
El glifosat: del camp al plat. Estimació d'ingesta i possibles riscos per a la salut.

Treball Final de Màster Nutrició i Salut

Autora: Anna Batalla Boncompte; Directora: Roser Martí Cid

Març-Juliol 2016

Índex

1. Introducció	3
2. Metodologia	10
3. Resultats	13
4. Discussió	21
5. Conclusions	24
6. Bibliografia	26

1. Introducció

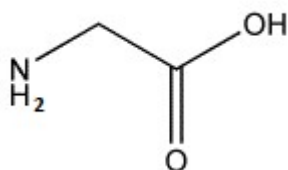
La molècula de glifosat va ser descoberta per primera vegada l'any 1950 per un investigador farmacèutic suís. Com que no li va trobar aplicacions en el món farmacèutic es varen buscar altres propietats o aplicacions a la molècula fins que al cap de 20 anys, al 1970, un treballador de l'empresa Monsanto li va trobar propietats d'herbicida. Al 1974 va ser comercialitzat per primer cop als Estats Units sota el nom comercial de Roundup (1).

Al ser un herbicida, tenia com a finalitat ajudar a combatre l'aparició de les plantes adventícies, conegudes com a "males herbes". Ràpidament el producte va aconseguir una gran popularitat degut a la seva eficàcia. Quan a l'any 2000 va expirar-ne la patent, moltes empreses del món fitosanitari van començar a produir els seus propis pesticides basats en el glifosat (2). Tot i que durant els primers anys l'ús del glifosat era limitat, avui en dia és el pesticida més utilitzat a nivell mundial (3).

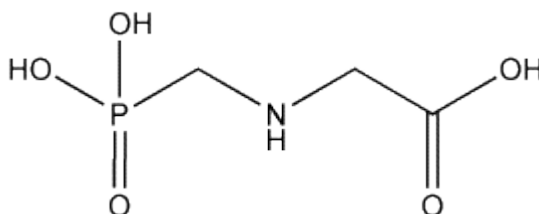
El glifosat forma part de la família dels herbicides, que tenen com a funció evitar el desenvolupament de plantes adventícies. Les plantes adventícies són un problema en els conreus ja que juntament amb el producte conreat competeixen pels nutrients, ocupen una part del terreny que no es destina a producció i algunes poden ser verinoses o interactuar amb el producte conreat modificant-li propietats. L'ús d'herbicides evita la presència de d'aquest tipus de plantes i per tant beneficia a l'agricultor amb més producció i, en conseqüència, més guanys econòmics (4,5).

Gràcies a aquestes propietats bioquímiques el glifosat és considerat un herbicida excel·lent. Es caracteritza per la seva estructura molecular similar a la de l'aminoàcid glicina (Imatge 1), però en el glifosat un àtom d'hidrogen del grup amino és substituït per un grup fosfometil (Imatge 2) (6).

Imatge1: molècula de glicina



Imatge2: molècula de glifosat



El seu mecanisme d'acció consisteix en inhibir l'enzim 5-enolpiruvilshikimic-3-fosfat sintasa (EPSPS). És un enzim únic en les plantes que es troba implicat en el metabolisme d'aminoàcids aromàtics que són indispensables pel correcte creixement. El seu dèficit evita que la planta pugui desenvolupar-se amb normalitat i finalment es produeix la seva mort (7). Com que l'EPSPS és específic per les plantes s'assumeix que el glifosat no interfereix ni en la bioquímica humana ni animal (8).

El producte comercial, el Roundup, consta d'una dissolució aquosa de glifosat i tensioactius que s'aplica polvoritzant-lo sobre les plantes. Els tensioactius, al disminuir la tensió superficial de l'aigua, faciliten la penetració del glifosat a la planta a través de les fulles. El glifosat només és actiu quan la planta es troba en fase de creixement. Hi ha diferents moments durant el conreu en el qual el glifosat pot ser aplicat: després de la collita per evitar que els camps quedin envaïts de plantes adventícies o quan les plantes adventícies ja hi són presents i el producte a conrear encara no ha germinat (9).

El glifosat no és específic per a les plantes adventícies i per aquesta raó Monsanto ha desenvolupat llavors modificades genèticament de 8 productes diferents que són resistents al glifosat. Es tracta de: alfals, canola, panís, cotó, sorgo, soja, blat i remolatxa sucrera. Aquests productes procedents de llavors modificades genèticament tenen la capacitat d'impedir l'entrada de glifosat en el metabolisme de la planta mitjançant la bioacumulació (10).

El glifosat és utilitzat principalment en cultius de tot tipus de cereals però també en vinyes, oliveres, fruites cítriques, fruits secs i no se'n descarta el seu ús en altres tipus de conreus. Per altra banda, també se li han trobat usos en finalitats no agrícoles on la presència de plantes adventícies no és desitjada, com per exemple en el manteniment i neteja de boscos, parcs i jardins, vies del tren i zones d'aparcament (1).

L'ús de pesticides per part dels humans comporta que en algun moment hi hagi exposició, i es pot donar en diferents maneres depenent de l'abast que se'n tingui. Professions com agricultor o jardiner comporten una exposició més elevada ja que durant el treball s'utilitzen els pesticides en forma de dissolució o d'esprai. En aquests casos l'exposició es dona per inhalació i per contacte o absorció cutània. En canvi, la població general es troba menys exposada al no estar en contacte directe amb els productes fitosanitaris, tot i així la ingesta d'aliments o aigua amb presència de pesticides és una altra via d'exposició que no cal menystenir (11).

L'ús de pesticides en l'agricultura no pot ser indiscriminat, sinó que els agricultors han de complir amb les bones pràctiques agràries (GAP, de l'anglès Good Agricultural Practice) i els productes han de complir amb els límits màxims de residus establerts (MRL, de l'anglès Maximum Residue Limit).

Les GAP són una sèrie de pautes establertes per organitzacions de la indústria alimentària, productors i ONGs per aconseguir diversos objectius (12): garantir la seguretat i qualitat en tota la cadena alimentària, aconseguir una producció agrícola sostenible, millorar les condicions i la salut dels treballadors, obrir noves vies de mercat. També dóna indicacions sobre de quina manera s'han d'aplicar els pesticides en els conreus.

Els MRL es defineixen com aquelles concentracions màximes legals de residu que hi pot haver en un aliment quan els pesticides s'han aplicat correctament. A més, perquè un producte pugui ser comercialitzat a Europa, els residus de pesticides presents en el producte en qüestió no poden superar els MRL (13).

Per establir els MRL, els pesticides són avaluats per l'Autoritat Europea en Seguretat Alimentària (EFSA, de l'anglès European Food Safety Authority) després d'haver-ne considerat la freqüència i la quantitat d'ús d'acord amb les GAP, la toxicitat, l'estimació d'ingesta diària i les dosis màximes diàries sense que hi hagi cap efecte en la salut. En funció dels resultats dels estudis de l'EFSA, la Comissió Europea acaba fixant els MRL que seran per pesticida i per aliment. No tots els pesticides són utilitzats en tots els aliments i en aquests casos s'estableix com a MRL el límit de quantificació (LOQ, de l'anglès Limit of Quantification). La Unió Europea (UE) disposa d'una base de dades online on es poden consultar tots els MRL (14). A finals del 2015 l'EFSA va fer una revisió dels MRL del glifosat fent propostes més o menys restrictives depenent de l'aliment en qüestió. Aquests MRL encara no s'han aprovat per la Comissió Europea (15).

Perquè un pesticida es pugui considerar segur ha d'avaluar-se la seva toxicitat. Per això, es duen a terme estudis sobre un organisme, ja sigui una cèl·lula, un teixit o un animal, que és exposat durant un cert temps a diferents concentracions del pesticida d'estudi. Les concentracions es van incrementant fins que apareixen els primers efectes adversos. La concentració més alta en la qual no es manifesta cap efecte és el NOAEL (de l'anglès, No Observed Adverse Effect Level).

A partir del NOAEL es calcula l'ADI (de l'anglès, Acceptable Dietary Intake) i l'ARfD (de l'anglès, Acute Reference Dose). L'ADI és la quantitat diària del pesticida que pot ser consumida de per vida sabent, amb la informació del moment, que no hi haurà cap risc per la salut. És un paràmetre que fa referència als efectes a llarg termini. Per altra banda, l'ARfD és la quantitat màxima de pesticida que hauria de ser consumida en un sol àpat o en un sol dia sabent, amb la informació del moment, que no hi haurà cap risc per la salut. Fa referència als efectes a curt termini (16).

En el cas del glifosat, el NOAEL es va determinar en diferents espècies (15): ratolins (100 mg/kg body weight/dia), gossos (1000 mg/kg bw/dia) i conills (50 mg/kg bw/dia). Es va prendre el valor més baix per extrapolar els efectes en humans, així doncs el NOAEL en humans és el mateix que en conills, 50 mg/kg bw/dia. A partir del NOAEL es calcula l'ADI dividint per un factor d'incertesa de 100 (17) donant un ADI de 0.5 mg/kg bw/dia. L'ARfD es calcula, en aquest cas, aplicant el mateix factor d'incertesa (18), així doncs l'ADI i l'ARfD pel glifosat tenen el mateix valor de 0.5 mg/kg bw/dia. Aquests valors de NOAEL, ADI i ARfD són vigents des del novembre del 2015 quan l'EFSA va publicar les conclusions de la revisió dels riscos associats al glifosat (15). Prèviament els valors del NOAEL i ADI eren de 30 mg/kg bw/dia i 0.3 mg/kg bw/dia respectivament.

Vist que una ingesta de pesticides per sobre de l'ADI i/o l'ARfD podria tenir efectes adversos per a la salut, s'han establert fórmules matemàtiques per calcular l'estimació d'ingesta de pesticides (16): la ingesta diària màxima teòrica, TMDI (de l'anglès, Theoretical Maximum Daily Intake); l'estimació diària d'ingesta nacional o internacional, el NEDI o IEDI (de l'anglès, National or International Estimated Daily Intake) i l'estimació d'ingesta a curt termini, NESTI o IESTI (de l'anglès, National or International Estimated Short Term Intake). L'estimació d'ingesta de pesticides, i en general de contaminants químics en aliments, és necessària per poder avaluar els riscos en els quals es troba la població. Amb aquestes estimacions es pretén donar informació, el més acurada possible, sobre la quantitat ingerida de pesticides a través de la dieta.

El TMDI considera el pitjor dels casos possibles, que tots els aliments ingerits contenen pesticides en el nivell del seu MRL. El seu càlcul consisteix en la suma de les quantitats d'aliment ingerides multiplicades pel MRL corresponent. És una estimació poc realista ja que és molt improbable que tots els aliments ingerits a la dieta continguin pesticides a tan alta concentració. A més, tampoc es consideren els canvis en la concentració de pesticida en l'aliment que hi puguin haver degut a diferents processaments de l'aliment (refinament, cocció, etc.).

La situació ideal és aquella en la que el TMDI és inferior a l'ADI ja que significa que en casos reals (on no tots els aliments contenen pesticides al nivell dels MRL) no hi ha la possibilitat de que l'ADI pugui ser excedit (16).

Un càlcul més realista és el NEDI o el IEDI. El NEDI fa referència a països o regions mentre que l'IEDI a grans comunitats, per exemple la UE. Es consideren les dades d'ingesta d'aliments que corresponen a mesos o períodes més llargs i les concentracions de pesticides provenen normalment de mostres compostes. Amb aquestes dades s'estima la quantitat de pesticides ingerida a llarg termini. És un càlcul més acurat i realista perquè té dues consideracions diferents respecte al TDMI: primer, considera la concentració mitjana de pesticida trobada en l'aliment (que sempre es correspon a un valor inferior al MRL), i segon, incorpora un factor de correcció per al processament d'aliments (refinat, coccio, etc.). La seva fórmula matemàtica consisteix en el sumatori de les quantitats d'aliment ingerides multiplicades per la concentració mitjana esperada de pesticides en aquell aliment, STMR, (de l'anglès, Supervised Trial Median Residue), multiplicades per un factor de processament. A partir del NEDI es pot estimar amb més precisió quina és la ingesta de pesticides.

El NESTI o IESTI es calcula amb dades d'ingesta diària d'aliments que són consumits diàriament pel percentil 97,5 de la població i els seus resultats fan referència la ingesta a curt termini. El càlcul és més complex que els dos anteriors ja que contempla la variabilitat de la contaminació entre unitats o porcions. Per exemple, una patata pot contenir més pesticides que una altra. S'han desenvolupat tres fórmules matemàtiques depenent del tipus d'aliment (16): la primera per quan l'aliment és barrejat durant el seu processament o són porcions molt petites, per exemple cereals o cireres, la segona és per aquells aliments que entre unitats hi pot haver diferència en la concentració de pesticida, per exemple pastanagues, pomes, fins i tot una tallada de meló; i tercera és per aquells aliments que han estat processats i hi ha hagut un procés de preconcentració, per exemple en olis de llavors o en suc de fruita concentrats. Les concentracions de pesticides que s'utilitzen pels càlculs són la mitjana de les concentracions més altes trobades en mostres reals. Amb aquestes consideracions s'arriba a fer una aproximació de la ingesta màxima durant un dia.

Tots els paràmetres exposats anteriorment s'han de determinar perquè malauradament en els productes alimentaris hi romanen residus que acabaran sent ingerits. Així ho demostren els informes anuals que publica l'EFSA sobre residus de pesticides en aliments.

En el més recent, el del 2013 (19), es varen analitzar més de 600 pesticides en gairebé 81000 mostres a tot Europa on el 42,4% de les mostres van donar positiu en algun pesticida i el 2,6% restant va donar positiu en algun pesticida per sobre dels MRL. Tot i ser aliments considerats segurs, la presència de pesticides entre ells el glifosat, és motiu de preocupació.

A la literatura s'han descrit diferents efectes adversos pel glifosat entre els quals s'observa que en animals i humans actua com a disruptor endocrí (20). Per exemple, en estudis realitzats en ratolins durant l'embaràs exposats a nivells del NOAEL (50 mg/kg bw/dia) la descendència presenta una hipersecreció d'andrògens i inicia la pubertat abans del previst (21). També provoca que la síntesi de testosterona i estradiol disminueixi en els homes causant així una disminució de la qualitat del semen (22, 23). Els seus efectes com a disruptor endocrí també s'han observat en cèl·lules humanes d'embrions i de la placenta (24).

Per altra banda, també s'ha demostrat que a dosis baixes i en diferents vertebrats el glifosat és una substància teratòxica (25) (la mare ingereix alguna substància que causa malformacions al fetus) i genotòxica (26) (capacitat d'una substància d'interaccionar amb l'ADN i danyar-lo). En un altre estudi s'ha observat apoptosi quan cèl·lules humanes procedents de diferents teixits entraven en contacte amb el glifosat en concentracions properes a les dels MRL (27).

A més, s'ha reproduït en ratolins la situació en la que ens trobem els humans davant d'aliments que contenen glifosat i són ingerits. En aquest estudi (28) els ratolins foren alimentats amb blat de moro modificat genèticament i amb la presència de glifosat. Aquests morien més ràpid que els del grup control, les femelles presentaven càncer de pit i danys a la glàndula pituitària, i els mascles danys al fetge i al ronyó. En aquest altre (29) l'aliment contaminat era l'aigua i l'estudi va durar dos anys per avaluar-ne l'exposició crònica. Els resultats conclouen, també, amb danys al fetge i al ronyó i apunten al glifosat com a potencial agent nociu per a la salut. En tots aquests casos el glifosat és el causant d'alterar l'equilibri homeostàtic i en animals i humans es manifesta en forma de desordres intestinals, obesitat, diabetis, infertilitat, càncer, etc. (30).

Vist que el potencial tòxic del glifosat podia ser major del que s'esperava, a principis del 2015, l'Agència Internacional per a la Recerca del Càncer de l'Organització Mundial de la Salut (IARC-OMS), va classificar el glifosat com a probable carcinogen pels humans (31).

No obstant, mesos després l'EFSA va publicar un informe de revisió sobre el glifosat (15) on es posicionava en contra a les conclusions de l'IARC-OMS. Segons l'EFSA no hi ha suficient evidència que el glifosat sigui carcinogen ni un disruptor endocrí si és utilitzat correctament.

Hi ha diferents raons que expliquen la diferència de resultats entre la IARC i la UE. Una d'elles és que ambdues organitzacions s'han basat en estudis diferents sobre la genotoxicitat, per això també s'arriba a diferents conclusions.

Tot i així, la divergència prové principalment en la substància considerada, l'IARC va avaluar el glifosat però també les seves sals derivades mentre que l'EFSA només ha tingut en compte el glifosat. Aquesta divergència d'opinions es troba contrastada per molts grups de recerca que també arriben a la conclusió que el glifosat per si sol no és tan nociu com el producte comercial (24, 32). La presència de tensioactius i altres substàncies en la dissolució comercial n'augmenta la genotoxicitat (23) i la capacitat d'actuar com a disruptor endocrí (33).

La diferència d'opinió entre l'EFSA i l'IARC-OMS també ha sigut motiu d'estudi per part de la comunitat científica que es qüestiona la seguretat alimentària davant dels nivells d'exposició actuals (34, 35).

L'eficàcia del glifosat en l'agricultura no comportarà que els agricultors renunciïn al seu ús, però la preocupació dels consumidors i principalment de la comunitat científica fan que el glifosat i els seus usos no estiguin lliures de controvèrsia.

Aquest treball de final de màster (TFM) pretén recollir informació sobre què és i quins són els usos del glifosat com també la seva presència en els aliments del dia a dia. Mitjançant dades de consum a les llars es calcularà l'estimació d'ingesta diària de glifosat a Catalunya per a tota la població. A partir d'aquests resultats s'avaluarà a la literatura si la ingesta estimada pot estar relacionada amb l'aparició de malalties. Finalment, aquest treball també investigarà si les regulacions pel glifosat establertes avui en dia són segures per a la salut dels consumidors.

2. Metodologia

Càlcul de l'estimació d'ingesta de glifosat

Per l'estimació de la ingesta diària s'han utilitzat les dades de consum a les llars més recents disponibles per un any natural, així doncs s'han pres les de l'any 2014 publicades a la pàgina web del Ministeri d'agricultura, alimentació i medi ambient del govern d'Espanya (36). Tots els aliments consultats pertanyen a la comunitat autònoma de Catalunya durant el període Gener-Desembre 2014.

La fórmula utilitzada pel càlcul del TDMI ha sigut la següent:

$$\text{TMDI} = \sum A \times \text{MRL}$$

On:

A és la quantitat en kg d'aliment consumit per dia

MRL és el límit de residu màxim en mg/kg.

Per aquest càlcul s'han utilitzat els MRL publicats a la base de dades de pesticides de la UE (14). El TDMI amb els MRL proposats (expressat en aquest treball com a TMDI_{pr}) s'ha calculat utilitzant la mateixa fórmula però amb els MRL proposats a l'informe de revisió del glifosat de l'EFSA (15). En ambdós casos s'ha fet una sèrie de consideracions ja que els noms dels conceptes obtinguts de la base de dades de consum en alguns casos no coincidien amb els noms dels conceptes de la base de dades de pesticides de la UE (veure taula 1).

Taula 1: Equivalències de conceptes entre bases de dades.

Concepte base de dades de consum a les llars (36)	Concepte base de dades MRL de la UE (14)
Total carn	Farmed terrestrial
Derivats lactis	Milk
Pa, brioixeria i pasta	Wheat
Xocolata	Cocoabeans
Mel	Apiculture products
Total oli	Olives for oil production
Enciam/ escarola/ endívia	lettuces and salad plants
Verdures de fulla	spinaches and similar leaves
Olives	Table olives
Total vins	Wine grapes

El NEDI s'ha calculat amb la següent fórmula:

$$\text{NEDI} = \Sigma A \times \text{STMR} \times K$$

On:

A és la quantitat en kg d'aliment consumit

STMR és la concentració mitjana esperada de pesticida en aquell aliment en mg/kg

K és el factor de processament per aquell aliment.

S'han utilitzat els STMR i els factors de processament extrets de l'informe de revisió del glifosat de l'EFSA (15). En alguns casos es van fer les mateixes consideracions que les de la taula 1 i també s'ha considerat el pa, brioixeria i pasta com a blat refinat. Per aquells aliments que no hi havia STMR disponible s'ha utilitzat el LOQ del glifosat, 0,05 mg/kg. En els casos de factors de processament no disponibles s'ha considerat 1.

El NEDI expressat en mg/kg bw/dia s'ha calculat utilitzant el pes corporal de cinc grups de població diferents: homes adults entre 20 i 65 anys (pes corporal 81,1 kg), dones adultes entre 20 i 65 anys (pes corporal 66,6 kg), gent gran per sobre de 65 anys (pes corporal 73,7 kg), nens entre 4 i 9 anys (pes corporal 25,7 kg) i adolescents entre 10 i 19 anys (pes corporal 54,4 kg). Les dades s'han extret d'un estudi del 2009 de la Generalitat de Catalunya sobre la ingesta de micotoxines a la dieta (37). S'ha calculat que les necessitats calòriques dels nens són aproximadament un 75% que les dels adults, per això, pel grup dels nens s'ha considerat un factor de correcció en la dieta de 0,75 respecte a la dels adults (38).

Finalment, el NESTI no s'ha pogut calcular ja que les dades de consum diàries a Catalunya no estan disponibles de forma prou detallada ni estan prou actualitzades. L'única font que s'ha trobat és l'estudi ENCAT on els aliments es presenten agrupats i l'estudi data de l'any 2000 (39). A data de 8 de juny s'ha contactat amb el departament de Salut de la Generalitat de Catalunya demanant dades més actualitzades i detallades però a dia 29 de juny no hi ha hagut resposta.

Revisió de publicacions científiques que relacionen ingesta de glifosat, malalties i seguretat alimentària

La recerca de publicacions científiques s'ha dut a terme consultant a les bases de dades de Science Direct i ISI Web of Knowledge utilitzant les paraules clau *glyphosate*, *risk*, *intake*. S'ha procedit amb les publicacions les quals els nivells d'exposició són similars als trobats en aquest treball.

S'han avaluat una cinquantena d'articles amb resultats sobre l'exposició de glifosat en diferents espècies però molts d'ells han sigut descartats per aquest TFM ja que els nivells d'exposició estudiats eren majoritàriament en concentracions superiors.

3. Resultats

Càlcul de l'estimació d'ingesta de glifosat

Els resultats de la cerca d'informació necessària pels càlculs d'estimació es troben a la Taula 2. S'hi pot llegir el consum d'aliments per càpita, el grup d'aliments al qual pertanyen, els MRL corresponents a cada aliment, els MRL proposat (expressat com a MLR_{Pr}), els STMR (en la seva absència els LOQ) i els factors de processament (PF).

La mateixa taula mostra que els aliments més consumits per persona en quantitat són la llet (0,181 kg/dia), la carn (0,153 kg/dia, en aquest grup s'inclouen tots els tipus de carns i embotits), els derivats lactis (0,104 kg/dia) i el pa (0,094 kg/dia). Per altra banda, els aliments menys consumits, tots ells amb 0,001 kg/dia són les avellanes, ametlles, fruits secs i mel. Comparant els MRL actuals i els MRL proposats s'observa que en les fruites i les verdures els MRL proposat són la meitat dels actuals, mentre que pels cereals, els MRL proposats són el doble.

Taula 2: Aliments i el seu consum en un any amb els respectius paràmetres per calcular l'estimació.

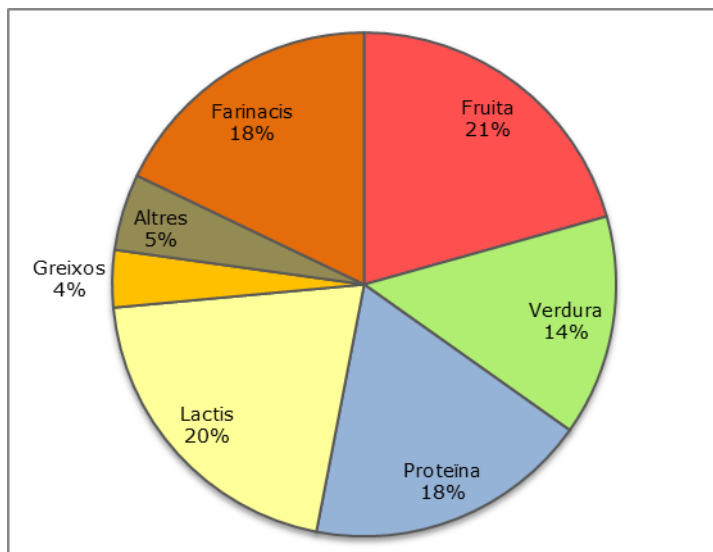
Pels productes els quals el STMR no està disponible s'ha pres el LOQ marcant el valor amb un asterisc.

Producte	Grup	Consum (kg/dia)	MRL (mg/kg)	MLR_{Pr} (mg/kg)	STMR (mg/kg)	PF
Ous kg	Proteïna	0,024	0,05	0,025	0,050*	1
Total carn	Proteïna	0,153	0,05	0,050	0,050*	1
Total llet líquida	Lactis	0,181	0,05	0,050	0,050*	1
Derivats lactis	Lactis	0,104	0,05	0,050	0,050*	1
Pa	Blat	0,094	10	20	0,885	0,57
Brioixeria/ pastisseria/ galetes/ cereals	Blat	0,039	10	20	0,885	0,57
Xocolates/ cacaus/ succedanis	Altres	0,010	0,10	0,100	0,050*	1
Cafès i infusions	Altres	0,005	2	0,050	0,050*	1
Arròs	Farinaci	0,012	0,10	0,050	0,050*	1
Total pastes	Blat	0,016	10	20	0,885	0,57
Sucre	Altres	0,011	0,10	0,050	0,050*	1
Mel	Altres	0,001	0,05	0,050	0,050*	1
Cigrons	Farinaci	0,004	10	0,050	0,050*	1
Mongetes	Farinaci	0,004	2	0,050	0,050*	1
Llenties	Farinaci	0,003	10	0,100	0,050*	1
Total Oli	Greixos	0,037	1	1	0,050*	0,22
Oli de gira-sol	Greixos	0,008	20	0,050	0,050*	1
Patates fresques	Farinaci	0,073	0,50	0,050	0,050	1,5
Tomàquets	Verdura	0,048	0,10	0,050	0,050	1
Cebes	Verdura	0,024	0,10	0,050	0,050	1
Alls	Verdura	0,002	0,10	0,050	0,050	1

Cols	Verdura	0,006	0,10	0,050	0,050	1
Cogombres	Verdura	0,007	0,10	0,050	0,050	1
Mongetes verdes	Verdura	0,039	0,10	0,050	0,050	1
Pebrots	Verdura	0,015	0,10	0,050	0,050	1
Xampinyons + altres bolets	Verdura	0,004	50	50	0,050*	1
Enciam/ escarola/ endívia	Verdura	0,015	0,10	0,050	0,050	1
Espàrrecs	Verdura	0,003	0,10	0,050	0,050	1
Verdures de fulla	Verdura	0,005	0,10	0,050	0,050	1
Albergínies	Verdura	0,007	0,10	0,050	0,050	1
Pastanagues	Verdura	0,010	0,10	0,050	0,050	1
Carabassons	Verdura	0,013	0,10	0,050	0,050	1
Taronges	Fruita	0,060	0,50	0,050	0,050*	0,83
Mandarines	Fruita	0,022	0,50	0,050	0,050*	0,83
Llimones	Fruita	0,006	0,10	0,050	0,050*	0,83
Plàtans	Fruita	0,034	0,10	0,050	0,050*	1
Pomes	Fruita	0,033	0,10	0,050	0,050	1
Peres	Fruita	0,018	0,10	0,050	0,050	1
Préssecs	Fruita	0,017	0,10	0,050	0,050	1
Albercocs	Fruita	0,003	0,10	0,050	0,050	1
Maduixes/ maduixots	Fruita	0,009	2	0,050	0,050*	1
Meló	Fruita	0,028	0,10	0,050	0,050*	1
Síndria	Fruita	0,023	0,10	0,050	0,050*	1
Prunes	Fruita	0,005	0,10	0,050	0,050	1
Cireres	Fruita	0,005	0,10	0,050	0,050	1
Raïms	Fruita	0,006	0,10	0,500	0,050	1
Kiwi	Fruita	0,008	0,10	0,050	0,050*	1
Alvocat	Fruita	0,003	0,10	0,050	0,050*	1
Pinya	Fruita	0,007	0,10	0,050	0,050*	1
Olives	Greixos	0,010	1	2	0,335	1
Fruits secs, ametlla	Greixos	0,001	0,1	0,050	0,050*	1
Fruits secs, cacauets	Greixos	0,001	0,10	0,050	0,050*	1
Fruits secs, nous	Greixos	0,002	0,10	0,050	0,050	1
Avellana	Greixos	0,001	0,10	0,050	0,050*	1
Blat de moro dolç	Farinaci	0,001	3	0,100	0,050*	0,9
Pèsols	Farinaci	0,003	10	0,050	0,050*	1
Total vins	Altres	0,038	0,50	0,500	0,050*	1
Espècies i condiments	Altres	0,003	0,10	0,050	0,050*	1

A continuació, a partir de les dades de la Taula 2, s'ha analitzat la composició de la dieta a Catalunya on els resultats es poden veure a la Figura 1. Els farinacis, la fruita, la proteïna i els lactis tenen aproximadament la mateixa presència en la dieta (entre el 18 i el 21%) mentre que la verdura es troba una mica més per sota (14%). Els greixos, representats per olis, fruits secs i olives representen un 4%. El 5% restant representat pel grup "altres" fa referència a productes com ara el sucre, la mel, espècies, xocolata, cafè i infusions.

Figura 1: Composició de la dieta a Catalunya l'any 2014



A les Figures 2, 3 i 4 es troba representada la contribució de cada grup d'aliments a la ingesta de glifosat pel TDMI, TDMI_{pr} i NEDI respectivament. S'ha separat el "Blat" del grup de "Farinaci" per poder veure clarament la gran influència que té.

El blat és un dels productes que té el MRL més alt (10 mg/kg) i és el producte més consumit amb aquest MRL. En els TDMI i TDMI_{pr} és d'esperar que el blat tingui la màxima contribució en l'estimació d'ingesta, un 67,5 i un 89,8% respectivament, ja que són càlculs basats en els MRL. Com que la contribució del blat en el TDMI_{pr} és tan alta, la resta de grups d'aliments tenen una baixa representació, com es pot veure a la Figura 3. En canvi, la contribució en la ingesta de cada grup d'aliments pel TDMI amb els MRL actuals, Figura 2, queda més repartida entre tots els grups tot i ser el blat el producte amb la contribució més alta. Aquest fet es deu a que els MRL proposats són aproximadament el doble pels cereals però la meitat per la resta de grups d'aliments comparant amb els MRL actuals.

La Figura 4 és una representació més realista de la contribució de cada grup d'aliments a la ingesta de glifosat ja que parteix dels valors del NEDI. S'hi observa que el blat té una contribució d'un 55%, dada inferior respecte a ambdós TDMI, i que la resta de grups presenten una contribució major. Aquest fet s'explica perquè pel NEDI s'utilitzen concentracions reals enlloc dels MRL.

Figura 2: Contribució dels grups d'aliments en el TDMI

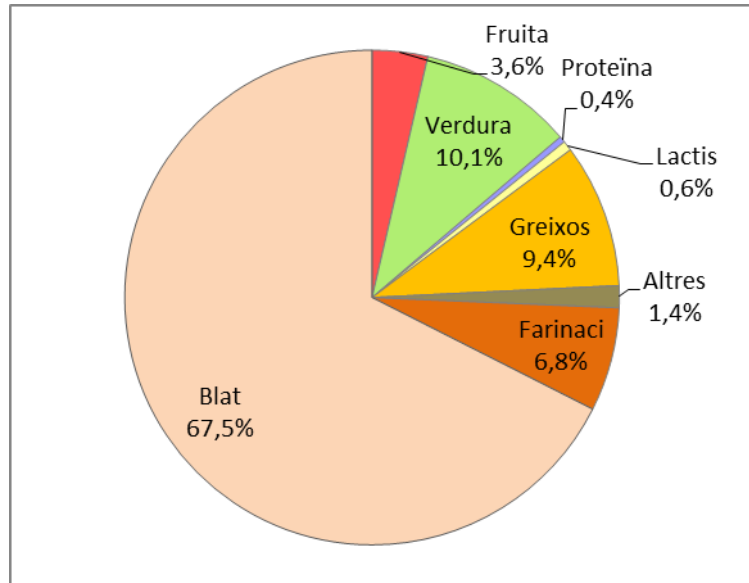


Figura 3: Contribució dels grups d'aliments en el TDMI_{pr}

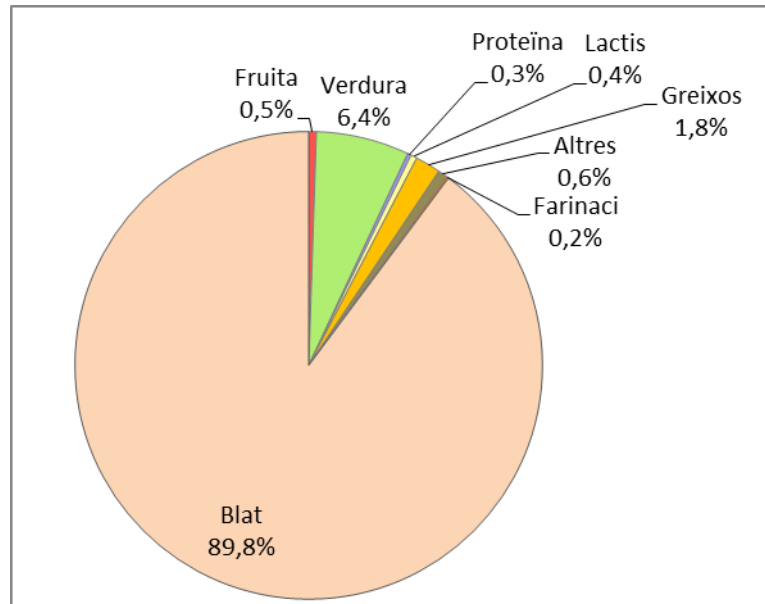
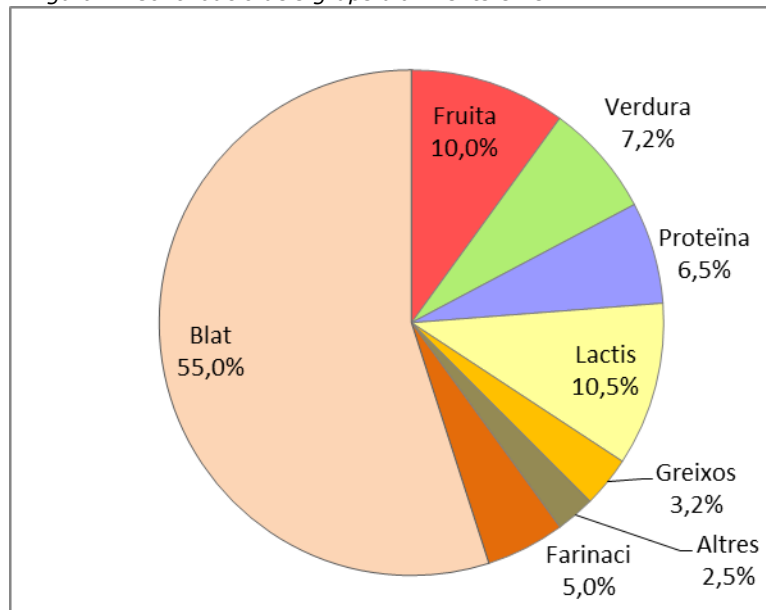
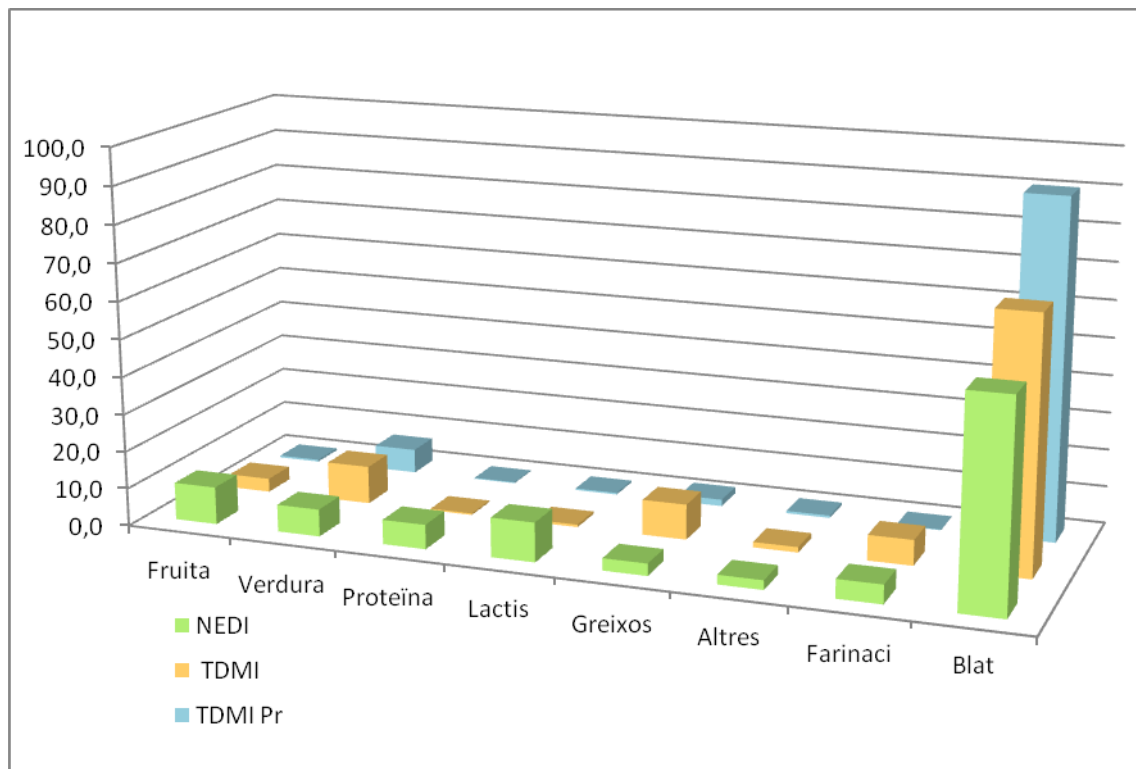


Figura 4: Contribució dels grups d'aliments en el NEDI



Finalment, la Figura 5 recull la informació de les tres figures prèvies donant així una visió més clara i unificada sobre la contribució que fa cada grup d'aliments en el NEDI, TDMI i TDMI_{Pr}.

Figura 5: Gràfic total del percentatge contribució de cada grup d'aliment en el NEDI, TDMI i TDMI_{Pr}



A continuació, a la Taula 3 es presenten els resultats obtinguts en aquest treball del càlcul del TDMI, TDMI amb els MRL proposats (TDMI_{pr}) i el NEDI. S'expressen en mg/kg bw/dia i en percentatge de l'ADI. Es pot observar com el TDMI, que contempla el pitjor dels casos, es troba entre el 5,4 i el 6,6% de l'ADI. Dit d'una altra manera, un home adult pot ingerir com a màxim 40,55 mg de glifosat al dia i segons el TDMI n'ingereix 2,2; representant així el 5,4% de l'ADI.

Pel TDMI_{pr} els valors són superiors als del TDMI, entre el 8 i el 10% de l'ADI. Seguint amb el mateix exemple anterior de l'home adult, amb els MRL proposats ingeriria 3,3 mg de glifosat, que representa un 8,1% de l'ADI.

Si s'aproveïssin els MRL proposats podria suposar un increment considerable en el càlcul del TDMI. En la dieta catalana només influiria en els productes elaborats amb blat, però en dietes de països europeus, on altres cereals hi tenen més presència, s'esperaria un % de l'ADI pel TDMI força més elevat.

*Taula 3: Resultats d'aquest treball pel TDMI, TDMI_{pr} i NEDI.
C: Catalunya; E: Europa; GE: Alemanya*

	kg	TDMI	
		mg/kg bw/dia	% ADI
Home adult (C)	81,1	0,027	5,4
Dona adulta (C)	66,6	0,033	6,6
Gent gran (C)	73,7	0,030	6,0
Nens i nenes (C)	25,7	0,064	12,8
Adolescents (C)	54,4	0,040	8,1
		TDMI _{pr}	
Home adult (C)	81,1	0,040	8,1
Dona adulta (C)	66,6	0,049	9,9
Gent gran (C)	73,7	0,045	8,9
Nens i nenes (C)	25,7	0,096	19,2
Adolescents (C)	54,4	0,060	12,1
		NEDI	
Home adult (C)	81,1	0,002	0,3
Dona adulta (C)	66,6	0,002	0,4
Gent gran (C)	73,7	0,002	0,4
Nens i nenes (C)	25,7	0,004	0,8
Adolescents (C)	54,4	0,003	0,5
Població general (GE)			1,5
		IEDI	
Població general (E)			3

Quan l'aproximació de la ingesta és més acurada, com és el cas del NEDI, els valors obtinguts són clarament inferiors. El NEDI a Catalunya representa entre un 0,3 en homes adults i 0,4% de l'ADI en dones i gent gran mentre que el NEDI europeu per la població en general és d'1,5% de l'ADI. Per finalitzar amb l'exemple de l'home adult, dels 40,55 mg màxims de glifosat que pot ingerir al dia, segons el NEDI n'ingereix 0,14.

Que el NEDI europeu sigui més alt es pot explicar per la composició de la dieta, en altres països europeus hi ha més presència d'altres cereals com l'ordi, la civada, el sègol. Aquest cereals tenen un MRL de 20, 20 i 10 respectivament i, en conseqüència, STMR també més alts.

Els STMR s'han obtingut a través de les dades que facilita la UE, on els valors dels STMR corresponen a les concentracions mitjanes trobades en aliment procedents de tot Europa. Així doncs els valors del NEDI obtinguts fan referència a la dieta catalana però amb les concentracions mitges europees.

El NESTI a Catalunya no s'ha pogut calcular degut a la no disponibilitat de dades de consum diari del percentil 97,5 de la població. El NESTI europeu es calcula a partir d'un model de dieta europea del qual disposa la UE, el Pesticide Residue Intake Model "PRIMO". En aquesta gran base de dades del consum alimentari es pot consultar la ingesta diària i a llarg termini de tots els aliments en tots els països europeus. L' IESTI europeu es troba entre el 5 i el 9% de l'ADI (15).

Revisió de publicacions científiques que relacionen ingesta de glifosat, malalties i seguretat alimentària

Estudi	Concentració (mg/kg bw/dia)	Durada	Espècie	Producte	Resultats
Larsen K, et al., 2012 (40)	0,09 – 0,9	30 dies	Ratolins	Glifosat	El fetge, ronyons i intestí prim funcionen amb normalitat al final de l'estudi. S'observa un augment de glutatió i més activitat de la peroxidasa-glutatió com a resposta protectora davant de la presència de glifosat.
Mesnage R, et al., 2015 (29)	0,004	2 anys	Ratolins	Roundup	Hi ha canvis patològics al fetge i al ronyó. Més presència de tumors mamaris en femelles.
Séralini G, et al. 2014 (41)	0,008	2 anys	Ratolins	Roundup	S'observa insuficiència hepatorenal, alteracions hormonals (disruptor endocrí) i més incidència de càncer de mama en femelles.
Larsen K, et al., 2014 (42)	0,09 – 0,9	90 dies	Ratolins	Roundup	Pot causar estrès oxidatiu i alterar la funció dels enzims hepàtics.

4. Discussió

A l'últim informe de L'EFSA sobre la presència de pesticides en aliments (19) del 2013, es van detectar positius de glifosat principalment en mostres de cereals. Pel glifosat, les mostres mesurades varen ser 485 de les quals un 85% varen donar negatiu pel glifosat i un 15% van donar positiu sense excedir els MRL; no hi va haver cap mostra que els superés. Els cereals els quals més positius van donar foren: blat, ordi, civada. Com és d'esperar, aquests cereals són els que tenen una contribució més alta en l'estimació d'ingesta, com més cereals i més diversos contingui una dieta més alta serà la seva estimació d'ingesta.

En aquest mateix informe també es calcula el NEDI utilitzant el model de dieta PRIMo, que en aquest cas és del 0,51% de l'ADI. En canvi, a l'informe de l'avaluació de riscos del glifosat del 2014 (15) es troba una estimació d'ingesta de l'1,5% de l'ADI a Alemanya i del 3% pel IEDI europeu. Aquest valor de 3% de l'ADI s'ha de prendre com un valor indicatiu ja que no té en compte les diferents dietes ni l'origen dels aliments en les diferents regions i països europeus sinó que és un model estàndard. Tot i així són resultats que mostren uns valors d'estimació d'ingesta baixa respecte l'ADI.

Més valors de NEDI per a altres pesticides es poden trobar també en aquest mateix informe de l'EFSA (19). La gran majoria de pesticides presenten un NEDI entre el 0 i 5% respecte el seu respectiu ADI. Alguns pocs es troben entre el 5 i el 100% i només dos pesticides superen el 100%. Aquests són el dimetoat amb un 104,7% i el diclorvos amb un 108,6%. Tot i que idealment no hauria d'haver pesticides en els aliments, la ingesta de glifosat a través de la dieta es troba en valors baixos si es compara amb la resta de pesticides analitzats per l'EFSA.

En aquest TFM s'ha estimat una ingesta diària a llarg termini de glifosat (NEDI) a Catalunya de 0,002 mg/kg bw/dia en la població adulta, representant així un 0,3 % de l'ADI en homes adults i 0,4% de l'ADI en dones i gent gran. En el cas dels nens s'han obtingut valors de 0,004 mg/kg bw/dia representant un 0,8% de l'ADI. Els nens són sempre el col·lectiu més vulnerable ja que el seu pes és aproximadament un terç del d'un adult per tant les concentracions que poden acumular-se en nens donen valors superiors. Veient els resultats del NEDI calculat en aquest TFM s'observa que el col·lectiu dels nens i adolescents són els més afectats però estan encara molt lluny de superar l'ADI. A més, comparant amb els valors referents a Europa s'observa que a Catalunya la ingesta és entre 5 i 10 vegades inferior.

La ingesta de pesticides a llarg termini, i en concret de glifosat, també ha sigut motiu de preocupació i de recerca per altres grups d'investigació.

L'estudi més recent és un del 2012 on s'avaluava la ingesta de glifosat en dones embarassades (43). Es va trobar una exposició al glifosat a través de la ingesta d'aliments del 0,4% de l'ADI. Altres estudis anteriors també manifesten una exposició baixa al glifosat. L'any 2008 a Yaounde, Camerun, el NEDI es trobava entre el 0,24 i el 3,03% de l'ADI (44) mentre que a la Gran Bretanya, al 2004, es va calcular un TDMI de l'11% de l'ADI i un NEDI del 0,6% de l'ADI (45).

L'estudi d'ingesta de glifosat més antic que s'ha trobat a la literatura data de l'any 2001 a Dinamarca on el NEDI era del 0,4% de l'ADI (46). Tots els valors trobats a la literatura i als informes de l'EFSA estan a la mateixa línia que els resultats d'aquest treball. Cal destacar que a la literatura no hi ha estudis ni d'estimació ni de càlcul d'ingesta en nens. Essent el col·lectiu més vulnerable caldria parar-hi més atenció i incloure'ls en tots els càlculs. Pel cas del glifosat s'observen valors d'estimació d'ingesta baixos però per altres pesticides com el diclorvos o el dimetoat que ja se supera l'ADI en adults donaria resultats més preocupants encara en nens.

Les dades calculades en aquest TFM són estimacions, per tant, s'han d'utilitzar les dades de manera indicativa. Per obtenir la ingesta diària real de glifosat s'hauria d'organitzar un estudi amb la participació de la població i quantificar les concentracions de glifosat a les mostres dels aliments ingerits. Durant els darrers 15 anys, la Generalitat de Catalunya ha dut a terme alguns estudis sobre els contaminants químics a la dieta. En aquests estudis s'avaluen tot tipus de contaminants (37,47): metalls, hidrocarburs aromàtics policíclics, dioxines, micotoxines. En cap cas però, s'ha estudiat la ingesta de glifosat.

Els resultats de l'estimació d'ingesta de glifosat d'aquest TFM, els resultats de la UE i els resultats publicats per investigadors estan aproximadament sempre en el mateix rang, entre un 0,2 i un 3% de l'ADI. Aquests valors són considerats baixos i per tant també es pot considerar una exposició baixa al glifosat a través de la dieta. Si aquesta consideració s'extrapola al camp de la seguretat alimentària es podria dir que aquests aliments són segurs i no tenen cap efecte advers per a la salut humana. Malauradament no és així ja que alguns dubtes sobre si tan baixa exposició és encara segura han estat plantejats entre la comunitat científica (34). Fins i tot s'han proposat canvis en la legislació per així poder garantir la seguretat alimentària (35).

Els valors del NEDI en adults d'aquest TFM indiquen una exposició de glifosat de 0,002 mg/kg bw/dia en adults i de 0,004 mg/kg bw/dia en nens. Avui en dia no és conegut si a aquesta concentració de glifosat es presentarien efectes adversos però sí que s'han observat a concentracions lleugerament superiors. A una exposició de 0,008 mg/kg bw/dia durant 2 anys ja s'observen disfuncions en el fetge i el ronyó, més incidència de càncer de mama en femelles i alteracions hormonals (39). Les mateixes observacions també es posen de manifest quan l'exposició, durant també 2 anys, és de 0,004 mg/kg bw/dia (29). Cal remarcar també que la combinació de tensioactius en la dissolució comercial juntament amb el glifosat són molt més agressius que el glifosat per si sol (48).

Vist que a concentracions tan baixes ja es presenten efectes adversos es poden obrir molts interrogants sobre la seguretat dels aliments amb presència de glifosat (35). Tot i així, falten més estudis, també en humans, per poder confirmar l'afectació i entendre millor el mecanisme d'acció del glifosat en els sistemes hepatico-renal i hormonal, i les seves propietats cancerígenes.

Davant de les evidències científiques dels riscos que pot suposar l'exposició al glifosat o al Roundup, Monsanto defensa el seu producte al·legant que aquesta toxicitat només s'ha observat en estudis *in vitro* i que aquests tipus d'estudis no esta conforme amb les directrius internacionals per avaluar el risc del glifosat (49).

Finalment, a dia d'avui no es pot demostrar que les regulacions establertes per la UE siguin suficientment restrictives per poder garantir la seguretat alimentària. La UE com a vetlladora principal de la seguretat alimentària dels consumidors, i l'EFSA com a centre investigador, haurien de considerar no només els seus propis estudis sinó també els ja existents a la literatura a l'hora d'establir regulacions sobre l'ús de pesticides. Un canvi en la regulació implicaria la mobilització de diferents organitzacions ja que s'haurien de dur a terme més estudis científics sobre l'exposició de glifosat en la ingesta, modificar les GAP, disminuir els MRL i determinar valors d'ADI més restrictius entre altres accions.

5. Conclusions

El glifosat és el component actiu d'un producte comercial anomenat Roundup que s'utilitza com a herbicida en diferents àmbits però principalment en l'agricultura. Té la capacitat d'aturar el creixement de totes les plantes un cop entra en el metabolisme d'aquestes, per aquesta raó és un aliat excel·lent per combatre les herbes adventícies.

Malauradament residus de glifosat romanen en els cereals que posteriorment seran destinats al consum humà. Organitzacions i institucions públiques i privades han establert unes pautes d'ús, les GAP, per a tots els pesticides aplicats en productes d'agricultura. Per altra banda, la UE estableix quines són les concentracions màximes de residu, els MRL, que poden trobar-se presents en un aliment per poder ser comercialitzat i considerar-se segur.

Com que l'ús del Roundup no està prohibit i es permet comercialitzar aliments amb una certa concentració de glifosat, és probable que la població adquireixi productes contaminats amb glifosat i que posteriorment siguin ingerits. Donada aquesta situació és necessari estimar i calcular l'ingesta de glifosat ja sigui mitjançant models predictius o bé models reals.

En aquest TFM s'ha analitzat la composició de la dieta catalana de l'any 2014 on s'ha observat que un dels aliments més consumits és el blat i productes derivats del blat. Mitjançant l'estudi de la contribució de cada grup d'aliments a la ingesta de glifosat s'ha vist que els cereals, i en concret per la dieta catalana el blat, són els aliments a través dels quals més glifosat s'ingereix. Els cereals són el grup d'aliments que tenen el MRL més alt; com més alt sigui el MRL més quantitat de residu de glifosat pot romandre en l'aliment i per tant més quantitat de glifosat que s'ingerirà a través d'aquests aliments en la dieta.

A més, s'ha calculat la ingesta diària màxima teòrica (TDMI) amb els MRL actuals i els MRL proposats a finals del 2015 i l'estimació d'ingesta diària (NEDI) pel glifosat basat en dades de consum i dades de concentracions de glifosat en aliments el més recents disponibles, en aquest cas del 2014. El NESTI, l'estimació d'ingesta que fa referència a curt termini, no s'ha pogut calcular ja que les dades més recents d'ingesta diària a Catalunya daten de l'any 2000. Tot i que a dia d'avui el model de dieta segueix essent el mediterrani, els hàbits alimentaris han canviat respecte fa 16 anys. A més, a les dades de consum de l'any 2000 la informació no està prou detallada com per poder fer el càlcul.

Està establert que la concentració de glifosat màxima que pot ser ingerida durant un dia durant un llarg període sense que hi hagi efectes adversos, l'ADI, és de 0,5 mg/kg bw/dia. Els resultats d'aquest TFM per l'estimació de l'ingesta de glifosat a través de la dieta (NEDI) per una persona adulta a Catalunya són de 0,002 mg/kg bw/dia, que representa un 0,4% de l'ADI. En nens l'estimació d'ingesta és el doble, 0,004 mg/kg bw/dia, que representa un 0,8% de l'ADI. Tan en adults com en nens es considera que la ingesta de glifosat a través de la dieta és baixa perquè en cap cas hi ha risc de que es pugui superar l'ADI. A més hi ha dos altres indicadors que també apunten a una ingesta de glifosat baixa, el primer, el IEDI europeu que és del 3% respecte l'ADI, és a dir, unes 5 vegades inferior. El segon, si es compara el NEDI del glifosat amb el d'altres pesticides també s'observa que la ingesta és baixa.

Aquests resultats també són molt similars als que s'han trobat a la literatura. S'ha observat que la ingesta de glifosat expressada en percentatge de l'ADI s'ha mantingut aproximadament constant en les darreres dues dècades si es compara amb altres països.

Així doncs, els resultats obtinguts en aquest TFM apunten que les quantitats estimades ingerides de glifosat són segures en tots els col·lectius de la població ja que no superen l'ADI en cap moment. No obstant, estudis a la literatura demostren que a concentracions quasi tan baixes com les calculades en aquest treball ja es poden observar efectes adversos com per exemple afectacions en el fetge, ronyó, sistema hormonal i propietats cancerígenes. Molts d'aquests estudis posen de manifest que la seguretat alimentària no està garantida amb els valors de NOAEL actuals.

Per poder comprendre millor els efectes del glifosat serien necessaris més estudis sobre ingesta i efectes a la salut. Si fos possible també en humans i nens ja que aquests últims són el grup de la societat més vulnerable als contaminants químics principalment perquè el seu pes és inferior i perquè es troben en etapes de creixement i desenvolupament. Així doncs, tot i considerar que la ingesta de glifosat a dia d'avui és baixa i en nivells considerats segurs, es qüestiona si els límits establerts per la UE són suficientment restrictius com per garantir la seguretat alimentària dels consumidors.

6. Bibliografia

- (1) Benbrook CM. Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. *Environmental Sciences Europe*. 2016;28(1):1-15.
- (2) Questions and answers about glyphosate [Internet]. 1st ed. Glyphosate.eu; [consultat el 24 d'abril de 2016]. Disponible a:
http://www.glyphosate.eu/system/files/sidebox-files/qas_0.pdf
- (3) Study: Monsanto's glyphosate now most heavily used weed-killer in history. *Journal of Engineering*. 2016:927.
- (4) Glyphosate. A global herbicide with a number of benefits [Internet]. Glyphosate.eu.2016 [accés el 16 Abril 2016]. Disponible a:
<http://www.glyphosate.eu/benefits/global-herbicide-number-benefits>
- (5) Roundup/Glyphosate Background Materials. [Internet]. Monsanto.com. 2016 [accés el 16 Abril 2016]. What is glyphosate? Disponible a:
<http://www.monsanto.com/sitecollectiondocuments/glyphosate-safety-health.pdf>
- (6) Pesticide Action Network. Pesticides Database [base de dades d'internet]. Oakland: Pesticide Action Network; 2000, [actualitzada el juny del 2014, accés el 24 d'abril del 2016]. Disponible a: <http://www.pesticideinfo.org/>
- (7) Boocock MCoggins J. Kinetics of 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase inhibition by glyphosate. *FEBS Letters*. 1983;154(1):127-133.
- (8) Williams GM, Kroes R, Munro IC. Safety Evaluation and Risk Assessment of the Herbicide Roundup and Its Active Ingredient, Glyphosate, for Humans. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2000;31(2):117-65.
- (9) Glyphosate | How is glyphosate used? [Internet]. Glyphosate.eu. 2016 [consultat el 24 d'abril del 2016]. Disponible a:
<http://www.glyphosate.eu/glyphosate-basics/how-glyphosate-used>
- (10) Bøhn T, Cuhra M, Traavik T, Sanden M, Fagan J, Primicerio R. Compositional differences in soybeans on the market: glyphosate accumulates in Roundup Ready GM soybeans. *Food chemistry*. 2014;2013;153:207.
- (11) Damalas CA, Eleftherohorinos IG. Pesticide Exposure, Safety Issues, and Risk Assessment Indicators. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2011;8(12):1402-1419.
- (12) FAO, What are Good Agricultural Practices? [Internet]. Fao.org. 2008 [consultat el 20 d'abril del 2016]. Disponible a: <http://www.fao.org/prods/gap/>

(13) Maximum Residue Levels [Internet]. European Commission. 2016 [consultat el 20 d'abril 2016]. Disponible a:

http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/max_residue_levels/index_en.htm

(14) European Union. EU Pesticide Database [base de dades d'internet]. European Union; 2005, [actualitzada el 7 d'abril del 2016, accés el 25 d'abril del 2016].

Disponible a:

<http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=pesticide.residue.selection&language=EN>

(15) European Food Safety Authority. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. EFSA Journal. 2015;13(11):4302

(16) Renwick A. Pesticide residue analysis and its relationship to hazard characterisation (ADI/ARfD) and intake estimations (NEDI/NESTI). Pest Manag Sci. 2002;58(10):1073-1082.

(17) Walton K, Dorne JL, Renwick AG. Uncertainty factors for chemical risk assessment: interspecies differences in glucuronidation. Food and Chemical Toxicology. 2001;39(12):1175-90.

(18) Renwick AG. The use of safety or uncertainty factors in the setting of acute reference doses. Food additives and contaminants. 2000;17(7):627-35.

(19) European Food Safety Authority. The 2013 European Union report on pesticides in food. EFSA Journal 2015;13(3):4038.

(20) Gasnier C, Dumont C, Benachour N, Clair E, Chagnon M, Séralini G. Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. Toxicology. 2009;262(3):184-91.

(21) Romano MA, Romano RM, Santos LD, Wisniewski P, Campos DA, de Souza PB, et al. Glyphosate impairs male offspring reproductive development by disrupting gonadotropin expression. Archives of Toxicology. 2012;86(4):663-73.

(22) Romano RM, Romano MA, Bernardi MM, Furtado PV, Oliveira CA. Prepubertal exposure to commercial formulation of the herbicide glyphosate alters testosterone levels and testicular morphology. Archives of Toxicology. 2010;84(4):309-17.

(23) Clair É, Mesnage R, Travert C, Séralini G. A glyphosate-based herbicide induces necrosis and apoptosis in mature rat testicular cells in vitro, and testosterone decrease at lower levels. Toxicology in Vitro. 2012;26(2):269-79.

- (24) Benachour N, Sipahutar H, Moslemi S, Gasnier C, Travert C, Séralini GE. Time- and Dose-Dependent Effects of Roundup on Human Embryonic and Placental Cells. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 2007;53(1):126-33.
- (25) Paganelli A, Gnazzo V, Acosta H, López SL, Carrasco AE. Glyphosate-based herbicides produce teratogenic effects on vertebrates by impairing retinoic acid signaling. *Chemical research in toxicology*. 2010;23(10):1586-95.
- (26) Poletta GL, Larriera A, Kleinsorge E, Mudry MD. Genotoxicity of the herbicide formulation Roundup ® (glyphosate) in broad-snouted caiman (*Caiman latirostris*) evidenced by the Comet assay and the Micronucleus test. *Mut.Res.-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2009;672(2):95-102.
- (27) Benachour N, Séralini G. Glyphosate formulations induce apoptosis and necrosis in human umbilical, embryonic, and placental cells. *Chemical research in toxicology*. 2009;22(1):97-105.
- (28) Séralini G, Clair E, Mesnage R, Gress S, Defarge N, Malatesta M, et al. Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2012;50(11):4221-31.
- (29) Mesnage R, Arno M, Costanzo M, Malatesta M, Séralini G, Antoniou MN. Transcriptome profile analysis reflects rat liver and kidney damage following chronic ultra-low dose Roundup exposure. *Environmental health: a global access science source*. 2015;14(70):1-14.
- (30) Campbell AW, M.D. Glyphosate: Its Effects on Humans. *Altern Ther Health Med* 2014 May;20(3):9-11.
- (31) Guyton KZ, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, et al. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *The Lancet. Oncology*. 2015;16(5):490-491.
- (32) Koller VJ, Fürhacker M, Nersesyan A, Mišák M, Eisenbauer M, Knasmueller S. Cytotoxic and DNA-damaging properties of glyphosate and Roundup in human-derived buccal epithelial cells. *Archives of Toxicology*. 2012;86(5):805-813.
- (33) Defarge N, Takács E, Lozano VL, Mesnage R, Spiroux de Vendômois J, Séralini G, et al. Co-Formulants in Glyphosate-Based Herbicides Disrupt Aromatase Activity in Human Cells below Toxic Levels. *International journal of environmental research and public health*. 2016;13(3):1-17.

- (34) Mesnage R, Defarge N, Spiroux de Vendômois J, Séralini G. Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits. *Food and Chemical Toxicology*. 2015;84:133-153.
- (35) Myers J, Antoniou M, Blumberg B, Carroll L, Colborn T, Everett L et al. Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: a consensus statement. *Environmental Health*. 2016;19(15).
- (36) Gobierno de España [base de dades a internet]. Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente, [consultada el 22 d'abril de 2016]. Disponible a: <http://www.magrama.gob.es/es/alimentacion/temas/consumo-y-comercializacion-y-distribucion-alimentaria/panel-de-consumo-alimentario/base-de-datos-de-consumo-en-hogares/consulta11.asp>
- (37) Cano-Sancho G, Marín S, Ramos AJ, Sanchis V. Micotoxines: Estudi de la dieta total a Catalunya 2008-2009 [monografia a internet]. Segona edició. Barcelona: Agència de Salut Pública de Catalunya, 2014 [accés 30 d'abril del 2016]. Disponible a: http://www.gencat.cat/salut/acsa/html/ca/dir1312/estudi_micotoxines_v2_2014_opt.pdf
- (38) Aguilar Martínez A, Serra Alías M. Dieta equilibrada. Barcelona: Material didàctic de la UOC; 2012. PID_00214296.
- (39) Serra Majem L. Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana ENCAT 2002-2003 [monografia a internet]. Segona edició.. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social [accés 10 de juny del 2016]. Disponible a: <http://www.gencat.cat/salut/acsa/html/ca/dir3496/encat2003semi.pdf>
- (40) Larsen K, Najle R, Lifschitz A, Virkel G. Effects of sub-lethal exposure of rats to the herbicide glyphosate in drinking water: glutathione transferase enzyme activities, levels of reduced glutathione and lipid peroxidation in liver, kidneys and small intestine. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2012;34(3):811-818.
- (41) Séralini G, Clair E, Mesnage R, Gress S, Defarge N, Malatesta M, et al. Republished study: long-term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Environmental Sciences Europe*. 2014;26(1):1-17.
- (42) Larsen K, Najle R, Lifschitz A, Mate M, Lanusse C, Virkel G. Effects of Sublethal Exposure to a Glyphosate-Based Herbicide Formulation on Metabolic Activities of

Different Xenobiotic-Metabolizing Enzymes in Rats. *International Journal of Toxicology*. 2014;33(4):307-318.

(43) McQueen H, Callan AC, Hinwood AL. Estimating maternal and prenatal exposure to glyphosate in the community setting. *International journal of hygiene and environmental health*. 2012;215(6):570-6.

(44) Gimou M, Charrondiere U, Leblanc J, Pouillot R. Dietary exposure to pesticide residues in Yaoundé: The Cameroonian total diet study. *Food Additives & Contaminants: Part A*. 2008;25(4):458-471.

(45) Harris CA, Gaston CP. Effects of refining predicted chronic dietary intakes of pesticide residues: a case study using glyphosate. *Food Additives and Contaminants*. 2004;21(9):857-864.

(46) Granby KVahl M. Investigation of the herbicide glyphosate and the plant growth regulators chlormequat and mepiquat in cereals produced in Denmark. *Food Additives and Contaminants*. 2001;18(10):898-905.

(47) Castells V, Vicente E, Gómez Catalán J, Llobet Mallafré JM, Perelló Berenguer G, Domingo Roig JL. Contaminants químics: Estudi de la dieta total a Catalunya 2008 [monografia a internet]. Barcelona, Agència catalana de seguretat alimentària, 2012 [accés 7 de juny del 2016]. Disponible a:
<http://www.gencat.cat/salut/acsa/html/ca/dir1538/edt2008.pdf>

(48) Vincent K, Davidson C. The toxicity of glyphosate alone and glyphosate-surfactant mixtures to western toad (*Anaxyrus boreas*) tadpoles. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2015;34(12):2791-2795.

(49) Questions and Answers about glyphosate. [Internet]. Glyphosate.eu. [consultat el 5 de maig de 2016]. Disponible a:
http://www.glyphosate.eu/system/files/sidebar-files/qas_1.pdf