsioni a carattere epilettico. Nell'uomo si sono rilevati prurito nella lingua, parestesia periorale, nausea, vertigini, stato confusionale, cefalea, malessere, irrequietezza ed eruzioni cutanee (FAO/WHO 2001; ATSDR 2002).

La selettività dell'azione insetticida risiede nel peculiare meccanismo d'azione determinato dalla struttura della molecola da attribuire al gruppo triclorometilico nel DDT, per cui il DDT si inserisce nel canale del sodio presente sulle membrane delle cellule eccitabili, mantenendolo aperto. La conduttanza al sodio è quindi attivata in modo continuo, l'assone è mantenuto in uno stato costante di depolarizzazione con scariche ripetute fino alla morte della cellula.

Il legame del DDT al canale del sodio prevede il trasferimento di un elettrone dal nucleo benzenico alla superficie del canale, che porta cariche elettriche di segno opposto. Tale processo chimico-fisico è sensibile alla temperatura con un "*coefficente di temperatura negativo*" che conduce ad un minor legame, quindi a un minor effetto negli animali a sangue caldo, rispetto agli insetti. Dalla scarsa forza del legame tra DDT e canale del sodio, causata dall'incremento della temperatura corporea, dipende la tossicità selettiva del DDT.

Uno studio eseguito su 27 lavoratori in Costa Rica, che usarono il DDT per il controllo della malaria tra il 1955 e il 1986, valutò che i soggetti esposti avevano *performance* peggiori nei test di attenzione verbale e velocità nonché sequenziamento visuomotorio.

Sebbene non ci siano evidenze conclusive negli studi disponibili che il fegato sia il target primario della tossicità del DDT o che l'esposizione allo stesso causi tossicità epatica nell'uomo, molti studi hanno rilevato la presenza di effetti a livello epatico negli animali, in seguito all'esposizione al DDT e ai composti correlati. Gli effetti osservati includono l'induzione di enzimi microsomiali, aumento delle transaminasi, ipertrofia epatica, iperplasia, necrosi e carcinoma epatico. L'induzione di enzimi microsomiali è importante perché può condurre all'alterazione del metabolismo di sostanze esogene ed endogene, inclusi gli ormoni steroidei.

6. Cancerogenicità

Il DDT è classificato dalla *International Agency for Research on Cancer* (IARC) come possibile cancerogeno per l'uomo, ed è inserito nel Gruppo 2B. Studi realizzati su topi e ratti, esposti a somministrazioni orali o subcutanee di DDT, hanno mostrato un incremento dell'insorgenza di tumori a livello epatico, compresi carcinomi in entrambi i sessi e di epatoblastomi particolarmente in animali di sesso maschile. L'induzione di tumori è stata rilevata anche nel polmone, nelle cellule ematopoietiche e nel sistema endocrino. Secondo tali valutazioni vi sarebbe una sufficiente evidenza per definire una potenziale cancerogenicità sugli animali. Mentre i risultati provenienti da studi di correlazione tra la presenza di livelli sierici o tissutali di DDT e/o DDE e l'insorgenza di forme tumorali sull'uomo, non hanno dimostrato l'effettiva cancerogenicità di queste molecole, altri studi confermano l'ipotesi che il DDT possa svolgere un ruolo nell'aumentare il fattore di rischio nell'insorgenza tumorale.

Il fegato è considerato il principale organo *target* del DDT. In molte specie animali il DDT è in grado di indurre gli enzimi microsomiali, ad eccezione di ratti e topi dove un'esposizione prolungata comporta un aumento del reticolo endoplasmatico e del volume cellulare e una moderata steatosi.

Studi sulla funzionalità epatica hanno evidenziato una correlazione tra l'induzione dell'enzima CYP2B (enzima

della famiglia del citocromo P450) e la concentrazione sierica di *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE, e *p,p'*-DDD nel fegato di ratto maschio, sia l'induzione dell'enzima CYP3A (enzima della famiglia del citocromo P450) normalmente non espresso nei ratti di entrambi i sessi. In un altro studio, realizzato sui ratti, è stata evidenziata la possibilità da parte del DDT di indurre un *pattern* di espressione differenziale in relazione al sesso di alcuni enzimi della famiglia citocromo P450. I risultati ottenuti rivelano una considerevole espressione dell'enzima CYP3A2 nelle femmine, che di norma non viene espresso. Tale effetto suggerisce che il DDT è in grado di modulare il dimorfismo metabolico sessuale, come l'espressione dell'isoenzima 3A2 androgeno dipendente. Quindi, l'induzione preferenziale con modalità legata al sesso, degli isoenzimi CYP2B e CYP3A da parte del DDT conferma il suo ruolo come interferente endocrino nella regolazione della famiglia del citocromo P450 (Nims 1998; Sierra-Santoyo 2000).

L'esposizione cronica al DDT, in animali come il topo, il ratto e la scimmia ha indotto danno epatico e forme cancerogene. Macachi delle specie *fasciacularis* e *rhesus,* ai quali sono state somministrate dosi giornaliere di *p,p'*-DDT (20 mg/kg per peso corporeo) per 130 mesi, hanno mostrato, a livello epatico, un'alterazione del contenuto di grassi rispetto ai gruppi di controllo. Nel topo somministrazioni orali di DDT a dosi di circa 7,5 mg/kg per peso corporeo per lunghi periodi sono causa di tumori epatici; analogamente avviene in ratti di entrambi i sessi a dosi di 25-40 mg/kg per peso corporeo. Inoltre, nel criceto la somministrazione orale di DDT a dosi pari o superiori a quelle che nei topi e nei ratti inducono tumori epatici, può aumentare l'incidenza di adenoma adrenocorticale (Takayama 1999; Tomatis 2000).

Il possibile meccanismo di azione del DDT a livello epatico potrebbe non essere legato all'attività estrogenica della molecola. I processi di detossificazione nel fegato si svolgono in tre fasi (fase I, II, III) le quali vengono attivate dal legame degli xenobiotici con specifici recettori nucleari come *pregnane X receptor* (PXR) e *costitutive androstane receptor* (CAR). Questi recettori sono ampiamente espressi nel fegato e nell'intestino dove interagiscono con sequenze consenso di DNA (XREM/PBREM) e inducono gli enzimi citocromo P450 (es. CYP3A, CYP2B, CYP2C), gli enzimi della coniugazione (es. UGT1A1) e le molecole trasportatrici (es. P-glicoproteina, *transporter peptide 2* per anioni organici).

Evidenze scientifiche nei ratti hanno confermato l'ipotesi che il DDE e l'*o,p'*-DDT inducano nel fegato, attraverso il legame con i recettori CAR e PXR, l'espressione genica di CYP2B2 e CYP3A2, di geni per la proliferazione cellulare (Ccnd1, Ccnb1, Ccnb2, e Stmn1) e dello stress ossidativo (Gclm e Hmox1). Sono pochi i geni regolati dal recettore per gli estrogeni (ER) indotti dal DDT, che determinano un profilo di espressione genica differente da quello indotto dall'etinilestradiolo. Quindi, nel fegato di ratto vi sarebbe un'espressione mediata dai recettori PXR/CAR e non dal recettore ER. I risultati sulla regolazione di CAR, tuttavia essendo specie-specifici, richiedono ulteriori indagini al fine di giustificare epatocancerogenicità del DDT nell'uomo (Kiyosawa 2008; Wyde 2003).

Studi di analisi di espressione genica hanno indagato sulle modalità di induzione dell'epatocarcinoma. In particolare uno studio realizzato sui ratti e sui topi esposti all'*o,p'*-DDT ha evidenziato una significativa differenza tra le due specie animali nei *patterns* di espressione dei geni epatici. L'*o,p'*-DDT induce principalmente una risposta epatica *via* PXR/CAR rispetto a quella *via* ER, suggerendo che gli effetti mediati dai primi recettori rispetto a quelli mediati da ER, possano essere più importanti nel ruolo nell'induzione del tumore. In entrambe le specie sono stati indotti gli enzimi CYP2B10 e CYP3A11 *via* PXR/CAR. Tuttavia nel topo i geni *target* specifici per PXR (es. Apoa4 o Insig2) sono stati maggiormente indotti rispetto a quelli specifici per CAR e a conferma di quanto descritto i livelli di mRNA di CAR diminuivano evidenziando una attivazione preferenziale di PXR. L'*o,p*'-DDT nel topo, contrariamente a quanto avviene nel ratto, inoltre, può agire sull'espressione genica mediata da ER, inducendo l'espressione degli enzimi CYP17A1 e CYP7B1 ER-regolati. L'*o,p'*-DDT ha la capacità di indurre anche Gadd45a, Gadd45b e Cdkn1, geni coinvolti nel danno al DNA suggerendo che quest'ultimo possa essere considerato un ulteriore fattore di rischio. Tali risultati specie-specifici impediscono la possibilità di un'estrapolazione di tale modello di azione all'uomo (Naoki Kiyosawa 2008).

Studi di esposizione occupazionale alla dose giornaliera di 0,05- 0,25 mg/kg per peso corporeo non hanno permesso di rilevare cambiamenti nella funzione epatica (FAO/WHO 2000).

I risultati degli studi sull'associazione tra cancro al seno e pesticidi organoclorurati, in particolare il DDT, sono discordanti e tenderebbero a dimostrarne l'assenza (Falck 1992; Wolff 1995; Lopez-Carrillo 1997; Calle 2002; Snedeker 2001). Uno studio di Pavuk et al. (2003) ha evidenziato che alti livelli sierici di DDE sono associati in maniera positiva al rischio di cancro ma non si evidenzia la medesima relazione per il DDT (Pavuk 2003; Charlier 2003). È stato, tuttavia, ipotizzato che il ruolo del DDT e dei suoi metaboliti possa essere quello di promotore dei tumori suscettibili all'azione ormonale a causa della loro proprietà estrogenica e anti-androgenica. Infatti, studi *in vivo* ed *in vitro* su cellule umane epiteliali provenienti da carcinoma mammario hanno dimostrato che il DDT determina una maggiore proliferazione delle cellule epiteliali della mammella interferendo con il *growth-promoting gene* nel tessuto mammario (Davis 1995; Vorojeikina 1997; Bradlow 1997;

Dees 1997). Per quanto riguarda i tumori in altri organi, i risultati degli studi eseguiti sono differenti; in Egitto, per esempio, i pazienti con cancro del colon-retto avevano maggiori concentrazioni seriche di DDT rispetto ai controlli e concentrazioni significative di DDT rilevate a livello biliare suggeriscono che il pesticida possa essere associato alla cancerogenesi nella colecisti. Un'importante correlazione è stata valutata tra l'esposizione al DDT e un aumento del rischio di sviluppare il tumore del pancreas in uno studio caso-controllo di 28 casi verificati in uno studio di coorte di mortalità su lavoratori delle industrie chimiche (Garabrant et al. 1992). Il rischio di sviluppo del cancro al pancreas aumentava con la durata dell'esposizione e con il periodo di latenza dalla prima esposizione. Più recentemente uno studio di coorte americano, eseguito su operai impegnati in un programma di applicazione del pesticida, ha dimostrato un aumento di mortalità per cancro del pancreas in soggetti esposti al DDT (Beard et al. 2003). Uno studio caso-controllo del 2005 eseguito negli USA su 754 casi e 928 controlli, ha rilevato che il rischio di tumore testicolare seminomatoso e non seminomatoso era significativamente correlato con alti livelli serici di p,p'-DDE. Siccome il DDT e i suoi composti superano la placenta e sono presenti nel latte materno, è possibile che l'esposizione al pesticida durante la vita fetale o l'allattamento possa aumentare il rischio di tumore testicolare a cellule germinali nei giovani uomini.

Evidenze scientifiche in roditori esposti al pesticida hanno evidenziato fenomeni difettivi nella risposta umorale e cellulo-mediata (Banerjee 1996).

Studi realizzati sull'uomo hanno evidenziato come l'esposizione al DDT possa giustificare una maggiore incidenza di malattie infettive, in particolare quelle a carico dell'apparato respiratorio. Tale interferenza sarebbe da attribuire alla capacità del DDT di legarsi al recettore degli estrogeni e di intervenire quindi a diversi livelli attraverso l'alterazione nell'espressione del pattern delle citochine (IL-4, IL-2, TNFα), nella linfoproliferazione e nell'induzione di reazioni infiammatorie con conseguente immuno-disregolazione. (Noakes 2005; Cooper 2004; Vine 2001; Dallaire 2004; Daniel 2002; Ndebele 2004; Kim 2004; Hermanowicz 1982). Inoltre, il DDT determina processi di apoptosi, mediati dalla produzione di specie reattive dell'ossigeno, induce aumento delle aberrazioni cromosomiche e degli scambi tra cromatidi fratelli (Pérez-Maldonado 2004; Yáñez 2004; Pérez-Maldonado 2005), e compete con il 17-β-estradiolo nelle cellule linfoematopoietiche inducendo frammentazione del DNA e soppressione del gene Bcl-2 (Jenkins 2001; Ndebele 2003; Yáñez 2004; Herrera-Portugal 2005). Il gene Bcl-2 e l'apoptosi possono contribuire all'insorgenza di forme di immunodeficienza, malattie autoimmuni o alcune forme di cancro (Alison 1995).

7. Suscettibilità individuale

Il DDT e i suoi metaboliti sono in grado di interagire con alcuni recettori aventi diverse modalità di azione a seconda delle cellule *target*.

È noto ad esempio che il *p,p'*-DDE è un potente antagonista del recettore androgeno (AR), mentre *o,p'*-DDT lo è per quello degli estrogeni (ER) (Kelce 1995; Kuiper 1998). Nell'uomo, l'ER e l'AR presentano un gran numero di polimorfismi e varianti di *splicing*, molte delle quali determinano la totale perdita della funzione recettoriale. Tuttavia, sono ancora insufficienti le informazioni e gli studi epidemiologici in grado di spiegare come questi polimorfismi possano influenzare la suscettibilità individuale alle sostanze tossiche (Zheng 2003; Gottlieb 1999).

Il DDT possiede la capacità di legare anche i recettori nucleari PXR e CAR i quali mediano l'induzione degli enzimi del citocromo P450 (es. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A, CYP2B e CYP2C), degli enzimi della coniugazione (es. UGT1A1) e dei trasportatori attivati dai ligandi xenobiotici e dagli ormoni steroidei (es. proteine associate alla resistenza a farmaci, peptidi associati al trasporto di anioni organici) (Staudinger 2003; Pascussi 2003; Xie 2003).

I polimorfismi per questi recettori nucleari non sono così comuni come quelli per gli enzimi che metabolizzano gli xenobiotici, tuttavia possono modificare in modo determinante la particolare azione dello xenobiotico sull'espressione genica e la conseguente tossicità. Ad esempio, i pochi polimorfismi a carico di PXR, scoperti nell'uomo, possono modificarne la sua funzione trans-attivante. Al momento non sono stati descritti polimorfismi funzionali per CAR (Okey 2005).

Diversi studi hanno dimostrato una resistenza da parte di alcuni insetti a vari insetticidi, tra cui il DDT, la quale è stata attribuita ad una sovraespressione di alcuni geni per i CYPs e per la classe teta della famiglia glutatione S-transferasi (GST) (Eaton 2000). I primi appartengono alla famiglia dei citocromi P450 e tra questi il CYP2C9, il CYP2C19 e il CYP2D6 sono altamente polimorfici e svolgono circa il 40% della fase I del metabolismo epatico nei riguardi degli xenobiotici (Ingelman-Sundberg 2004).

Per quanto riguarda i polimorfismi a carico della GSTs (composta di sette classi Alpha, Mu, Omega, Pi, Sigma, Theta e Zeta) uno studio ha rilevato come il genotipo del GSTP1 possa avere un ruolo sugli effetti cognitivi in età prescolare a seguito di un'esposizione prenatale al *p,p'*-DDT. I risultati sono stati statisticamente significativi nell'interazione tra *p,p'*-DDT e il polimorfismo GSTP1, ma non per *p,p'*-DDE (Ribas-Fitó 2006).

Le cellule nervose embrionali, soprattutto nelle prime 12 settimane di gestazione, esprimono alti livelli di glutatione S-transferasi Pi (GSTP), inoltre la loro pre-

senza in diversi apparati neurologici e nel fluido cerebrospinale svolge un importante ruolo protettivo verso gli xenobiotici e nello sviluppo del cervello durante la gestazione (Carder 1990; Lowndes 1994; Raijmakers 2001; Strange 1992).

É stato dimostrato come la sostituzione aminoacidica Val-Ile nella GSTP1 in posizione 105 comporti una ridotta capacità di detossificazione da parte dell'enzima stesso e una ridotta capacità di risposta allo stress ossidativo cellulare con conseguente mancata riparazione del DNA (Harries 1997; Johansson 1998; Srivastava 1999; Sweeney 2000; Fryer 2000). Quindi, considerato che il *p,p'*-DDT determina stress ossidativo e perossidazione dei lipidi in vari tessuti, il cervello risulta particolarmente suscettibile all'azione dei radicali liberi (Koner 1998; Sahoo 2000; Pajovic 2003).

È quindi possibile ipotizzare che bambini portatori della variante *GSTP1* Val-105 possano essere maggiormente sensibili agli effetti determinati dal DDT sul neurosviluppo a causa dell'incapacità di intervenire sul danno indotto dalle specie reattive all'ossigeno. Inoltre, il *p,p'*-DDT possiede attività estrogenica e il sistema nervoso durante il periodo dello sviluppo è un importante *target* per l'azione degli estrogeni. È stato ipotizzato un ruolo protettivo delle GSTP contro il danno ossidativo al DNA mediato da estrogeni. La perdita di attività della variante *GSTP1* Val-105 potrebbe rendere le cellule cerebrali più suscettibili all'azione del danno al DNA indotto da estrogeni attraverso la compromissione della capacità enzimatica di neutralizzare gli intermedi elettrofilici generati dalla risposta estrogenica indotta dal *p,p´*-DDT (Montano 2004).

8. Meccanismo d'azione del DDT come interferente endocrino

Gli interferenti endocrini sono composti che alterano la normale regolazione ormonale; essi sono stati definiti dalla Commissione Europea come "una sostanza esogena o una miscela che altera le funzioni del sistema endocrino e di conseguenza causa effetti avversi sulla salute in un organismo sano o sulla progenie". Essi possono essere presenti in natura, per esempio presenti in frutta e verdura come i flavonoidi antiossidanti, o possono essere sostanze chimiche di derivazione industriale che agiscono come contaminanti ambientali, come il DDT e i suoi derivati.

Numerose specie animali, dai crostacei, pesci, uccelli fino ai mammiferi e all'uomo, sono soggette all'azione degli interferenti endocrini sebbene la rilevanza dei loro effetti negli esseri umani non sia ancora del tutto nota. Le azioni biologiche degli ormoni, compresi estrogeni, androgeni, progesterone, tiroxina, pregnenolone e deidroepiandrosterone (DHEA), sono mediate da recettori di proteine ad alta affinità situati all'interno delle cellule *target*. Gli steroidi, come gli estrogeni, normalmente circolano nella loro forma solfatata e quindi non hanno effetti ormonali; l'ormone libero viene rilasciato a livello del tessuto *target* per opera delle solfatasi presenti nel tessuto stesso. Altri ormoni steroidei circolano nel sangue legati a una proteina *carrier* o all'albumina serica; tutti questi ormoni sono liposolubili e superano rapidamente la membrana cellulare interagendo successivamente con i recettori proteici dimerici che nel caso degli estrogeni risultano essere ER-alfa ed ER-beta, sebbene evidenze recenti propongano l'esistenza di un terzo recettore, ER-gamma che sembra presente nei pesci e in alcuni mammiferi (Dodge et al. 1996; McLachlan et al. 2001).

Il complesso steroide-recettore, una volta formatosi, lega specifiche regioni *target* del DNA e ciò attiva la cascata di reazioni che media la risposta dell'organismo all'ormone stesso. Classicamente gli interferenti endocrini sono stati ritenuti responsabili dei loro effetti per mezzo di meccanismi esclusivamente genomici ovvero agendo come agonisti degli ormoni steroidei di cui andavano a legare il recettore; ad oggi esiste l'evidenza che alcuni di questi composti possano mediare effetti non genomici. Alcuni di essi, infatti, possono anche esercitare effetti alterando la sintesi e la disponibilità degli ormoni endogeni. Gli steroidi si formano a partire dal colesterolo, attraverso una serie di reazioni che coinvolgono le isoforme del citocromo P450 e questi enzimi sembra possano essere indotti da contaminanti ambientali tra cui il DDT e i suoi analoghi. Due recettori nucleari, SXR/PXR e CAR, sono importanti regolatori del metabolismo degli xenobiotici e degli ormoni steroidei; essi sono ampiamente espressi nel fegato e nell'intestino dove mediano l'induzione degli enzimi della famiglia del citocromo P450, enzimi di coniugazione e trasportatori in risposta ai legandi xenobiotici e agli ormoni endogeni. SXR attiva la trascrizione dopo il legame con il ligando, mentre CAR è attivo costitutivamente e la sua alta attività basale è repressa da steroidi relati all'androstenolo così come dai ligandi di SXR. Il DDE aumenta l'attività trascrizionale di CAR e SXR nei ratti; i derivati metossiclorurati del DDT sembrano attivare questi due recettori.

L'azione come interferente endocrino da parte del DDT e dei suoi metaboliti determina l'attivazione di un *pathway* steroidogenico (Crellin 2001; Younglai 2004) mediato da recettori alfa e beta degli estrogeni (ER) (Andersen 1999; Kelce 1995). In particolare, a seconda del sistema modello studiato, per il *p,p'*-DDE è stata accertata un'azione estrogenica (Clark 1998), antiestrogena (Vonier 1996), antiandrogena (Danzo 1997), antiprogestinica (Lundholm 1988; Klotz 1997) e antiglucocorticoide (Lundholm 1991) (Figura 3a).

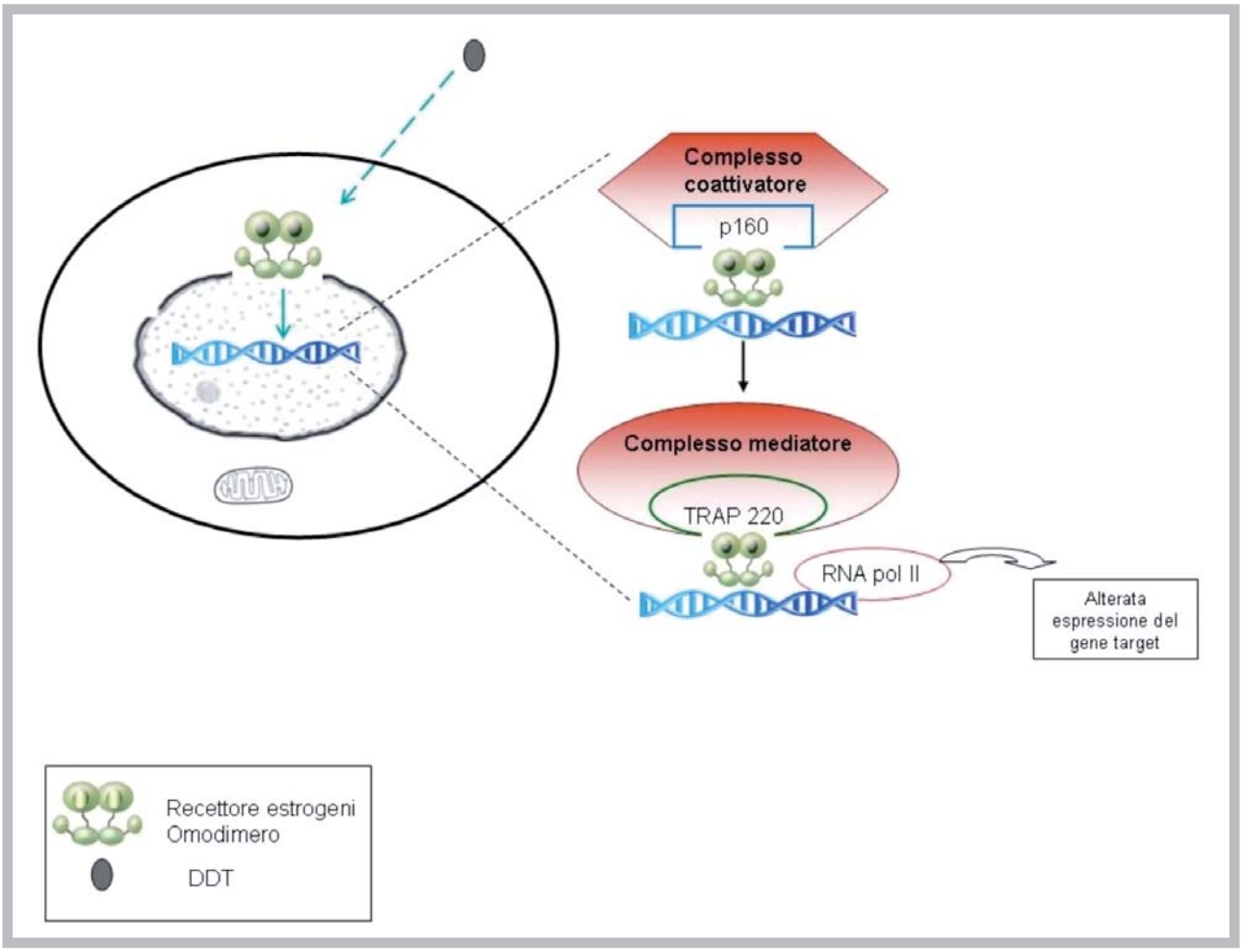


Figura 3a. Meccanismo d'azione del DDT come interferente endocrino (modificata da: Tabb, 2006)

Inoltre il DDT, essendo un antagonista dei recettori nucleari PXR e del CAR, interviene sui processi di stress ossidativo, apoptosi e proliferazione cellulare (Tabb 2006; Kretschmer 2005; Medina-Diaz 2007) (Figura 3b).

8.1 Studi sugli animali

Gli esperimenti *in vivo* di esposizione al DDT hanno evidenziato una serie di effetti che coinvolgono gli aspetti funzionali e strutturali dell'apparato riproduttore indotti da risposte estrogeno-simili. Tali risposte mimano quelle del 17-beta estradiolo nei tessuti responsivi attraverso il legame ai recettori ER. Gli effetti sulla riproduzione nei roditori comprendono una riduzione della fertilità e del peso delle gonadi, un allungamento del periodo estrale, una riduzione degli impianti embrionali, un incremento della mortalità dell'embrione, una riduzione del peso della prole e un allungamento del tempo di gestazione. Prove sperimentali hanno dimostrato come l'esposizione del ratto a concentrazione di 10 mg/kg per peso corporeo di DDT, provochi un aumento del peso dell'utero similmente a quanto avviene per l'azione del 17-beta estradiolo (1 mg/kg per peso corporeo). Analogamente in conigli e cani alimentati con DDT alla concentrazione di 5 mg/kg per peso corporeo giornaliera hanno mostrato una serie di effetti simili a quelli dei roditori: letalità embrionale, decremento del peso fetale e nascita prematura della prole, cisti ovariche, perdita del corpo luteo, pubertà prematura, anomalie anatomiche della coda e della vagina, e nei roditori un aumento del grado di mortalità della prole.

Analogamente un trattamento con *p,p'*-DDT (40 mg/kg per peso corporeo al giorno) in cavie (guinea pig) castrate ha comportato un'iperplasia cistica, un carcinoma mucinoso dell'endometrio, un'iperplasia dell'epitelio cervicale, una stimolazione estrogenica della vagina e una dilatazione della rete ovarii (Danzo 2002).

Tuttavia, è plausibile ritenere che la modalità di azione del DDT sia diversa da quella dell'ormone 17-beta estradiolo; infatti il DDT può alterare il *pathway* di trasduzione delle chinasi con un meccanismo ER-indipendente ma legato all'AP-1.

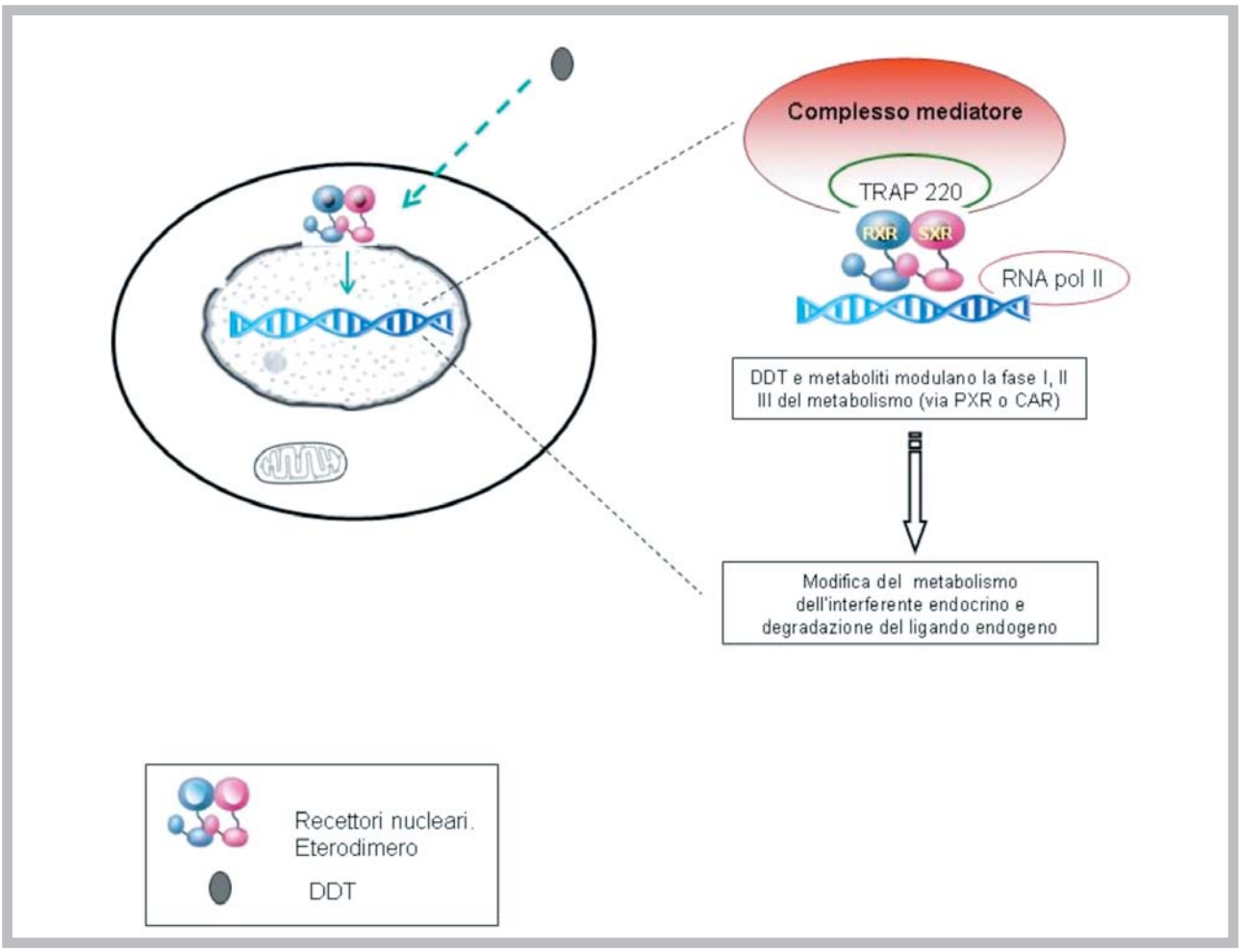


Figura 3b. Meccanismo d'azione del DDT come interferente endocrino (modificata da: Tabb, 2006)

Studi sulla fertilità realizzati nei ratti maschi adulti esposti al *p,p'*-DDT ad una dose orale giornaliera di 50 e 100 mg/kg per peso corporeo per 10 giorni e di 7,5 mg/kg per peso corporeo per 36 settimane, hanno mostrato rispetto agli animali di controllo un insieme di anomalie strutturali e funzionali dose e tempo-dipendenti. Tali anomalie riguardano la riduzione del peso delle vescicole seminali correlata con la riduzione della produzione di testosterone nei testicoli e del numero e della percentuale di spermatozoi presenti nell'epididimo, l'aumento dei livelli sierici degli ormoni luteinizzante (LH) e follicolo stimolante (FSH), fino ad arrivare alla completa sterilità degli animali nel caso dell'esposizione a 36 settimane. L'aumento dei livelli delle gonadotropine può essere giustificato da un'alterata inibizione del meccanismo di *feedback* negativo esercitato di norma dagli steroidi sull'asse ipotalamico-pituitario (Ben Rhouma 2001; ATSDR 1994).

Analoghi risultati sono stati osservati in uno studio effettuato sia su femmine di topo, sia su femmine di coniglio. Nel primo caso i topi esposti giornalmente al DDT (1,67 mg/kg per peso corporeo) evidenziavano una riduzione del numero degli impianti embrionali e delle dimensioni della prole, un aumento del tasso di mortalità embrionale, un allungamento della durata della gestazione e del ciclo estrale (ATSDR 1994).

In un altro studio in femmine di coniglio, alle quali erano state somministrate dosi trisettimanali di DDT (3 mg/kg per peso corporeo) per 12-15 settimane, si è avuta la riduzione dell'ovulazione (Lindenau 1994; Seiler 1994).

L'esposizione giornaliera a concentrazioni crescenti di DDT (1 mg/kg e 10 mg/kg per peso corporeo), in tempi di gestazione diversi (dal quarto al settimo giorno e dal settimo al nono giorno) ha evidenziato effetti dose-risposta ingravescenti che vanno dalla riduzione del peso fetale all'aumento della mortalità fetale (ATSDR 1994).

Tra i mammiferi, l'esposizione agli interferenti endocrini è fortemente legata al tipo di dieta: quelli maggiormente esposti risultano essere gli insettivori, seguiti dagli onnivori (criceti e topi, per esempio) e infine gli erbivori.

Uno studio realizzato su trota iridea (*Oncorhynchus mykiss*) ha evidenziato come il DDT eserciti un effetto diretto sulla fisiologia dell'ipofisi stimolando l'espressione dei mRNA per la prolattina (PRL) e per l'ormone della crescita (GH), con modalità simile a quella del 17-beta estradiolo (Elango 2006).

Il DDT, il *p,p*'-DDE e il *p,p*'-DDD sono in grado di interferire con il sistema riproduttivo in modo indiretto, inibendo la comunicazione intercellulare mediata dalle "*gap-junctions"* in alcuni sistemi cellulari umani e di roditore. Inoltre, nel ratto il DDT riduce le aree "*gap-junctions"* nelle cellule epatiche (FAO/WHO 2001).

La normale comunicazione intercellulare regolata dalle *gap-junctions* è correlata a diversi eventi biochimici (scambio di ioni, piccole molecole idrosolubili) per cui l'interazione di xenobiotici con la membrana plasmatica può alterarne struttura e funzione. L'*o,p*'-DDT depositandosi nel doppio strato lipidico della membrana, grazie al suo carattere lipofilo, è in grado di ridurre la fluidità dei domini della membrana cellulare ricchi di colesterolo, e la relativa conduttanza tra le *gap-junctions*.

Questa alterazione strutturale può avere risvolti negativi in particolare nelle comunicazioni tra gli ovociti e le cellule del c*umulus* con riduzione del contenuto di glutatione e conseguenze sulla qualità dell'embrione (Mori 2000). Varie sperimentazioni *in vitro* in cellule di ovidotto bovino hanno confermato l'importanza di un'efficiente comunicazione intercellulare mediata dalle *gap-junctions* che può essere inibita da concentrazioni non citotossiche di DDT (8 μM). L'inibizione è determinata da una riduzione della concentrazione intracellulare di AMP ciclico (cAMP), regolatore fisiologico della permeabilità giunzionale, e da un incremento dose-dipendente sia dell'attività respiratoria ossidativa sia della depolarizzazione (Tiemann 1999; De Mello 1987; Pohland 2003; Tiemann 1998). Nello stesso tipo di cellule è stato anche dimostrato come il DDT, a basse concentrazioni, causi un decremento del potenziale di membrana, un incremento dell'attività ossidativa e una riduzione della vitalità cellulare. Ad alte concentrazioni, invece, il DDT comporta la perdita dell'attività ossidativa e la morte cellulare. La perdita dell'attività ossidativa e del potenziale di membrana sono da attribuire al fatto che il DDT fluidifica i lipidi di membrana e rallenta drasticamente il processo di *turn-off* della permeabilità del sodio (Chefurka 1987; Kochevar 1996; Tiemann 1998; Saez 1987).

In un modello *in vitro* su cellule di ovidotto bovino, il DDT a concentrazioni di 64 μM e 128 μM inibisce l'*uptake* dell'ATP indotto dagli ioni Ca^{2+} alterandone l'omeostasi. Analogamente, in cellule umane della granulosa-luteina, Younglai et al. hanno osservato che il *p,p'*-DDE, alla concentrazione di 1,0 μg/ml, induce un rapido aumento della concentrazione degli ioni Ca^{2+} nel citosol provenienti da fonti intra ed extracellulari (Younglai 2004).

L'omeostasi del Ca^{2+} è essenziale in diversi aspetti della fecondazione (capacitazione degli spermatozoi, interazioni dei gameti, reazione acrosomiale). Non è quindi da escludere che la combinazione di più fattori, come un difetto funzionale delle cellule *cumulus*, un'alterazione dei livelli di cAMP e dell'omeostasi del Ca^{2+} nell'oocita, possano spiegare i problemi di maturazione degli oociti esposti, la riduzione dello sviluppo della morula e l'aumento dell'apoptosi del blastomero in embrioni di topo (Greenlee 1999, 2004, 2005).

Un'altra specie studiata è quella degli uccelli; questi animali spesso hanno un metabolismo più veloce e consumano più cibo rispetto ai mammiferi della stessa dimensione; questi fattori insieme con tassi aumentati di biotrasformazione di xenobiotici possono contribuire a una maggiore esposizione ai contaminanti ambientali. La migrazione, il corteggiamento, l'allevamento e accudimento delle uova e dei piccoli richiedono un alto dispendio energetico a cui gli uccelli rispondono con la mobilizzazione dei lipidi accumulati aumentando così il potenziale di esposizione a contaminanti lipofilici che vengono di conseguenza rilasciati. Differentemente dai mammiferi, la differenziazione sessuale negli uccelli è dipendente dai livelli di estrogeni, che regolano lo sviluppo di un fenotipo femminile; se la sintesi di estrogeni venisse bloccata dall'iniezione di un inibitore dell'enzima aromatasi nell'uovo fecondato, i pulcini femmina risultanti potrebbero subire un'inversione di sesso con formazione di testicoli, produzione di sperma e comportamenti maschili. È stato osservato che la femminilizzazione di uccelli maschi e la riduzione dei *patterns* di comportamento maschile nell'accoppiamento sono indotti da diversi interferenti endocrini tra cui l'o,p'-DDT, che sono agonisti degli estrogeni (Fry e Toone 1981). La formazione dell'ovotestis in embrioni maschili e la ritenzione dell'ovidotto destro in embrioni femminili furono osservate in studi sperimentali su uova di gabbiano iniettate con contaminanti ambientali come il metossicloro e il DDT (NRC 1999). Un alterato sviluppo gonadico fu osservato in seguito all'iniezione di o,p'-DDT o metossicloro in uova di gabbiano occidentale e californiano nel primo giorno di incubazione (Fry e Toone 1981; Fry et al. 1987).

L'iniezione di metossicloro e o,p'-DDT determinava la femminilizzazione di gonadi di embrioni di sesso maschile e nella persistenza di ovidotti destri negli embrioni di sesso femminile rimasti. L'uso del DDT e dei suoi composti è stato bandito in gran parte del mondo ma il loro utilizzo negli anni '60 è fatto coincidere con una riduzione dell'abilità riproduttiva degli uccelli, in particolare per quelli all'apice della catena alimentare, cioè gabbiani e rapaci. Esiste l'evidenza che il rapporto tra sessi in molte popolazioni di gabbiani del Nord

America sia interessato dall'esposizione a contaminanti ambientali agenti come interfenti endocrini con il risultato di una abbondanza di femmine in alcune colonie di riproduzione. In associazione ai cambiamenti nel rapporto tra sessi vi è un aumento di incidenza di accoppiamento femmina-femmina in regioni contaminate dal DDT (Fry et al. 1987; Fox 1992). L'incidenza dell'accoppiamento femmina-femmina in una colonia è di solito stimato documentando il numero di nidi che contengono un numero di uova abnormemente elevato anche detti "*supernormal clutches*". Un aumento di incidenza di *supernormal clutches* fu osservato nei gabbiani del Lago Michigan nordorientale durante il periodo 1978-1981 (Shugart 1980; Fitch e Shugart 1983); entrambe le popolazioni di gabbiani della California e dei Grandi Laghi furono sottoposte a concentrazioni relativamente elevate di pesticidi organoclorurati, incluso il DDT dagli anni '50 agli anni '70 (Fry e Toone 1981; Fry et al. 1987; Fox 1992). La deposizione delle uova e la calcificazione del guscio negli uccelli è estrogeno-dipendente, di conseguenza l'esposizione al DDE determina un assottigliamento del guscio stesso che può rompersi e determinare effetti sul tasso riproduttivo (Struger e Weseloh 1985; Struger et al. 1985; Elliot et al. 1988). Il grado di assottigliamento varia in relazione alla sensibilità della specie; per esempio, lo spessore del guscio è ridotto di più del 30% nel pellicano marrone mentre per le quaglie giapponesi, l'assottigliamento del guscio varia dal 5 al 15%. Un gruppo di anomalie embrionali direttamente correlate all'esposizione di contaminanti, tra cui anche il DDT, in alcuni uccelli che si nutrono di pesce, sono state definite come una specifica sindrome detta GLEMEDS caratterizzata da edema sottocutaneo, malformazioni del becco, edema cardiaco e malformazioni scheletriche (Fox et al. 1991; Ludwig et al. 1993; Gilbertson et al. 1991) e particolari anomalie che sono di origine ectodermica (Rogan et al. 1988). La riduzione nelle concentrazioni del DDT nei Grandi Laghi è stata associata a un aumento delle popolazioni di gabbiani, cormorani e uccelli che si nutrono di pesce, così come sembra si siano ridotti il tasso di fallimento nella riproduzione e i sintomi da GLEMEDS.

Per quanto riguarda invece i rettili, essi possiedono una varietà di meccanismi che possono determinare il sesso dei nuovi nati, dipendenti sia da fattori genetici sia ambientali, come la temperatura; nelle specie Temperature-dependent Sex Determination (TSD) la temperatura di incubazione delle uova determina se il nascituro sarà maschio o femmina. È stato dimostrato che gli ormoni steroidei regolano l'effetto della temperatura nella determinazione del sesso nelle specie TSD (Wibbels e Crews 1995); molti composti chimici ambientali sono stati valutati come responsabili dell'alterazione della determinazione del sesso nelle tartarughe (Bergeron et al. 1984; Crews et al. 1995; Willingham et al. 2001). Nel 1980, un fiume tributario del Lago Apopka, in Florida, fu contaminato da alte concentrazioni di Dicofol e poco tempo dopo (1980-1984) la popolazione di alligatori che abitavano il lago si ridusse del 90% (Gillette et al. 1994). I giovani alligatori mostravano una varietà di anomalie dello sviluppo (morfologia alterata delle gonadi, modificazione della steroidogenesi, alterazione nelle concentrazioni degli ormoni steroidei in maschi e femmine) che sono state attribuite principalmente all'esposizione al p,p'-DDE che sembra agire come antagonista degli androgeni. Infatti, i giovani alligatori, maschi e femmine, del Lago Apopka mostravano, rispettivamente, ridotti livelli di testosterone nel plasma e aumentati livelli di estrogeni; sono state osservate anche alterazioni nella capacità di steroidosintesi dei tessuti ovarici e testicolari in vitro (Gillette e al. 1995; Crain et al. 1997). I livelli anomali di ormoni steroidei risultavano correlati con le deformità gonadiche; nelle femmine, alcuni follicoli furono trovati contenere più oociti e alcuni di questi erano anche plurinucleati mentre nei maschi i testicoli mostravano tubuli seminiferi scarsamente organizzati e le cellule spermatiche mostravano nuclei allungati e a forma di barra. Un'altra classe di vertebrati che può essere esposta all'azione degli interferenti endocrini è quella degli anfibi i quali vanno incontro a un processo di metamorfosi che è regolato a livello endocrino da differenti ormoni tra cui gli ormoni tiroidei, i corticosteroidi, prolattina e derivati dell'acido retinoico (Norris 1996). Gli anfibi possono essere esposti al DDT in differenti modi grazie alla loro pelle semipermeabile, alla crescita in acqua delle uova e delle larve dotate di branchie e alla loro posizione nella catena alimentare (Gutleb et al. 1999).

Una varietà di cambiamenti nelle popolazioni di anfibi, inclusa l'estinzione di specie, la riduzione nelle dimensioni delle popolazioni e cambiamenti nella distribuzione spaziale di alcune specie, è stata osservata in America Settentrionale e Centrale, così come in Australia ed Europa in zone esposte all'utilizzo del DDT e dei suoi derivati (Corn 1999).

Correlazioni tra alterazioni di popolazioni di rane ed esposizione al DDT furono osservate nel1988 da Kirk e nel 1993 da Russel in Canada.

8.2. Studi sull'uomo

Una modalità d'azione del DDT è rappresentata dal legame recettoriale competitivo tra la molecola e gli estrogeni. I recettori intracellulari come ad esempio quelli degli steroidi sessuali e surrenali, ormoni tiroidei, vitamina D e acido retinoico regolano la trascrizione genica ligando-dipendente attraverso la loro interazione

con sequenze di DNA specifiche. Il legame competitivo tra DDT e l'estrogeno per lo stesso ER è dovuto a una somiglianza strutturale tra i due composti (presenza dell'anello benzenico).

L'effetto della molecola e dei suoi metaboliti si manifesta principalmente in periodi critici dello sviluppo come quello gestazionale o peri-puberale, nella capacità di alterare la differenziazione e la maturazione della sessualità maschile e femminile (Kojima 2004; Chen 1997; Kelce 1995).

Il DDT e i suoi metaboliti sono in grado di alterare le proprietà e le funzioni del sistema riproduttivo femminile, e sono rilevati nel fluido follicolare e nel siero. (Baukloh 1985; Jarrell 1993; Kamrin 1994). In donne sottoposte a tecnica di fecondazione *in vitro*, è stata riscontrata una correlazione tra alti livelli di DDE nel fluido follicolare e il fallimento della fecondazione stessa (Younglai 2002). Nel processo di fecondazione il fluido follicolare ha un ruolo importante nello stabilire un contatto stretto tra le cellule della granulosa e l'oocita in via di sviluppo. La presenza di DDT e DDE nel liquido follicolare altera la produzione di steroidi da parte delle cellule della granulosa intervenendo nelle fasi cruciali dello sviluppo e della differenziazione dell'oocita (Jarrell 1993). In particolare, concentrazioni di DDE simili a quelle riscontrate nel fluido follicolare (livelli tra 0,61 e 1,07 ng/ml) possono non interferire sulla vitalità dell'oocita, ma alterare la produzione di progesterone delle cellule della granulosa e quindi il microambiente intorno all'oocita (Crellin 1999).

L'*o,p'*-DDT, pur legandosi all'ER con modalità analoga al 17-beta estradiolo, non sembra stimolare la proliferazione delle cellule endoteliali dell'endometrio umano (Nelson 1974; Kuiper 1998). Analisi di *microarray* hanno dimostrato che la molecola riduce in modo dose-dipendente la proliferazione delle cellule endoteliali dell'endometrio aumentando la necrosi cellulare. Il DDT interviene, infatti, sui processi biologici dell'angiogenesi endometriale (il ciclo, la divisione cellulare, le risposte di difesa, il metabolismo dei lipidi e degli steroidi), sui componenti cellulari (membrana plasmatica e cromosomi), sulle funzioni molecolari coinvolte nella trasduzione del segnale, sull'attività recettoriale e sulle citochine. La struttura e la funzione dell'endometrio sono finemente regolate dall'estradiolo e dal progesterone, quindi piccole perturbazioni potrebbero ostacolare le sue normali funzioni (Bredhult 2007, 2008). Ad esempio un eccesso di estradiolo nelle fasi precoci della follicologenesi può accelerare la maturazione dell'ovocita così da creare un'asincronia nella maturazione citoplasma-nucleo con conseguente fallimento della fecondazione. È anche possibile che la stimolazione del DDE possa esercitare un effetto paracrino sulla proliferazione delle cellule della granulosa (Wu 2006).

Un recente studio del 2005 ha anche evidenziato come l'infertilità maschile possa essere associata a un'esposizione delle madri al *p,p'*-DDE, i cui effetti si manifestano durante la vita intrauterina e quindi non sono determinabili nel sangue o nel liquido seminale degli individui adulti (Charlier 2005).

Il DDT è ritenuto anche un *thyroid disruptor*, cioè una sostanza in grado di alterare l'omeostasi della ghiandola tiroidea. Studi epidemiologici ad esempio hanno evidenziato come in maschi di età superiore ai 50 anni esista una correlazione positiva dose-dipendente tra l'aumento della concentrazione sierica di *p,p'*-DDE e l'incremento del *Thyroid-stimulating hormone* (TSH) (Rylander 2006).

Un altro studio ha focalizzato l'attenzione sul ruolo del *p,p'*-DDE, del *p,p'*-DDT, e del *p,p'*-DDD sul sistema ormonale tiroideo durante lo sviluppo fetale. Dall'analisi comparativa delle concentrazioni di *p,p'*-DDE, *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDD presenti nel siero delle madri e del cordone ombelicale dei figli, con la concentrazione del TSH presente nel siero del cordone ombelicale, si evidenzia che la presenza del pesticida e dei suoi metaboliti nel siero materno e in quello del cordone ombelicale è inversamente correlata alla presenza di Tiroxina totale (TT4), confermando una alterazione del sistema ormonale tiroideo durante lo sviluppo fetale (Asawasinsopon 2006).

Altri studi *in vitro* hanno evidenziato come la molecola di DDT sia in grado di ridurre l'attività costitutiva del recettore della tireotropina (TSHr) e di inibire l'accumulo di cAMP in seguito a stimolazione da parte del TSH. L'effetto inibitorio può avvenire secondo un meccanismo non competitivo e il meccanismo di azione può essere giustificato da un'alterazione allosterica del dominio transmembrana del recettore o da un possibile effetto diretto sull'adenililciclasi (Santini 2003; Rossi 2007).

Un altro possibile esito delle alterazioni del sistema endocrino è rappresentato dalla modificazione percentuale della densità minerale ossea, regolata dall'effetto antagonistico degli androgeni e degli estrogeni. È stato dimostrato che il DDT *in vitro* è in grado di modulare l'assunzione di calcio da parte del trofoblasto. È possibile una debole associazione tra i livelli sierici di pesticida e suoi metaboliti e la riduzione della densità minerale ossea (Derfoul 2003; Beard 2000; Glynn 2000).

Numerosi studi sono stati condotti riguardo agli effetti del DDT e dei suoi composti in un'ampia varietà di specie animali ma i dati sull'uomo sono piuttosto limitati; la maggior parte delle informazioni sugli effetti sulla salute umana provengono da studi svolti su gruppi di lavoratori degli impianti di sintesi di DDT e di applicazione spray del composto che avevano un'esposizione

occupazionale al DDT per un lungo periodo e altri da studi controllati su volontari esposti; sono poi disponibili studi epidemiologici sulla popolazione generale. A causa delle limitazioni inerenti questi studi, non possiamo considerare questi composti come causa delle malattie prese in considerazione ma è comunque evidente che il DDT e i suoi composti possono avere un ruolo in determinati effetti sulla salute umana.

9. Studi di espressione genica

Studi di espressione genica hanno evidenziato come il DDT e i suoi metaboliti abbiano un ruolo nell'interagire con fattori deputati alla regolazione genica.

Frigo ha dimostrato che il DDT e i suoi metaboliti stimolano l'espressione genica in cellule di endometrio umano intervenendo sull'attività di vari fattori di trascrizione come l'*activator protein-1* (AP-1) attraverso la cascata della *miogen-activated protein kinase* (MAPK) p38. L'attività della p38 indotta dal DDT porterebbe al rilascio del citocromo c dai mitocondri e all'attivazione della caspasi 3/7. Oltre all'AP-1 verrebbero attivati anche il *cAMP response element* (CRE) e il *receptor fetal liver kinase* (Flk1) (Frigo 2002, 2004, 2005).

A tal proposito l'*o,p'*-DDT in macrofagi murini aumenta in modo significativo la produzione di prostaglandina E_2 (PGE_2), uno dei maggiori metaboliti della ciclossigenasi-2 (COX-2). La PGE_2 svolge la sua azione sul sistema immune (deprime la proliferazione dei linfociti B e T e la sintesi delle citochine), sull'apoptosi, sulla crescita vascolare, sulla proliferazione cellulare e sul sistema riproduttivo (Stolina 2008). L'*o,p'*-DDT svolge la sua azione aumentando con modalità dose-dipendente i livelli di espressione genica e proteica di COX-2. I *pathway* di trasduzioni del segnale stimolati dal pesticida sono diversi e simultanei facendo ipotizzare un'interazione tra sistemi recettoriali. I segnali di trasduzione sembrano convergere nel *pathway* MAPK a sua volta legato agli attivatori AP-1 e CRE (Han 2008).

Attraverso lo stesso *pathway* di segnale p38 MAPK-dipendente il DDT modula l'espressione del *Tumor necrosis factor-alfa* (TNF-*alfa*) e l'apoptosi cellulare (Frigo 2005).

Uno studio ha focalizzato l'attenzione sugli effetti *in vitro* e *in vivo* del *p,p'*-DDE sull'espressione genica del *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e del suo recettore Flk-1 nel tessuto ovarico, dell'*insulin-like growth factor* (IGF-1) in colture di cellule della granulosa umane e di ovario di ratto. I risultati hanno dimostrato *in vitro* una dose-dipendenza tra la concentrazione di DDE e l'incremento dell'espressione di VEGF, Flk-1 e IGF-1. Analogamente, la somministrazione acuta *in vivo* del DDE ha significativamente incrementato l'immunoreattività di VEGF, Flk-1 e IGF-1 nell'ovario del ratto a dimostrazione che la molecola di DDE è in grado di alterare l'espressione di fattori di crescita ovarici, comportando un'alterata funzione dell'ovario come osservato negli ovari policistici e nella ridotta fertilità (Holloway 2007).

I risultati ottenuti da Crellin *in vitro* su cellule di granulosa di maiale hanno mostrato, inoltre, come il DDE possa interferire sulla sintesi di progesterone basale attraverso due meccanismi. Il primo, osservato a basse concentrazioni di DDE, potenzia gli effetti dell'attivatore proteina chinasi A sull'espressione di P450scc che determina un incremento della conversione del colesterolo a pregnenolone (Crellin 1999). Il secondo meccanismo osservato con alte concentrazioni di DDE, è mediato dalla produzione di cAMP (Crellin 2001). Questi dati sono confermati da altri ottenuti su cellule di granulosa di ratto, e si sommano a quelli in cui cellule di placenta umana, trattate con *o,p'*-DDT, *p,p'*-DDE, *o,p'*-DDE, presentano un decremento della secrezione di estradiolo e una concomitante stimolazione della sintesi basale di progesterone (Nejaty 2001). L'azione antiestrogenica avverrebbe nelle cellule ovariche per inibizione dell'attività dell'aromatasi da parte del progesterone, suo inibitore. L'aromatasi ha un importante ruolo nel mantenimento della gravidanza e nel parto (Wojtowicz 2007). Questi risultati sono in accordo con altre prove sperimentali effettuate su cellule umane di carcinoma adrenocorticale esposte a pesticidi, bisfenolo A e lindano (Sanderson 2002).

Inoltre, il *p,p'*-DDE a concentrazioni simili a quelle rilevate nei tessuti umani nelle cellule umane di granulosa aumenta l'attività dell'aromatasi basale e quella indotta dal FSH (Younglai 2004).

10. Metodi di analisi

I residui di DDT, DDD e DDE nei campioni biologici (tessuto adiposo, siero, urina, latte, ecc) sono misurati principalmente mediante gascromatografia (GC), che garantisce l'alta risoluzione e la riproducibilità dei tempi di ritenzione necessarie per separare i diversi isomeri soprattutto se si utilizzano colonne capillari (Mukherjee e Gopal 1996). Storicamente, la GC è stata abbinata al rivelatore a cattura di elettroni (ECD). Per esempio, in urina, i DDT sono stati rilevati con un limite di 50 pg/campione (Cranmer et al. 1972). In siero, i limiti erano compresi tra 2 e 7 pg/g siero (Atume e Aune 1999).

Con la diffusione della spettrometria di massa interfacciata alla GC (GC-MS), quest'ultima è stata ampiamente impiegata per la determinazione dei DDT nelle matrici biologiche invece della GC-ECD. In

realtà, entrambe le tecniche sono valide per questo tipo di applicazione. Tuttavia, con il rivelatore ECD si ha una maggiore sensibilità, mentre la MS consente di ottenere informazioni qualitative più specifiche sugli analiti.

Nella Tabella 3 sono riportati i principali metodi analitici impiegati per la determinazione dei DDT in fluidi biologici e tessuti. Infatti, poiché il DDT e i suoi metaboliti tendono ad accumularsi nel grasso, numerose indagini sono state condotte su tessuto adiposo e sulla componente grassa del latte o del siero. In quest'ultimo caso, i risultati possono essere espressi in peso per g di lipidi (es. ng DDT/g lipidi), in modo da ridurre la variabilità dei dati ottenuti negli studi di biomonitoraggio, che può essere riconducibile alla diversa percentuale di grassi (Phillips et al. 1989).

In letteratura, esistono anche metodi per la determinazione dei DDT nel fegato, nel latte materno e nel tessuto adiposo, anche se queste matrici sono analizzate più raramente perché più difficili da reperire.

Sono stati sviluppati anche metodi per l'analisi di un metabolita del DDE, il 3-metil solfonil 2,2-bis(4-clorofenil)-1,1-dicloroetene, che è stato isolato in molti campioni di tessuto. Le tecniche strumentali utilizzate sono la GC-MS e la GC-ECD (Janak et al. 1998; Norèn et al. 1996), anche se la più indicata per l'analisi in matrici complesse è la GC interfacciata a spettrometro di massa con triplo quadrupolo (Letcher e Norstom 1995).

L'analisi dei residui di DDT in campioni ambientali è effettuata mediante GC e GC-MS. In particolare, i metodi EPA 608 e 8081B sono consigliati per la determinazione di DDT, DDE e DDD nelle acque di superficie e municipali e negli scarichi industriali (EPA 1982, 1998a). Behzadi e Lalancette (1991) hanno descritto un metodo in GC-MS con diluizione isotopica modificata (MID) per analizzare DDT, DDE e DDD in campioni di acqua e terreno. Con questo metodo, la fase preparativa non richiede procedimenti di estrazione e purificazione complicati, se paragonata con la GC-MS tradizionale. I limiti di rilevabilità sono nell'intervallo 0,001 mg/L (ppt), e i recuperi sono compresi tra il 73 e il 110% per il terreno e tra il 90 e il 116% per l'acqua. I metodi EPA 8081B e 8270D sono usati per determinare il DDT e i suoi metaboliti nei terreni con limiti di rilevabilità di 0,3 - 0,4 mg/kg (EPA 1998a e b). Per l'analisi di DDT negli alimenti sono stati impiegati anche i rivelatori ECD e NPD (azoto-fosforo), con limiti pari a 0,5 mg/kg (ppb) (Rodriguez et al. 1991).

Da una disamina della letteratura si rileva tuttavia che per molti dei metodi descritti non sono noti alcuni parametri essenziali, come il limite di rilevabilità o l'accuratezza del metodo.

Negli anni, sono state apportate modifiche nelle procedure di estrazione e purificazione, con l'obiettivo di migliorare il recupero dalle matrici, accorciare i tempi di analisi, o abbassare i limiti di quantificazione.

Ad esempio, per ottimizzare l'estrazione di DDT, DDE e DDD dai terreni, sono state impiegate tecniche come estrazione in fase supercritica (SFE), estrazione pressurizzata con solvente (PLE) ed estrazione in microonde (deAndrea et al. 2001; Fitzpatrick et al. 2000; Glazkov et al. 1999). È stato dimostrato che l'SFE consente di ottenere recuperi maggiori per gli organoclorurati nelle acque, rispetto all'estrazione in fase liquida (LLE) (Glazkov et al. 1999), mentre la microestrazione in fase solida (SPME) può contribuire a migliorare l'efficacia della purificazione e la sensibilità (Aguilar et al. 1999; Brás et al. 2000; deJager e Andrews 2000; Röhrig e Meisch 2000). Con questa tecnica, gli analiti possono essere adsorbiti su una fibra per immersione diretta in acqua o in altre matrici acquose (es. latte) o per riscaldamento del campione e immersione della fibra nello spazio di testa. Il desorbimento avviene per introduzione della fibra nell'iniettore del gascromatografo, interfacciato a ECD o MS (Aguilar et al. 1999).

Sono stati messi a punto anche saggi immunologici per l'analisi di DDT in matrici complesse, ma questi, pur offrendo sensibilità elevate, non consentono di determinare i singoli isomeri (Abad et al. 1997; Beasley et al. 1998).

La Tabella 4 riporta alcuni tra i lavori più significativi relativi alla determinazione del DDT in matrici ambientali.

11. Valori di riferimento dei DDT

Con il termine biomarcatori vengono definiti gli indicatori che segnalano eventi in sistemi e campioni biologici; essi possono essere classificati in marcatori di esposizione, di effetto e marcatori di suscettibilità (NAS/NRC 1989).

Un biomarcatore di esposizione è uno xenobiotico o un suo metabolita o il prodotto di interazione tra lo xenobiotico stesso e alcune molecole o cellule *target,* che viene misurato in un compartimento dell'organismo (NAS/NRC 1989). I migliori biomarcatori di esposizione sono generalmente la sostanza stessa o metaboliti specifici misurati in fluidi biologici facilmente ottenibili o escreti. I biomarcatori di effetto sono definiti come alterazioni biochimiche o fisiologiche misurabili in un organismo che, in base alla gravità, possono essere associate a una malattia o a un potenziale pericolo per la salute dell'individuo (NAS/NRC 1989). Un biomarcatore di suscettibilità, invece, è indicatore di una limitazione intrinseca o acquisita nell'abilità di un organismo di rispondere all'esposizione a una specifica sostanza.

I biomarcatori di esposizione al DDT possono essere classificati in specifici, come il DDT stesso e i suoi metaboliti, e non specifici, comprendenti per esempio variazioni in sostanze endogene che possono indicare

Tabella 3. Metodi analitici per la determinazione di DDT, DDE e DDD in campioni biologici

Matrice	Preparazione del campione	Tecnica analitica	Limite di rilevabilità	Recupero (%)	Bibliografia
Sangue/plasma/ siero	Estrazione con esano	GC-ECD	2 ppb (DDT e DDD) 1 ppb (DDE)	>90% (DDT) 100-110% (DDE)	EPA 1980b
Siero	Estrazione con esano; purificazione con Florisil	GC-ECD	91 pg/g siero (DDE)	83,1-85,5% (PCB)	Greizerstein et al. 1997
Siero	Deproteinizzazione con metanolo; estrazione con esano:dietiletere; purificazione con PCB	GC-MS	0,05 ng/ml (o,p'-DDT, DDE e DDD) 0,5 ng/ml (p,p'-DDT)	80 -100%	Turci et al. 2010
Liquido seminale	Estrazione con acetone; purificazione con Florisil	GC-ECD	–	96-97% (DDT) 91,4% (DDD e DDE)	Waliszewski e Syzmczneki 1983
Urina	Estrazione con esano	GC-ECD	2 pg (DDE)	93,2 - 106,2% (DDE)	Muhlebach et al. 1985
Fegato, reni, latte umano	Macerazione del campione con acetonitrile; purificazione con Florisil	GC-ECD	–	81% (DDE)	EPA 1980b
Muscolo	Omogeneizzazione ed estrazione con esano	GC-ECD	2 pg (DDE)	93,2-106,2%	Muhlebach et al. 1985
Latte umano	Estrazione tripla con etanolo, esano, ed esano-etiletere; purificazione con Florisil	GC-ECD	2 ppb (DDE)	81-108% (DDE)	McKinney et al. 1984
Latte umano	Estrazione con esano; purificazione con Florisil	GC-MS	2 ppb (DDT) 1,5 ppb (DDD)	80-100% (DDD)	Krauthacker et al. 1980
Latte umano	Estrazione in fase solida in spazio di testa: desorbimento diretto in GC	GC-ECD	0,08 mg/L (p,p'-DDT) 2,79 mg/L (o,p'-DDT) 1,92 mg/L (p,p'-DDE) 1,36 mg/L (o,p'-DDE) 1,62 mg/L (p,p'-DDD) 1,85 mg/L (o,p'-DDD)	–	Röhrig and Meisch, 2000
Latte	Deproteinizzazione con etanolo; estrazione con esano; purificazione con Florisil	GC-ECD	6 pg/g siero (DDE)	95,1% (PCB)	Greizerstein et al. 1997
Tessuto adiposo	Digestione con acido percloroacetico; estrazione con esano	GC-ECD	2 pg (DDE)	93,2-106,2% (DDE)	Muhlebach et al. 1985
Tessuto adiposo	Estrazione con etere di petrolio, purificazione con Florisil	GC-ECD	–	85-100% (DDT)	EPA 1980b
Feci	Estrazione con esano; evaporazione e ricostituzione con isoottano	GC-ECD	20 ppb (DDT, DDE)	92-111% (DDT) 96-109% (DDE)	Saady et al. 1992
Lipidi della pelle	Purificazione con GPC, lavaggio con acido solforico	GC-ECD	–	96-109% (DDE)	Sasaki et al. 1991b
Latte ($MeSO_2$-DDE)	Ripartizione gel-liquido seguita da adsorbimento e purificazione in cromatografia a permeazione di gel (GPC)	GC-MS	–	80% (media)	Noren et al. 1996
Polmoni, fegato ($MeSO_2$-DDE)	Estrazione e purificazione (GPC)	GC-ECD	–	–	Janak et al. 1998

Tabella 4

Matrice	Preparazione del campione	Tecnica analitica	Limite di rilevabilità	Recupero (%)	Bibliografia
Aria	Estrazione del filtro con iso-ottano	GC	0,49 - 2,60 mg/m^3 (DDT)	–	NIOSH 1977
Aria	Campionamento su filtro in lana di vetro; estrazione con Soxhlet; purificazione su Allumina	GC/ECD	–	–	EMMI 1997 (Environmental Monitoring Methods Index)
Acqua	Estrazione con diclorometano; purificazione su Florisil	GC-ECD EPA Method 608	0,012 mg/L (DDT) 0,004 mg/L (DDE) 0,011 mg/L (DDD)	92% (DDT, DDD) 89% (DDE)	EPA 1982
Acqua	Estrazione a pH neutro con diclorometano	GC-ECD o GC-ELCD EPA Method 608	0,081 mg/L (DDT) 0,058 mg/L (DDE) 0,050 mg/L (DDD)	121,1% (p,p'-DDT) 98,0% (p,p'-DDE) 86,8% (p,p'-DDD)	EMMI 1997; EPA 1998a
Acqua	Digestione con acido cromico; estrazione con esano	GC	–	100% (DDT, DDE)	Driscoll et al. 1991
Acqua	Estrazione con diclorometano	MID GC-MS	0,012 mg/L (DDT) 0,007 mg/L (DDE) 0,008 mg/L (DDD)	93-110% (DDT) 73-110% (DDE) 76-110% (DDD)	Bahzadi and Lalancette, 1991
Acqua	Microestrazione in fase solida	GC-ECD	0,30 ng/L (DDT) 0,20 ng/L (DDE)	32,3% (DDT) 103,8% (DDE) 113,6% (DDD)	Aguilar et al. 1999
Acqua	Estrazione in fase solida, eluizione con diclorometano:metanolo (80:20)	GC-(Ion Trap)MS	0,16 mg/L (DDT) 0,07 mg/L (DDE)	24-77% (DDT) 27-51% (DDE)	Eitzer and Chevalier, 1999
Percolato di discarica	Microestrazione in fase solida in spazio di testa	GC-ECD	0,1 mg/L	78,5% (DDT, DDE E DDD)	Brás et al. 2000
Suolo	Estrazione con esano:acetone; purificazione con Florisil	GC-ECD	–	–	Helrich, 1990
Suolo	Estrazione con esano:acetone o diclorometano:acetone; purificazione	GC-ECD o GC-ELCD EPA 8081B	0,0036 mg/kg 0,0025 mg/kg 0,0042 mg/kg	121,1% (DDT) 98,0% (DDE) 86,8% (DDD)	EMMI 1997 EPA 1998a
Suolo	Estrazione con diclorometano	GC-MS EPA 8270D	–	111-134% (DDT)	EPA 1998b
Suolo	Estrazione con diclorometano	MID GC-MS	0,4 mg/kg (DDT) 0,3 mg/kg (DDD) 0,3 mg/kg (DDE)	91-109% (DDT) 90-116% (DDD) 93-104% (DDE)	Bahzadi and Lalancette, 1991
Alimenti	Estrazione con acetonitrile in etere di petrolio; purificazione con Florisil	GC-ECD	–	>80%	McMahon and Burke 1978 Williams 1984
Alimenti	Estrazione con n-esano; purificazione con Florisil	GC-ECD/NPD/MS	0,50-10 mg/kg (DDT, DDE)	68-95% (DDT, DDE)	Rodriguez et al. 1991
Latte	Estrazione in fase solida, eluizione con esano, purificazione su ammina neutra, eluizione con esano	GC-ECD	1,85 mg/L (o,p'-DDD) 0,12 mg/L (p,p'-DDT) 0,07 mg/L (o,p'-DDT) 0,05 mg/L (p,p'-DDE) 0,07 mg/L (o,p'-DDE) 0,12 mg/L (p,p'-DDD)	100% (p,p'-DDT) 104% (o,p'-DDT) 93% (p,p'-DDE) 97% (o,p'-DDE) 106% (p,p'-DDD) 83% (o,p'-DDD)	Yagüe et al. 2001

Tabella 4 *(segue)*

Matrice	Preparazione del campione	Tecnica analitica	Limite di rilevabilità	Recupero (%)	Bibliografia
Grasso animale	Estrazione con diclorometano/ cicloesano; separazione mediante GPC	GC-ECD	–	–	Helrich 1990
Piante	Estrazione con esano/metanolo/ acetone	Spettrofotometria (SP)	–	92-99% (DDT)	Verma and Pillai 1991°
Pesce	Estrazione in Soxhlet con esano; purificazione con Florisil	GC-ECD	10 mg/kg	–	Ford and Hill 1991
Pesce	Estrazione con etere di petrolio; purificazione con Florisil	GC-ECD	–	–	Helrich 1990

l'esposizione al pesticida. L'esposizione ambientale e attraverso la dieta al DDT causa accumulo di questi composti nell'organismo; DDT, DDE e DDD possono essere rilevati nel tessuto adiposo, in sangue, siero, urine, feci, liquido seminale e latte materno usando diversi metodi analitici. Il DDE si forma per effetto delle trasformazioni metaboliche del DDT e, una volta in circolo, si accumula nel tessuto adiposo e nel latte materno grazie alla sua alta liposolubilità. Il DDT ha una lunga emivita nei fluidi e nei tessuti corporei a causa della sua natura, ma il DDE tende a persistere più a lungo nel corpo ed è considerato il marcatore dell'esposizione cronica al DDT. Un rapporto DDT/DDE elevato è indicativo di un'esposizione cronica ma continua al pesticida mentre un rapporto basso implica un'alta persistenza nell'ambiente e un bioaccumulo continuo. I livelli di DDT nei fluidi e tessuti corporei aumentano con l'età e, a causa di un basso tasso di eliminazione è stato calcolato che sono necessari approssimativamente 10-20 anni per ottenere la completa scomparsa dei residui del pesticida dal corpo dei soggetti esposti a partire dal periodo in cui è cessata l'esposizione. Negli abitanti di paesi dove il DDT è ancora utilizzato, i livelli del pesticida nei fluidi biologici sono maggiori rispetto a quelli rilevati in residenti in aree in cui l'uso è cessato da tempo; tuttavia, numerosi studi hanno dimostrato che i livelli di DDT nei tessuti umani si sono ridotti notevolmente in tutto il mondo con il diminuire del suo utilizzo.

Le donne che allattano possono essere esposte a sostanze chimiche lipofiliche, come il DDT, attraverso aria, cibo, acqua, cosmetici e in ambienti occupazionali o domestici. Il DDT e il DDE si accumulano nei tessuti della mammella, vengono trasportati attraverso il sistema duttale e secreti nel latte materno. La concentrazione di queste sostanze nel latte dipende dall'allattamento (più una donna allatta, minore è la concentrazione nel latte), dall'età, dal numero di gravidanze, dalla dieta e da fattori sociali e ambientali.

Tra le donne esposte a livelli significativi di DDT vi sono in particolare le eschimesi e le indiane delle regioni Artiche che mangiano cibi tradizionali, così come quelle che si nutrono di grandi quantità di pesce proveniente da laghi e fiumi noti per essere inquinati da grandi quantità di DDT, come i Grandi Laghi e il Fiume Yakima, Washington (Bard 1999; Kuhnlein et al. 1995; Marien e Laflamme 1995). I livelli medi di p,p'-DDT in latte umano misurati al *Mother's Milk Center* di Stoccolma sembrano registrare un calo costante da 0,71 μg/g di lipidi nel 1972 a 0,36, 0,18 e 0,061 μg/g di lipidi rispettivamente nel 1976, 1980 e 1984-1985 (Norèn 1988). I livelli medi di p,p'-DDE negli stessi anni erano rispettivamente 2,42, 1,53, 0,99 e 0,50 μg/g di lipidi. Tra il 1967 e il 1985, i livelli di p,p'-DDE e p,p'-DDT nel latte umano in Svezia si sono ridotti dal 75 al 95% (Norèn 1993); in un altro studio condotto tra il 1972 e il 1992, lo stesso gruppo di autori notò una riduzione analoga nelle concentrazioni degli stessi composti nel latte umano e ciò è legato al fatto che l'uso del DDT fu vietato in Svezia dal 1970 (Norèn 1996). Le concentrazioni medie di p,p'-DDT misurate in 54 campioni di latte materno nelle Hawaii (1979-1980) erano di 0,16 μg/g di lipidi mentre i livelli medi di p,p'-DDE erano 2 μg/g (Takei et al. 1983). In uno studio del 1982 condotto in Canada, in cui furono analizzati 210 campioni di latte materno si ottennero concentrazioni di p,p'-DDE, p,p'-DDT, p,p'-DDD e o,p'-DDT in ng/g di latte rispettivamente di 34, 3, 1, e alcune tracce, in confronto ai 103, 33, 4 e 5 ng/g di latte ottenuti in uno studio del 1967 (Mes et al. 1986). In 28 studi condotti negli Stati Uniti e in Canada, i livelli medi di DDT nel latte materno sono risultati di circa 4000-5000 ng/g di lipidi nei primi anni '70 e poi si sono costantemente ridotti dal 1975 con un declino dell'11-21% in media per anno; riduzioni simili sono state osservate nei paesi dell'Europa Occidentale. I livelli di DDT e suoi metaboliti valutati in studi recenti possono essere riassunti nelle Tabelle 5, 6 e 7, rispettivamente per fluidi biologici, tessuto adiposo e latte materno.

11.1. Fluidi biologici

Tabella 5

ANALITA	POPOLAZIONE	MATRICE	CONCENTRAZIONE MEDIA (quando indicato mediana)	UNITÀ DI MISURA	BIBLIOGRAFIA
∑DDT	consumatori di pesce dei Grandi Laghi (n=572); controlli (n=419), 1982	siero	28,8 10,6 (controlli)	ppb	Hovinga et al. 1992
∑DDT	consumatori di pesce deiGrandi Laghi zona meridionale (n=572); controlli (n=419), 1982	siero	25,8 9,6 (controlli)	ppb	Hovinga et al. 1992
∑DDT	consumatori di pesce dei Grandi Laghi zona meridionale (n=572); controlli (n=419), 1989	siero	15,6 6,8 (controlli)	ppb	Hovinga et al. 1992
p,p'-DDE	New York University Women' s Health Study (1985/1991)	siero	11,0±9,1 pazienti oncologici (n=58) 7,7±6,8 controlli (n=171)	µg/l	Wolff et al. 1993
p,p'-DDT	Uomini in Svezia sud-orientale	plasma	0,11 (lipid adusted)	ng/g	Asplund et al. 1994
p,p'-DDE	Uomini in Svezia sud-orientale	plasma	2,4-14(range di valori medi in gruppi di uomini con differenti livelli di consumo di pesce)	ng/g	Asplund et al. 1994
p,p'-DDE	Uomini in Svezia sud-orientale	plasma	750-4500 (range di valori medi in gruppi di uomini con differenti livelli di consumo di pesce)	ng/g	Asplund et al. 1994
p,p'-DDT	Lavoratori di San Paolo, Brasile	siero	13,5 (lavoratori esposti) 1,5 (non esposti)	µg/l	Minelli and Ribeiro 1996
o,p'-DDT	Lavoratori di San Paolo, Brasile	siero	<0,7-4,7 (lavoratori esposti)	µg/l	Minelli and Ribeiro 1996
p,p'-DDE	Lavoratori di San Paolo, Brasile	siero	64,3 (lavoratori esposti) 14,3 (non esposti)	µg/l	Minelli and Ribeiro 1996
p,p'-DDE	Donne ospedalizzate a New Haven, Connecticut (n=36)	siero	967 (mediana) <1,0-2261,5 (range)	ng/g (lipid adusted)	Archibeque-Egle et al. 1997
p,p'-DDE	Donne ospedalizzate nella città di New York	plasma	6,93-7,29 (range di valori medi)	µg/l	Gammon et al. 1997
p,p'-DDE	Donne ospedalizzate nella città di New York	plasma (lipid adusted)	0,963-0,997 (range di valori medi)	µg/ml	Gammon et al. 1997
p,p'-DDE	4 gruppi di rifugiati dall'Asia, URSS, Africa e Yugoslavia (n=103); controlli dalla Germania (n=34)	plasma	2,30-16,90 (range di valori mediana) 12,20-93,00 (range di valori massimi nei rifugiati) 1,14 (mediana); 4,97 (massimo) nei controlli	µg/l	Schmid et al. 1997
p,p'-DDE	DDT Pescatori dei Grandi Laghi (n=30); controlli (n=180)	siero	0,3 (mediana) 0,05-0,8 (range) ND (controlli)	ppb	Anderson et al. 1998
o,p'-DDT	Pescatori dei Grandi Laghi (n=30); controlli (n=180)	siero	0,06 (mediana) 0,03-0,3 (range) ND (controlli)	ppb	Anderson et al. 1998
p,p'-DDE	Pescatori dei Grandi Laghi (n=30); controlli (n=180)	siero	5,2 (mediana) 0,6-23,9 (range) 2,8 (mediana) (controlli) ND-38,5 (range) (controlli)	ppb	Anderson et al. 1998
p,p'-DDE	Donne senza k mammella in Long Island	siero	4,7	µg/l	Stellman et al. 1998
p,p'-DDE	Agricoltori e mogli del Nord Carolina	siero	0,39-6,51	µg/l	Brock et al. 1998
o,p'-DDE	Agricoltori e mogli del Nord Carolina	siero	0,71-2,31	µg/l	Brock et al. 1998
DDE	Controlli in uno studio caso controllo entro il Nurses Health Study (n=240)	plasma	7,09	ppb	Laden et al. 1999

Tabella 5 *(segue)*

ANALITA	POPOLAZIONE	MATRICE	CONCENTRAZIONE MEDIA (quando indicato mediana)	UNITÀ DI MISURA	BIBLIOGRAFIA
DDE	Studio caso-controllo, Lago Michigan	siero	6,9 (maschi) 2,9 (femmine) 2,6 (controlli maschi) 1,4 (controlli femmine)	ppb	Hahrahan et al. 1999
DDE	Studio caso-controllo, Lago Michigan	siero	3,5 (maschi) 2,3 (femmine) 2,6 (controlli maschi) 0,6 (controlli femmine)	ppb	Hahrahan et al. 1999
DDE	Studio caso-controllo, Lago Michigan	siero	3,8 (maschi) 2,0 (femmine) 2,0 (controlli maschi) 1,7 (controlli femmine)	ppb	Hahrahan et al. 1999
p,p'-DDE	Lattanti dell'area di New Bedford	sangue del cordone ombelicale	0,493	ng/g	Korrick et al. 2000
p,p'-DDE	Madri di Veracruz, Messico	siero	14,5	ng/ml	Waliszewski et al. 2001
p,p'-DDE	Madri di Veracruz, Messico	sangue del cordone ombelicale	6,0	ng/ml	Waliszewski et al. 2001
p,p'-DDE	44 donne gravide residenti nell'area urbana di Antwerp, Belgio, nov-dic 1999	siero materno e del cordone ombelicale	580±400 (cord omb) 2160±1765 (siero mat)	pg/ml	Covaci et al. 2001
p,p'-DDT	Residenti di Nainital, India	siero	4,46	mg/l	Dua et al. 2001
p,p'-DDE	Residenti di Nainital, India	siero	1,55	mg/l	Dua et al. 2001
p,p'-DDD	Residenti di Nainital, India	siero	0,91	mg/l	Dua et al. 2001
p,p'-DDE	Pazienti in maternità in Nicaragua	sangue venoso (lipid aduste)	7,12	ng/g	Dorea et al. 2001
p,p'-DDE	Pazienti in maternità in Nicaragua	sangue del cordone ombelicale (lipid aduste)	6,39	ng/g	Dorea et al. 2001
p,p'-DDE	19 donne e 113 uomini della Belgian Railway Company nel febbraio 2001	siero	0,48 (soggetti tra 20-24 anni) 0,45 (soggetti tra 25-29 anni) 1,03 (soggetti tra 30-34 anni) 1,18 (soggetti tra 35-39 anni) 1,24 (soggetti tra 40-44 anni) 1,41 (soggetti tra 45-49 anni) 1,85 (soggetti tra 50-54 anni)	ng/ml	Voorspoels et al. 2001
p,p'-DDE	43 uomini con età media di 42 anni, 19 non consumatori di pesce del Mar Baltico, 12 consumatori moderati e 12 alti consumatori di pesce, 1991-2001	siero	370 (non consumatori) 1400 (consumatori moderati) 1400 (alti consumatori)	ng/g (lipid adjusted)	Hagmar et al. 2001
DDE	130 bambini ed adolescenti tra 0 e 18 anni in Germania, 1998	plasma	0-6 anni: 1,16±1,07 6-12 anni: 1,46±1,67 12-18 anni: 2,09±2,76	µg/l	Heudorf et al. 2002
DDT	130 bambini ed adolescenti tra 0 e 18 anni in Germania, 1998	plasma	0-6 anni: 0,04±0,07 6-12 anni: 0,02±0,20 12-18 anni: 0,06±0,19	µg/l	Heudorf et al. 2002
p,p'-DDT	44 residenti urbani in Coimbra, 70 residenti rurali a Verride e 89 a Ereira,	siero Portogallo	37,5±120 (Coibra) 18,8 (Verride) 18,8 (Ereira)	µg/l	Cruz et al. 2002
p,p'-DDE	44 residenti urbani in Coimbra, 70 residenti rurali a Verride e 89 a Ereira, Portogallo	siero	28,6±75 (Coibra) 9,5±8,1 (Verride) 14,6±20,6 (Ereira)	µg/l	Cruz et al. 2002
p,p'-DDD	44 residenti urbani in Coimbra, 70 residenti rurali a Verride e 89 a Ereira, Portogallo	siero	12 ±17,4 (Coibra) 7,95±2,7 (Verride) 11,9±23,2 (Ereira)	µg/l	Cruz et al. 2002
o,p'-DDT	44 residenti urbani in Coimbra, 70 residenti rurali a Verride e 89 a Ereira, Portogallo	siero	15,4±26,6 (Coibra) 7,7±1,6 (Verride) 10,8±26,5 (Ereira)	µg/l	Cruz et al. 2002

Tabella 5 *(segue)*

ANALITA	POPOLAZIONE	MATRICE	CONCENTRAZIONE MEDIA (quando indicato mediana)	UNITÀ DI MISURA	BIBLIOGRAFIA
p,p'-DDT	32 donne gravide residenti a Chiba e Yamanashi, Giappone	sangue materno e sangue del cordone ombelicale	3.380±32.40 (sangue materno) 0 (cord omb)	pg/g (lipid adusted)	Fukata et al. 2003
p,p'-DDE	32 donne gravide residenti a Chiba e Yamanashi, Giappone	sangue materno e sangue del cordone ombelicale	89.700±33.600 (sangue materno) 33.000±16.500 (cord omb)	pg/g (lipid adusted)	Fukata et al. 2003
p,p'-DDD	32 donne gravide residenti a Chiba e Yamanashi, Giappone	sangue materno e sangue del cordone ombelicale	766±982 (sangue materno) 0 (cord omb)	pg/g (lipid adusted)	Fukata et al. 2003
o,p'-DDT	32 donne gravide residenti a Chiba e Yamanashi, Giappone	sangue materno e sangue del cordone ombelicale	38±104 (sangue materno) 0 (cord omb)	pg/g (lipid adusted)	Fukata et al. 2003
p,p'-DDT	22 madri residenti nella regione di Wielkopolska, Polonia	sangue materno e sangue del cordone ombelicale	25,4 (sangue materno) 19,6 (cord omb)	ng/g (lipid adjusted)	Jaraczewska et al. 2004
p,p'-DDE	22 madri residenti nella regione di Wielkopolska, Polonia	sangue materno e sangue del cordone ombelicale	375 (sangue materno) 365 (cord omb)	ng/g (lipid adjusted)	Jaraczewska et al 2004
p,p'-DDT	154 volontari in 13 località UK, 2003	siero	2,9 (mediana)	ng/g	Thomas et al. 2005
p,p'-DDE	154 volontari in 13 località UK, 2003	siero	100 (mediana)	ng/g	Thomas et al. 2005
p,p'-DDD	154 volontari in 13 località UK, 2003	siero	<0,51 (mediana)	ng/g	Thomas et al. 2005
o,p'-DDT	154 volontari in 13 località UK, 2003	siero	<0,51 (mediana)	ng/g	Thomas et al. 2005
o,p'-DDE	154 volontari in 13 località UK, 2003	siero	<0,48 (mediana)	ng/g	Thomas et al. 2005
o,p'-DDD	154 volontari in 13 località UK, 2003	siero	<0,48 (mediana)	ng/g	Thomas et al. 2005
p,p'-DDT	97 uomini di un villaggio in Tailandia	plasma	628,7	ng/g (lipid adjusted)	Asawasinsopon et al. 2005
p,p'-DDE	97 uomini di un villaggio in Tailandia	plasma	4013,0	ng/g (lipid adjusted)	Asawasinsopon et al. 2005
p,p'-DDD	97 uomini di un villaggio in Tailandia	plasma	390,5	ng/g (lipid adjusted)	Asawasinsopon et al. 2005
o,p'-DDT	97 uomini di un villaggio in Tailandia	plasma	97,8	ng/g (lipid adjusted)	Asawasinsopon et al 2005
o,p'-DDE	97 uomini di un villaggio in Tailandia	plasma	75,8	ng/g (lipid adjusted)	Asawasinsopon et al. 2005
p,p'-DDT	142 persone, 79 maschi e 63 femmine a lassy, Romania orientale	siero	339	ng/g	Dirtu et al. 2006
p,p'-DDE	142 persone, 79 maschi e 63 femmine a lassy, Romania orientale	siero	1975	ng/g	Dirtu et al. 2006
p,p'-DDD	142 persone, 79 maschi e 63 femmine a lassy, Romania orientale	siero	6,0	ng/g	Dirtu et al. 2006
o,p'-DDT	142 persone, 79 maschi e 63 femmine a lassy, Romania orientale	siero	42	ng/g	Dirtu et al. 2006
p,p'-DDT	100 donne gravide dell'isola di Tenerife, Spagna	liquido amniotico	<0,01	ng/ml	Luzardo et al. 2007
p,p'-DDE	100 donne gravide dell'isola di Tenerife, Spagna	liquido amniotico	0,030	ng/ml	Luzardo et al. 2007
p,p'-DDD	100 donne gravide dell'isola di Tenerife, Spagna	liquido amniotico	<0,01	ng/ml	Luzardo et al. 2007

11.2. Tessuto adiposo

Tabella 6

ANALITA	POPOLAZIONE	MATRICE	CONCENTRAZIONE MEDIA / MEDIANA	UNITÀ DI MISURA	BIBLIOGRAFIA
p,p'-DDT	Pazienti donne all'Hartford Hospital, Hartford, Connecticut	Tessuto adiposo mammario	216±174 (pazienti con cancro) (n=20) 148±75 (controlli) (n=20)	ng/g	Falck et al. 1992
p,p'-DDE	Pazienti donne all'Hartford Hospital, Hartford, Connecticut	Tessuto adiposo mammario	2,200±1,470 (pazienti con cancro) (n=20) 1,487±842 (controlli) (n=20)	ng/g	Falck et al. 1992
p,p'-DDT	Bambini in Germania	Tessuto adiposo	0,6	mg/kg	Scheele et al. 1995
p,p'-DDT	Bambini in Germania	Midollo osseo (lipid adjusted)	1,75	mg/kg	Scheele et al. 1995
p,p'-DDT	Campioni prelevati nel National Adipose Tisuue Survey 1986 (n=50)	Tessuto adiposo	177 73,0 (0-14anni) 177 (15-44anni) 252 (<45anni)	ng/g	Lordo et al. 1996
p,p'-DDE	Campioni prelevati nel National Adipose Tisuue Survey 1986 (n=50)	Tessuto adiposo	2,340 1,710 (0-14anni) 2,150 (15-44anni) 3,080 (<45anni)	ng/g	Lordo et al. 1996
p,p'-DDT	Pazienti donne in New Haven, Connecticut	Tessuto adiposo mammario	132,2 (mediana)	ng/g (lipid adjusted)	Archibeque-Engle et al. 1997
p,p'-DDE	Pazienti donne in New Haven, Connecticut	Tessuto adiposo mammario	970 (mediana)	ng/g (lipid adjusted)	Archibeque-Engle et al 1997
p,p'-DDT	Adulti in Germania	Midollo osseo	0,364	ppm (lipid adjusted)	Scheele 1998
p,p'-DDE	Adulti in Germania	Midollo osseo	1,689	ppm (lipid adjusted)	Scheele 1998
p,p'-DDE	Donne senza k mammella in Long Island	Tessuto adiposo	546,7	ng/g	Stellman et al. 1998
p,p'-DDE	Adulti in Svezia	fegato	836	ng/g (lipid adjusted)	Weistrand and Norèn 1998
p,p'-DDE	Adulti in Svezia addominale	Tessuto adiposo	788	ng/g	Weistrand and Norèn 1998
p,p'-DDT	Pazienti in maternità a Veracruz, Messico	Tessuto adiposo addominale	1,22	mg/kg (lipid adjusted)	Waliszewski et al. 2001
p,p'-DDE	Pazienti in maternità a Veracruz, Messico	Tessuto adiposo addominale	4,36	mg/kg (lipid adjusted)	Waliszewski et al. 2001
p,p'-DDD	Pazienti in maternità a Veracruz, Messico	Tessuto adiposo addominale	0,02	mg/kg (lipid adjusted)	Waliszewski et al. 2001

11.3. Latte materno

Tabella 7

ANALITA	POPOLAZIONE	CONCENTRAZIONE MEDIA o MEDIANA	UNITÀ DI MISURA	BIBLIOGRAFIA
p,p'-DDT	Madri in Finlandia (Turku University Hospital) e Danimarca (University Hospital of Copenhagen); 1997-2001	Finlandia: 3,43 (mediana) Danimarca: 5,68 (mediana)	ng/g	Shen et al. 2007
p,p'-DDT	Madri residenti in Jozini, Mkuzi e Kwaliweni, Sud Africa	Jozini: primipare→70,81 multipare→46,94 Mkuzi: primipare→25,77 multipare→9,88 Kwaliweni: primipare→9,76 multipare→7,41	µg/l	Bouwman et al. 2005
p,p'-DDT	54 madri residenti in UK	6,2	ng/g	Kalantzi et al. 2004

Tabella 7 *(segue)*

ANALITA	POPOLAZIONE	CONCENTRAZIONE MEDIA o MEDIANA	UNITÀ DI MISURA	BIBLIOGRAFIA
p,p'-DDT	Madri di due città del Vietnam: Hanoi e Hochiminh (2000-2001)	Hanoi: primipare→190 multipare→150 Hochiminh:primipare→310 multipare→220	ng/g	Minh et al. 2003
p,p'-DDT	37 madri residenti a Kahramanmaras, Turchia, per almeno 7 anni	0,16 0,95	ng/g	Erdogrul et al. 2003
p,p'-DDT	Madri in Svezia	14	µg/g	Norèn and Meironytè 2000
p,p'-DDT	197 madri, 99 da Kyiv e 98 da Dniprodzerzhinsk, Ucraina	345 (valore mediana, Kyiv) 322 (valore mediana, Dniprodzerzhinsk)	ng/g	Gladen et al. 1999
p,p'-DDT	3660 madri nella Germania settentrionale	0,24 Le concentrazioni del composto erano positivamente correlate all'età materna e negativamente associate alla parità, alla durata totale del periodo dell'allattamento e all'aumento ponderale delle madri; il BMI del periodo dopo il parto risultava un indicatore significativo del rischio di avere alte concentrazioni di DDT nel latte	mg/kg	Schade and Heinzow 1997
p,p'-DDT	Donne in Germania	0,7	mg/kg	Scheele et al. 1995
p,p'-DDT	Madri a Città del Messico	0,162	mg/kg	Torres-Arreola et al. 1989
p,p'-DDD	Madri in Finlandia (Turku University Hospital) e Danimarca (University Hospital of Copenhagen); 1997-2001	Finlandia: 0,31 (mediana) Danimarca:0,36 (mediana)	ng/g	Shen et al. 2007
p,p'-DDD	Madri residenti in Jozini, Mkuzi e Kwaliweni, Sud Africa	Jozini: primipare→2,61 multipare→3,62 Mkuzi: primipare→1,31 multipare→0,59 Kwaliweni: primipare→1,65 multipare→1,92	µg/l	Bouwman et al. 2005
p,p'-DDD	54 madri residenti in UK	0,3	ng/g	Kalantzi et al. 2004
p,p'-DDD	Madri di due città del Vietnam: Hanoi e Hochiminh (2000-2001)	Hanoi: primipare→ 13 multipare→8,9 Hochiminh:primipare→8,3 multipare→5,7	ng/g	Minh et al. 2003
p,p'-DDD	37 madri residenti a Kahramanmaras, Turchia, per almeno 7 anni	0,07	ng/g	Erdogrul et al. 2003
o,p-DDT	Madri in Finlandia (Turku University Hospital) e Danimarca (University Hospital of Copenhagen); 1997-2001	Finlandia: 0,27 (mediana) Danimarca: 0,46 (mediana)	ng/g	Shen et al. 2007
o,p-DDT	Madri residenti in Jozini, Mkuzi e Kwaliweni, Sud Africa	Jozini: primipare→11,57 multipare→9,18 Mkuzi: primipare→6,36 multipare→1,91 Kwaliweni: primipare→2,82 multipare→3,36	µg/l	Bouwman et al. 2005
o,p-DDT	54 madri residenti in UK	0,7	ng/g	Kalantzi et al. 2004
o,p'-DDT	Madri a Città del Messico	0,138	mg/kg	Torres-Arreola et al. 1999
o,p-DDD	Madri in Finlandia (Turku University Hospital) e Danimarca (University Hospital of Copenhagen); 1997-2001	Finlandia: 0,02 (mediana) Danimarca:0,02(mediana)	ng/g	Shen et al. 2007
o,p-DDD	Madri residenti in Jozini, Mkuzi e Kwaliweni, Sud Africa	Jozini: primipare→1,14 multipare→0,43 Mkuzi: primipare→0,68 multipare→0,40 Kwaliweni: primipare→1,18 multipare→1,23	µg/l	Bouwman et al. 2005

Tabella 7 *(segue)*

ANALITA	POPOLAZIONE	CONCENTRAZIONE MEDIA o MEDIANA	UNITÀ DI MISURA	BIBLIOGRAFIA
o,p-DDD	54 madri residenti in UK	0,3	ng/g	Kalantzi et al. 2004
o,p-DDE	Madri in Finlandia (Turku University Hospital) e Danimarca (University Hospital of Copenhagen); 1997-2001	Finlandia: 0,04 (mediana) Danimarca:0,08(mediana)	ng/g	Shen et al. 2007
o,p-DDE	Madri residenti in Jozini, Mkuzi e Kwaliweni, Sud Africa	Jozini: primipare→1,46 multipare→6,96 Mkuzi: primipare→0,10 multipare→0,29 Kwaliweni: primipare→1,64 multipare→1,90	µg/l	Bouwman et al. 2005
o,p-DDE	54 madri residenti in UK	0,2	ng/g	Kalantzi et al. 2004
p,p'-DDE	Madri in Finlandia (Turku University Hospital) e Danimarca (University Hospital of Copenhagen); 1997-2001	Finlandia: 59,05 (mediana) Danimarca:133,76 (mediana)	ng/g	Shen et al. 2007
p,p'-DDE	Madri residenti in Jozini, Mkuzi e Kwaliweni, Sud Africa	Jozini: primipare→165,05 multipare→63,82 Mkuzi: primipare→38,79 multipare→28,45 Kwaliweni: primipare→17,69 multipare→17,51	µg/l	Bouwman et al. 2005
p,p'-DDE	54 madri residenti in UK	150	ng/g	Kalantzi et al. 2004
p,p'-DDE	Madri di due città del Vietnam: Hanoi e Hochiminh (2000-2001)	Hanoi: primipare→ 2200 multipare→1500 Hochiminh:primipare→2700 multipare→1300	ng/g	Minh et al. 2003
p,p'-DDE	37 madri residenti a Kahramanmaras, Turchia, per almeno 7 anni	31,3	ng/g	Erdogrul et al. 2003
p,p'-DDE	Madri a Città del Messico, Cuernavaca e Morelos 3,85	6,51 16,52	mg/kg	Elvia et al. 2000
p,p'-DDE	Madri in Svezia	129	µg/g	Norèn and Meironytè 2000
p,p'-DDE	Madri in Canada	962	µg/kg	Dewailly et al. 2000
p,p'-DDE	197 madri, 99 da Kyiv e 98 da Dniprodzerzhinsk, Ucraina	2.752 (valore mediana, Kyiv) 2.254 (valore mediana, Dniprodzerzhinsk)	ng/g	Gladen et al. 1999
p,p'-DDE	Madri a Città del Messico	0,594	mg/kg	Torres-Arreola et al. 1999
p,p'-DDE	Madri a Veracruz, Messico	5,302	mg/kg	Pardio et al. 1998
p,p'-DDE	Madri di bambini ricoverati a Zagreb, Croazia	0,318	mg/kg	Krauthaker et al. 1998
p,p'-DDE	Donne in Quebec tre il 1989 e 1990	0,34	mg/kg	Dewailly et al. 1996
∑DDT	Madri residenti in Jozini, Mkuzi e Kwaliweni, Sud Africa	Jozini: primipare→33,74 multipare→42,65 Mkuzi: primipare→40,39 multipare→30,63 Kwaliweni: primipare→32,75 multipare→22,99	µg/l	Bouwman et al. 2005
∑DDT	Madri di due città del Vietnam: Hanoi e Hochiminh (2000-2001)	Hanoi: primipare→ 2400 multipare→1700 Hochiminh:primipare→3020 multipare→1500	ng/g	Minh et al. 2003
∑DDT	37 madri residenti a Kahramanmaras, Turchia, per almeno 7 anni	32,4	ng/g	Erdogrul et al. 2003
∑DDT	Donne Canadesi - 1986	0,385	mg/kg	Smith 1999
∑DDT	Donne in Arkansas - 1986	0,99	mg/kg	Smith 1999
∑DDT	Donne residenti a Yaracuy, Venezuela	Da 5,1 a 68,2	µg /l	Brunetto et al. 1996

12. Concentrazioni di riferimento dell'intake alimentare

Da quanto emerge da uno studio del 1999, la maggiore esposizione della popolazione degli USA al DDT sembra derivare dall'ingestione di pesce contaminato. È stata calcolata l'esposizione media a 37 contaminanti, tra cui il DDT, per l'intera popolazione degli USA, inclusi i bambini sotto i 12 anni di età. Le esposizioni a contaminanti sono state comparate alle concentrazioni *benchmark* che sono basate su valori tossicologici standard per effetti cancerogenici e non sulla salute; le esposizioni medie con la dieta per l'intera popolazione superavano queste concentrazioni di riferimento per 6 contaminanti tra cui era compreso il DDT.

Per ognuno di questi contaminanti, l'esposizione attraverso il pesce contaminato rappresenta la maggiore percentuale dell'esposizione con il cibo; in particolare, l'esposizione derivante del pesce d'acqua dolce contribuisce per il 75% dell'esposizione al DDT. I livelli di contaminanti assunti con il pesce ingerito sono minori di quelli presenti nel pesce stesso prima della cottura perché i lipidi e di conseguenza i composti lipofilici sono parzialmente rimossi durante la cottura e la processazione dell'alimento. Oltre al pesce, il maggior contributo all'esposizione è dato da altre carni e prodotti animali inclusi carne di vitello, pollo, maiale e latte; gli unici prodotti non di origine animale che contribuivano a più del 1% dell'esposizione erano riso, patate, farina di frumento e spinaci. Fu anche valutata l'esposizione media con il cibo nei bambini divisi in tre gruppi in base all'età: sotto un anno d'età, quelli tra uno e cinque anni e quelli tra i sei e gli undici. Per tutti i bambini tra 1 e 5 anni, l'analisi ha mostrato che pesce, carne e altri prodotti animali rappresentavano il maggiore contributo all'esposizione al DDT con la dieta; rispetto agli adulti, anche il latte ha un ruolo importante.

Uno studio tedesco del 2003 ha monitorato per 2 mesi l'intake alimentare di alcuni inquinanti organici persistenti in 11 donne di età compresa tra 22 e 40 anni. Sono stati raccolti 55 campioni di alimenti in duplicato. Il periodo di campionamento per ogni partecipante è stato di 5 giorni. Lo studio ha rivelato un apporto di *p,p'*-DDT e *p,p'*-DDE rispettivamente <0,10 - 45,5 e 0,40 - 35,7 ng/kg per peso corporeo giornaliero. I risultati di intake sono riportati in Tabella 8.

Il valore mediano nella dieta di DDT, inteso come somma di *p,p'*-DDT e *p,p'*-DDE, è pari ad un'assunzione giornaliera di 5,1 ng/kg per peso corporeo, circa il 23% più basso rispetto al valore stabilito nel 1997. Uno studio analogo ha fornito una mediana di intake di 6,27 ng/kg per peso corporeo giornaliero (LGASH 2005).

Tabella 8. Risultati di intake in uno studio tedesco

Composto	Media ng/kg di peso corporeo	Mediana ng/kg di peso corporeo	95° percentile ng/kg di peso corporeo
p,p'-DDT	2,8	6,0	3,8
p,p'-DDE	1,5	5,3	14,7

In Svezia, nel 1999 l'intake medio del DDT è stato stimato come somma di *p,p'*-DDT, *o,p'*-DDT, *p,p'*-DDE e *p,p'*-DDD, pari a 7,1 ng/kg per peso corporeo al giorno dove il consumo di pesce ha contribuito all'assunzione per il 49% seguito dalla carne (16%), dai prodotti lattiero-caseari (14%) e dai grassi/oli (14%). In particolare, il consumo di olio di pesce forniva un contributo significativo, poiché l'assunzione giornaliera di DDT totale, derivata da tale alimento usato come supplemento dietetico secondo dosaggi consigliati, variava da 4 a 1240 ng al giorno (Storelli 2004). I risultati hanno anche evidenziato che l'esposizione è notevolmente inferiore rispetto a una valutazione realizzata nel 1994 dove l'intake era 4 volte superiore (Darnerud 2006).

Uno studio nella Repubblica Ceca basato sulla determinazione dei livelli di DDT totale (somma di *p,p'*-DDT, *o,p'*-DDT, *p,p'*-DDE, *o,p'*-DDE, *p,p'*-DDD e *o,p'*-DDD) nel cibo tra il 1999 e il 2003 correlata con i dati del consumo alimentare nazionale ha permesso di calcolare un valore mediano di intake per individuo (età 4 - 90 anni, di entrambi i sessi) di 29,1 ng/kg per peso corporeo al giorno. Il contributo di *p,p'*-DDE e *p,p'*-DDT al DDT totale è stato rispettivamente del 56% e del 12%. L'intake del DDT totale per individui esposti, come rappresentato dal 90°, 95°, 97,5° e 99° percentile, sono stati rispettivamente 51,8, 61,8, 71,8 e 84,6 ng/kg per peso corporeo al giorno (Adamikanova 2003).

Nel documento EFSA (2006), sono riportati valori di intake del DDT totale per diversi paesi europei valutati nel decennio 1980-1990 (Tabella 9):

Tabella 9. Valori di intake in Paesi Europei

Paese	Intake ng/kg peso corporeo/giorno
Finlandia (1986)	26
Paesi Bassi (1988/1989)	17
Polonia (1997)	78
Spagna (1988-1990)	23
Regno Unito (1992)	2

Nel caso degli Stati membri dell'Unione Europea, l'effettiva assunzione di DDT e di composti correlati attraverso la dieta quotidiana ha un basso valore di concentrazione (ng/kg peso corporeo), al di sotto della dose giornaliera tollerabile provvisoria (PTDI) di 0,01 mg/kg per peso corporeo stabilito dalla *Joint Food Agriculture Organization nel World Health Organization Meeting on Pesticide Residues* (JMPR).

Valutazioni effettuate negli Stati Uniti tra il 1984 e il 1986 e nel 1991 hanno dimostrato una riduzione dell'assunzione del DDT totale da 21,3 a 5,6 ng/kg per peso corporeo al giorno (WHO 1998). Dati analoghi sono stati ottenuti in Canada tra il 1993 e il 1998 con un valore medio di assunzione di DDT totale per varie fasce di età e in entrambi i sessi di 2,4 e 4,0 ng/kg di peso corporeo al giorno (Health Canada 2004).

In Giappone, l'assunzione alimentare di DDT totale è scesa da 71 ng/kg per peso corporeo al giorno dal 1980 al 1984 a 24 ng/kg per peso corporeo al giorno dal 1992 al 1993. Al contrario valori notevolmente più elevati di intake per il DDT totale sono stati segnalati in paesi come la Cina (dati riferiti al 1990) e l'India (dati del 1994), con valori di 342 e 321 ng/kg peso corporeo al giorno (WHO 1998).

13. Valori di DDT in soggetti professionalmente esposti

Poiché la produzione e l'utilizzo del DDT sono vietati da decenni nella maggior parte dei paesi industrializzati, nella letteratura recente è reperibile un numero limitato di lavori relativi all'esposizione professionale.

Alcuni autori hanno provato a mettere in relazione i dati di esposizioni pregresse con i tassi di mortalità e di morbidità in gruppi di popolazione esposti a DDT.

Un'attenzione particolare è stata rivolta al possibile ruolo giocato dal DDT e dai suoi metaboliti nella eziologia del cancro al seno (Wolff et al. 1993, Falck et al. 1992, Krieger et al. 1994).

Cocco et al. hanno esaminato i dati relativi a una coorte di 2908 lavoratori esposti a DDT tra il 1946 e il 1950, durante una campagna antimalaria in Sardegna. La stessa indagine ha preso in considerazione anche un gruppo di 2285 lavoratori non esposti come controlli. Gli autori hanno osservato un rischio significativamente più elevato per il mieloma multiplo nei soggetti esposti per periodi più brevi, e per il cancro del fegato e del tratto biliare (Cocco et al. 1997). Tuttavia, è stato osservato un incremento del rischio anche per lavoratori non esposti a DDT.

Una valutazione retrospettiva è stata effettuata anche su soggetti professionalmente esposti nell'ambito del controllo della malaria in una regione del Messico: è stato osservato un rischio maggiore di difetti alla nascita e un aumento non significativo del rischio di aborti spontanei (Salazar-Garcia et al. 2004).

Inoltre, alcuni studi su esposti a DDT hanno rilevato anomalie nella qualità e quantità dello sperma (Ayotte et al. 2001; Hauser et al. 2003).

Nel complesso, gli studi non forniscono risultati coerenti in grado di confermare l'esistenza di una relazione dose-risposta tra l'esposizione occupazionale a DDT ed effetti avversi del sistema riproduttivo.

Analisi effettuate sul tessuto adiposo di un sottogruppo costituito da 40 lavoratori impegnati nell'applicazione (*spraying*) del DDT per il controllo della Malaria in Messico, hanno fornito i seguenti valori di mediana e massimo per la sommatoria di tutti gli isomeri: 114,60 e 665,56 mg/g (Rivero-Rodriguez et al. 1997).

In Brasile, il livello medio di DDT totale nel siero di un gruppo di 26 lavoratori esposti è risultato pari a 76,9 mg/l (intervallo: 7,5- 473,5 mg/l), mentre in 16 soggetti non esposti era di 16,1 mg/l (intervallo: 5,1 - 32,9 mg/l). p,p'-DDT e p,p'-DDE negli esposti variavano invece rispettivamente tra 1,6 e 62,9 e tra 5,9 e 405,9 mg/l (Minelli e Ribeiro 1996).

Bibliografia

Abad A, Manclus JJ, Mojarrad F, et al. Hapten synthesis and production of monoclonal antibodies to DDT and related compounds. J Agric Food Chem 1997; 45: 3694-3702.

Adamikanova V. Environment and Health Monitoring Programme: Part IV. Dietary exposure. Internal report of the National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic. 2003.

Addison RF, Stobo WT. Trends in organochlorine residue concentrations and burdens in grey seals (Halichoerus grypus) from Sable Is., NS, Canada, between 1974-1994. Environ Pollut 2001; 112(3): 505-513.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry 1994. Toxicological profile for DDT, DDE, and DDD. Washington DC: Public Health Service, Department of Health and Human Services. ATSDR. Atlanta, GA.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2002. Toxicological Profile for DDT, DDE and DDD. ATSDR. Atlanta, GA. http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp35.html

Aguilar C, Penalver A, Pocurull E, et al. Optimization of solid-phase microextraction conditions using a response surface methodology to determine organochlorine pesticides in water by gas chromatography and electron-capture detection. J Chromatogr A 1999; 844: 425-432.

Aigner E, Leone A, Falconer R. Concentrations and enantiomeric ratios of organochlorine - pesticides in soils from the U.S. corbel. Environ Sci Technol 32: 1998; 1162-1168.

Aislabie JM, Richards NK, Boul HL. Microbial degradation of DDT and its residues-a review. N Z J Agric Res 1997; 40: 269-282.

Alegria HA, Bidleman TF, Shaw TJ, Organochlorine pesticides in ambient air of Belize, Central America. Environmental Science and Technology 2000; 34, 1953-1958.

Alexander M. How toxic are toxic chemicals in soil? Environ Sci Technol 1995; 28(11): 2713-2717.

Alexander M. Sequestration and bioavailability of organic compounds in soil. In: Linz DG, Nakles DU, eds. Environmentally acceptable endpoints in soil. Annapolis, MD: American Academy of Environmental Engineers 1997: 43-136.

Alison MR. Apoptosis: regulation and relevance to toxicology. Hum Exp Toxicol 1995; 14: 355-62.

Andersen A, Kasperlik-Zaluska AA, Warren DJ. Determination of mitotane (o,p'-DDD) and its metabolites o,p'-DDA and o,p'-DDE in plasma by high performance liquid chromatography. Ther Drug Monit 1999; 21: 355-359.

Anderson HA, Falk C, Hanrahan L, et al. Profiles of Great Lakes critical pollutants: A sentinel analysis of human blood and urine. Environ Health Perspect 1998; 106(5): 279-289.

Anderson K, Johnson E. Bioavailable organo chlorine pesticides in a semi-arid region of eastern Oregon, USA, as determined by gas chromatography with electron-capture detection. J AOAC Int 2001; 84: 1371-1382.

Anthony RG, Miles AK, Estes JA, et al. Productivity, diets, and environmental contaminants in nesting bald eagles from the Aleutian Archipelago. Environ Toxicol Chem 1999; 18: 2054-2062.

Archibeque-Engle S, Tessari J, Winn D, et al. Comparison of organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl residues in human breast adipose tissue and serum. J Toxicol Environ Health 1997; 52: 285-293.

Arisoy M. Biodegradation of chlorinated organic compounds by white-rot fungi. Bull Environ Contam Toxicol 1998; 60: 872-876.

Arthur R, Cain J, Barrentine B. DDT residues in air in the Mississippi delta, 1975. Pestic Monit J 1977; 10: 168.

Asawasinsopon R. The association between organochlorine and thyroid hormone levels in cord serum: a study from northern Thailand. Environ Int 2006; 32: 554-9.

Asawasinsopon R, T. Prapamontol, O. Prakobvitayakit, Y. Vaneesorn, A. Mangklabruks, B. Hock. Plasma levels of DDT and their association with reproductive hormones in adult men from northern Thailand. Science of the Total Environment 2006; 355: 98-105.

Asplund L, Svensson B-G, Nilsson A, et al. Polychlorinated biphenyls, 1,1,1-trichloro-2,2-bis(pchlorophenyl) ethane (p,p'-DDT) and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE) in human plasma related to fish consumption. Arch Environ Health 1994; 49(6): 477-486.

Atuma SS, Aune M. Method for the determination of PCB congeners and chlorinated pesticides in human blood serum. Bull Environ Contam Toxicol 1999; 62: 8-15.

Ayotte P, Giroux S, Dewailly E, Hernandez Avila M, Farias P, Danis R, et al. DDT spraying for malaria control and reproductive function in Mexican men. Epidemiology 2001; 12: 366-367.

Babasaheb R Sonawane. Chemical Contaminants in Human Milk: An Overview.

Baker RD, Applegate HG. Effect of temperature and ultraviolet radiation on the persistence of methyl parathion and DDT in soils. Agron J 1970; 62: 509-512.

Banerjee BD, Ray A, Pasha ST. A comparative evaluation of immunotoxicity of DDT and its metabolites in rats. Indian J Exp Biol 1996; 34: 517-522.

Bard SM. Global transport of anthropogenic contaminants and the consequences for the arctic marine ecosystem. Mar Pollut Bull 1999; 38(5): 356-379.

Batterman SA, Chernyak SM, Gounden Y, Matooane M.and Naidoo R.N. Organochlorine pesticides in ambient air in Durban, South Africa. Science of The Total Environment 2008; 397: 119-130.

Baukloh V. Biocides in human follicular fluid. Ann NY Acad Sci 1985; 442: 240-50.

Beard J, Marshall S, Jong K, et al. 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)-ethane (DDT) and reduced bone mineral density. Arch Environ Health 2000; 55(3): 177-180.

Beard J, Sladden T, Morgan G, Berry G, Brooks L, McMicheal A. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers, Environ Health Perspect 2003; 111: 724-730.

Beard John and Australian Rural Health Research Collaboration, DDT and Human Health, Science of The Total Environment, volume 355, Issues 1-3, 15 february 2006, pages 78-89.

Beasley HL, Phongkham T, Daunt MH, et al. Development of a panel of immunoassays for monitoring DDT, its metabolites, and analogues in food and environmental matrices. J Agric Food Chem 1998; 46: 3339-3352.

Behzadi H, Lalancette RA. Extending of the use of USEPA method 1625 for the analysis of 4,4'-DDT, 4,4'-DDD, and 4,4'-DDE. Microchem J 1991; 44: 122-129.

Ben Rhouma K. Reproductive toxicity of DDT in adult male rats. Hum Exp Toxicol 2001; 20: 393-397.

Bergeron JM, Crews D, McLachlan JA. PCBs as environmental estrogens: Turtle sex determination as a biomarker of environmental contamination. Environ Health Perspect 1994; 102(9): 780-781.

Bergman A, Norstrom R, Haraguchi K, et al. PCB and DDE methyl sulfones in mammals from Canada and Sweden. Environ Toxicol Chem 1994; 13: 121-128.

Bettinetti R, Croce V, Galassi S, Volta P. p,p'DDT and pp'DDE Accumulation in Food Chain of Lake Maggiore (Northern Italy): Testing Steady-State Condition. Environ Sci and Pollut Res 2006; 13(1) 59-66.

Bevenue A, Hylin J, Kawano Y, et al. Organochlorine pesticide residues in water, sediment, algae, and fish: Hawaii, 1970-71. Pestic Monit J 1972; 6(1): 56-64.

Bidleman T, Christensen E, Billings W, et al. Atmospheric transport of organochlorines in the North Atlantic gyre. J Mar Res 1981; 39: 443-464.

Bidleman T, Walla M, Roura R, et al. Organochlorine pesticides in the atmosphere of the southern ocean and Antarctica, January-March, 1990. Mar Pollut Bull 1993; 26(5): 258-262.

Bidleman T. Atmospheric processes: Wet and dry deposition of organic compounds are controlled by their vapor-particle partitioning. Environ Sci Technol 1988; 22(4): 361-367.

Bidleman TF, Leone AD. Soil-air exchange of organochlorine pesticides in the Southern United States. Environmental Pollution 2004; 128: 49-57.

Bidleman TF, Cotham WE, Addison RF, et al. Organic contaminants in the northwest Atlantic atmosphere at Sable Island, Nova Scotia 1988-1989. Chemosphere 1992; 24: 1389-1412.

Binelli, A Provini. DDT is still a problem in developed countries: the heavy pollution of Lake Maggiore. Department of Biology, University ol Milan, Via Celoria 26, 20133 Milan, Italy.

Bishara RH. Radiotracer distribution and excretion study of chlorophenotane in rats. J Pharm Sci 1972; 61: 1912-1916.

Blais JM, Schindler DW, Muir DCG, Kimpe LE, Donald DB, Rosenberg B. Accumulation of persistent organochlorine compounds in mountains of western Canada. Nature 1998; 395, 585-588.

Boul H. Effect of soil moisture on the fate of radiolabelled DDT and DDE in vitro. Chemosphere 1996; 32(5): 855-866.

Boul HL, Garnham ML, Hucker D, et al. Influence of agricultural practices on the levels of DDT and its residues in soil. Environ Sci Technol 1994; 28(8): 61-66.

Bouwman H, Sereda B, Meinhardt HM. Simultaneous presence of DDT and pyrethroid residues in human breast milk from a malaria endemic area in South Africa. Environmental Pollution 144 2006; 902-917.

Bradlow HL, Davis D, Sepkovic DW, et al. Role of the estrogen receptor in the action of organochlorine pesticides on estrogen metabolism in human breast cancer cell lines. Sci Total Environ 1997; 208: 9-14.

Brás I, Santos L, Alves A. Monitoring organochlorine pesticides from landfill leachates by gas chromatography-electron-capture detection after solid-phase microextraction. J Chromatogr A 2000; 891: 305-311.

Bredhult C. Gene expression analysis of human endometrial endothelial cells exposed to o,p'-DDT. Mol Hum Reprod 2008; 14: 97-106.

Bredhult M. Effects of some endocrine disruptors on the proliferation and viability of human endometrial endothelial cells in vitro. Reprod Toxicol 2007; 23: 550-9.

Brock J, Melnyk L, Caudill S, et al. Serum levels of several organochlorine pesticides in farmers correspond with dietary exposure and local use history. Toxicol Ind Health 1998; 14: 275-289.

Bro-Rasmussen F. Contamination by persistent chemicals in food chain and human health. Sci Total Environ 1996; 188: 45-60.

Brunciak PA, Dachs J,Gigliotti CL, Nelson ED, Eisenreich SJ. Atmospheric polychlorinated biphenyl concentrations and apparent degradation in coastal New Jersey. Atmospheric Environment 2001; 35, 3325-3339.

Brunetto R, Andrés L, Burguera JL, Burguera M. Levels of DDT residues in Human milk of Venezuelan women from various rural populations. The Science of the Total Environment 1996; 186: 203-207.

Burns EC. Secretion of DDT metabolites in the bile of rats. J Pharmacol Exp Ther 1957; 121: 55-62.

Busvine JR. Nature 1945: 156, 169.

Calle EE. Organochlorines and breast cancer risk. CA Cancer J Clin 2002; 52: 301-9.

Carder PJ. Glutathione S-transferase in human brain. Neuropathol Appl Neurobiol 1990; 16: 293-303.

Carey AE, Kutz FW. Trends in ambient concentrations of agrochemicals in humans and the environment of the United States. Environ Monit Assess 1985; 5: 155-163.

Carrera G, Fernandez P, Vilanova, RM, Grimalt JO, Persistent organic pollutants in snow from European high mountain areas. Atmos. Environ 2001; 35, 245-254.

Ceschi M, Rossa M, Jahggli M, Contaminanti organici, inorganici e radionuclidi nell'ittiofauna dei laghi Ceresio e Verbano (bacini svizzeri). Trav Chim Aliment Hyg 1996; 87: 189-211.

Charlier C. Breast cancer and serum organochlorine residues. Occup Environ Med 2003; 60: 348-351.

Charlier CJ. Comparative study of dichlorodiphenyldichloroethylene in blood and semen of two young male populations: Lack of relationship to infertility, but evidence of high exposure of the mothers. Reprod Toxicol 2005; 20: 215-220.

Chefurka W. Perturbation of phospholipid bilayers by DDT. Biochim Biophys Acta 1987; 896: 181-186.

Chen C. Transcriptional activation of the human estrogen receptor by DDT isomers and metabolites in yeast and MCF-7 cells. Biochem Pharmacol 1997; 53: 1161-72.

Chen Jiawei, Liu Chen, Yang Zhongfang, Wang Jiyuan. Residues and Characteristics of Organochlorine Pesticides in the Surface Water in the Suburb of Beijing. School of the Earth Sciences and Resources, China University of Geosciences (Beijing), Beijing 100083, China. Key Lab of Biogeology and Environmental Geology of Ministry of Education, China University of Geosciences (Wuhan), Wuhan 430074, China.

Chu S. Distribution of methyl sulfone metabolites of polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE in human tissues. Environ Health Perspect 2003; 111: 1222-1227.

Clark E. Interactions of gonadal steroids and pesticides (DDT, DDE) on gonaduct growth in larval tiger salamanders, Ambystoma tigrinum. Gen Comp Endocrinol 1998; 109: 94-105.

Cocco P, Blair A, Congia P, Saba G, Ecca AR, Palmas C. Long-term health effects of the occupational exposure to DDT: a preliminary report. Ann NY Acad Sci 1997; 837: 246-256.

Cooper GS. Association between plasma DDE levels and immunologic measures in African-American farmers in North Carolina. Environ Health Perspect 2004; 112: 1080-4.

Corn PS. Amphibian declines: Review of some current hypotheses. In: Sparling DW, Bishop CA, Linder G, eds. Ecotoxicology of Amphibians and Reptiles. Pensacola, FL: SETAC Press, 1999; pp. 663-696.

Cortes DR, Basu I, Sweet MCW, Brice KA, Hoff RM, Hites RA. Temporal trend in gas-phase concentrations of chlorinated pesticides measured at the shores of the Great Lakes. Environmental Science and Technology 1998; 32, 1920-1927.

Coulston F. Reconsideration of the dilemma of DDT for the establishment of an acceptable daily intake. Regul Toxicol Pharmacol 1985; 5: 332-383.

Coupe RH, Manning MA, Foreman WT, et al. Occurrence of pesticides in rain and air in urban and agricultural areas of Mississippi, April-September 1995. Sci Total Environ 2000; 248: 227-240.

Covaci A, Jorens Ph, Jacquemyn Y, Schepens P. Distribution of PCBs and organochlorine pesticides in umbilical cord and maternal serum. The Science of the Total Environment 2002; 298: 45-53.

Crain DA, Guillette LJ Jr, Rooney AA, Pickford DB Alterations in steroidogenesis in alligators (Alligator mississippiensis) exposed naturally and experimentally to environmental contaminants. Environ Health Perspect 1997; 105(5): 528-533.

Cranmer M, Peoples A, Chadwick R. Biochemical effects of repeated administration of p,p'-DDT on the squirrel monkey. Toxicol Appl Pharmacol 1972; 21: 98-101.

Crellin NK, Rodway MR, Swan CL, et al. Dichlorodiphenyldichloroethylene potentiates the effect of protein kinase A pathway activators on progesterone synthesis in cultured granulosa cells. Biol Reprod 1999; 61: 1099-1103.

Crellin NK. Dichlorodiphenyldichloroethylene potentiates the effect of protein kinase A pathway activators on progesterone synthesis in cultured porcine granulosa cells. Biol Reprod 1999; 61: 1099-1103.

Crellin NK. Inhibition of basal and stimulated progesteronesynthesis by dichlorodiphenyldichloroethylene and methoxychlor in a stable pig granulosa cell line. Reproduction 2001; 121: 485-492.

Crews D, Bergeron JM, McLachlan JA. The role of estrogen in turtle sex determination and the effect of PCBs. Environ Health Perspect 1995; 103(Suppl 7): 73-77.

Cruz Susana, Celeste Lino, Maria Irene Silveira. Evaluation of organochlorine pesticide residues in human serum from an urban and two rural populations in Portugal. The Science of the Total Environment 2003; 317: 23-35.

Dallaire F. Acute infections and environmental exposure to organochlorines in Inuit infants from Nonavik. Environ Health Perspect 2004; 112: 1359-63.

Dang Quang Hung, Wolfram Thiemann. Contamination by selected chlorinated pesticides in surface waters in Hanoi, Vietnam. Department of Chemistry, AG Thiemann, Institute of Physical and Environmental Chemistry, FB02, University of Bremen, P.O. Box 33 04 40, Leobener Strasse 4, 28334 Bremen, Germany.

Daniel V. Associations of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) 4.4 and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) 4.4 blood levels with plasma IL-4. Arch Environ Health 2002; 57: 541-7.

Danzo B. Environmental xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins. Environ Health Perspect 1997; 105(3): 294-301.

Danzo BJ. Effects of nonylphenol, 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (p,p'-DDE) and pentachlorophenol on the adult female guinea pig reproductive tract. Reprod Toxicol 2002; 16: 29-43.

Darnerud PO. Dietary intake estimations of organohalogen contaminants (dioxins, PCB, PBDE and chlorinated pesticides, e.g. DDT) based on Swedish market basket data. Food Chem Tox 2006; 44: 1597-1606.

Davis DL. Can environmental estrogens cause breast cancer? Sci Am 1995; 273: 166-172.

de Andrea MM, Papini S, Nakagawa LE. Optimizing microwave-assisted solvent extraction (mase) of pesticides from soil. J Environ Sci Health B 2001; 36(1): 87-93.

de Jager LS, Andrews RJ. Development of a rapid screening technique for organochlorine pesticides using solvent microextraction (SME) and fast gas chromatography (GC). Analyst 2000; 125: 1943-1948.

De Mello WC. Modulation of gap junction permeability. In: De Mello WC, editor. Cell-to-cell communication. New York: Plenum; 1987; p. 65-102.

Dees C, Askari M, Foster J, et al. DDT mimics estradiol stimulation of breast cancer cells to enter the cell cycle. Molec Carcinog 1997a; 18: 107-114.

Dees C, Askari M, Garrett S, et al. Estrogenic and DNA-damaging activity of red no. 3 in human breast cancer cells. Environ Health Perspect 1997b; 105(Suppl 3): 625-632.

Derfoul A. Estrogenic endocrine disruptive components interfere with calcium handling and differentiation of human trophoblast cells. J Cell Biochem 2003; 89: 755-70.

Dewailly E, Ayotte P, Bruneau S, et al. Susceptibility to infections and immune status in Inuit infants exposed to organochlorines. Environ Health Perspect 2000; 108(3): 205-211.

Dewailly E, Ayotte P, Laliberte C, et al. Polychlorinated biphenyl (PCB) and dichlorodiphenyl dichloroethylene (DDE) concentrations in the breast milk of women in Quebec. Am J Public Health 1996; 86(9): 1241-1246.

Dimond JB, Owen RB. Long-term residue of DDT compounds in forest soils in Maine. Environ Pollut 1996; 92: 227-230.

Ding J-Y, Wu S. Transport of organocholorine pesticides in soil columns enhanced by dissolved organic carbon. Water Sci Technol 1997; 35(7): 139-145.

Dirtu Alin Constantin, Roberta Cernat, Doina Dragan, Raluca Mocanu, René Van Grieken, Hugo Neels, Adrian Covaci. Organohalogenated pollutants in human serum from Iassy, Romania and their relation with age and gender. Environment International 2006; 32: 797-803.

Dodge JA, Glasebrook, AL, Magee, DE,Phillips, DL, Sato, M, Short, LL, Bryant, HU. Environmental estrogens; effects on cholesterol lowering and bone in the ovariectomized rat. J steroid Biochem Mol Biol 1996; 59, 155-159

Dorea JG, Cruz-Granja AC, Lacayo-Romero ML, et al. Perinatal metabolism of dichlorodiphenyldichloroethylene in Nicaraguan mothers. Environ Res A 2001; 86: 229-237.

Dougherty Charlotte P, Sarah Henricks Holtz, Joseph C. Reinert, Lily Panyacosit, Daniel A. Axelrad, and Tracey J. Woodruff. Dietary Exposures to Food Contaminants across the United States. Environmental Research Section A 2000; 84, 170-185.

Dua VK, Kumari R, Sharma VP, et al. Organochlorine residues in human blood from Nainital (U.P.), India. Bull Environ Contam Toxicol 2001; 67: 42-45.

Duggan R, Corneliussen P, Duggan M, et al. Pesticide residue levels in foods in the United States from July 1, 1969, to June 30, 1976: Summary. J Assoc Off Anal Chem 1983; 66(6): 1534-1535.

Eaton DL. Biotransformation enzyme polymorphism and pesticide susceptibility. Neurotoxicol 2000; 2: 101-11.

EFSA. Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to DDT as an undesirable substance in animal feed. EFSA J 2006; 433: 1-69.

Elango A. Effects of endocrine disrupters on the expression of growth hormone and prolactin mRNA in the rainbow trout pituitary. Gen Comp Endocrinol 2006; 145: 116-127.

Elliott JE, Norstrom RJ, Keith JA. Organochlorines and eggshell thinning in northern gannets (Sula bassanus) from eastern Canada. Environ Pollut 1988; 52: 81-102.

Elvia LF, Sioban HD, Bernardo HP, et al. Organochlorine pesticide in rural and urban areas in Mexico. J Expo Anal Environ Epidemiol 2000; 10: 394-399.

Environmental Protection Agency, Environmental Monitoring and Support Laboratory.

EPA. 1998a. Method 8081B: Organochlorine pesticides by gas chromatography. U.S. Environmental Protection Agency.

EPA. 1979. Water-related environmental fate of 129 priority pollutants: Volume I: Introduction and technical background, metals and inorganics, pesticides and PCBs. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. EPA-440/4-79-029b, 1-1 - 1-4, 2-1 - 2-16.

EPA. 1980a. Ambient Water Quality Criteria for DDT. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. EPA 440/5-80-038.

EPA. 1980b. Analysis of pesticide residues in human and environmental samples: A compilation of methods selected for use in pesticide monitoring programs. U.S. Environmental Protection Agency. EPA 600/8-80-038.

EPA. 1982. Test Method-608: Organochlorine pesticides and PCB's. Cincinnati, OH: U.S

EPA. 1998b. Method 8270D: Semivolatile organic compounds by gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS). Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency.

Falandysz J, Brudnowska B, Kawano M, Wakimoto T. Polychlorinated Biphenyls and Organochlorine Pesticides in Soils from the Southern Part of Poland. Arch Environ Contam Toxicol 2001; 40: 173-178.

Falck F, Ricci A, Wolff MS, et al. Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. Arch Environ Health 1992; 47(2): 143-146.

FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organization), 2001. Pesticide residues in food - 2000. Evaluations. Part II - Toxicology. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v00pr03.htm

Faroon O, Olivia H, Fernando L, Steven S, Gloria S, Mario C, Daniell G. US Department of Health and Human Services. Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry September. 2002.

Fawcett S, King L, Bunyan P, et al. The metabolism of [14C]-DDT, [14C]-DDD, [14C]-DDE and[14C]-DDMU in rats and Japanese quail. Xenobiotica 1987; 17(5): 525-538.

Feil VJ. Metabolism of o,p'-DDT in chickens. J Agric Food Chem 1975; 23: 382-388.

Feil VJ. Metabolism of o,p'-DDT in rats. J Agric Food Chem 1973; 21: 1072-1078.

Feng K, Yu BY, Ge DM, Wong MH, Wang XC, Cao ZH. Organo - chlorine pesticide (DDT and HCH) residues in tha Taihu Lake Region and its movement in soil - water system: I. Field survey of DDT and HCH residues in ecosystem of the region. Chemosphere 2003; 50 (6): 683-687.

Fernandez P, Vilanova RM, Grimalt JO. Sediment fluxes of polycyclic aromatic Hydrocarbons in European high altitude mountain lakes. Environ Sci Technol 1999; 33, 3716-3722.

Fishbein L. Mutagens and potential mutagens in the biosphere I. DDT and its metabolites, polychlorinated biphenyls, chlorodioxins, polycyclic aromatic hydrocarbons, haloethers. Sci Total Environ 1973; 4: 305-340.

Fitch MA, Shugart GW. Comparative biology and behaviour of monogamous pairs and one male-two female trios of herring gulls. Behav Ecol Sociobiol 1983; 14: 1-7.

Fitzpatrick LJ, Dean JR, Comber MH, et al. Extraction of DDT [1,1,1-trichloro-2,2-bis(pchlorophenyl)-ethylene] and its metabolites DDE [1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)-ethylene] and DDD [1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)-ethane]. J Chromatogr A 2000; 874: 257-264.

Fontcuberta M, Arqués JF, Villalbi JR, Martínez M, Centrich F, Serrahima E, Pineda L, Duran J, Casas C. Chlorinated organic pesticides in marketed food: Barcelona, 2001 - 06. The Science of The Total Environment, Volume 389, Issue 1,15 january 2008, pp. 52-57.

Ford WM, Hill EP. Organochlorine pesticides in soil sediments and aquatic animals in the upper Steele bayou watershed of Mississippi. Arch Environ Contam 1991; 20: 161-167.

Fox G, Collins B, Hayakawa E, Weseloh D, Ludwig J, Kubiak T, Erdman T. Reproductive outcomes in colonial fish-eating water birds: A biomarker for developmental toxicants in Great Lakes food chains. II: Spatial variation in the occurrence and prevalence of bill defects in young double-crested cormorants in the Great Lakes, 1979-1987. J Great Lakes Res 1991; 17: 158-167.

Fox GA. Epidemiological and pathobiological evidence of contaminant-induced alterations in sexual development in free-living wildlife. In: Colborn T & Clement C, eds. Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection. Princeton, NJ: Princeton Scientific Publishing Co, 1992; pp. 147-158.

Frigo DE. DDT and its metabolites alter gene expression in human uterine cell lines through estrogen receptor-independent mechanisms. Environ Health Perspect 2002; 110: 1239-45.

Frigo DE. Mechanism of AP-1-mediated gene expression by select organochlorines through the p38 MAPK pathway. Carcinogenesis 2004; 25: 249-61.

Frigo DE. Xenobiotic-induced TNF-alpha expression and apoptosis through the p38 MAPK signaling pathway. Toxicol Lett 2005; 155: 227-38.

Fry DM, Toone CK, Speich SM, Peard RJ. Sex ratio skew and breeding patterns of gulls: Demographic and toxicological considerations. Stud Avian Biol 1987; 10: 26-43.

Fry DM, Toone CK. DDT-induced feminisation of gull embryos. Science 1981; 213, 922-924.

Fuhremann TW, Lichtenstein EP. A comparative study of the persistence, movement, and metabolism of six carbon-14 insecticides in soils and plants. J Agric Food Chem 1980; 28: 446-452.

Fukata Hideki, Mariko Omori, Hisao Osada, Emiko Todaka, Chisato Mori. Necessity to Measure PCBs and Organochlorine Pesticide Concentrations in Human Umbilical Cords for Fetal Exposure Assessment.

Gammon M, Wolff M, Neugut A, et al. Temporal variation in chlorinated hydrocarbons in healthy women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6: 327-332.

Garabrant DH, Held J, Langholz B, et al. DDT and related compounds and risk of pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst 1992; 84(10): 764-771.

Gareth Thomas O, Matthew Wilkinson, Susan Hodson, Kevin C. Jones. Organohalogen chemicals in human blood from the United Kingdom. Environmental Pollution 2006; 141: 30-41.

Gaw SK, Wilkins AL, Kim ND, Palmer GT, Robinson P. Trace element and ∑DDT concentrations in horticultural soils from the Tasman, Waikato and Auckland regions of New Zealand. Sciance of Total Environment 2006; 355: 31-47.

Giesy JP, Verbrugge DA, Othout RA, et al. Contaminants in fishes from the Great lakesinfluenced sections and above dams of three Michigan rivers. I: Concentrations of organo chlorine insecticides, polychlorinated biphenyls, dioxin equivalents, and mercury. Arch Environ Contam Toxicol 1994; 27: 202-212.

Gigliotti CL, Brunciak PA, Dachs J, Glenn TR, Nelson ED, Totten LA, Einsenreich SJ. Air-water exchange of polycyclic aromatic hydrocarbons in the New York - New Jersey, USA, Harbor Estuaryò Environmental Toxicology and Chemistry 2002; 21(2), 235-244.

Gigliotti CL, Dachs J, Nelson ED, Brunciak PA, Einsenreich SJ. Polycyclic aromatic hydrocarbons in the New Jersey coastal atmosphere. Environmental Science and technology 2000; 34, 3547-3554.

Gilbertson M, Kubiak TJ, Ludwig JP, Fox G. Great Lakes embryo mortality, edema, and deformities syndrome (GLEMEDS) in colonial fish-eating birds: Similarity to chick edema disease. J Toxicol Environ Health 1991; 33: 455-520.

Gilliom R. Pesticides in rivers of the United States. National Water Summary 1984. Paper 1984; 2275: 85-93.

Gingell R, Wallcave L. Species differences in the acute toxicity and tissue distribution of DDT in mice and hamsters. Toxicol Appl Pharmacol 1974; 28: 385-394.

Gingell R. Metabolism of [14C]-DDT in the mouse and hamster. Xenobiotica 1976; 6(1): 15-20.

Gioia Rosalinda, Offenberg John H. Gigliotti Cari L, Totten Lisa Adu Songyan and Eisenreich Steven J. Atmospheric concentrations and deposition of organochlorine pesticides in the US Mid-Atlantic region. Atmospheric Environment 2005; 39: 2309-2322.

Gladen Beth C, Susan C, Monaghan, Elena M Lukyyanova, Olesya P Hulchiy, Zoreslava A Shkyryak-Nyzhnyk, José L Sericano, Ruth E Little. Organochlorines in Breast Milk from two Cities in Ukraine.

Glazkov IN, Revelsky IA, Efimov IP, et al. Supercritical fluid extraction of water samples containing ultratrace amounts of organic micropollutants. J Microcolumn Sep 1999; 11: 729-736.

Glynn AW, Michaelsson K, Lind PM, et al. Organochlorines and bone mineral density in Swedish men from the general population. Osteoporos Int 2000; 11: 1036-1042.

Gold B, Brunk G. Metabolism of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane in the mouse. Chem Biol Interact 1982; 41: 327-339.

Gold B, Brunk G. Metabolism of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane (DDT), 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane, and 1-chloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethene in the hamster. Cancer Res 1983; 43: 2644-2647.

Gold B, Brunk G. A mechanistic study of the metabolism of 1,1-dichloro-2,2-bis(pchlorophenyl)ethane (DDD) to 2,2-bis(p-chlorophenyl)acetic acid (DDA). Biochem Pharmacol 1984; 33(7): 979-982.

Goldberg ED. Synthetic organohalides in the sea. Proc Royal Soc London B 1975; 189: 277-289.

Gong ZM, Tao S, F. L. Xu, Dawson R, Liu WX, Cui YH, Cao J, Wang XJ, Shen WR, Zhang WJ, Qing BP, Sun R. Level and distribution of DDT in surface soils from Tianjin, China. Chemosphere 2004; 54: 1247-1253.

Gottlieb B. Androgen insensitivity. Am J Med Genet 1999; 89: 210-217.

Greenlee AR. Developmental alterations in murine embryos exposed in vitro to an estrogenic pesticide, o,p'-DDT. Reprod Toxicol 1999; 13: 555-65.

Greenlee AR. Low-dose agrochemicals and lawn-care pesticides induce developmental toxicity in murine preimplantation embryos. Environ Health Perspect 2004; 112: 703-70.

Greenlee AR. Pregnancy outcomes for mouse preimplantation embryos exposed in vitro to the estrogenic pesticide o,p'-DDT. Reprod Toxicol 2005; 20: 229-38.

Grimalt JO, Fernandez P, Berdiè L, Vilanova RM, Catalan J, Psnner R, Hofer R, Appleby PG, Rosseland BO, Lien L, Massabuau JC, Battarbee RW. Selective trapping of organochlorine compounds in mountain lakes of temperate areas. Environ Sci Technol 2001; 35, 2690-2697.

Guillette LJ Jr, Gross TS, Gross DA, Rooney AA, Percival HF. Gonadal steroidogenesis in vitro from juvenile alligators obtained from contaminated or control lakes. Environ Health Perspect 1995; 103(Suppl 4): 31-36.

Guillette LJ Jr, Gross TS, Masson GR, Matter JM, Percival HF, Woodward AR. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. Environ Health Perspect 1994; 102(8): 680-688.

Gutleb A, Appelman J, Bronkhorst M, van den Berg J, Spenkelink A, Brouwer A, Murk A. Delayed effects of pre-and earlylife time exposure to polychlorinated biphenyls on tadpoles of two amphibian species (Xenopus laevis and Rana temporaria). Environ Toxicol Pharm 1999; 8: 1-14.

Hagmar L, Ewa Wallin, Bengt Vessby, Bo AG Jönsson, Åke Bergman, Lars Rylander. Intra-individual variations and time trends 1991-2001 in human serum levels of PCB, DDE and hexachlorobenzene. Chemosphere 2006; 64: 1507-1513.

Han EH. o,p'-DDT induces cyclooxygenase-2 gene expression in murine macrophages: Role of AP-1 and CRE promoter elements and PI3-kinase/Akt/MAPK signaling pathways. Toxicol Appl Pharmacol 2008; 233: 333-342.

Hanaoka T, Takahashi Y, Kobayashi M, Sasaki S, Usuda M, Okubo S, Hayashi M, Tsugane S. Residuals of beta - hexachlorocyclohexane, dichlorodiphenyltrichloroethane, and hexachlorobenzene in serum, and relations with consumption of dietary components in rural residents in Japan. The Science of The Total Environment, Volume 286, Issues 1-3, 8 march 2002, pp. 119-127.

Hanrahan LP, Falk C, Anderson HA, et al. Serum PCB and DDE levels of frequent Great Lakes sport fish consumers-a first look. Environ Res 1999; A80: S26-S37.

Hargrave BT, Harding GC, Vass WP, et al. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in the Arctic Ocean food web. Arch Environ Contam Toxicol 1992; 22: 41-54.

Harner GA, Shoeib M, Diamond M, Stern G, Rosenberg B. Using passive air samplers to assess urban-rural trends for persistent organic pollutants. 1. Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides. Environmental Science and Technology 2004; 38, 4474-4483.

Harner GA, Shoeib M, Diamond M, Stern G, Rosenberg B. Using passive air samplers to assess urban-rural trends for persistent organic pollutants. 1. Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides. Environmental Science and Technology 2004; 38, 4474-4483.

Harner T. Organochlorine contamination of the Canadian Arctic, and speculation on future trends. Int J Environ Pollut 1997; 8(1/2): 51-73.

Harries LW. Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. Carcinogenesis 1997; 18: 641-644.

Hauser R, Chen Z, Pothier L, Ryan L, Altshul L. The relationship between human semen parameters and environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p´-DDE. Environ Health Perspect 2003; 111: 1505-1511.

Hayes W, Dale W, Pirkle C. Evidence of safety of long-term, high, oral doses of DDT for man.Arch Environ Health 1971; 22: 119.

Hayes W, ed. 1982. Chlorinated hydrocarbon insecticides. In: Pesticides studied in man. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 180-195.

Health Canada. Dietary intakes of contaminants and other chemicals for different age sex groups of Canadians. Canadian Food Directorate. 2004. http://www.hc-sc.gc.ca/fnan/surveill/total-diet/intake apport/index_e.html

Heberer T, Dünnbier U. DDT metabolite bis(chlorophenyl)acetic acid: The neglected environmental contaminant. Environ Sci Technol 1999; 33(4): 2346-2351.

Heppel L. Amer J Physiol 1940; 128, 440.

Hermanowicz A. The neutrophil function and infectious diseases in workers exposed to organochlorine insecticides. Int Arch Occup Environ Health 1982; 50: 329-340.

Herrera-Portugal C. DNA damage in children exposed to DDT in a malarious area of Chiapas, Mexico. Acta Toxicol Argent 2005; 13: 12-6.

Heudorf U, Angerer J, Drexler H. Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: Blood plasma levels of pentachlorophenol (PCP), lindane (γ-HCH), and dichloro (diphenyl) ethylene (DDE), a biostable metabolite of dichloro (diphenyl) trichloroethane (DDT).

Hitch RK, Day HR. Unusual persistence of DDT in some western USA soils. Bull Environ Contam Toxicol 1992; 48: 259-264.

Holloway AC. Influence of dichlorodiphenylchloroethylene on vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor in human and rat ovarian cells. Reprod Toxicol 2007; 24: 359-64.

Hovinga M, Sowers M, Humphrey HEB. Historical changes in serum PCB and DDT levels in an environmentally-exposed cohort. Arch Environ Contam Toxicol 1992; 22: 362-366.

Howard P, Meylan W, eds. Handbook of physical properties of organic chemicals. Boca Raton, FL: CRC Press, Lewis Publishers, 1997: 3, 18, 49, 518, 723.

Hyland J, Snoots T, Balthis WL. Sediment quality of estuaries in the southeastern U.S. Environ Monit Assess 1998; 51: 331-343.

Ingelman-Sundberg M. Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: properties and polymorphisms. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004; 369: 89-104.

Iwata H, Tanabe S, Sakai N, et al. Distribution of persistent organochlorines in the oceanic air and surface seawater and the role of ocean on their global transport and fate. Environ Sci Technol 1993; 27: 1080-1098.

Janak K, Becker G, Colmsjo A, et al. Methyl sulfonyl polychlorinated biphenyls and 2,2-bis(4-chlorophenyl)-1,1-dichlorethene in gray seal tissues determined by gas chromatography with electron capture detection and atomic emission detection. Environ Toxicol Chem 1998; 17(6): 1046-1055.

Jaraczewska Kamila, Janina Lulek, Adrian Covaci, Stefan Voorspoels, Agnieszka Kaluba-Skotarczak, Krzysztof Drews, Paul Schepens. Distribution of polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides and polybrominated diphenyl ethers in human umbilical cord serum, maternal serum and milk from Wielkopolska region, Poland. Science of the Total Environment 2006; 372: 20-31.

Jarrell JF, Villeneuve D, Franklin C, Bartlett S, Wrixon W, Kohut J, Zouves CG. Contamination of human ovarian follicular fluid and serum by chlorinated organic compounds in three Canadian cities. Can Med Assoc J 1993b; 148: 1322-1327.

Jenkins JK. 17-β-estradiol alters Jurkat lymphocyte cell cycling and induces apoptosis through suppression of bcl-2 and cyclin A. Internat J Immunopharmacol 2001; 11: 1897-1911.

Jensen J, Cueto C, Dale W, et al. DDT metabolites in feces and bile of rats. J Agric Food Chem 1957; 5(12): 919-925.

Johansson M, Larsson C, Bergman A, et al. Structure-activity relationship for inhibition of CYP11B1-dependent glucocorticoid synthesis in Y1 cells by aryl methyl sulfones. Pharmacol Toxicol 1998; 83: 225-230.

Johnsen R. DDT metabolism in microbial systems. Residue Rev 1976; 61: 1-28.

Johnson A, Norton D, Yake B. Persistence of DDT in the Yakima River drainage, Washington. Arch Environ Contam Toxicol 1988; 17: 289-297

Johnson DC, Kogo H, Sam M, et al. Multiple estrogenic action of o,p'-DDT: Initiation and maintenance of pregnancy in the rat. Toxicology 1988; 53: 79-87.

Judah JD. Studies on the metabolism and more of action of DDT. Brit. J Pharmacol 1949: 4, 120.

Kalantzi Olga I, Francis L Martin, Gereth O Thomas, Ruth E Alcock, Huiru R Tang, Suzanne C Drury, Paul L Carmichael, Jeremy K Nicholson, Kevin C Jones. Different Levels of Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) and Chlorinated Compounds in Breast Milk from Two U.K. Regions.

Kale SP, Murthy NBK, Raghu K, et al. Studies on degradation of 14C-DDT in the marine environment. Chemosphere 1999; 39: 959-968.

Kallenborn R, Oehme M, Wynn-Williams D, et al. Ambient air levels and atmospheric longrange transport of persistent organochlorines to Signy Island, Antarctica. Sci Total Environ 1998; 220: 167-180.

Kamrin MA. Female reproductive and developmental toxicology: overview and current approaches. Toxicol Lett 1994; 299: 513-24.

Kan-Do Office and Pesticides Team. Accumulated pesticide and industrial chemical findings from a ten-year study of ready-to-eat foods. J Assoc Off Anal Chem 1995; 78(3): 614-631.

Karlsson H, Muir DCG, Teixiera CF, Burniston DA, Trachan WMJ, Hechy RE, et al. Persistent chlorinated pesticides in air,water, and precipitation from the Lake Malawi area; Southern Africa. Environ SCi Tech 2000; 34: 4490-5.

Kelce W, Stone C, Laws S, et al. Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. Nature 1995; 375: 581-585.

Kim JY. Induction of inducible nitric oxide synthase and proinflammatory cytokines expression by o,p'-DDT in macrophages. Toxicol Lett 2004; 147: 261-269.

Kirk JJ. Western spotted frog (Rana pretiosa) mortality following forest spraying of DDT. Herpetol Rev 1988; 19: 51-53.

Kiyosawa N. o,p'-DDT elicits PXR/CAR-, not ER-, mediated responses in the immature ovariectomized rat liver. Toxicol Sci 2008; 101: 350-63.

Kiyosawa N. Species-specific regulation of PXR/CAR/ER-target genes in the mouse and rat liver elicited by o, p'-DDT. BMC Genomics 2008, 9: 487-500.

Klotz DM. o,p'-DDT and its metabolites inhibit progesterone-dependent responses in yeast and human cells. Mol Cell Endocrinol 1997; 129: 63-71.

Kochevar IE. Comparison of photosensitized plasma membrane damage caused by singlet oxygen and free radicals. Biochim Biophys Acta 1996; 1280: 223-30.

Kojima H. Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. Environ Health Perspect 2004; 112: 524-531.

Koner B, Banergee B, Ray A. Organochlorine pesticide-induced oxidative stress and immune suppression in rats. Indian J Exp Biol 1998; 36: 395-398.

Korrick SA, Altshul LM, Tolbert PE, et al. Measurement of PCBs, DDE, and hexachlorobenzene in cord blood from infants born in towns adjacent to a PCB-contaminated waste site. J Expo Anal Environ Epidemiol 2000; 10: 743-754.

Kratzer CR. Transport of sediment-bound organochlorine pesticides to the San Joaquin River, California. J Am Water Resources Assoc 1999; 35: 957-981.

Krauthaker B, Reiner E, Votava-Raic A, et al. Organochlorine pesticides and PCBs in human milk collected from mothers nursing hospitalized children. Chemosphere 1998; 37(1): 27-32.

Kretschmer XC. CAR and PXR: xenosensors of endocrine disrupters? Chem Biol Interact 2005; 155: 111-128.

Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelman J, Orentreich N. Breast cancer and serum organochlorines: A prospective study among white, black, and Asian women. J. Natl. Cancer Inst 1994; 86: 589-599.

Kuhnlein H, Receveur O, Muir D, et al. Arctic indigenous women consume greater than acceptable levels of organochlorines. Bethesda, MD: American Institute of Nutrition 1995; 2501-2510.

Kuiper G, Lemmen J, Carlsson V, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β. Endocrinology 1998; 139(10): 4252-4263.

Kumari Beena, Madan VK, Kathpal TS. Monitoring of pesticide residues in fruits. Pesticide Residue Laboratory, Department of Entomology, CCS Haryana Agricultural University, Hisar-125004, Haeyana, India. Environmental Monitoring and Assessment 2006; 123: 407-412.

Kushik Jaga, Chandrabhan Dharmani. Global surveillance of DDT and DDE levels in human tissues. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health 2003; 16 (1): 7-20.

Laden F, Neas L, Spiegelman D, et al. Predictors of plasma concentrations of DDE and PCBs in a group of U.S. women. Environ Health Perspect 1999; 107(1): 75-81.

Larsson P, Berglund O, Backe C, Bremle G, Eklov A, Jarnmark C, et al. DDT-fate in tropical and temperate regions. Naterwissenschaften 1995; 82: 559-61.

Lauenstein G. Comparison of organic contaminants found in mussels and oysters from a current mussel watch project with those from archived mollusc samples of the 1970s. Mar Pollut Bull 1995; 30(12): 826-833.

Lauger P, Pulver R, Montigel C. Helv. physiol. pharmacol. Acta 1945; 3, 405.

Letcher R, Norstrom R. An integrated analytical method for determination of polychlorinated aryl methyl sulfone metabolites and polychlorinated hydrocarbon contaminants in biological matrices. Anal Chem 1995; 67: 4155-4163.

LGASH (Landesamt für Gesundheit und Arbeitssicherheit des Landes Schleswig-Holstein), 2005. Duplikatstudie zur Aufnahme von PCB und anderen persistenten Verbindungen über Lebensmittel bei jungen Frauen. ISSN 0935-4379.

Li J, Zhu T, Wang F, Qiu XH, Lin WL. Observation of organochlorine pesticides in the air of the Mt. Everest region, Ecotoxicology and Environmental Safety 2006; 63: 33-41.

Li Jun, Zhang Gan, Qi Shihuan, Li Xiangdong, Peng Xiangzhi. Concentrations, enantiomeric compositions, and sources of HCH, DDT and chlordane in soils from the Pearl River Delta, South China. Science of Total Environment 2006; 372: 215-224.

Li YF, Cai DJ, Singh A. Historical DDT use trends in China and usage data gridding with 1/4 by 1/6 longitude/latitude resolution. Adv Environ Res 1999; 2, 497-506.

Lichtenstein E, Schulz K. Persistence of some chlorinated hydrocarbon insecticides as influenced by soil types, rate of application and temperature. J Econ Entomol 1959; 52(1): 124-131.

Lichtenstein E, Schulz K. Translocation of some chlorinated hydrocarbon insecticides into the aerial parts of pea plants. Agric Food Chem 1960; 8(6): 452-456.

Lieberg-Clark P, Bacon C, Burns S, et al. DDT in California sea-lions: A follow-up study after twenty years. Mar Pollut Bull 1995; 30(11): 744-745.

Lindenau A, Fischer B, Seiler P, et al. Effects of persistent chlorinated hydrocarbons on reproductive tissues in female rabbits. Hum Reprod 1994; 9(5): 772-780.

Looser R, Froescheis O, Cailliet GM, et al. The deep-sea as a final global sink of semivolatile persistent organic pollutants? Part II: organochlorine pesticides in surface and deep-sea dwelling fish of the North and South Atlantic and the Monterey Bay Canyon (California). Chemosphere 2000; 40: 661-670.

Lopez-Carrillo L, Blair A, Lopez-Cervantes M, et al. Dichlorodiphenyl-trichloroethane serum levels and breast cancer risk: A case-control study from Mexico. Cancer Res 1997; 57: 3728-3732.

Lordo RA, Dinh KT, Schwemberger JG. Semivolatile organic compounds in adipose tissue: Estimated averages for the US population and selected subpopulations. Am J Public Health 1996; 86(9): 1253-1259.

Lowndes HE. Substrates for neural metabolism of xenobiotics in adult and developing brain. Neurotoxicology 1994; 15: 61-73.

Ludwig JP, Giesy JP, Summer CL, Bowerman WW, Aulerich R, Bursian S, Auman HJ, Jones PD, Williams LL, Tillitt DE, Gilbertson M. A comparison of water quality criteria for the Great Lakes based on human and wildlife health. J Great Lakes Res 1993; 19: 789-807.

Lund B-O, Klasson-Wehler E, Brandt I. o,p'-DDT in the mouse lung: Selected uptake, covalent binding and effect on drug metabolism. Chem Biol Interact 1986; 60: 129-141.

Lundholm C. The effects of DDE, PCB and chlordane on the binding of progesterone to its cytoplasmic receptor in the eggshell gland mucosa of birds and the endometrium of mammalian uterus. Comp Biochem Physiol 1988; 89: 361-368.

Lundholm CE, Bartonek M. A study of the effects of p,p'-DDE and other related chlorinated hydrocarbons on inhibition of platelet aggregation. Arch Toxicol 1991; 65(7): 570-574.

Luzardo Octavio P, Vikesh Mahtani, Juan M. Troyano, Margarita Álvarez de la Rosa, Ana I. Padilla-Pérez, Manuel Zumbado, Maira Almeida, Guillermo Burillo-Putze, Carlos Boada, Luis D. Boada. Determinants of organochlorine levels detectable in the amniotic fluid of women from Tenerife Island (Canary Islands, Spain). Enviromental Research 2009;109: 607-613.

Macek KJ. The uptake distribution and elimination of dietary 14C-DDT and 14C-dieldrin in rainbow trout. Trans Am Fish Soc 1970; 99: 689-695.

MacIntosh DL, Hammerstrom K, Ryan PB. Longitudinal exposure to selected pesticides in drinking water. Hum Ecol Risk Assess 1999; 5(3): 575-588.

MacIntosh DL, Hammerstrom K, Ryan PB. Longitudinal exposure to selected pesticides in drinking water. Hum Ecol Risk Assess 1999; 5(3): 575-588.

Marien K, Laflamme D. Determination of a tolerable daily intake of DDT for consumers of DDT contaminated fish from the lower Yakima River, Washington. Risk Anal 1995; 15(6): 709-717.

Martin H, Wain RI. Nature 1944: 154, 512.

Mathur SC. Pesticides industry in India. Pesticide information 1993; 19: 7-15.

McCully KA. Metabolism and storage of DDT in beef cattle. J Assoc Off Agric Chem 1966; 49: 966.

McGlynn Katherine A, Sabah M. Quraishi, Barry I. Graubard, Jean-Philippe Weber, Mark V. Rubertone, Ralph L. Erickson, Persistent Organochlorine Pesticides and Risk of Testicular Germ Cell Tumors, J Natl Cancer Inst 2008; 100: 663-671.

McLachlan JA, Newbold RR, Burow ME, Li S. From malformations to molecular mechanisms in the male: three decades of research on endocrine disrupters. APMIS F2001; 109, 263-272.

Medina-Diaz IM. Pregnane X receptordependent induction of the CYP3A4 gene by o, p'-1,1,1,-trichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)ethane. Drug Metab Dispos 2007; 35: 95-102.

Menn JJ. Comparative Aspects of Pesticide Metabolism in Plants and Animals.

Menzie C. Reaction types in the environment. In: Hutzinger O, ed. Reactions and processes. New York, NY: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1980; 247-302.

Menzie CA, Burmaster DE, Freshman JS, et al. Assessment of methods for estimating ecological risk in the terrestrial component: A case study at the Baird and McGuire Superfund site in Holbrook, Massachusetts. Environ Toxicol Chem 1992; 11(2): 245-260.

Mes J, Davies DJ, Turton D, et al. Levels and trends of chlorinated hydrocarbon contaminants in the breast milk of Canadian women. Food Addit Contam 1986; 3(4): 313-322.

Metcalf RL. Insect Control Technology. In: Kroschwitz J, Howe-Grant M, eds. Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. Volume 14. New York, NY: John Wiley and Sons, Inc, 1995: 524-602.

Meylan W, Howard P, Boethling R. Molecular topology/fragment contribution method for predicting soil sorption coefficients. Environ Sci Technol 1992; 26(8): 1560-1567.

Miller G, Zepp R. Photoreactivity of aquatic pollutants sorbed on suspended sediments. Environ Sci Toxicol 1979; 13(7): 860-863.

Minelli E, Ribeiro M. DDT and HCH residues in the blood serum of Malaria control sprayers. Bull Environ Contam Toxicol 1996; 57: 691-696.

Minh Nguyen Hung, Masayuki Someya, Tu Binh Minh, Tatsuya Kunisue, Hisato Iwata, Mafumi Watanabe, Shinsuke Tanabe, Pham Hung Viet, Bui Cach Tuyen. Persistent organochlorine residues in human breast milk from Hanoi and Hochiminh city, Vietnam: Contamination, accumulation kinetics and risk assessment for infants. Environmental Pollution 2004; 129: 431-441.

Monosmith CL, Hermanson MH. Spatial and temporal trends of atmospheric organochlorine vapors in the central and upper Great Lakes. Environ Sci Technol 1996; 30: 3464-3472.

Montano MM. Transcriptional regulation by the estrogen receptor of antioxidative stress enzymes and its functional implications. Oncogene 2004; 23: 2442-2453.

Morgan D, Roan C. Absorption, storage and metabolic conversion of ingested DDT and DDTmetabolites in man. Arch Environ Health 1971; 22: 301.

Morgan D, Roan C. The metabolism of DDT in man. In: Hayes W, Jr, ed. Essays in toxicology.New York, NY: Academic Press 1974; 39-97.

Mori T. Roles of gap junctional communication of cumulus cells in cytoplasmic maturation of porcine oocytes cultured in vitro. Biol Reprod 2000; 62: 913-9.

Morrison DE, Robertson BK, Alexander M. Written communication to Mario Citra, Syracuse Research Corporation. Possible use of a solid-phase extractant to predict availability of DDT, DDE, DDD, and dieldrin in soil to Eisenia foetida. Ithaca, NY: Institute for Comparative and Environmental Toxicology and Department of Soil, Crop, and Atmospheric Sciences, Cornell University. 1999.

Mühlebach S. Kinetics of distribution and elimination of DDE in rats. Xenobiotica 1991; 21: 111-120

Muir D, Grift N, Lockhart W, et al. Special trends and historical profiles of organochlorine pesticides in arctic lake sediments. Sci Total Environ 1995; 160: 447-457.

Mukherjee I, Gopal M. Chromatographic techniques in the analysis of organochlorine pesticide residues. J Chromatogr A 1996; 754: 33-42.

NAS/NRC. 1989. Biologic markers in reproductive toxicology. National Academy of Sciences.

Nash R, Beall L. Chlorinated hydrocarbon insecticides: Root uptake versus vapor contamination of soybean foliage. Science 1970; 168: 1109-1111.

National Research Council. Washington, DC: National Academy Press, 15-35.

Nayak AK, Raha R, Das AK. Organochlorine pesticide residues in middle strem or the Ganga river, India. Bull Unviron Contam Toxicol 1995; 54: 68-75.

Ndebele K. Coumestrol, bisphenol-A, DDT, and TCDD modulation of interleukin-2 expression in activated CD+4 Jurkat T cells. Int J Environ Res Public Health 2004; 1: 3-11.

Ndebele K. Effects of Xenoestrogens on T Lymphocytes: Modulation of bcl-2, p53, and Apoptosis Int J Mol Sci 2003; 4: 45-61.

Nejaty H. Differing effects of endocrine-disrupting chemicals on basal and FSH-stimulated progesterone production in rat granulosa-luteal cells. Exp Biol Med 2001; 226: 570-576.

Nelson JA. Effects of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) analogues and polychlorinated biphenyl (PCB) mixture on 17β-[3H] estradiol binding to rat uterine receptor. Biochem Pharm 1974; 23: 447-451.

Nichols WK. Oxidation at C-1 controls the cytotoxicity of 1,1-dichloro-2,2'-bis(p-chlorophenyl)ethane by rabbit and human lung cells. Drug Metab Dispos 1995; 23: 595-599.

Nims R, Lubet R, Fox S, et al. Comparative pharmacodynamics of CYP2B induction by DDT, DDE, and DDD in male rat liver and cultured rat hepatocytes. J Toxicol Environ Health Part A 1998; 53: 455-477.

NOAA. 1988. PCB and chlorinated pesticide contamination in U.S. fish and shellfish: A historical assessment report. Rockville, MD: National Oceanic and Atmospheric Administration, Office of Oceanography and Marine Assessment. PB91172742.

Noakes PS. The relationship between persistent organic pollutants in maternal and neonatal tissues and immune responses to allergens: A novel exploratory study. Chemosphere 2006; 63: 1304-11.

Norén K, Lunden A, Pettersson E, et al. Methylsulfonyl metabolites of PCBs and DDE in human milk in Sweden, 1972-1992. Environ Health Perspect 1996; 104(7): 766-772.

Norén K, Meironyté D. Certain organochlorine and organobromine contaminants in Swedish human milk in perspective of past 20-30 years. Chemosphere 2000; 40: 1111-1123.

Norén K, Weistrand C, Karpe F. Distribution of PCB congeners, DDE, hexachlorobenzene, and methylsulfonyl metabolites of PCB and DDE among various fractions of human blood plasma. Arch Environ Contam Toxicol 1999; 37: 408-414.

Norén K. Changes in the levels of organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, dibenzop-dioxins and dibenzofurans in human milk from Stockholm, 1972-1985. Chemosphere 1988; 17(1): 39-49.

Norén K. Contemporary and retrospective investigations of human milk in the trend studies of organochlorine contaminants in Sweden. Sci Total Environ 1993; 139/140: 347-355

Norris DO. Vertebrate Endocrinology. Second Edition. San Diego, CA: Academic Press. 1996.

NRC. 1999. Hormonally Active Agents in the Environment.Washington, D.C.: National Research Council, National Academy Press, 414 pages.

Odsjo T, Bignert A, Olsson M, et al. The Swedish Environmental Specimen Bank-application in trend monitoring of mercury and some organohalogenated compounds. Chemosphere 1997; 34(9/10): 2059-2066.

Offenberg JH, Nelson ED, Gigliotti CL, Einsenreich SJ. Chlorodanes in New Jersey air: 1997-1999. Environmental Science and Technology 2004; 38, 3488-3497.

Okey AB. Variability in induction of human drug metabolizing enzymes. In: Kalow, W, Meyer, U.A, Tyndale, R.F. (Eds.), Pharmacogenomics. 2005 Marcel Dekker, New York, pp. 157-205.

Ottar B. The transfer of airborne pollutants to the Arctic region. Atmos Environ 1981; 15: 1439-1445.

Özlem Erdoğrul, Adrian Covaci, Naciye Kurtul, Paul Schepens. Levels of organohalogenated persistent pollutanta in human milk from Kahramanmaraş region, Turkey. Environment International 2004; 30: 659-666.

Pajovic SB. The effect of ovarian hormones on antioxidant enzyme activities in the brain of male rats. Physiol Res 2003; 52: 189-194.

Palin KJ, Wilson CG, Davis SS, et al. The effects of oils on the lymphatic absorption of DDT. JPharm Pharmacol 1982; 34: 707-710.

Pandit GC, Mohan Rao AM, Jha SK, Krishnamoorthy TM, Kale SP, Raghu K et al. Monitoring of organochlorine pesticide residues in the Indian marine encironment. Chemosphere 2001; 44(2): 301-5.

Pandit GC, Sahu SK, Sadasivan S. Distribution of HCH and DDT in the coastal marine environment of Mumbai, India. J Environ Monit 2002; 4: 431-4.

Pardio V, Waliszewski S, Aguirre A, et al. DDT and its metabolites in human milk collected in Veracruz City and suburban areas (Mexico). Bull Environ Contam Toxicol 1998; 60: 852-857.

Pascussi JM. The expression of CYP2B6, CYP2C9 and CYP3A4 genes: a tangle of networks of nuclear and steroid receptors. Biochim Biophys Acta 2003; 1619: 243-253.

Pavuk M. Case-control study of PCBs, other organochlorines and breast cancer in Eastern Slovakia. J Expo Anal Environ Epidemiol 2003; 13: 267-75.

Pereira W, Domagalski J, Hostettler F, et al. Occurrence and accumulation of pesticides and organic contaminants in river sediment, water and clam tissues from the San Joaquin River and tributaries, California. Environ Toxicol Chem 1996; 15(2): 172-180.

Pérez-Maldonado IN. DDT-Induced oxidative damage in human blood mononuclear cells. Environ Res 2005; 98: 177-84.

Pérez-Maldonado IN. DDT induces apoptosis in human mononuclear cells in vitro and is associated with increased apoptosis in exposed children. Environ Res 2004; 94: 38-46.

Peterson JR, Adams RS, Cutkomp LK. Soil properties influencing DDT bioactivity. Soil Sci Am Proc 1971; 35: 73-59.

Philips FS, Gilman AJ. Pharmacol 1946; 86, 213.

Phillips DL, Pirkle JL, Burse VW, et al. Chlorinated hydrocarbon levels in human serum: Effects of fasting and feeding. Arch Environ Contam Toxicol 1989; 18: 495-500.

Pohland R. Forskolin-induced cyclic AMP signaling in single adherent bovine oviductal cells: effect of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and tris(4-chlorophenyl)methanol (TCPM). Toxicol In Vitro 2003; 17: 375-83.

Quensen J, Mueller S, Jain M, et al. Reductive dechlorination of DDE to DDMU in marine sediment microcosms. Science 1998; 280: 722-724.

Quensen JF, Tiedje JM, Jain MK, et al. Factors controlling the rate of DDE dechlorination to DDMU in Palos Verdes margin sediments under anaerobic conditions. Environ Sci Technol 2001; 35: 286-291.

Racke K, Skidmore M, Hamilton D, et al. Pesticide fate in tropical soils. Pure Appl Chem 1997; 69(6): 1349-1371.

Raijmakers MT. Glutathione S-transferases and thiol concentrations in embryonic and early fetal tissues. Hum Reprod 2001; 16: 2445-2450.

Rajendra S Chhabra. Intestinal Absorption and Metabolism of Xenobiotics. Environmental Health Perspectives 1979; 33: 61-69.

Rapaport R, Urban N, Capel P, et al. "New" DDT inputs to North America: Atmospheric deposition. Chemosphere 1985; 14(9): 1167-1174.

Reif V, Sinsheimer J. Metabolism of 2-(o-chlorophenyl)-1-(p-chlorophenyl)-2,2-dichloroethane(o,p'-DDD) in rats. Drug Metab Dispos 1975; 3(1): 15-25.

Reif VD. Aromatic hydroxylation and alkyl oxidation in metabolism of mitotane (o,p'-DDD) in humans. J Pharm Sci 1974; 63: 1730-1736.

Reston VA. U.S. Department of the Interior, U.S. Geological Survey Circular 1225.

Reynolds PJ. A comparison of DDT and metoxychlor accumulation and depletion in sheep. Bull Environ Contam Toxicol 1976; 16: 240-247.

Ribas-Fitó N. In utero exposure to background concentrations of DDT and cognitive functioning among preschoolers. Am J Epidemiol 2006; 164: 955-962.

Rissato Sandra R, Mário S Galhiane, Valdecir F Ximenes, Rita MB de Andrade, Jandira LB Talamoni, Marcelo Libânio, Marcos V de Almeida, Benhard M Apon, Aline A Cavalari. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in soil and water samples in the Northeastern part of São Paulo State, Brazil. Chemosphere 2006; 65: 1949-1958.

Rivas Ana, Isabel Cerrillo, Alicia Granada, Miguel Mariscal - Arcas and Fatima Olea - Serrano. Pesticide exposure of two age group of women and its relationship with their diet. Department of Nutrition and Food Science, University of Granada, Spain. The Science of The Total Environment, Volume 382, Issue 1,15 august 2007; pp.14-21.

Rivero-Rodriquez L, Borja-Aburto V, Santos-Burgoa C, et al. Exposure assessment for workers applying DDT to control Malaria in Veracruz, Mexico. Environ Health Perspect 1997; 105(1): 98-101.

Robertson BK, Alexander M. Sequestration of DDT and dieldrin in soil: Disappearance of acute toxicity but not the compounds. Environ Toxicol Chem 1998; 17(6): 1034-1038.

Rodriguez P, Permanyer J, Grases JM, et al. Confirmation method for the identification and determination of some organophosphorus and organochlorine pesticides in cocoa beans by gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr 1991; 562: 547-553.

Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, Koong SL, Shih LY, Taylor JS, Wu YC, Yang D, Ragan NB, Hsu CC. Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. Science 1988; 241: 334-336.

Rohrig L, Meisch H. Application of solid phase micro extraction for the rapid analysis of chlorinated organics in breast milk. Fresenius J Anal Chem 2000; 366: 106-111.

Rossi M. The Thyroid Disruptor 1,1,1-Trichloro-2,2-Bis(p-Chlorophenyl)-Ethane Appears to Be an Uncompetitive Inverse Agonist for the Thyrotropin Receptor. JPET 2007; 320: 465-474.

Russell RW, Hecnar SJ, Haffner GD. Organochlorine pesticide residues in southern Ontario spring peepers. Environ Toxicol Chem, 1995; 14: 815-817.

Rylander L. Associations between CB-153 and p,p'-DDE and hormone levels in serum in middle-aged and elderly men. Chemosphere 2006; 65: 375-381.

Sabljic A. Predictions of the nature and strength of soil sorption of organic pollutants by molecular topology. J Agric Food Chem 1984; 32: 243-246.

Saez JC. Carbon tetrachloride at hepatotoxic levels blocks reversibly gap junctions between rat hepatocytes. Science 1987; 4804: 967-9.

Sahoo A. Mediation of oxidative stress in HCH-induced neurotoxicity in rat. Arch Environ Contam Toxicol 2000; 39: 7-12.

Salazar-García Félix, Esperanza Gallardo-Díaz, Prudencia Cerón-Mireles, Dana Loomis, and Victor H Borja-Aburto. Reproductive effects of occupational DDT exposure among male malaria control workers. Environ Health Perspect 2004 April; 112(5): 542-547.

Samuel T, Pillai MKK. Effect of temperature and solar radiations on volatilisation, mineralisation and degradation of [14C] DDT in soil. Environ Pollut 1990; 57: 63-77.

Sanderson JT. Induction and inhibition of aromatase activity by various classes of pesticides in H295R human adrenocortical carcinoma cells. Toxicol Appl Pharmacol 2002; 182: 44-54.

Santini F. In vitro assay of thyroid disruptors affecting TSH-stimulated adenylate cyclase activity. J Endocrinol Invest 2003; 26: 950-955.

Sarkar SK, Bhattacharya BD, Bhattacharya A, Chatterjee M, Alam A, Satpathy KK, Jonathan–M.P. Occurrence, distribution and possible sources of organochlorine pesticide residues in tropical coastal environment of India: An overview Environment International 2008; 34: 1062-1071.

Schade G, Heinzow B. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human milk mothers living in northern Germany: Current extent of contamination, time trend from 1986 to 1997 and factors that influence the levels of contamination. The Science of the Total Environment 1998; 215: 31-39.

Schattenberg H, Hsu J-P. Pesticide residue survey of produce from 1989 to 1991. J Assoc Off Anal Chem Int 1992; 75(5): 925-933.

Scheele J, Teufel M, Niessen K-H. A comparison of the concentrations of certain chlorinated hydrocarbons and polychlorinated biphenyls in bone marrow and fat tissue of children and their concentrations in breast milk. J Environ Pathol Toxicol Oncol 1995; 14(1): 11-14.

Scheele J. A comparison of the concentrations of certain pesticides and polychlorinated hydrocarbons in bone marrow and fat tissue. J Environ Pathol Toxicol Oncol 1998; 17(1): 65-68.

Schmid K, Lederer P, Göen T, Schaller KH, Strebl H, Weber A, Angerer J, Lehnert G. Internal exposure to hazardous substances of persons from various continents: Investigations on exposure to different organochlorine compounds. Int Arch Occup Environ Health 1997; 69: 399-406.

Schmitt CJ, Zajicek JL, Peterman PH. National contaminant biomonitoring program: Residues of organochlorine chemicals in U.S. freshwater fish, 1976-1984. Arch Environ Contam Toxicol 1990; 19: 748-781.

Seiler P, Fischer B, Lindenau A, et al. Effects of persistent chlorinated hydrocarbons on fertility and embryonic development in the rabbit. Hum Reprod 1994; 9: 1920-1926.

Shailaja MS, Sarkar A. Chlorinated hydrocarbon pesticides in the Northern Indian Ocean. In: Desai BN, editor. Oceanography of the Indian Ocean. New Delhi: Oxford, IBH Publishers; 1992; p. 379-83.

Shan Fu, Cheng Hang-Xin, Liu Ying-Han, Xu Xiao-Bai. Levels and distribution of organochlorine pesticides in various media in a mega-city, Chemosphere 2009; 75: 588-594.

Shen Heqing, Katharina M Main, Anna-Maria Andersson, Ida N Damgaard, Helena E Virtanen, Niels E Skakkebaek, Jorma Toppari and Karl-Werner Schramm. Concentrations of persistent organochlorine compounds in human milk and placenta are higher in Denmark than in Finland. Human Reproduction Vol. 23, No. 1 pp. 201-210, 2008. advance Access publication on November 19, 2007.

Shugart GW. Frequency and distribution of polygyny in Great Lakes herring gulls in 1978. Condor 1980; 82: 426-429.

Sierra-Santoyo A, Hernandez M, Albores A, et al. Sex-dependent regulation of hepatic cytochrome P-450 by DDT. Toxicol Sci 2000; 54: 81-87.

Singh BK, Kuhad RC, Singh A, et al. Biochemical and molecular basis of pesticide degradation by microorganisms. Crit Rev Biotechnol 1999; 19(3): 197-225.

Singh Kunwar P, Malik Amrita, Sinha Sarita. Persistent organochlorine pesticide residues in soil and surface water of northen Indo-Gangetic alluvial plains. Environ Monit Assess 2007; 124: 147-155.

Singh RP. Comparison of Organochlorine Pesticide Levels in Soil and Groundwater of Agra, India. Bull Environ Contam Toxicol 2001; 67: 126-132.

Smith AG. Chlorinated hydrocarbon insecticides. In: Handbook of pesticide toxicology. 2001 Krieger, R. (Eds). Academic Press, pp. 731-915.

Smith D. Worldwide trends in DDT levels in human breast milk. Int J Epidemiol 1999; 28: 179-188.

Smith G, Gangolli SD. Organochlorine chemicals in seafood: occurrence and health concerns. MRC Toxicology Unit, Hodgkin Building, University of Leicester, Lancaster Road, Leicester LE1 9HN, UK. Food and Chemical Toxicology, Volume 40, Issue 6, June 2002, pp. 767-779

Smith MI, Stohlman EF. Pub. Hith Rep. (Wash.), 1944; 59, 984.

Smith MI, Stohlman EF. Pub. Hith Rep. (Wash.), 1945; 60, 289.

Snedeker SM. Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin. Environ Health Perspect 2001; 1: 35-47.

Spencer WF, Singh G, Taylor CD, et al. DDT persistence and volatility as affected by management practices after 23 years. J Environ Qual 1996; 25: 815-821.

Srivastava SK. Differential catalytic efficiency of allelic variants of human glutathione S-transferase Pi in catalyzing the glutathione conjugation of thiotepa. Arch Biochem Biophys 1999; 366: 89-94.

Stanley C, Barney J, Helton M, et al. Measurement of atmospheric levels of pesticides. Environ Sci Technol 1971; 5(5): 430-435.

Staples C, Werner A, Hoogheem T. Assessment of priority pollutant concentrations in the United States using STORET database. Environ Toxicol Chem 1985; 4: 131-142.

Staudinger JL. Regulation of drug transporter gene expression by nuclear receptors. Drug Metab Dispos 2003; 31: 523-527.

Stellman SD, Djordjevic MV, Muscat JE, et al. Relative abundance of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose tissue and serum of women in Long Island, New York. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998; 7: 489-4986.

Stewart D, Chisholm D. Long-term persistence of BHC, DDT and chlordane in a sandy loam soil. Can J Soil Sci 1971; 51: 379-383.

Stolina M. Lung cancer cyclooxygenase-2 dependent inhibition of dendritic cell maturation and function. Proc Am Assoc Cancer Res 2000; 41: 619-625.

Storelli M. Polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, hexachlorocyclohexane isomers, and pesticide organochlorine residues in cod-liver oil dietary supplements. J of Food Prot 2004; 67: 1787-1791.

Strange RC. The human glutathione S-transferases: comparison of isoenzyme expression in normal and astrocytoma brain. Biochim Biophys Acta 1992; 1139: 222-228.

Strompl C, Thiele J. Comparative fate of 1,1-diphenylethylene(DPE), 1,1-dichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl)-ethylene(DDE), and pentachlorophenol(PCP) under alternating aerobic and anaerobic conditions. Arch Environ Contam Toxicol 1997; 33: 350-356.

Struger J and Weseloh DV. Great Lakes Caspian terns: Egg contaminants and biological implications. Colon Water Birds 1985a; 8: 142-149.

Struger J, Weseloh DV, Hallett DJ, Mineau P. Organochlorine contaminants in herring gull eggs from the Detroit and Niagara Rivers and Saginaw Bay (1978-1982): Contaminant discriminants. J Great Lakes Res 1985b; 11: 223-230.

Sujatha CH, Nair SM, Kumar NC, Chacko J. Distribution of dichlorodiphenyl-trichloroethane and its metabolites in an Indian waterway. Environ Toxicol Water Qual 1994; 9: 155-60.

Sundstrom G. Structure of phenolic metabolites of p,p'-DDE in rat, wild seal, and guillemot. Nature 1975; 255: 627-628.

Swann RL, McCall PJ, Laskowski DA, et al. Estimation of soil sorption constants of organic chemicals by high-performance liquid chromatography. ASTM Spec Tech Pub 1981; 737: 43-48.

Sweeney C. Association between survival after treatment for breast cancer and glutathione S-transferase P1 Ile105Val polymorphism. Cancer Res 2000; 60: 5621-5624.

Tabb MM. New Modes of Action for Endocrine-Disrupting Chemicals. Mol Endocrinol 2006; 20: 475-482.

Takayama S, Sieber SM, Dalgard DW, et al. Effects of long-term oral administration of DDT on nonhuman primates. Z Krebsforsch Klin Onkol 1999; 125: 219-225.

Takei G, Kauahikaua S, Leong G. Analyses of human milk samples collected in Hawaii for residues of organochlorine pesticides and polychlorobiphenyls. Bull Environ Contam Toxicol 1983; 30: 606-613.

Tiemann U, Pohland R. Inhibitory effects of organochlorine pesticides on intercellular transfer of lucifer yellow in cultured bovine oviductal cells. Reprod Toxicol 1999; 13(2): 123-130.

Tiemann U. Influence of organochlorine pesticides on transmembrane potential, oxidative activity, and ATP-induced calcium release in cultured bovine oviductal cells. Reprod Toxicol 1998; 12: 551-557.

Tomatis L, Huff J. Evidence of carcinogenicity of DDT in nonhuman primates. J Cancer Res Clin Oncol 2000; 126(4): 246.

Torres-Arreola L, Lopez-Carrillo L, Torres-Sanchez L, et al. Levels of dichloro-dyphenyltrichloroethane (DDT) metabolites in maternal milk and their determinant factors. Arch Environ Health 1999; 54(2): 124-129.

Totten LA, Gigliotti CL, Van Ry DA, Offenberg JH, Nelson ED, Dachs J, Reinfelder JR, Einsenreich SJ. Atmospheric concentrations and deposition of polychlorinated biphenyls to the Hudson River Estuary. Environmental Sciance and Technology 2004; 38: 2568-2573.

Turconi G, P. Vercesi, C. Corbellini, C. Roggi. Concentrazioni di riferimento all'assunzione alimentare di xeno biotici. Dipartimento Scienze Sanitarie Applicate e Psicocomportamentali - Sezione Alimentazione Università degli studi di Pavia. G Ital Med Lav Erg 2003; 25:1, 99-106.

Turgut C. The contamination with organochlorine pesticides and heavy metals in surface water in Küçük Menderes River in Turjey, 200 - 2002. Adnan Menderes University, 09100 Aydin, Turkey.

USGS. 1999. U.S. Geological Survey. The quality of our nation's waters: Nutrients and pesticides. Reston, VA: U.S. Department of the Interior, U.S. Geological Survey Circular 1225.

Van Ry DA, Gigliotti CL, Glenn TR, Nelson ED, Totten LA, Einsenreich SJ. Wet deposition of polychlorinated biphenyls in urban and background areas of the Mid-Atlantic states. Environmental Science and Technology 2002; 36, 3201-3209.

Verma A, Pillai MKK. Bioavailability of soil-bound residues of DDT and HCH to certain plants. Soil Biol Biochem 1991a; 23(4): 347-351.

Verma A, Pillai MKK. Bioavailability of soil-bound residues of DDT and HCH to earthworms. Curr Sci 1991b; 61(12): 840-843.

Vilanova RM, Fernandez P, Martynez C, Grymalt JO. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in remote mountain lake waters. Water Res 2001a; 35: 3916-3926.

Vilanova RM, Fernandez P, Martynez C, Grymalt JO. Organochlorine pollutants in remote mountain lake waters. J Environ Qual 2001b; 30: 1286-1295.

Vine MF, Stein L, Weigle K, et al. Plasma 1,1-dichloro-2n2-bis(p-chlorophenyl)ethylene, (DDE) levels and immune response. Am J Epidemiol 2001; 153(1): 53-63.

Vollner L, Klotz D. Behaviour of DDT under laboratory and outdoor conditions in Germany. J Environ Sci Health 1994; B29(1): 161-167.

Vonier PM. Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. Environ Health Perspect 1996; 104: 1318-1322.

Vorojeikina DP. Transcriptional activation of the human estrogen receptor by DDT isomers and metabolites in yeast and MCF-7 cells. Biochem Pharmacol 1997; 53: 1161-1172.

Waliszewski SM, Aguirre AA, Infanzon RM, et al. Partitioning coefficients of organochlorine pesticides between mother blood serum and umbilical blood serum. Bull Environ Contam Toxicol 2000; 65: 293-299.

Waliszewski SM, Aguirre AA, Infanzon RM, et al. Organochlorine pesticide levels in maternal adipose tissue, maternal blood serum, umbilical blood serum, and milk from inhabitants of Veracruz, Mexico. Arch Environ Contam Toxicol 2001; 40: 432-438.

Wania F, MacKay D. Global fractionation and cold condensation of low volatility organochlorine compounds in polar regions. Ambio 1993; 22: 10-18

Ware GW, Crosby DG, Giles JW. Photodecomposition of DDA. Arch Environ Contam Toxicol 1980; 9: 135-146.

Waring RH, Harris RM. Endocrine disrupters: A human risk?, Molecular and Cellular Endocrinology 2005; 244: 2-9.

Warlen SM. Accumulation and retention of dietary 14C-DDT by Atlantic menhaden. Trans Am Fish Soc 1977; 106: 95-104.

Webber EC, Bayne DR, Seesock WC. DDT contamination of benthic macroinvertebrates and sediments from tributaries of Wheeler Reservoir, Alabama. Arch Environ Contam Toxicol 1989; 18: 728-733.

Weistrand C, Norén K. Polychlorinated naphthalenes and other organochlorine contaminants in human adipose and liver tissue. J Toxicol Environ Health Part A 1998; 53: 293-311.

Weistrand Cecilia and Koidu Norén. Methylsulfonyl Metabolites of PCBs and DDE in Human Tissues. Environ Health Perspect 1997; 105: 644-649.

White WC, Sweeney TR. Pub. Hith Rep. (Wash.), 1945; 60, 66.

WHO (World Health Organization), 1998. WHO Consultation on current issues in risk assessment of potentially toxic substances in food of animal origin.http://www.tiho hannover.de/einricht/who/fortbildung/konsultationen/report5.pdf

WHO. 1979. DDT and its derivatives. Environmental Health Criteria 9. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

Wibbels T, Crews D. Steroid-induced sex determination at incubation temperatures producing mixed sex ratios in a turtle with TSD. Gen Comp Endocrinol 1995; 100(1): 53-60.

Willingham E, Baldwin R, Skipper JK, Crews D. Aromatase activity during embryogenesis in the brain and adrenal-kidneygonad of the red-eared slider turtle, a species with temperaturedependent sex determination. Gen Comp Endocrinol 2000; 119(2): 202-207.

Wojtowicz AK. DDT and its metabolite DDE alter steroid hormone secretion in human term placental explants by regulation of aromatase activity. Toxicol Lett 2007; 173: 24-30.

Wolfe MF, Seiber JN. Environmental activation of pesticides. Occup Med 1993; 8: 561-573.

Wolff MS, Toniolo P, Lee EW, et al. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1993; 85(8): 648-652.

Wolff MS. Environmental organochlorine exposure as a potential etiologic factor in breast cancer. Environ Health Perspect 1995; 103: 141-5.

Wong Fiona, Alegria Henry A, Jantunen Liisa M, Bidleman Terry F, Miguel Salvador Figueroa, Gerardo Gold-Bouchot, Victor Ceja-Moreno, Stefan M. Waliszewski, Raul Infanzon, Organochlorine pesticides in soils and air of southern Mexico: Chemical profiles and potential for soil emissions, Atmospheric Environment 2008; 42: 7737-7745.

Wong MH, Leung AOW, Chan JKY, Choi MPK. A review on the usage of POP pesticides in China, with emphasis on DDT loadings in human milk. Chemosphere 2005; 60: 740-752.

Woodwell G, Craig, P, Johnson H. DDT in the biosphere: Where does it go? Science 1971; 174: 1101-1107.

Woolley D, Talens G. Distribution of DDT, DDD, and DDE in tissues of neonatal rats and in milk and other tissues of mother rats chronically exposed to DDT. Toxicol Appl Pharmacol 1971; 18: 907-916.

Wu Y. Rapid effects of pesticides on human granulosa lutein cells. Reproduction 2006; 131: 299-310.

Wyde ME. The environmental pollutant 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene induces rat hepatic cytochrome P450 2B and 3A expression through the constitutive androstane receptor and pregnane X receptor. Mol Pharmacol 2003; 64: 474-481.

Xie W. Control of steroid, heme, and carcinogen metabolism by nuclear pregnane X receptor and constitutive androstane receptor. Proc Natl Acad Sci 2003; 100: 4150-4155.

Yáñez L. DDT induces DNA damage in blood cells. Studies in vitro and in women chronically exposed to this insecticide. Environ Res 2004; 94: 18-24.

Yang Yunyun, Li-Deliang and Mu Dehai. Levels, seasonal variations and sources of organochlorine pesticides in ambient air of Guangzhou, China. Atmospheric Environment 2008; 42: 677-687.

Yess N, Gunderson E, Roy R. U.S. Food and Drug Administration monitoring of pesticide residues in infant foods and adult foods eaten by infants/children. J Assoc Off Anal Chem 1993; 76(3): 492-507.

Younglai EV. Levels of environmental contaminants in human follicular fluid, serum and seminal plasma of couples undergoing in vitro fertilization. Arch Environ Contam Toxicol 2002; 43: 121-6.

Younglai EV. Synergistic effects between FSH and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (p,p-DDE) on human granulosa cell aromatase activity. Hum Reprod 2004; 19: 1089-93.

Zeng E, Yu C, Tran K. In situ measurements of chlorinated hydrocarbons in the water column off the Palos Verdes Peninsula, California. Environ Sci Technol 1999; 33: 392-398.

Zepp RG, Wolfe NL, Azarraga LV, et al. Photochemical transformation of DDT and methoxychlor degradation products, DDE and DMDE, by sunlight. Arch Environ Contam Toxicol 1977; 6: 305-314.

Zhang HB, Luo YM, Zhao QG, Wong MH, Zhang GL. Residues of organochlorine pesticides in Hong Kong soils, Chemosphere 2006; 63: 633-641.

Zheng SL. Joint effect of estrogen receptor beta sequence variants and endogenous estrogen exposure on breast cancer risk in Chinese women. Cancer Res 2003; 63: 7624-7629.

Zheng T, Holford TR, Mayne ST, et al. DDE and DDT in breast adipose tissue and risk of female breast cancer. Am J Epidemiol 1999; 150(5): 453-458.

Zhou-Rongbing, Zhu Lizhong, Yang-Kun, Chen Yuyun. Distribution of organochlorine pesticides in surface water and sediments from Qiantang River, East China. Journal of Hazardous Materials 2006; A137: 68-75.

Zhu Y, Hui Liu, Zhiqun Xi, Hangxing Cheng, Xiaobai Xu. Organochlorine pesticides (DDTs and HCHs) in soils from the outskirts of Beijing, China. Chemosphere 2005; 60: 770-778.

Zook C, Feng J. 1,1,1-trichloro-2,2-bis-(4'-chlorophenyl)ethane (DDT) pathway map. http://www.labmed.umn.edu/umbbd/ddt/ddt_map.html. June 23, 1999.