

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ATS Brescia

STUDIO DI COORTE SU MALATTIE CRONICHE IN RELAZIONE ALL'ESPOSIZIONE A PCB

Gennaio 2018

UO Epidemiologia

Sommario

INTRODUZIONE.....	2
METODI.....	5
DISEGNO DELLO STUDIO	5
ESAMI DI LABORATORIO.....	5
PREVALENZA ED INCIDENZA DI PATOLOGIE CRONICHE RILEVATE TRAMITE BDA	5
PREVALENZA ED INCIDENZA DI DEMENZE	7
PREVALENZA ED INCIDENZA DEL PARKINSON.....	8
ANALISI STATISTICA	8
COMITATO ETICO E CONSENSO INFORMATO	9
RISULTATI.....	10
1. DESCRIZIONE DELLA COORTE	10
2. ASSOCIAZIONE TRA VALORI DI PCB SIERICI E PRESENZA DI PATOLOGIE CRONICHE ALL'ARRUOLAMENTO	13
3. ASSOCIAZIONE TRA VALORI DI PCB SIERICI ED INCIDENZA DI PATOLOGIE CRONICHE	16
3.a Incidenza in relazione a livelli dicotomici dei PCB (mediana).....	16
3.b Incidenza in relazione ai livelli di PCB per terzili.....	20
3.c Incidenza in relazione ai livelli sierici di PCB come variabile continua	21
DISCUSSIONE	24
Il nesso di causalità.....	24
PCB e malattie vascolari: sintesi bibliografica	26
CONCLUSIONI	27
BIBLIOGRAFIA	29

INTRODUZIONE

I PCB

I policlorobifenili (PCB) sono una classe di composti organici che comprende 209 diversi congeneri la cui struttura è assimilabile a quella del bifenile i cui atomi di idrogeno sono sostituiti da uno fino a dieci atomi di cloro [1]. Le miscele di PCB sono state usate a partire dagli anni 30 in un'ampia gamma di applicazioni: fluidi dielettrici per condensatori e trasformatori, fluidi per scambio termico, fluidi per circuiti idraulici, lubrificanti e oli da taglio, nonché come additivi in vernici, pesticidi, carte copiatrici, adesivi, sigillanti, ritardanti di fiamma e fissanti per microscopia. Il loro ampio uso commerciale nasceva principalmente dalla loro elevata stabilità chimica, da cui la sostanziale non infiammabilità, e da utili proprietà fisiche quali l'essere degli isolanti termici ed elettrici. L'uso dei PCB è andato declinando dagli anni settanta, a causa dell'allarme ambientale sorto attorno ad essi che ha portato al bando della loro produzione in numerose nazioni, inclusa l'Italia. Gli effetti acuti più comunemente osservati sull'uomo per esposizione ad alte dosi di PCB diossino-simili sono la cloracne e le eruzioni cutanee. La Convenzione di Stoccolma sugli inquinanti organici persistenti pone dal 2001 tra i suoi obiettivi l'eliminazione o diminuzione d'uso di alcune sostanze nocive per la salute umana e per l'ambiente, gli Inquinanti Organici Persistenti (POP) tra cui i PCB: negli ultimi anni la contaminazione da PCB umana e ambientale è in diminuzione [2-4].

PCB e malattie croniche

Nel 2013 l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), afferente all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha aggiornato la precedente valutazione sulla cancerogenicità dei PCB, definendoli "cancerogeni per l'uomo", per i quali cioè vi è sufficiente evidenza di un'associazione causale nel provocare il cancro nell'uomo [1], in particolare vi è un'evidenza "sufficiente" per l'associazione tra PCB e melanoma cutaneo, ed una evidenza "limitata" per quanto riguarda i linfomi non-Hodgkin e il tumore della mammella.

Evidenze sperimentali sugli animali e su colture di cellule indicano come i PCB possano causare alterazioni a livello endoteliale ed ormonale e possano causare ipertensione arteriosa, dislipidemia, aterosclerosi ed altre [5-7]. In particolare l'esposizione a PCB sembra associata ad una maggior incidenza di malattie cardiovascolari, endocrine, metaboliche e neurologiche [8-11] in virtù di un duplice meccanismo:

- un effetto pro-infiammatorio sulle cellule endoteliali potrebbe far aumentare il rischio di aterosclerosi e quindi di malattie cardio-vascolari [8];
- un effetto di immunomodulazione potrebbe portare ad alterazioni sia metaboliche sia endocrine, anche se i risultati degli studi epidemiologici sono contrastanti [12-14]

Negli USA lo studio nazionale multiscopo sullo stato di salute e la nutrizione della popolazione generale, il National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), mostra un aumento della

prevalenza di ipertensione e insulino-resistenza all'aumentare dei livelli sierici di PCB, attenuato dal consumo di frutta e verdura [15-17]. Nella comunità altamente esposta di Anniston è stata rilevata un'associazione tra PCB e prevalenza di diabete, sindrome metabolica ed ipertensione arteriosa [18-20] mentre nei soggetti intossicati da olio di riso contaminato da PCB e poli-coloro-dibenzofurani (PCDF) nell'episodio di Yusho in Giappone nel 1968 non si era riscontrata un'associazione tra livelli sierici di PCB e pressione arteriosa [21].

Il SIN Brescia – Caffaro

Il Sito di Interesse Nazionale Brescia-Caffaro (Decreto del Ministero dell'Ambiente e della tutela del territorio del 24/02/2003) include 262 ettari con aree del Comune di Brescia che sono state interessate da contaminazione diffusa da PCB, PCDD-PCDF, arsenico e mercurio, derivanti, principalmente, dalle attività pregresse dello stabilimento chimico Caffaro spa, ubicato nel Comune di Brescia, attivo dall'inizio del 1900 nella produzione di vari composti derivati dal cloro, fra cui i PCB dal 1930 al 1984.

Il perimetro del SIN include inoltre tre discariche, due ubicate nel Comune di Castegnato e una nel Comune di Passirano, che sono state utilizzate in passato per lo smaltimento di scarti di produzione da parte della Caffaro spa.

In sintesi le diverse indagini ARPA e ASL/ATS effettuate dal 2001 a oggi hanno indicato come:

- vi sia in alcune aree una contaminazione di PCB, diossine e furani del terreno [22,23]: tale contaminazione non è omogenea ed ha seguito il decorso delle rogge acquatiche in cui si è sversata l'acqua fuoriuscita dalla Caffaro (in alcuni casi i valori riscontrati nei terreni sono migliaia di volte superiori ai limiti di legge);
- la contaminazione sia entrata nelle matrici alimentari prodotte nelle aree contaminate, soprattutto quelle di origine animale [24];
- i soggetti che si sono cibati di tali prodotti hanno livelli di PCB notevolmente più elevati dei valori di riferimento [25-27];
- negli ultimi anni, anche in seguito alle misure di tutela della salute adottate, vi sia stata una netta riduzione del livello di PCB sierici nei residenti del comune di Brescia [28,29];
- anche nei comuni di Capriano del Colle e Castel Mella situati a sud del SIN il consumo di alimenti prodotti in aree contaminate era associato a livelli più elevati di PCB, ma complessivamente si notava un gradiente spaziale di diminuzione dei livelli sierici di PCB man mano che aumentava la distanza tra l'abitazione dei soggetti e la Caffaro [30].

PCB e Malattie Croniche a Brescia: il presente studio

L'associazione tra malattie croniche e PCB nella popolazione bresciana è stata studiata fin dalla prima indagine di popolazione del 2003. valutando sia la prevalenza di patologie riferita dai

partecipanti che le correlazioni tra PCB e parametri ematochimici ed ormonali [31]; approfondimenti erano stati eseguiti in particolare per quanto riguarda le malattie tiroidee [32] ed il diabete [33]. Tali indagini non avevano evidenziato una associazione tra livelli sierici di PCB e presenza di malattie croniche. In parte ciò poteva essere dovuto al limitato numero dei soggetti inclusi, in parte al disegno trasversale che tali studi avevano.

Con il passare del tempo, però:

- 1) è aumentato il numero di soggetti con almeno una rilevazione individuale di PCB sierico, in particolare con le indagini campionarie del 2013 e 2014;
- 2) è aumentato il tempo di osservazione di tali soggetti; per i soggetti inclusi nell'indagine del 2003, ad esempio, si poteva studiare in tale anno solo la prevalenza delle patologie, mentre con il passare del tempo è stato possibile studiarne anche l'incidenza, cioè il numero ed il tasso di nuovi casi, in relazione ai livelli di PCB sierici al primo esame.

Il presente studio è stato effettuato utilizzando la Banca Dati Assistiti (BDA) della ATS di Brescia (prima ASL) che annualmente fotografa la presa in carico per tutti gli assistiti per stimare la prevalenza e l'incidenza di patologie croniche nella coorte di soggetti con almeno una misurazione delle concentrazione ematica dei PCB.

METODI

DISEGNO DELLO STUDIO

Il presente è uno studio di coorte prospettico, che comprende tutti i soggetti che avevano partecipato alle indagini campionarie di monitoraggio biologico avvenute nel 2003, nel 2013 e nel 2014, che prevedevano:

- la misura dei PCB sierici e parametri ematochimici, tra cui colesterolo e trigliceridi;
- un'intervista, mediante questionario strutturato, della durata di circa 30-60 minuti, al momento del prelievo su: storia residenziale e lavorativa, livello di istruzione, abitudini alimentari presenti e passate, peso e altezza, abitudine al fumo e consumo di alcol. Sulla base dei dati di altezza e peso riferiti dai soggetti, è stato calcolato l'indice di massa corporea (IMC) quale rapporto tra peso in kg e il quadrato dell'altezza espressa in metri.

La data del primo esame sierico di PCB è stata considerata quale momento dell'entrata dei soggetti nella coorte. In caso di esami di PCB ripetuti è stato considerato solo il primo esame per determinare il livello di esposizione iniziale.

ESAMI DI LABORATORIO

Per tutti i soggetti partecipanti è stata effettuata, presso la Cattedra d'Igiene Industriale dell'Università degli Studi di Brescia, la ricerca di 24 congeneri di PCB (28, 31, 52, 77, 81, 101, 105, 114, 118, 123, 126, 128, 138, 153, 156, 157, 167, 169, 170, 180, 189, 194, 206 e 209). Per i soggetti inclusi nel monitoraggio del 2013 e 2014 i congeneri esaminati erano 33, ma per la presente analisi sono stati considerati unicamente i 24 congeneri testati nei diversi periodi e i PCB totali sono la somma di questi 24 congeneri.

Per quanto riguarda i dettagli delle procedure analitiche di laboratorio si fa riferimento a quanto già pubblicato in precedenza [26-30]

PREVALENZA ED INCIDENZA DI PATOLOGIE CRONICHE RILEVATE TRAMITE BDA

Gli esiti di salute studiati nella coorte sono: ipertensione arteriosa, cardiopatie, vasculopatie, diabete, malattie endocrine, malattie tiroidee e dislipidemie. È stata misurata la prevalenza e l'incidenza di queste patologie nel periodo 2003-2016.

I dettagli inerenti la metodologia e gli algoritmi con la quale la BDA di ATS Brescia permette di identificare per ogni anno la presa in carico di un individuo per una determinata patologia cronica sono già stati pubblicati [34]; vi è inoltre una specifica pagina web della ATS a ciò dedicata con diverse relazioni [35].

Per una maggiore chiarezza si riporta qui di seguito una sintesi dei criteri della BDA.

La procedura seguita per la costruzione della BDA consiste nell'integrazione delle informazioni contenute nei database a disposizione dell'ATS che permette di considerare "soggetto preso in

carico per patologia cronica” l’assistito che presenta nel corso dell’anno almeno una delle seguenti condizioni:

- esenzione per patologia (desumibile dall’archivio degli assistiti con attestato di esenzione per patologia cronica);
- terapia farmacologica cronica specifica per la patologia (desumibile dall’archivio delle prescrizioni di specialità farmaceutiche dispensate territorialmente a carico del Servizio Sanitario e/o tramite “File F”, flusso informativo relativo alla fornitura di farmaci da parte delle Strutture ospedaliere accreditate a soggetti non ricoverati);
- ricovero con DRG e/o diagnosi correlati alla patologia cronica (desumibile dal database delle Schede di Dimissione Ospedaliera - SDO);
- prestazioni specialistiche correlate a specifica patologia cronica (desumibile dal database della specialistica ambulatoriale, “28SAN”);
- patologia in atto presso le Residenze Sanitario Assistenziali (RSA), desumibile dalla Scheda di Osservazione Intermedia di Assistenza/SOSIA.

Affinché una persona sia considerata portatrice di una certa patologia cronica è sufficiente che soddisfi almeno uno dei criteri specifici individuati.

IPERTENSIONE ARTERIOSA	
esenzione	codice 031* (con danno d’organo) o A31* (senza danno d’organo)
farmaci	codice ATC a 3 cifre pari a C02, C03, C07, C08, C09 (e DDD pari ad almeno il 70%)
ricoveri	DRG 134; diagnosi principale o secondarie ICD9 CM 401*,402*,403*,404*,405*
RSA	Diagnosi in scheda SVM (>2) e/o diagnosi principale o secondarie ICD9 CM 401*,402*,403*,404*,405*

CARDIOPATIE	
esenzione	codici 002.394; 002.395; 002.396; 002.397; 002.414; 002.424; 002.426; 002.427; 002.429.4; 002.745; 002.746; 002.V42.2; 002.V43.3; 002.V45.0; A02 (malattie cardiache); 002.416 (malattia cardiopolmonare cronica); 002.417 (altre malattie del circolo polmonare)
farmaci	codice ATC a 3 cifre pari a C01; B01 (e DDD pari ad almeno il 70%)
ricoveri	tutti i ricoveri in cui la diagnosi principale o secondarie ICD9 CM sono: 394*, 395*, 396*, 397*, 414*, 424*, 426*, 427*, 429.4*, 745*, 746*, V42.2; V43.3; V45.0; 416*; 417*
RSA	diagnosi principale e le secondarie come sopra

VASCULOPATIE	
esenzione	codici 002.433; 002.434; 002.437; 002.440; 002.441.2; 002.441.4; 002.441.7; 002.441.9; 002.442; 002.444; 002.447.0; 002.447.1; 002.447.6; 002.452; 002.453; 002.459.1; 002.557.1; 002.747; 002.V43.4; 036; 036.443.1; B02 (malattie cerebrovascolari); C02 (malattie arterie, vene)
farmaci	//
ricoveri	diagnosi principale o secondarie ICD9 CM sono: 433*, 434*, 440*, 441.2*, 441.4*, 441.7*, 441.9*, 442*, 444*, 447.0, 447.1, 447.6, 452*, 453*, 459.1*, 557.1, 747*, V43.4, 443.1, 445*
RSA	diagnosi principale e secondarie come sopra

DIABETE	
Esenzione	Codice 013* (ed il vecchio 0024)
Farmaci	Codice ATC a 3 cifre pari a A10 (di cui per l’A10A: insulina almeno il 10% delle DDD e per il l’A10B: antidiabetici orali almeno il 30% delle DDD)
Ricoveri	DRG 294 e 295 e/o diagnosi principale o secondaria 250*
RSA	Diagnosi di Diabete 250* e/o Utilizzo di insulina

DISLIPIDEMIE	
Esenzione	codice 025*
Farmaci	codice ATC a 3 cifre pari a C10 (e DDD pari ad almeno il 70%)
Ricoveri	diagnosi principale e le secondarie sono 272.0; 272.2; 272.4; 272.9
RSA	diagnosi principale e secondarie come sopra

MALATTIE ENDOCRINE (Acromegalia e gigantismo, Diabete insipido, Morbo di Addison, Iper ed ipoparatiroidismo, Ipotiroidismo congenito ed acquisito, Sindrome di Cushing, Morbo di Basedow, Nanismo ipofisario)	
Esenzione	codice 001*, 012*, 022*, 026*, 027*, 032*, 035*, 039*
Farmaci	Acromegalia e gigantismo: codice ATC a 5 cifre pari a H01CB Ipotiroidismo congenito ed acquisito: codice ATC a 3 cifre pari a H03 (e DDD pari ad almeno il 30%)
Ricoveri	diagnosi principale e le secondarie sono 253.0, 253.5, 255.4, 252.0, 252.1, 243, 244*, 255.0, 242.0, 242, 253.3
RSA	diagnosi principale e le secondarie come sopra

MALATTIE TIROIDEE (Ipotiroidismo congenito ed acquisito, Morbo di Basedow, Tiroidite di Hashimoto)	
Esenzione	codice 027*, 035*, 056*
Farmaci	Ipotiroidismo congenito ed acquisito: codice ATC a 3 cifre pari a H03 (e DDD pari ad almeno il 30%)
Ricoveri	diagnosi principale e le secondarie sono 243*, 244*, 255.0, 242.0, 242.1, 242.2, 242.3, 245.2
RSA	diagnosi principale e secondarie come sopra

PREVALENZA ED INCIDENZA DI DEMENZE

La BDA non riesce a stimare in modo opportuno la presa in carico per demenze (incluso l'Alzheimer) poiché raramente tale patologia viene riportata come diagnosi nei ricoveri ospedalieri e ancor più raramente vi è un'esenzione specifica.

Da alcuni anni ATS Brescia ha però avviato un sistema di monitoraggio per la demenza che oltre alle fonti utilizzate dalla BDA integra anche altre fonti sanitarie (Pronto Soccorso, Piani terapeutici individuali, uso di farmaci specifici) e socio-sanitarie (accesso ad assistenza domiciliare ed altri servizi). Le diagnosi su cui si basa l'algoritmo utilizzato sono quelle proposte dalle "Linee di indirizzo Nazionali sull'uso dei Sistemi Informativi per caratterizzare il fenomeno delle demenze" del "Piano Nazionale Demenze - Strategie per la promozione ed il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel settore delle demenze" pubblicato in GU nel 2015 (GU Serie generale n.9, del 13 gennaio 2015).

DEMENZE	
Esenzione	codice 011.290.0, 011.290.1, 011.290.2, 011.290.4, 029.331.0
Farmaci	Cdice ATC = N06DA*
Ricoveri	diagnosi principale e le secondarie sono: 290, 290.0, 290.1, 290.10, 290.11, 290.12, 290.13, 290.2,
Pronto Soccorso	290.20, 290.21, 290.3, 290.4, 290.40, 290.41, 290.42, 290.43, 290.8, 290.9, 291.2, 294.0, 294.1,
RSA	294.10, 294.11, 294.2, 294.20, 294.21, 331.0, 331.1, 331.11, 331.19, 331.2, 331.5, 331.7, 331.8,
ADI e altri servizi SS	331.82, 331.83, 292.82, 046.1, 331.89, 331.9
Piani terapeutici	Nota 85 in piani terapeutici specifici

PREVALENZA ED INCIDENZA DEL PARKINSON

Anche per il Parkinson la BDA non riesce a stimare in modo opportuno la presa in carico ma nel 2017 Regione Lombardia ha proposto, nell'ambito del governo della domanda per la presa in carico di pazienti cronici e fragili (DGR 6164/2017 ed allegati) un algoritmo specifico per identificare il Parkinson ed i Parkinsonismi.

Tale algoritmo è stato utilizzato applicandolo ed integrandolo anche a altre fonti sanitarie (Pronto Soccorso) e socio-sanitarie (RSA, accesso ad assistenza domiciliare ed altri servizi) grazie alle quali è possibile arrivare a stime più veritiere della presa in carico per Parkinson e quindi anche alla stima di incidenza e prevalenza.

PARKINSON	
Esenzione	codice 332.0; 332.1
Farmaci	Codice ATC a tre cifre = N04* (con DDD > 30% nel corso dell'anno)
Ricoveri	diagnosi principale e le secondarie sono: 332.0 e/o 332.1
Pronto Soccorso	
RSA	
ADI e altri servizi SS	

ANALISI STATISTICA

I tassi di prevalenza delle varie patologie croniche sono stati calcolati usando il numero dei casi prevalenti al numeratore e la popolazione totale dello studio al denominatore. I tassi di incidenza delle varie patologie croniche sono stati calcolati usando il numero dei casi incidenti al numeratore e gli anni persona dei soggetti a rischio al denominatore.

L'anno (o la data) di prima presa in carico vengono dunque considerati come anno (o data) di prima diagnosi della patologia ed utilizzati per calcolare l'incidenza della patologia stessa; gli anni persona sono stati calcolati come di consueto in epidemiologia.

Per studiare l'associazione tra livelli di PCB e patologie croniche sono stati utilizzati diversi modelli di analisi:

1. Analisi di prevalenza: Il livello dei PCB sierici al arruolamento è stato dicotomizzato sul valore mediano considerando quali esposti i soggetti con valore superiore alla mediana e non esposti quelli con valori inferiori. Tramite modelli di analisi logistica multivariati si è quindi stimata l'associazione tra prevalenza di patologia al baseline aggiustando per età, fumo, BMI, livello di colesterolo, livello di istruzione, consumo di alcool.
2. Analisi di incidenza su livelli di PCB dicotomizzati: è stata studiata l'incidenza delle patologie, escludendo i casi già presenti (prevalenti) al momento dell'entrata nello studio, con modelli di regressione di Poisson aggiustando per età, fumo, BMI, livello di colesterolo, livello di istruzione, consumo di alcol e sesso.
3. Analisi di incidenza su terzili di PCB: per poter apprezzare un effetto dose dipendente il livello di esposizione a PCB è stata diviso in terzili studiando l'incidenza delle patologie nel 2° e 3° terzile rispetto al primo e valutandone il trend.

4. Analisi di incidenza sulla trasformata logaritmica dei PCB: valutazione tramite modelli di Poisson multivariati e modellata anche attraverso una curva spline cubica a 3 nodi per tenere in considerazione una possibile relazione non lineare dell'incidenza; per i grafici così prodotti sono stati troncati i valori estremi (<1° centile e >99°).

Per il Parkinson e la demenze l'analisi è stata effettuata per i soli soggetti con più di 50 anni, poiché prima di tale età tali eventi sono rarissimi.

Alcuni soggetti con livelli di PCB superiori a 15ng/ml erano stati tuttavia inclusi in un follow-up attivo, che poteva portare ad un anticipo diagnostico. Pertanto l'analisi è stata effettuata anche escludendo tali soggetti quale analisi di sensibilità.

I risultati dei modelli di regressione logistica sono riportati come Odds Ratio (OR) mentre i risultati dei modelli di Poisson come Rischi Relativi (RR); in entrambi i casi sono stati calcolati gli intervalli di confidenza al 95% (IC95%). Per l'analisi per terzili è stato inoltre calcolato il *p value* per il trend.

Tutti i test statistici sono stati condotti usando la soglia del 5% ($p=0,05$) per rifiutare l'ipotesi nulla con test a due code. Per l'analisi è stato utilizzato il programma STATA 12.1 (College Station, Texas 77845 USA).

COMITATO ETICO E CONSENSO INFORMATO

Lo studio è un approfondimento delle analisi trasversali già approvate dal Comitato Etico Provinciale di Brescia e per le quali ogni paziente arruolato aveva firmato il consenso informato e scelto volontariamente di partecipare allo studio.

RISULTATI

1. DESCRIZIONE DELLA COORTE

Sono stati inclusi nella coorte 1.331 soggetti, per il 45,7% maschi. Il 40% dei soggetti era stato reclutato nel corso della survey campionaria del 2003 ed il 60% in quella del 2013-14. I dati sintetici che descrivono la coorte sono riportati in tabella 1.

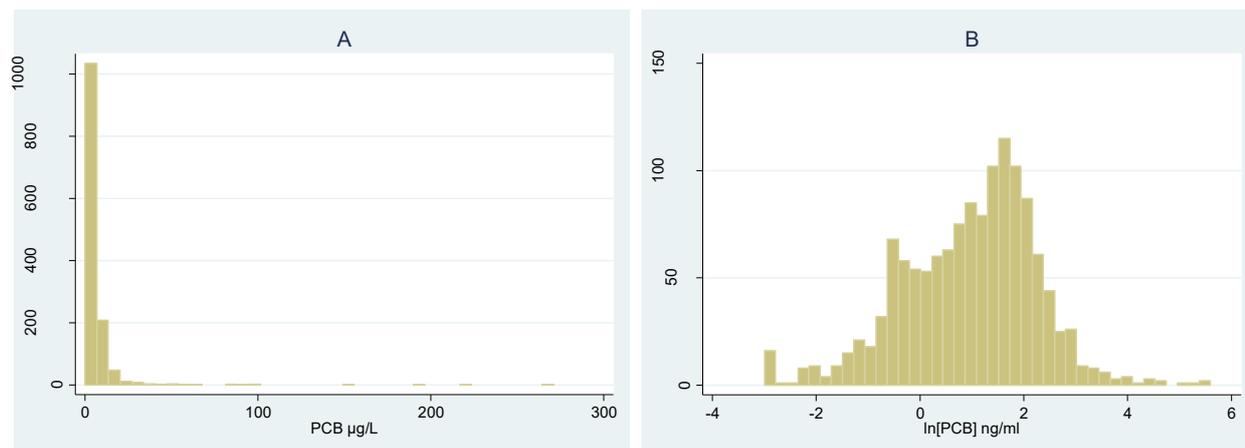
Tabella 1: Descrizione della coorte

Tabella 1	Numero	Percentuale
Totale	1.331	
Tipologia di arruolamento		
indagine popolazione 2003	533	40,0%
indagine popolazione 2013-14	798	60,0%
Maschi	608	45,7%
Età media	49,9 (DS=16,4)	
Indice di massa corporea		
<18.5	67	5,0%
18.5-24.9	712	53,5%
25-29.9	379	28,5%
≥ 30	146	11,0%
non registrato	27	2,0%
Colesterolo	1.314	98,7%
Scolarità		
scuola elementare	255	19,2%
scuola secondaria	380	28,5%
scuola superiore	489	36,7%
università	181	13,6%
non registrato	26	2,0%
Abitudine tabagica		
mai fumatore	670	50,3%
ex fumatori	343	25,8%
fumatori	291	21,9%
non registrato	27	2,0%
Consumo di alcol		
< 10g per donne e <20g/die per maschi	942	70,8%
≥10g per donne e ≥20g/die per maschi	372	27,9%
non registrato	17	1,3%
Stato in vita al termine del follow-up		
vivi	1.233	92,6%
deceduti	86	6,5%
persi follow-up	12	0,9%

DISTRIBUZIONE DEI PCB SIERICI

I livelli dei PCB sierici sono risultati assai disomogenei nella coorte, con una distribuzione non normale sia per i valori originali sia per la trasformata logaritmica (figure 1a e 1b). Va tuttavia fatto rilevare che la trasformata logaritmica approssima meglio la gaussiana rispetto ai dati originali.

Figura 1: Frequenza dei valori di PCB totali (A) e della corrispettiva trasformata logaritmica (B)



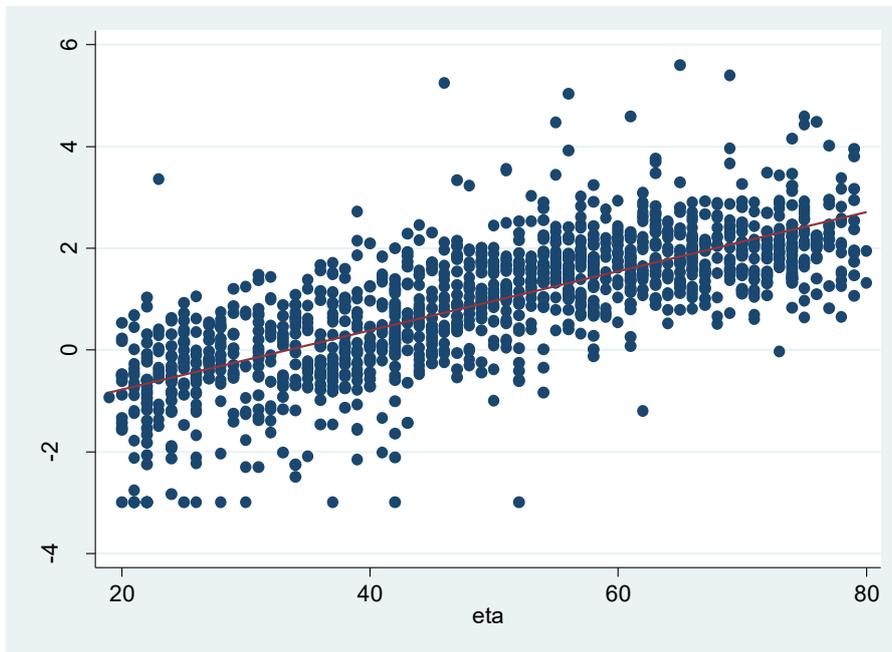
In tabella 2 si riportano i parametri di distribuzione della concentrazione dei PCB totali espressi in ng/ml (equivalente all'espressione in µg/L) per il totale dei 1.331 soggetti della coorte ed anche limitatamente ai soggetti con più di 50 anni.

Tabella 2: Valori dei PCB sierici totali (ng/ml)

	totale coorte (N=1.331)	>50 anni (N=670)
media aritmetica	5,8	9,3
media geometrica	2,6	6,0
deviazione standard	14,0	17,5
5°centile	0,3	1,8
25°centile	1,1	3,8
mediana	3,1	5,8
75°centile	6,3	9,1
95°centile	16,4	22,0
min-max	0,05-271,18	0,05-271,18
1°terzile	0,05 - 1,62	0,05 - 4,48
2°terzile	1,63 - 5,10	4,49 - 7,88
3°terzile	5,11 - 271,18	7,89 - 271,18

Come in tutte le analisi precedenti (figura 2) è stata riscontrata una forte correlazione positiva dei livelli di PCB sierici con l'età (R di Spearman=0,73; $p < 0,0001$).

Figura 2. Distribuzione dei valori di PCB sierici in $\mu\text{g/L}$ (logaritmo) per l'età



2. ASSOCIAZIONE TRA VALORI DI PCB SIERICI E PRESENZA DI PATOLOGIE CRONICHE ALL'ARRUOLAMENTO

Nell'esaminare la prevalenza delle patologie croniche in relazione ai livelli sierici di PCB bisogna tener conto del confondimento determinato dalla forte associazione dei PCB con l'età da un lato e della altrettanto forte associazione dell'età con quasi tutte le patologie croniche. Per tale ragione tutti i dati debbono essere corretti per l'età: come spiegato nei metodi tale aggiustamento è stato eseguito tramite modelli logistici multivariati. I soggetti con valori di PCB superiori alla mediana risultavano avere una maggior prevalenza di ipertensione arteriosa (OR=1,63) al momento dell'arruolamento (tabella 3) e, ai limiti della significatività statistica, di cardiopatie (1,92) mentre avevano una prevalenza inferiore di malattie endocrine (OR=0,43) e tiroidee (OR=0,41). Non studiabili per la scarsità dei casi le demenze ed il Parkinson. Si ricorda che l'Odds Ratio (OR) costituisce, per patologie relativamente rare (con prevalenza inferiore al 5%), una buona stima del rischio relativo mentre per patologie più frequenti, come in questo caso l'ipertensione arteriosa e, in misura minore, le cardiopatie, tende a sovrastimare il rischio relativo.

Tabella 3. Prevalenza delle patologie croniche alla prima misurazione dei PCB (arruolamento) e Odds Ratio (OR) quali misure di associazione tra ciascuna patologia e il livello di PCB sierici dicotomizzati sulla mediana.

	casi		modello aggiustato per età, IMC, fumo, colesterolo, alcol, livello di educazione e sesso			
	N°	%	OR	IC 95%		p-value
Ipertensione arteriosa	298	22,4%	1,63	1,02	2,6	0,042
Cardiopatie	108	8,1%	1,92	0,89	4,16	0,096
Vasculopatie	14	1,1%	1,52	0,17	13,6	0,705
Dislipidemie	91	6,8%	1,05	0,51	2,15	0,889
Malattie endocrine	70	5,3%	0,43	0,22	0,83	0,011
Malattie tiroidee	75	5,6%	0,41	0,22	0,79	0,007
Diabete	71	5,3%	1,23	0,59	2,59	0,581
Demenza -Alzheimer	3	0,2%				
Parkinson	4	0,3%				

In particolare si noti come (tabella 4) la prevalenza dell'ipertensione arteriosa fosse associata positivamente, oltre che a livelli elevati di PCB (OR =1,63 circa 50% in più) anche all'aumentare dell'età (OR=1,11 per ogni anno), al sovrappeso (OR=1,82) e ancor più all'obesità (OR=5,85 per soggetti con IMC>=30) e si riduce nel sesso femminile (OR=0,69). Statisticamente significativa anche una correlazione inversa con il colesterolo seppur con un OR vicino all'unità.

La prevalenza di cardiopatie (tabella 5) mostrava un'associazione, ai limiti della significatività statistica, con livelli elevati di PCB (OR=1,92), con l'età (OR=1,12) e con l'obesità (OR=2,18), e una riduzione all'aumentare del titolo di studio (OR=0,70 per ogni livello). Statisticamente significativa anche una relazione inversa dei livelli sierici di PCB con la colesterolemia seppur con un OR vicino all'unità.

Tabella 4: Associazione tra presenza di ipertensione arteriosa al arruolamento (odds ratio, OR) e livelli dei PCB sierici (al di sopra della mediana vs inferiori alla mediana), età, IMC, fumo di tabacco, colesterolemia, consumo di alcol, scolarità, sesso.

IPERTENSIONE ARTERIOSA	Odds ratio	IC 95%		p-value
PCB sierici superiori alla mediana vs inferiori	1,63	1,02	2,60	0,042
Età (continua)	1,11	1,09	1,13	<0,0001
IMC (18,5-24,9, normopeso, quale riferimento)				
<18,5 (magrezza)	1,46	0,51	4,18	0,486
25-29,9 (sovrappeso)	1,82	1,25	2,65	0,002
≥ 30 (obesità)	5,85	3,60	9,51	<0,0001
Tabagismo (non fumatori quale riferimento)				
ex fumatori	0,79	0,53	1,18	0,25
fumatori	1,02	0,64	1,62	0,926
Colesterolemia (continua)	0,99	0,99	1,00	0,005
Consumo di alcol (maggiore vs minore)	1,10	0,77	1,57	0,59
Scolarità (continua per 4 livelli)	0,94	0,77	1,15	0,565
Sesso (femmine vs maschi)	0,69	0,48	0,98	0,041

Tabella 5. Associazione tra presenza di cardiopatie al arruolamento (odds ratio, OR) e i livelli dei PCB sierici (al di sopra della mediana vs inferiori alla mediana), età, IMC, fumo di tabacco, colesterolemia, consumo di alcol, scolarità, sesso

CARDIOPATIE	Odds ratio	IC 95%		p-value
PCB sierici superiori alla mediana vs inferiori	1,92	0,89	4,16	0,096
età (continua)	1,12	1,08	1,15	<0,0001
IMC (18,5-24,9, normopeso quale riferimento)				
<18,5 (magrezza)	1,92	0,50	7,32	0,34
25-29,9 (sovrappeso)	1,45	0,85	2,48	0,169
≥ 30 (obesità)	2,18	1,15	4,16	0,018
tabagismo (non fumatori quale riferimento)				
ex fumatori	1,13	0,66	1,92	0,656
fumatori	1,12	0,56	2,24	0,754
Colesterolemia (continua)	0,99	0,98	1	<0,0001
Consumo di alcol (maggiore vs minore)	0,83	0,52	1,34	0,454
Scolarità (continua per 4 livelli)	0,70	0,53	0,94	0,016
Sesso (femmine vs maschi)	0,85	0,51	1,42	0,534

La prevalenza delle malattie tiroidee (tabella 6) mostrava invece un'associazione inversa con i livelli sierici di PCB, e un'associazione positiva con l'età (+3% per ogni anno), il sesso femminile (+448%) e un basso consumo di alcol (-63%): si tenga conto che non necessariamente l'associazione è causale e che in alcuni casi potrebbe essere inversa; ad esempio i soggetti con malattie tiroidee potrebbero avere ridotto il loro consumo di alcol proprio a causa dell'insorgenza della patologia tiroidea.

Tabella 6. Associazione tra presenza di malattie tiroidee al arruolamento (odds ratio, OR) e i livelli dei PCB sierici (al di sopra della mediana vs inferiori alla mediana), età, IMC, fumo di tabacco, colesterolemia, consumo di alcol, scolarità, sesso

MALATTIE TIROIDEE	Odds ratio	IC 95%		p-value
PCB sierici superiori alla mediana vs inferiori	0,41	0,22	0,79	0,007
età (continua)	1,03	1,01	1,05	0,015
IMC (18,5-24,9, normopeso quale riferimento)				
<18,5 (magrezza)	0,72	0,21	2,44	0,596
25-29,9(sovrapeso)	1,16	0,64	2,08	0,627
≥ 30 (obesità)	1,18	0,56	2,49	0,667
Tabagismo (non fumatori quale riferimento)				
ex fumatori	1,47	0,84	2,58	0,174
fumatori	0,77	0,38	1,56	0,465
Colesterolemia (continua)	1,00	1,00	1,01	0,147
Consumo di alcol (maggiore vs minore)	0,47	0,23	0,92	0,029
Scolarità (continua per 4 livelli)	0,98	0,72	1,34	0,908
Sesso (femmine vs maschi)	4,48	2,36	8,50	<0,0001

3. ASSOCIAZIONE TRA VALORI DI PCB SIERICI ED INCIDENZA DI PATOLOGIE CRONICHE

Escludendo i casi prevalenti all'arruolamento, sono stati calcolati i tassi di incidenza delle diverse patologie croniche durante il periodo di osservazione: ogni soggetto in questo caso ha contribuito all'osservazione con il numero degli anni persona in cui è stato seguito nel periodo in studio. Come già menzionato nella sezione metodi, sono state eseguite diverse analisi: a) dicotomizzando i livelli sierici di PCB sulla mediana (3.a), b) categorizzando i PCB sierici sui terzili della distribuzione (3b) e c) mantenendo i valori di PCB sierici come continui (3c).

3.a Incidenza in relazione a livelli dicotomici dei PCB (mediana)

Sono stati considerati "a rischio" i soggetti con livelli di PCB totali sierici superiori alla mediana (3,1 ng/ml), confrontati con i soggetti con valori inferiori alla mediana (tabella 7): i primi avevano una maggior incidenza di ipertensione arteriosa (+104%), cardiopatie (+86%) e dislipidemie (+163%). Nessuna associazione statisticamente significativa si notava per le altre patologie indagate; si ricorda che per quanto riguarda la demenza ed il Parkinson l'analisi è stata eseguita limitatamente ai soggetti con più di 50 anni al baseline.

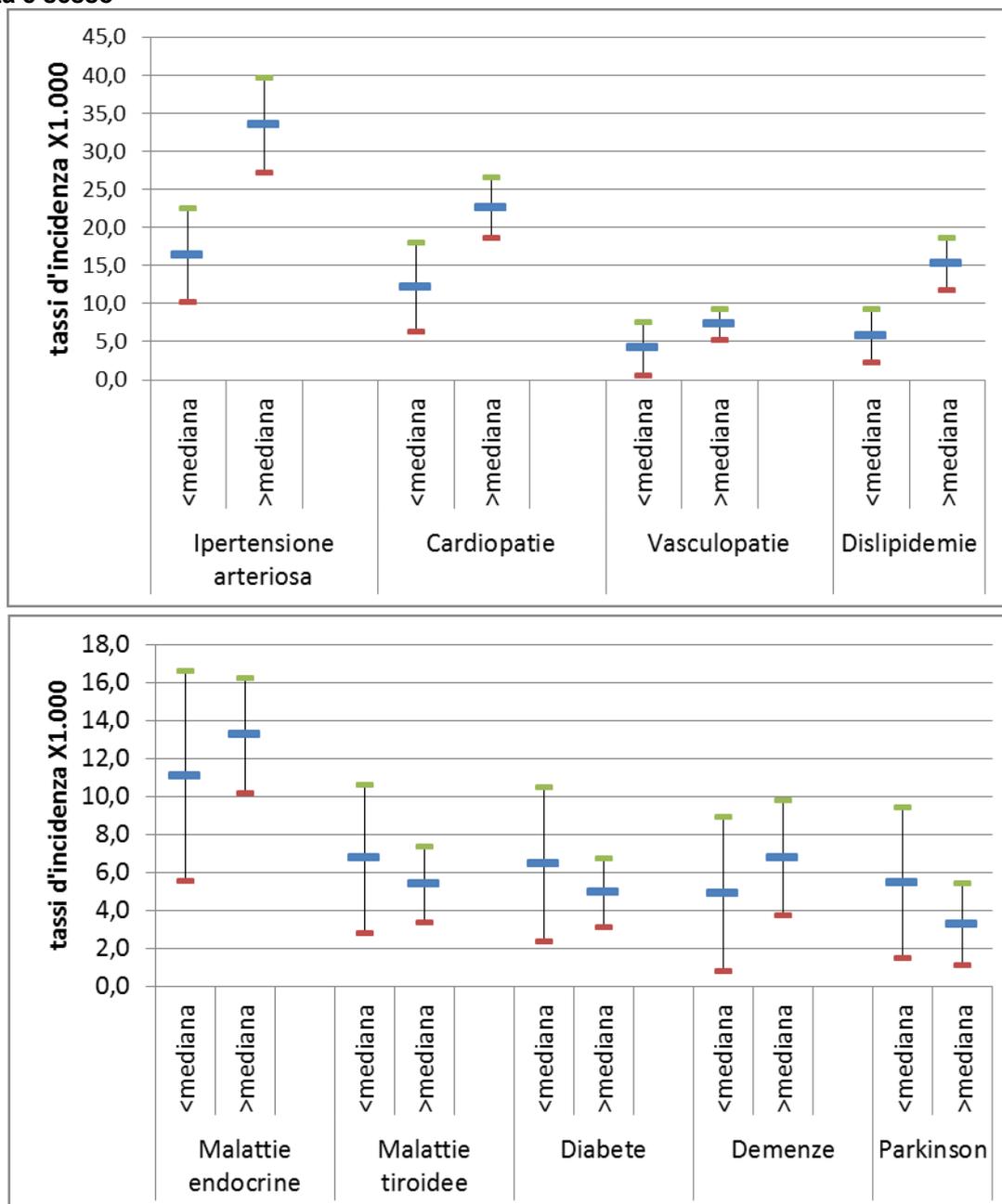
Tabella 7. Incidenza delle patologie croniche in base al livello di PCB sierici al arruolamento dicotomizzati sulla mediana (RR=Rischio Relativo).

	N soggetti		anni persona	Modello aggiustato per età, IMC, fumo di tabacco, colesterolemia, alcol, scolarità e sesso			
	a rischio	casi		RR	IC 95%		p-value
Iipertensione arteriosa	1.034	173	6.822	2,04	1,31	3,2	0,002
Cardiopatie	1.224	156	8.506	1,86	1,1	3,14	0,021
Vasculopatie	1.318	60	9.629	1,78	0,71	4,42	0,217
Dislipidemie*	1.241	108	9.632	2,63	1,34	5,15	0,005
Malattie endocrine	1.262	107	8.824	1,20	0,67	2,16	0,534
Malattie tiroidee	1.257	53	9.368	0,80	0,37	1,72	0,562
Diabete	1.261	47	9.246	0,77	0,35	1,69	0,519
Demenze (>=50 anni)	697	28	4.832	1,39	0,53	3,68	0,505
Parkinson (>=50 anni)	699	19	4.653	0,60	0,22	1,63	0,316

* per le dislipidemie si è omessa la correzione per colesterolemia

Nelle figura 3 sono riportati i tassi d'incidenza per le patologie croniche indagate per i livelli di PCB al di sopra e al di sotto della mediana, aggiustati per le altre variabili in studio.

Figura 3. Tassi di incidenza delle patologie croniche in base al livello di PCB sierici al arruolamento dicotomizzati sulla mediana (IC al 95%), aggiustati per età, IMC, tabagismo, consumo di alcol, scolarità e sesso



In particolare si noti come (tabella 8) l'incidenza dell'ipertensione arteriosa sia associata positivamente oltre che a livelli elevati di PCB anche all'età (+5% per ogni anno), al sovrappeso ed all'obesità, allo stato di fumatore (+87%) e negativamente al consumo di alcol.

Tabella 8. Rischio relativo di ipertensione arteriosa in base al livello dicotomico di PCB sierici, età, IMC, tabagismo, consumo di alcol, scolarità e sesso

	Rischio Relativo	IC 95%		p-value
PCB sierici superiori alla mediana vs inferiori	2,04	1,31	3,20	0,002
Età (continua)	1,05	1,03	1,07	<0,0001
IMC (18,5-24,9, normopeso quale riferimento)				
<18,5 (magrezza)	0,17	0,02	1,23	0,079
25-29,9 (sovrappeso)	1,58	1,13	2,21	0,007
≥ 30 (obesità)	1,61	0,95	2,73	0,079
Tabagismo (non fumatori quale riferimento)				
ex fumatori	1,39	0,95	2,02	0,091
fumatori	1,87	1,26	2,79	0,002
Colesterolemia (continua)	1,00	1,00	1,01	0,54
Consumo di alcol (maggiore vs minore)	0,67	0,48	0,94	0,021
Scolarità (continua per 4 livelli)	0,94	0,78	1,14	0,533
Sesso (femmine vs maschi)	0,85	0,61	1,19	0,341

L'incidenza delle cardiopatie (tabella 9) risultava associata positivamente oltre che a livelli elevati di PCB anche all'età (+7% per ogni anno) all'obesità (+131%) e, ai limiti della significatività statistica, al sovrappeso (+42%) e allo stato di fumatore (+53%), e inversamente al sesso femminile (-30%).

Tabella 9: Rischio relativo di cardiopatie in base al livello dicotomico di PCB sierici, età, IMC, tabagismo, consumo di alcol, scolarità e sesso

	Rischio Relativo	IC 95%		p-value
PCB sierici superiori alla mediana vs inferiori	1,86	1,10	3,14	0,021
età (continua)	1,07	1,05	1,09	<0,0001
IMC (18,5-24,9, normopeso quale riferimento)				
<18,5 (magrezza)	0,85	0,26	2,76	0,786
25-29,9(sovrappeso)	1,42	0,97	2,06	0,068
≥ 30 (obesità)	2,31	1,50	3,57	<0,0001
Tabagismo (non fumatori quale riferimento)				
ex fumatori	1,01	0,69	1,5	0,944
fumatori	1,53	1,01	2,34	0,046
Colesterolemia (continua)	1,00	0,99	1	0,148
Consumo di alcol (maggiore vs minore)	0,88	0,63	1,22	0,438
Scolarità (continua per 4 livelli)	0,92	0,76	1,11	0,361
Sesso (femmine vs maschi)	0,70	0,49	0,99	0,045

L'incidenza delle dislipidemie (tabella 10) risultava associata positivamente oltre che a livelli elevati di PCB anche all'età (+3% per ogni anno), al sovrappeso ed obesità, e, ai limiti della significatività statistica, allo stato di fumatore (+57%) e inversamente alla scolarità (-22% per ogni livello di istruzione).

Tabella 10. Rischio relativo di dislipidemie in base al livello dicotomico di PCB sierici, età, IMC, tabagismo, consumo di alcol, scolarità e sesso

	Rischio Relativo	IC 95%		p-value
PCB sierici superiori alla mediana vs inferiori	2,63	1,34	5,15	0,005
età (continua)	1,03	1,01	1,05	0,007
IMC (18,5-24,9, normopeso quale riferimento)				
<18,5 (magrezza)	0,42	0,06	3,06	0,39
25-29,9 (sovrappeso)	2,03	1,30	3,18	0,002
≥ 30 (obesità)	2,03	1,14	3,61	0,016
Tabagismo (non fumatori riferimento)				
ex fumatori	1,14	0,71	1,84	0,578
fumatori	1,57	0,96	2,57	0,073
Consumo di alcol (maggiore vs minore)	0,89	0,59	1,34	0,588
Scolarità (continua per 4 livelli)	0,78	0,61	1,00	0,049
Sesso (femmine vs maschi)	0,85	0,56	1,29	0,444

3.b Incidenza in relazione ai livelli di PCB per terzi

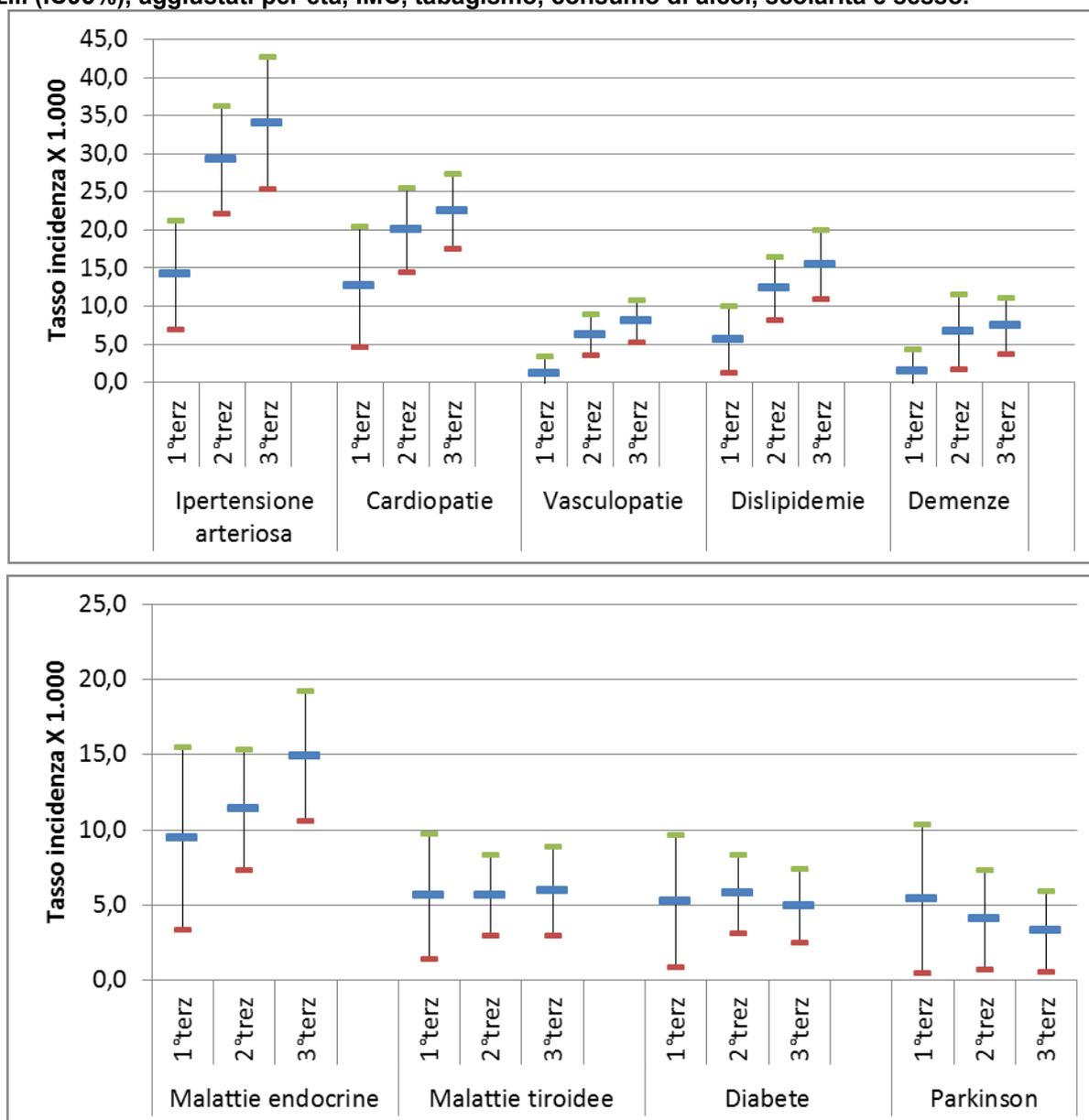
Stratificando per terzi il livello sierico dei PCB (tabella 11) si confermava una positiva associazione tra livelli crescenti di PCB e l'incidenza di ipertensione arteriosa e dislipidemie. Anche le cardiopatie, le vasculopatie e la demenza facevano registrare dei rischi relativi nettamente più elevati nei terzi 2° e 3° rispetto al primo anche se ai limiti della significatività statistica a causa dei piccoli numeri.

Tabella 11. Incidenza delle patologie croniche in base al livello di PCB sierici al baseline per terzi

	terzili	N. soggetti a rischio	casi incidenti	Rischio Relativo aggiustato per età, IMC, fumo di tabacco, colesterolemia, alcol, scolarità e sesso			p-value trend
				RR	IC 95%		
Ipertensione arteriosa	1°	512	21	1,00			0,013
	2°	312	70	2,07	1,18	3,63	
	3°	210	82	2,41	1,30	4,47	
Cardiopatie	1°	527	12	1,00			0,14
	2°	392	55	1,59	0,81	3,12	
	3°	305	89	1,79	0,89	3,58	
Vasculopatie	1°	529	1	1,00			0,06
	2°	423	21	5,46	0,70	42,70	
	3°	366	38	7,07	0,89	55,89	
Dislipidemie*	1°	522	8	1,00			0,039
	2°	395	38	1,70	0,73	3,94	
	3°	324	62	2,08	0,86	5,03	
Malattie endocrine	1°	509	14	1,00			0,169
	2°	405	33	1,20	0,58	2,48	
	3°	348	60	1,58	0,73	3,41	
Malattie tiroidee	1°	503	12	1,00			0,898
	2°	400	17	1,01	0,41	2,48	
	3°	354	24	1,06	0,38	2,95	
Diabete	1°	521	8	1,00			0,799
	2°	404	20	1,09	0,42	2,85	
	3°	336	19	0,94	0,33	2,71	
Demenze	1°	232	1	1,00			0,125
	2°	232	10	4,55	0,56	36,71	
	3°	233	17	5,09	0,66	39,00	
Parkinson	1°	233	5	1,00			0,43
	2°	233	7	0,75	0,22	2,49	
	3°	233	7	0,60	0,17	2,09	

* si è omessa la correzione per colesterolemia

Figura 4. Tassi d'incidenza delle patologie croniche in base al livello di PCB sierici alla baseline per terzili (IC95%), aggiustati per età, IMC, tabagismo, consumo di alcol, scolarità e sesso.



3.c Incidenza in relazione ai livelli sierici di PCB come variabile continua

Utilizzando la trasformata logaritmica del valore dei PCB (variabile continua) quale indicatore di esposizione (tabella 12) si confermava una positiva associazione, statisticamente significativa, tra i livelli di PCB e l'incidenza di ipertensione arteriosa e dislipidemie. Le vasculopatie mostravano un'associazione ai limiti della significatività statistica. Le cardiopatie e le demenze mostravano associazioni positive anche se non statisticamente positive.

Malattie endocrine, malattie tiroidee, diabete e Parkinson come in tutte le altre analisi non mostrano alcuna associazione con i livelli di PCB.

Tabella 12. Rischio relativo (RR) di patologie croniche in relazione alla trasformata logaritmica del livello di PCB sierici alla baseline.

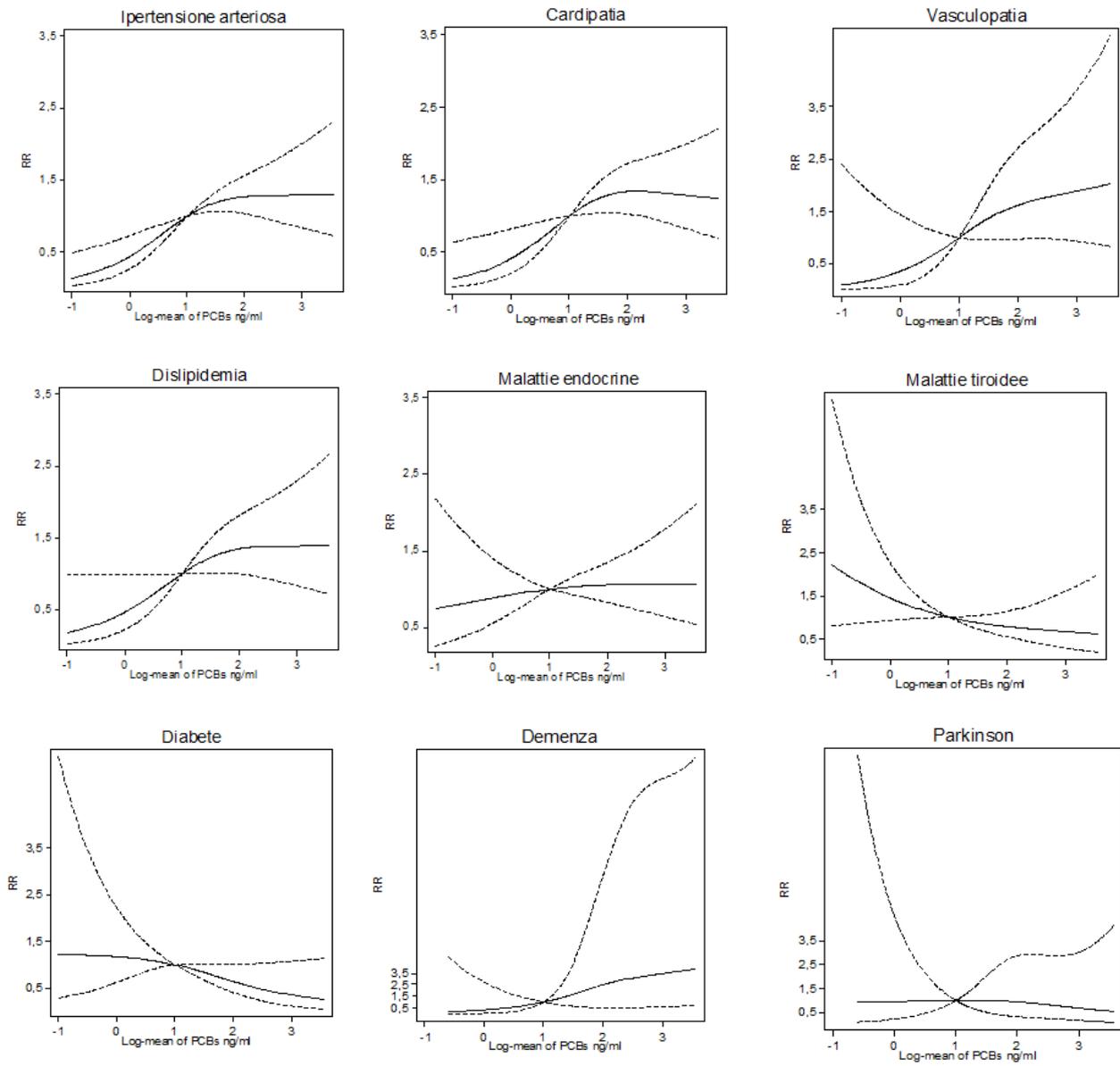
	modello aggiustato per età, IMC, fumo di tabacco, colesterolemia, alcol , scolarità e sesso			
	RR	IC 95%		p-value
Ipertensione arteriosa	1,28	1,07	1,53	0,008
Cardiopatie	1,17	0,97	1,42	0,107
Vasculopatie	1,33	0,98	1,81	0,072
Dislipidemie*	1,29	1,03	1,61	0,024
Malattie endocrine	1,06	0,83	1,34	0,648
Malattie tiroidee	0,78	0,55	1,10	0,152
Diabete	0,71	0,49	1,04	0,078
Demenze (>=50 anni)	1,47	0,91	2,37	0,114
Parkinson (>=50 anni)	0,60	0,22	1,63	0,316

* per le dislipidemie si è omessa la correzione per colesterolemia

La figura 5 rappresenta in forma grafica la relazione tra aumentati livelli di PCB ed incidenza delle patologie; si noti come per le patologie associate ai livelli di PCB sembri esservi una relazione non lineare con un forte aumento dell'incidenza di ipertensione arteriosa, cardiopatie, vasculopatie e dislipidemie passando dai valori bassi di PCB a quelli medio-elevati e successivamente una crescita meno evidente. È da notare tuttavia che per valori elevati dei PCB le stime appaiono imprecise, come appare dai limiti di confidenza piuttosto ampi, per la presenza di un numero relativamente piccolo di soggetti. Per le altre patologie il quadro appare più incerto, suggerendo un'assenza di relazione (malattie endocrine, Parkinson), una relazione inversa (malattie tiroidee e diabete) o una debole associazione positiva (demenze).

L'andamento delle curve è indicativo anche della relazione con PCB nella scala originale: se il rischio relativo aumenta (o non aumenta) all'aumentare del valore della trasformata logaritmica dei PCB significa che aumenta (o non aumenta) anche rispetto ai valori naturali: la pendenza della curva però va interpretata con cautela, in considerazione della scala logaritmica impiegata.

Figura 5. Cubic splines (linea continua) e livelli di confidenza al 95% (linea tratteggiata) per le malattie corniche indagate in relazione ai livelli sierici di PCB (trasformata logaritmica). Modello aggiustato per età, IMC, fumo, colesterolo, alcol, livello di educazione e sesso.



DISCUSSIONE

A nostra conoscenza, il presente studio è il più ampio realizzato per numero di soggetti con misure di PCB individuali e seguiti nel tempo con una rilevazione dell'incidenza delle patologie insorte.

Il disegno di coorte con una bassa perdita al follow-up e la raccolta di informazioni sui principali fattori di rischio cardio-cerebrovascolari sui soggetti inclusi aumenta la validità dei risultati del presente studio.

La raccolta dei dati inerenti prevalenza ed incidenza delle patologie è stata fatta in base ad informazioni derivate da archivi informatici e ciò potrebbe portare ad eventuali mis-classificazioni per errori di registrazione (falsi positivi o falsi negativi). La procedura tuttavia è stata eseguita in modo simile per tutti i soggetti inclusi nella coorte e l'eventuale effetto della errata classificazione pertanto dovrebbe portare ad una attenuazione delle differenze dei rischi di malattia tra soggetti con diversi livelli ematici di PCB, e quindi ad una riduzione dei valori dei rischi relativi.

Il nesso di causalità

Il risultato principale di questo studio è l'evidenza di un aumento del rischio di sviluppare patologie dell'apparato cardio-vascolare in relazione alla concentrazione dei PCB nel sangue, pur tenendo conto dei principali fattori di rischio cardiovascolare, quali possibili confondenti. L'interpretazione di un nesso di causalità tra un fattore di rischio (concentrazione dei PCB) e una malattia richiede tuttavia alcune considerazioni.

Un punto critico sul reale effetto causale dei PCB nell'aumentare il rischio per le patologie dell'apparato cardio-vascolare è legato alla tendenza di questi composti ad accumularsi nel tessuto adiposo e a concentrarsi in cibi di derivazione animale. Ci sono quindi diverse possibilità

- sono i PCB ad aumentare il rischio di tali patologie oppure il maggior consumo di grassi animali fa aumentare il rischio per tali patologie ed aumenta anche, nello stesso tempo, il carico corporeo di PCB?
- l'effetto dei PCB sulla dislipidemie potrebbe essere in entrambe le direzioni: sono i PCB ad causare le dislipidemie (per lo più ipercolesterolemia) ("causalità diretta") oppure sono i soggetti con dislipidemie che hanno più PCB nel sangue, dato che si tratta di molecole lipofile ("causalità inversa") ?

Qualsiasi metodo statistico non può costituire, di per sé, la prova che un'associazione tra due fenomeni sia basata su una relazione causa-effetto: la prova deve avvenire seguendo una metodologia accettata nel mondo scientifico, e cioè verificando la rispondenza della relazione a precisi criteri di causalità. In ambito di sanità pubblica, vengono generalmente applicati i criteri di causalità proposti da Bradford Hill nel 1965 [36] :

1. **Forza.** L'associazione fra un presunto determinante di malattia e la malattia medesima può essere più o meno «forte». Tale forza può essere quantificata, ossia misurata calcolando, come fatto nel presente studio odds ratio e rischio relativo.
2. **Consistenza.** Studi diversi, eseguiti in tempi diversi e in diverse condizioni sperimentali, evidenziano la stessa associazione (un solo studio quasi mai può dirimere da solo la questione del nesso causale)
3. **Gradiente biologico.** La forza dell'associazione aumenta se si riesce a individuare l'esistenza di un effetto dose-effetto (cioè, più intensamente o a lungo agisce la presunta causa, più aumenta il rischio relativo)
4. **Specificità.** Misura la costanza con cui una specifica esposizione produce una determinata malattia; ovviamente, più la risposta biologica alla presunta causa è costante, e più è probabile che quest'ultima sia una causa effettiva. Questo criterio è difficilmente applicabile a molte malattie cronic-degenerative ove un singolo determinante (es. fumo di sigaretta) può provocare effetti molto diversi (bronchiti, tumori, malattia cardiovascolari ecc.) e viceversa una singola malattia (ad esempio, cardiopatia ischemica) è multifattoriale, essendo dovuta a diverse cause o fattori di rischio (nell'esempio: età, genere, ipertensione, diabete, fumo di tabacco, colesterolemia, obesità, e altri).
5. **Temporalità.** Ogni causa deve precedere il relativo effetto: per le malattie croniche, la successione temporale degli eventi può essere difficile da stabilire, anche perché l'inizio dell'«effetto» non sempre è facilmente evidenziabile.
6. **Plausibilità.** Vi è conoscenza su meccanismi d'azione patogenetici che spiegano come la presunta causa possa causare la malattia.
7. **Coerenza.** La presenza di risultati su modelli animali, su cellule viventi o su colture d'organo che confermano l'associazione. In altre parole, la concordanza tra i risultati degli studi tossicologici su modelli sperimentali e gli studi epidemiologici sull'uomo.

Va inoltre considerata la reversibilità dell'effetto, se dimostrabile, cioè la riduzione del rischio alla riduzione o rimozione del fattore. Ad esempio, la cessazione dell'abitudine tabagica porta a un progressivo calo, nel tempo, dell'incidenza di tutte le patologie fumo-correlate (cancro al polmone e altri organi, cardiopatie ischemiche, ecc.), a seconda dell'età di interruzione dell'esposizione. Esiste poi un criterio sperimentale, che vale però solo per i fattori per i quali è possibile effettuare studi sperimentali sull'uomo, che non è applicabile per i fattori di nocività come i PCB.

Non sono questi i soli principi proposti per stabilire un nesso di causalità, si ricordano ad esempio i postulati di Evans, ma avendo chiaro tali principi diviene indispensabile contestualizzare le associazioni trovate nel presente studio nell'ambito dell'attuale stato di conoscenza sulla relazione

tra PCB e malattie del sistema vascolare (in cui rientrano ipertensione arteriosa, cardiopatie, vasculopatie e la demenza vascolare) e le dislipidemie.

PCB e malattie vascolari: sintesi bibliografica

Studi **in vitro** hanno segnalato che i PCB dioxine like possono indurre disfunzioni infiammatorie nelle cellule endoteliali vascolari, adesioni molecolari pro-aterogeniche, aumentare attrazioni di monociti e indurre permeabilità vascolare [37,38]. Inoltre è stato dimostrato che i PCB inducono danno alle cellule endoteliali tramite la produzione di citochine e l'overattivazione della PARP (polyADP-ribose polymerase) [39, 40]. L'argomento è ampiamente trattato anche nel capitolo "PCBs and Cardiovascular Disease" di un testo di tossicologia ambientale di Robertson e Hansen [41].

Petriello et al. [42] hanno studiato l'azione del PCB 126 sull'infiammazione e meccanismi di accelerazione dell'aterosclerosi nei topi Ldlr - / - alimentati con una dieta aterogenica a basso contenuto di grassi. I topi esposti a PCB 126 mostravano livelli di citochine infiammatorie plasmatiche significativamente aumentati, biomarker di malattie cardiovascolari aumentati, alterazione della conta piastrinica e dei globuli rossi, aumento dell'accumulo di acidi grassi epatici e formazione di lesioni aterosclerotiche accelerate nella radice aortica. Il PCB 126 ha anche aumentato i neutrofili circolanti, i monociti e i macrofagi come determinato dall'analisi citometrica a flusso.

L'associazione fra esposizione a PCB e alterazioni cardiache è stata oggetto anche di alcuni studi epidemiologici e sperimentali sull'uomo. L'esposizione a inquinanti lipofili è stato dimostrato essere associato allo sviluppo di malattie di tipo cardiometabolico. Ci sono evidenze di correlazione fra POPs e un aumento dei fattori di rischio per malattie cardiovascolari, come aumento dei trigliceridi, ipertensione e induzione di infiammazione cronica [43]. Inoltre, studi epidemiologici hanno dimostrato che soggetti magri hanno una maggiore suscettibilità agli effetti dannosi delle sostanze tossiche lipofile perché mancano di grandi depositi di tessuto adiposo che possono accumulare e sequestrare questi inquinanti.

In uno studio trasversale condotto su 1.016 soggetti anziani (età media 70aa) è stata osservata una associazione significativa fra alcuni congeneri PCB (congeneri 153, 156, 157, 170, 180, 206, e 209) e placche aterosclerotiche anche in seguito ad aggiustamento di variabili come sesso, BMI, pressione sistolica e diastolica, valori di HDL e LDL, trattamenti con antipertensivi e statine, abitudine al fumo [44].

Uno studio condotto su 36.759 persone svedesi per 12 anni ha mostrato che gli uomini con esposizione maggiore a PCB, stimata indirettamente mediante somministrazione di un questionario sull'alimentazione, avevano un rischio relativo di 1.74 (95% CI 1.30-2.33) per infarto

del miocardio e di 1,97 (95% CI 1,42-2,75) per infarto del miocardio non fatale. Il rischio relativo è stato corretto per altri fattori di rischio cardiovascolare, assunzione di integratori di omega3, ed esposizione a metil-mercurio. Sono inoltre stati studiati gli effetti dell'adiposità sull'esposizione a PCB tramite la dieta e si è osservato che il rischio di malattie cardiovascolari è maggiore nelle persone magre [45]. Il limite di tale studio, rispetto a quello presente, consiste nella mancanza di misurazioni individuali dei valori di PCB, che erano stimati indirettamente, come detto, tramite questionari sulle abitudini alimentari.

I dati di sorveglianza sulla popolazione generale degli USA effettuati tramite il National Health and Nutrition Examination Survey mostravano un aumento della prevalenza di ipertensione [15] all'aumentare dei livelli sierici di PCB. In questo caso erano disponibili misure sieriche individuali dei PCB, ma il numero dei soggetti investigati era di soli 524 adulti e si trattava di un'indagine trasversale; gli autori stessi auspicavano approfondimenti successivi tramite studi prospettici. Quest'ultimo studio, tuttavia, appare di interesse anche perché negli USA i livelli più elevati di PCB si riscontrano nei forti consumatori di pesce (soprattutto dei grandi laghi) ed il consumo di pesce tende di per sé ad abbassare il rischio cardio-vascolare (a differenza del consumo di grassi saturi). L'associazione tra PCB e malattie CCV in tale popolazione pertanto è meno probabile che sia da attribuire al consumo di alimenti di origine animale.

CONCLUSIONI

- Nel presente studio si nota una associazione, statisticamente significativa, tra elevati livelli di PCB e aumentato rischio di ipertensione arteriosa, cardiopatie e dislipidemie; tale associazione viene riscontrata indipendentemente dal modello di analisi utilizzato. Per tali patologie sembra esservi anche un effetto dose-dipendente seppur non prettamente lineare. Per l'ipertensione arteriosa e le cardiopatie anche la prevalenza all'arruolamento mostrava un'associazione positiva, statisticamente significativa, con valori di PCB elevati.
- Anche per vasculopatie e demenze si è vista un'associazione tra elevati livelli di PCB e aumentata incidenza, ma, a causa dei piccoli numeri, spesso non vi era una significatività statistica, anche se la direzione dell'associazione è simile a quella dell'analisi di incidenza delle patologie del punto precedente.
- Non si nota invece alcuna associazione per quanto riguarda malattie endocrine, malattie tiroidee, diabete e Parkinson.

- Vi è in letteratura evidenza di meccanismi patogenetici tramite i quali i PCB possono portare a danno endoteliale ed accelerazione della formazione di placche aterosclerotiche; ciò spinge a considerare le associazioni quali suggestive di un possibile ruolo causale dei PCB nell'aumentare il rischio di ipertensione arteriosa, cardiopatie, vasculopatie e demenze vascolari. Maggior cautela è necessaria nell'interpretare quale causale l'associazione con le dislipidemie, per la quale è possibile un'associazione inversa (un eccesso di grassi nel sangue determina un maggior livello sierico di composti lipofili)
- Si ricorda che il livello di PCB sierico rilevato al momento del primo esame è per lo più conseguenza di un'esposizione pregressa, avvenuta soprattutto nel passato e che i livelli di PCB nel sangue dei soggetti residenti a Brescia sono notevolmente diminuiti negli ultimi anni anche grazie ad interventi che hanno interrotto la trasmissione tramite la catena alimentare [28,46]: i risultati del presente studio enfatizzano l'importanza di continuare in tale attività di prevenzione.

BIBLIOGRAFIA

1. Polychlorinated Biphenyls. Volume 107. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; 2015. [cited 2016 15th March]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol107/mono107-001.pdf>.
2. Xue J, Liu SV, Zartarian VG, Geller AM, Schultz BD. Analysis of NHANES measured blood PCBs in the general US population and application of SHEDS model to identify key exposure factors. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2014 Nov;24(6):615-21.
3. Daley JM, Paterson G, Drouillard KG. Bioamplification as a bioaccumulation mechanism for persistent organic pollutants (POPs) in wildlife. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2014;227:107-55.
4. Consonni D, Sindaco R, Bertazzi PA. Blood levels of dioxins, furans, dioxin-like PCBs, and TEQs in general populations: a review, 1989-2010. *Environ Int*. 2012;44:151-62.
5. Hennig B, Reiterer G, Toborek M, Matveev SV, Daugherty A, Smart E, et al. Dietary fat interacts with PCBs to induce changes in lipid metabolism in mice deficient in low-density lipoprotein receptor. *Environ Health Perspect*. 2005;113(1):83-7.
6. Lind PM, Orberg J, Edlund UB, Sjoblom L, Lind L. The dioxin-like pollutant PCB 126 (3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl) affects risk factors for cardiovascular disease in female rats. *Toxicol Lett*. 2004;150(3):293-9.
7. Toborek M, Barger SW, Mattson MP, Espandiari P, Robertson LW, Hennig B. Exposure to polychlorinated biphenyls causes endothelial cell dysfunction. *J Biochem Toxicol*. 1995;10(4):219-26.
8. Ahmed RG. Early weaning PCB 95 exposure alters the neonatal endocrine system: thyroid adipokine dysfunction. *J Endocrinol*. 2013;219(3):205-15.
9. Perkins JT, Petriello MC, Newsome BJ, Hennig B. Polychlorinated biphenyls and links to cardiovascular disease. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016;23(3):2160-72.
10. Lee DH, Steffes MW, Sjodin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR, Jr. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS One*. 2011;6(1):e15977.
11. Hatcher-Martin JM, Gearing M, Steenland K, Levey AI, Miller GW, Pennell KD. Association between polychlorinated biphenyls and Parkinson's disease neuropathology. *Neurotoxicology*. 2012;33(5):1298-304.
12. Donato F, Zani C. [Chronic exposure to organochlorine compounds and health effects in adults: diabetes and thyroid diseases]. *Ann Ig*. 2010 May-Jun;22(3):185-98. Review. Italian.
13. Langer P, Tajtakova M, Fodor G, Kocan A, Bohov P, Michalek J, et al. Increased thyroid volume and prevalence of thyroid disorders in an area heavily polluted by polychlorinated biphenyls. *Eur J Endocrinol*. 1998;139(4):402-9.
14. Langer P, Tajtakova M, Guretzki HJ, Kocan A, Petrik J, Chovancova J, et al. High prevalence of anti-glutamic acid decarboxylase (anti-GAD) antibodies in employees at a polychlorinated biphenyl production factory. *Arch Environ Health*. 2002;57(5):412-5.

15. Ha MH, Lee DH, Son HK, Park SK, Jacobs DR, Jr. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and prevalence of newly diagnosed hypertension: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *J Hum Hypertens.* 2009;23(4):274-86.
16. Lee DH, Lee IK, Jin SH, Steffes M, Jacobs DR, Jr. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and insulin resistance among nondiabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care.* 2007;30(3):622-8.
17. Hofe CR, Feng L, Zephyr D, Stromberg AJ, Hennig B, Gaetke LM. Fruit and vegetable intake, as reflected by serum carotenoid concentrations, predicts reduced probability of polychlorinated biphenyl-associated risk for type 2 diabetes: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Nutr Res.* 2014;34(4):285-93.
18. Silverstone AE, Rosenbaum PF, Weinstock RS, Bartell SM, Foushee HR, Shelton C, et al. Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure and diabetes: results from the Anniston Community Health Survey. *Environ Health Perspect.* 2012;120(5):727-32.
19. Goncharov A, Bloom M, Pavuk M, Birman I, Carpenter DO. Blood pressure and hypertension in relation to levels of serum polychlorinated biphenyls in residents of Anniston, Alabama. *J Hypertens.* 2010;28(10):2053-60.
20. Rosenbaum PF, Weinstock RS, Silverstone AE, Sjodin A, Pavuk M. Metabolic syndrome is associated with exposure to organochlorine pesticides in Anniston, AL, United States. *Environ Int.* 2017;108:11-21.
21. Akagi K, Okumura M. Association of blood pressure and PCB level in yusho patients. *Environ Health Perspect.* 1985;59:37-9.
22. CTS (Comitato Tecnico Scientifico) 2003. Relazione Finale: La valutazione del rischio per la salute umana correlato alla presenza nel terreno di sostanze tossiche, PCB e mercurio, nell'area Caffaro del Comune di Brescia. Disponibile il 13/04/2017 alla pagina WEB: <https://www.ats-brescia.it/media/pdf/relfinalects1.pdf>
23. Turrio-Baldassarri L, Abate V, Alivernini S, Battistelli CL, Carasi S, Casella M, Iacovella N, Iamiceli AL, Indelicato A, Scarcella C, La Rocca C. A study on PCB, PCDD/PCDF industrial contamination in a mixed urban-agricultural area significantly affecting the food chain and the human exposure. Part I: soil and feed. *Chemosphere.* 2007 Apr;67(9):1822-30.
24. Turrio-Baldassarri L, Alivernini S, Carasi S, Casella M, Fuselli S, Iacovella N, Iamiceli AL, La Rocca C, Scarcella C, Battistelli CL. PCB, PCDD and PCDF contamination of food of animal origin as the effect of soil pollution and the cause of human exposure in Brescia. *Chemosphere.* 2009 Jun;76(2):278-85.
25. Turrio-Baldassarri L, Abate V, Battistelli CL, Carasi S, Casella M, Iacovella N, Indelicato A, La Rocca C, Scarcella C, Alivernini S. PCDD/F and PCB in human serum of differently exposed population groups of an Italian city. *Chemosphere.* 2008 Aug;73(1 Suppl):S228-34.
26. Apostoli P, Magoni M, Bergonzi R, Carasi S, Indelicato A, Scarcella C, Donato F. Assessment of reference values for polychlorinated biphenyl concentration in human blood. *Chemosphere* 2005 Oct;61(3):413-21.
27. Donato F, Magoni M, Bergonzi R, Scarcella C, Indelicato A, Carasi S, Apostoli P. Exposure to polychlorinated biphenyls in residents near a chemical factory in Italy: The food chain as main source of contamination. *Chemosphere.* 2006 Jan 5

28. Magoni M, Donato F, Speziani F, Leonardi L, Orizio G, Scarcella C, Gaia A, Apostoli P. Substantial decline of polychlorinated biphenyls serum levels 10 years after public health interventions in a population living near a contaminated site in Northern Italy. *Environ Int.* 2016 Oct;95:69-78
29. ASL Brescia, Marzo 2014. "Esposizione a PCB nella popolazione dei comuni di Brescia, Castel Mella e Capriano del Colle. Disponibile il 13/04/2017 alla pagina WEB: <https://www.ats-brescia.it/bin/index.php?id=303>
30. ASL Brescia, Novembre 2014. PCB Sierici nel 2014 - Popolazione di Castel Mella e Capriano del Colle. Disponibile il 13/04/2017 alla pagina WEB: <https://www.ats-brescia.it/bin/index.php?id=303>
31. ASL di Brescia 2004. Indagine sull'esposizione a PCB nella popolazione generale di Brescia. <https://www.ats-brescia.it/bin/index.php?id=303>
32. Donato F, Zani C, Magoni M, Gelatti U, Covolo L, Orizio G, Speziani F, Indelicato A, Scarcella C, Bergonzi R, Apostoli P. Polychlorinated biphenyls and thyroid hormone serum concentrations among people living in a highly polluted area: A cross-sectional population-based study. *Environ Res.* 2008 Oct 1.
33. Zani C, Donato F, Magoni M, Feretti D, Covolo L, Vassallo F, Speziani F, Scarcella C, Bergonzi R, Apostoli P. Polychlorinated Biphenyls, Glycaemia and Diabetes in a Population Living in a Highly Polychlorinated Biphenyls-Polluted Area in Northern Italy: a Cross-sectional and Cohort Study. *J Public Health Res.* 2013 May 1;2(1):2-8. doi: 10.4081/jphr.2013.e2. eCollection 2013 Apr 28. PubMed PMID: 25170473; PubMed Central PMCID: PMC4140329.
34. Lonati F, Scarcella C, Indelicato A, Brioschi A, Magoni M, Medea G, Saleri N, Orizio G, Donato F. La Banca Dati Assistito dell'ASL di Brescia: un archivio informatico basato su dati correnti per la sorveglianza epidemiologica delle patologie croniche e per la gestione delle risorse ad esse destinate. *Epidemiol Prev.* 2008;32(3):137-44. *ATS Brescia.*
35. Principali malattie croniche osservate tramite la BDA. <https://www.ats-brescia.it/bin/index.php?id=316>
36. Wikipedia. Bradford Hill criteria. Accesso il 29/01/2018 alla pagina https://en.wikipedia.org/wiki/Bradford_Hill_criteria
37. Han, Sung Gu, Seong-Su Han, Michal Toborek, and Bernhard Hennig. 2012. "EGCG Protects Endothelial Cells against PCB 126-Induced Inflammation through Inhibition of AhR and Induction of Nrf2-Regulated Genes." *Toxicology and Applied Pharmacology* 261(2):181-88.
38. Petriello, Michael C., Bradley Newsome, and Bernhard Hennig. 2014. "Influence of Nutrition in PCB-Induced Vascular Inflammation." *Environmental Science and Pollution Research* 21(10):6410-18.
39. Helyar SG, Patel B, Headington K, El Assal M, Chatterjee PK, Pacher P, Mabley JG. PCB-induced endothelial cell dysfunction: role of poly(ADP-ribose) polymerase. *Biochem Pharmacol.* 2009 Oct 15;78(8):959-65.
40. Neale JC, Kenny TP, Tjeerdema RS, Gershwin ME. PAH- and PCB-induced alterations of protein tyrosine kinase and cytokine gene transcription in harbor seal (*Phoca vitulina*) PBMC. *Clin Dev Immunol.* 2005 Jun;12(2):91-7

41. PCBs: Recent Advances in Environmental Toxicology and Health Effects. PCBs and Cardiovascular Disease. A cura di Larry W. Robertson, Larry G. Hansen. The university Press of Kentucky. 2001
42. Petriello MC, Brandon JA, Hoffman J, Wang C, Tripathi H, Abdel-Latif A, et al. Dioxin-like PCB 126 increases systemic inflammation and accelerates atherosclerosis in lean LDL receptor deficient mice. *Toxicol Sci.* 2017 Dec 1. doi: 10.1093/toxsci/kfx275. [Epub ahead of print]
43. Carpenter DO. Exposure to and health effects of volatile PCBs. *Rev Environ Health.* 2015;30(2):81-92.
44. Lind PM, van Bavel B, Salihovic S, Lind L. Circulating levels of persistent organic pollutants (POPs) and carotid atherosclerosis in the elderly. *Environ Health Perspect.* 2012 Jan;120(1):38-43.
45. Bergkvist C, Berglund M, Glynn A, Julin B, Wolk A, Åkesson A. Dietary exposure to polychlorinated biphenyls and risk of myocardial infarction in men – A population-based prospective cohort study. *Environ Int.* 2016 Mar;88:9-14.
46. Raffetti E, Speziani F, Donato F, Leonardi L, Orizio G, Scarcella C, et al. Temporal trends of polychlorinated biphenyls serum levels in subjects living in a highly polluted area from 2003 to 2015: a follow-up study. *Int J Hyg Environ Health.* 2017;220(2 Pt B):461-7.