

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

UO Epidemiologia

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ATS Brescia

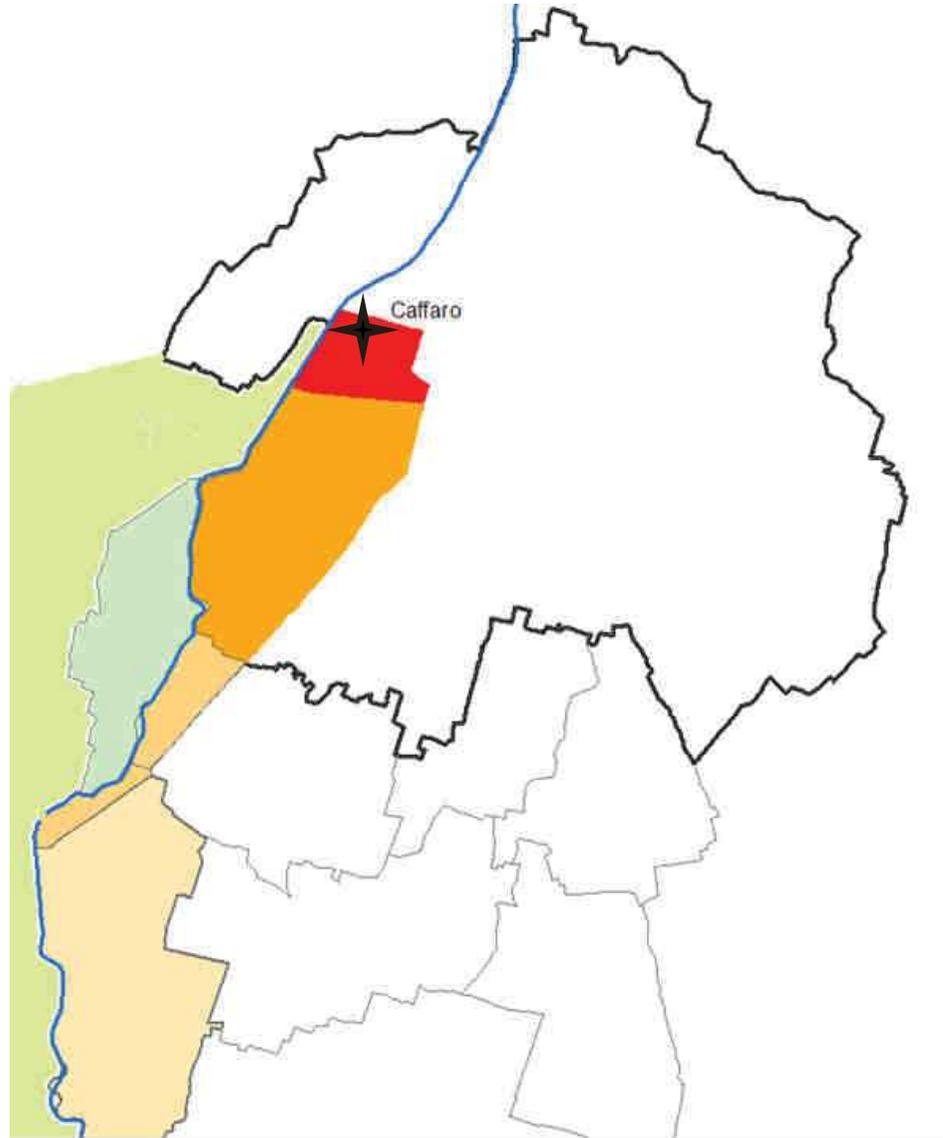
## INTRODUZIONE: EFFETTI SULLA SALUTE DEI PCB

### ACUTI:

- Cloracne
- Anomalie cute
- Alterazione enzimi epatici

### CRONICI:

- TUMORI (IARC 2013)
- Alterazione ORMONALI (estrogeni, androgeni, or. Tiroidei) **(+/-)**
- Alterazione IMMUNITARIE **(+/-)**
- DIABETE, malattie CCV , dislipidemie **(+/-)**



## SINTESI INDAGINI PRECEDENTI:ESPOSIZIONE

- contaminazione di PCB, diossine e furani del terreno che ha seguito le rogge acquatiche fuoriuscite dalla Caffaro.
- La contaminazione entrata nelle matrici alimentari prodotte nelle aree contaminate, concentrandosi soprattutto in quelle di origine animale
- I soggetti che si sono cibati di tali prodotti hanno livelli di PCB notevolmente più elevati dei valori di riferimento.
- Negli ultimi anni, anche in seguito alle misure di tutela della salute adottate, vi è stata una netta riduzione del livello di PCB sierici nei bresciani

## SINTESI INDAGINI PRECEDENTI: Impatto sulla salute

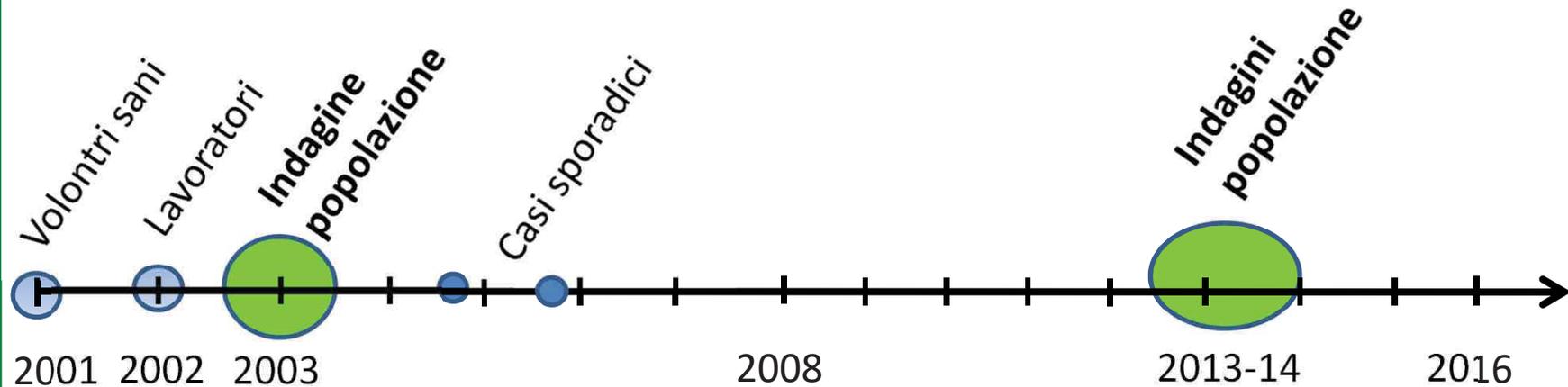
- Prevalenza patologie croniche riportata partecipanti indagini trasversali del 2003 e poi 2013-14: **(-) (-)**
- Studio coorte lavoratori: solo mortalità **(+/-)** effetto fabbrica
- Studio caso controllo su LNH residenziale: **(+)** ma con limiti
- Studio Diabete : **(-)**
- Studio malattie tiroidee : **(-)**
- LNH, Melanoma e Mammella con georeferenziazione: **(-)**
- Caso controllo Melanoma : **(-)**

1. Raffetti E, Speziani F, Donato F, Leonardi L, Orizio G, Scarcella C, Apostoli P, Magoni M. 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 Apr;220(2 Pt B):461-467. doi: 10.1016/j.ijheh.2017.01.002. Epub 2017 Jan 16.
2. 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 Aug 10. pii: S0160-4120(16)30287-2.
3. SENTIERI Working Group. [Sentieri: mortality, cancer incidence and hospital discharges. Summary]. *Epidemiol Prev*. 2014 Mar-Apr;38(2 Suppl 1):5-7.
4. 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.
5. Maifredi G, Donato F, Magoni M, Orizio G, Gelatti U, Maiolino P, Zani C, Vassallo F, Scarcella C. Polychlorinated biphenyls and non-Hodgkin's lymphoma: A case-control study in Northern Italy. *Environ Res*. 2011 Feb;111(2):254-9.
6. 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.
7. 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;
8. 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. Epub 2005 Apr 7.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Miniero R, Ingelido AM, Abballe A, di Domenico A, Valentini S, Marra V, Barbieri PG, Garattini S, Speziani F, De Felip E. Occupational exposure to PCDDs, PCDFs, and DL-PCBs in metallurgical plants of the Brescia (Lombardy Region, northern Italy) area. *Chemosphere*. 2017 Jan;166:418-421.

**l'assenza di evidenza  
non è di per sé  
evidenza di un assenza**

**Monitoraggio mai interrotto....**

## MONITORAGGIO PCB SIERICI NEL TEMPO



Indagine  
popolazione  
2003=533

Indagine  
popolazione  
2013 e  
2014=798



**1.331**  
individui

**Possibile  
nuova  
valutazione**

## METODI

- Esposizione individuale a PCB (24 congeneri) : considerata la prima misurazione
- Esito: Prevalenza ed **incidenza** di patologie croniche desunte da:
  - BDA: (ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, vasculopatie, diabete, malattie endocrine, malattie tiroidee, dislipidemie)
  - altri archivi sanitari e sociosanitari: Demenza e Parkinson
- Possibili confondenti età e sesso ma anche IMC, uso di tabacco, consumo alcol, livello istruzione, colesterolo

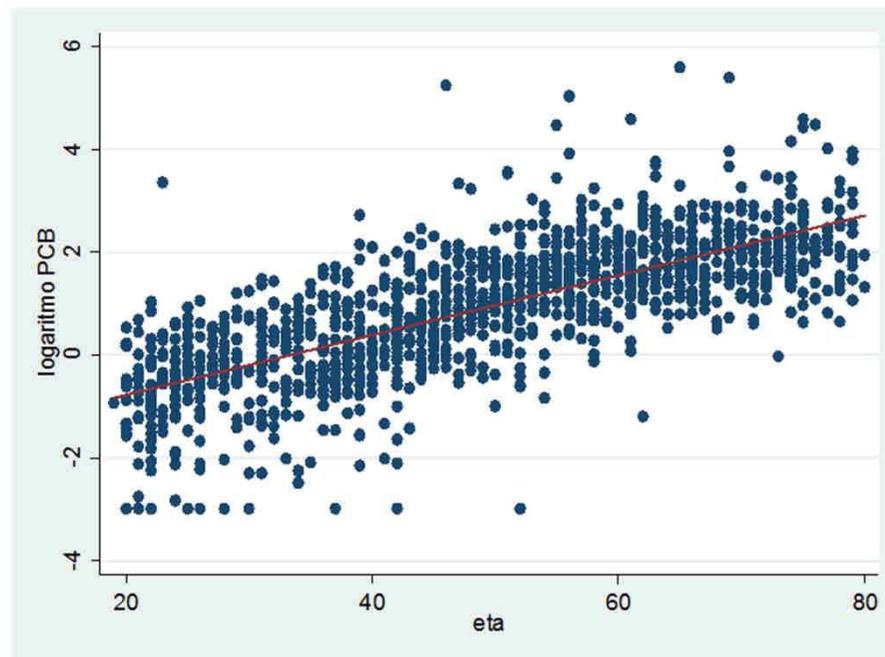
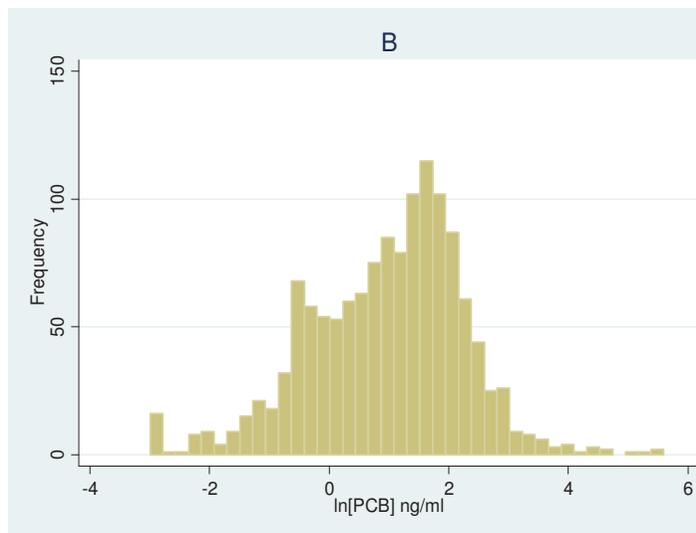
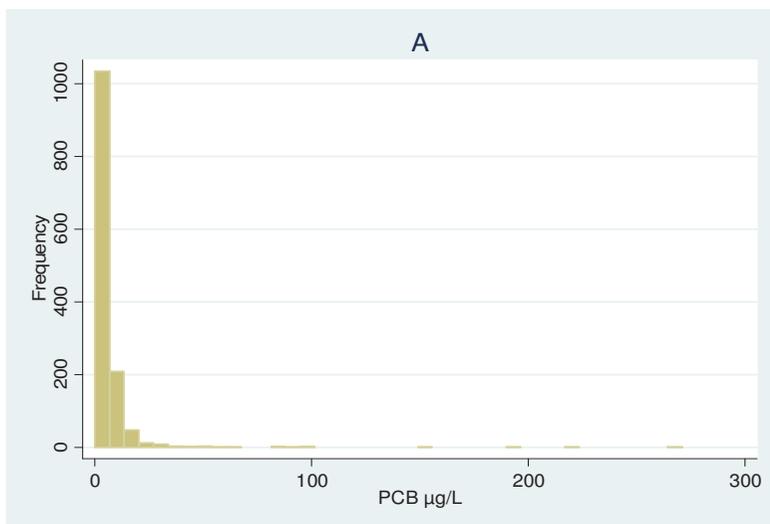
**incidenza= nuovi casi**

Fonte utilizzata per l'identificazione degli assistiti presi in carico in BDA							
	ESENZ.	FARMACI	FILE F	SDO	SPEC. AMBUL.	RSA	FLUSSO PSICH.
Ipertensione arteriosa	X	X		X		X	
Cardiopatie	X	X		X		X	
Vasculopatie	X	X		X		X	
Diabete	X	X		X		X	
Dislipidemie	X	X		X		X	
Malattie endocrine	X	X		X		X	
Malattie tiroidee	X	X		X		X	

Attraverso l'utilizzo integrato anche di altre fonti di informazione (PS, servizi socio-sanitari, piani terapeutici individuali) si sono potute valutare anche la demenza e il Parkinson.

**Primo anno (o data) di diagnosi= anno (o data) di incidenza.**

# RISULTATI: DISTRIBUZIONE PCB



## DISTRIBUZIONE PCB ALL'ARRUOLAMENTO

	totale coorte (N=1.331)		>50 anni (N=670)
media aritmetica	5,8		9,3
media geometrica	3,2		3,2
deviazione standard	14,0		17,5
5°centile	0,3		1,8
25°centile	1,1		3,8
<b>mediana</b>	<b>3,1</b>		<b>5,8</b>
2nd terzile			0,0
75°centile	6,3		9,1
95°centile	16,4		22,0
min-max	0,05-33711		0,05-33711
			0,0
1 terzile	0,05 - 1,623839		0,05 - 4,480891
2nd terzile	1,623905 - 5,100086		4,498536 - 7,886116
3zo terzile	5,107343 - 271,175		7,890943 - 271,175

## RISULTATI: la PREVALENZA

Prevalenza delle patologie croniche in base al livello di PCB sierici al baseline dicotomizzati sulla mediana (OR=Odds ratio).

	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
Cardiopatìa	108	8,1%	1,92	0,89	4,16	0,096
Vasculopatia	14	1,1%	1,52	0,17	13,6	0,705
Dislipidemia	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%				

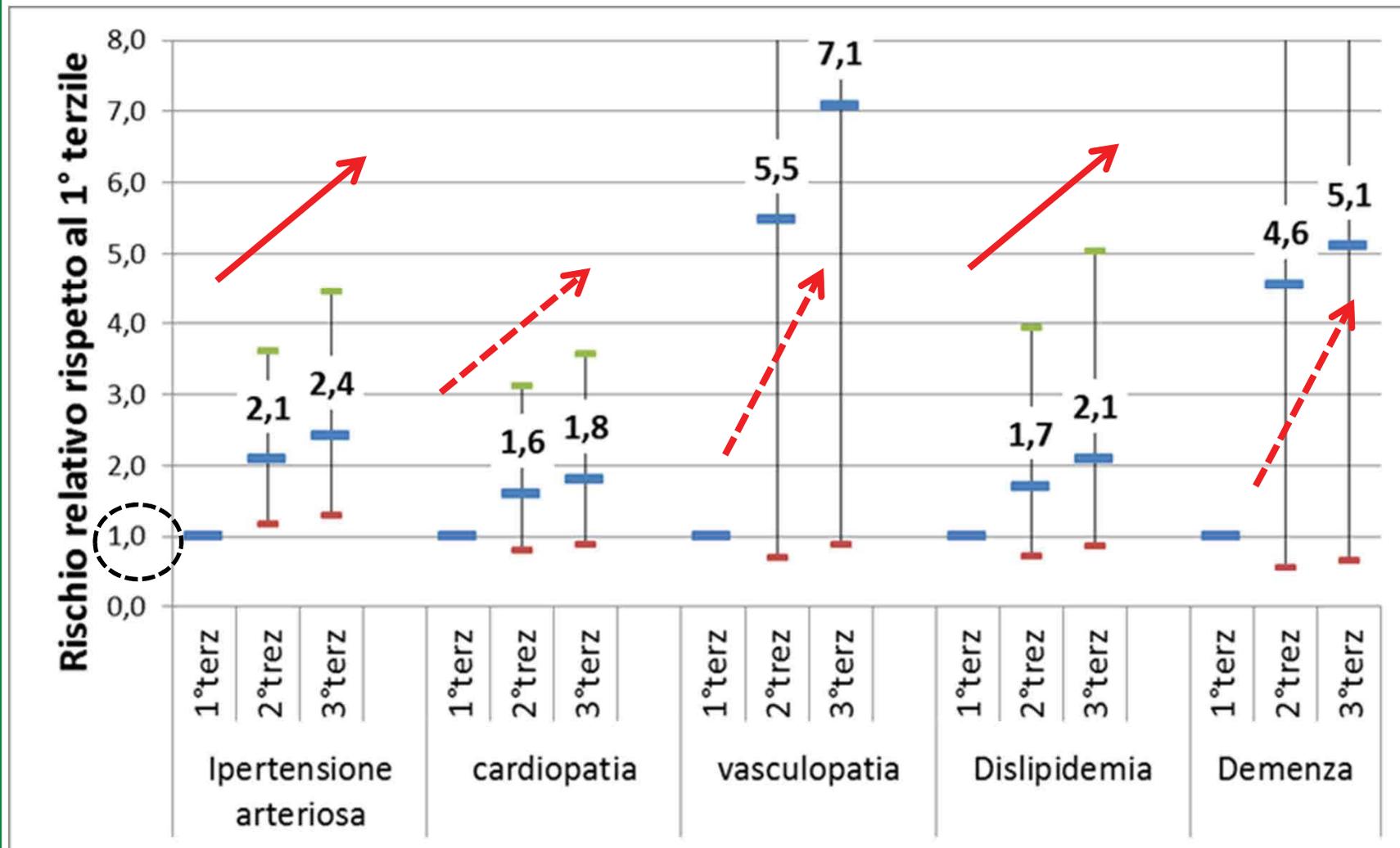
## RISULTATI: L'INCIDENZA

Incidenza delle patologie croniche in base al livello di PCB sierici al baseline dicotomizzati sulla mediana (OR=Odds ratio).

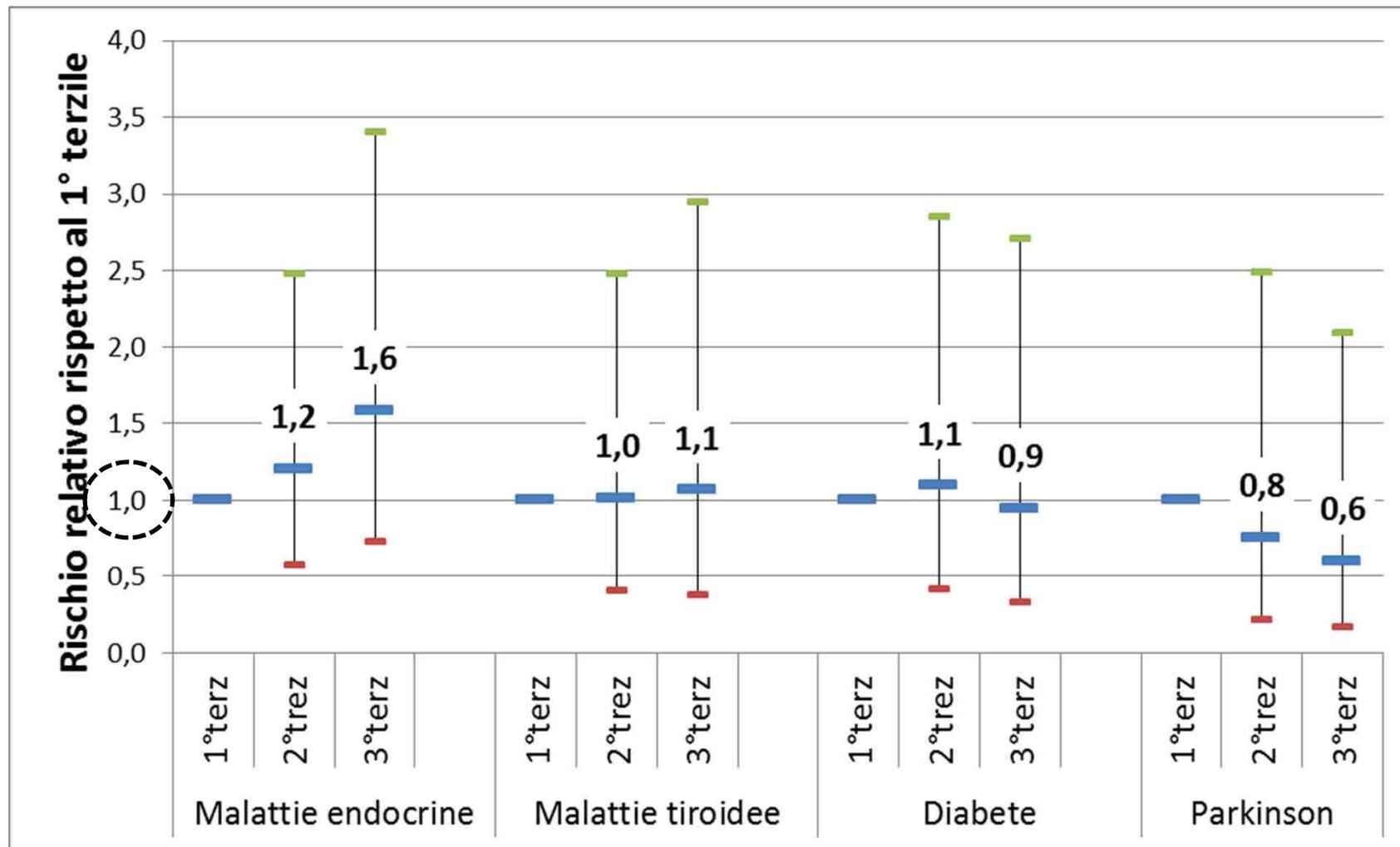
	N soggetti		anni persona	modello aggiustato per età, IMC, Fumo, colesterolo, alcol, livello di educazione e sesso		
	a rischio	casi		RR	IC 95%	p-value
Iipertensione arteriosa	1.034	173	6.822	<b>2,04</b>	<b>1,31</b> - <b>3,2</b>	<b>0,002</b>
Cardiopatia	1.224	156	8.506	<b>1,86</b>	<b>1,1</b> - <b>3,14</b>	<b>0,021</b>
Vasculopatia	1.318	60	9.629	1,78	0,71 - 4,42	0,217
Dislipidemia*	1.241	108	9.632	<b>2,63</b>	<b>1,34</b> - <b>5,15</b>	<b>0,005</b>
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

<b>ipertensione arteriosa</b>	<b>Rischio Relativo</b>	<b>IC 95%</b>		<b>p-value</b>
superiori alla mediana vs inferiori	<b>2,04</b>	<b>1,31</b>	<b>3,20</b>	<b>0,002</b>
età (continua)	<b>1,05</b>	<b>1,03</b>	<b>1,07</b>	<b>&lt;0,0001</b>
IMC (<18,5 riferimento)				
18.5-24.9	5,87	0,81	42,44	0,079
25-29.9	<b>9,29</b>	<b>1,28</b>	<b>67,38</b>	<b>0,028</b>
≥ 30	<b>9,44</b>	<b>1,25</b>	<b>71,38</b>	<b>0,03</b>
tabagismo (non fumatori riferimento)				
ex fumatori	1,39	0,95	2,02	0,091
fumatori	<b>1,87</b>	<b>1,26</b>	<b>2,79</b>	<b>0,002</b>
Colesterolo (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

## RISULTATI: L'INCIDENZA PER TERZILI



## RISULTATI: L'INCIDENZA PER TERZILI



## RISULTATI: l'INCIDENZA su trasformata LOGARITMICA PCB

	modello aggiustato		
	RR	IC 95%	p-value
Ipertensione arteriosa	<b>1,28</b>	<b>1,07 1,53</b>	<b>0,008</b>
Cardiopatìa	1,17	0,97 1,42	0,107
Vasculopatia	1,33	0,98 1,81	0,072
Dislipidemia**	<b>1,29</b>	<b>1,03 1,61</b>	<b>0,024</b>
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 1,64	0,316

## DISCUSSIONE: punti di forza

- Il disegno di coorte (STUDIO ANALITICO) : dovrebbe garantire solidità al presente studio.
- bassa la perdita al follow-up
- inclusi tutti i maggiori fattori di rischio CCV
- Il numero dei soggetti (1.331) e gli anni di follow-up (in media 7) non sono molti ...ma è comunque a livello mondiale uno dei più ampi realizzato con misure di PCB individuali e stima dell'incidenza.
- La classificazione delle malattie è stata fatta automaticamente da archivi informatici e ciò potrebbe portare ad eventuali misclassificazioni, però la procedura è stata eseguita in modo simile per tutti i soggetti inclusi nella coorte e l'eventuale «errore casuale» dovrebbe portare ad un appiattimento dei rischi non ad un suo artificiale innalzamento

## DISCUSSIONE: ASSOCIAZIONE NON E' DI PER SE' CAUSALITA'

1. reale effetto causale del PCB nell'aumentare il rischio per tali patologie?
2. i PCB si accumulano nel tessuto adiposo e in cibi di derivazione "animale"
3. 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 il PCB?
4. Per la dislipidemia è questa causata dal PCB oppure chi ha la dislipidemia accumula più PCB.

- In vitro i PCB dioxine like possono provocare alterazioni sulle cellule endoteliali
- Nei topi il PCB 126 provoca un'accelerazione dell'aterosclerosi
- Vi sono altri studi epidemiologici che confermano un effetto dei PCB su ipertensione arteriosa e malattie cardiache

## CONCLUSIONI-1

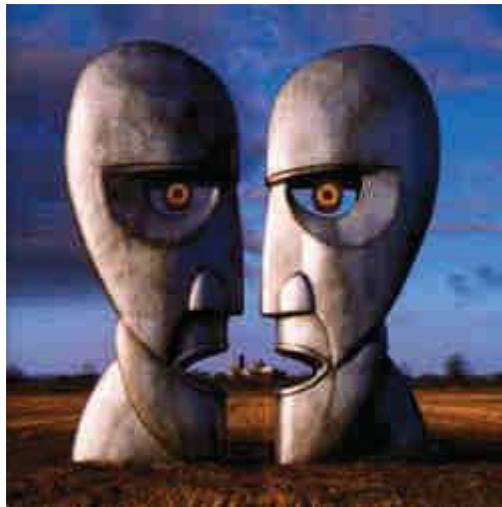
- È stata trovata una associazione, statisticamente significativa, tra elevati livelli di PCB e aumentato rischio di incidenza di Ipertensione arteriosa, cardiopatia e dislipidemia;
- tale associazione viene riscontrata indipendentemente dal modello di analisi utilizzato.
- Per tali patologie sembra esservi anche un certo effetto dose-dipendente.
- All'arruolamento si notava anche un aumento statisticamente significativo della prevalenza dell'ipertensione arteriosa tra i soggetti con i valori di PCB più elevati, e ai limiti della significatività statistica per le cardiopatie

## CONCLUSIONI-2

- Anche l'incidenza di Vasculopatia e Demenza mostrano un'associazione tra elevati livelli di PCB e aumentato rischio di incidenza, ma, a causa dei piccoli numeri, spesso non si raggiunge una significatività statistica, ma la direzione dell'associazione è simile a quella delle patologie del punto precedente.
- Non si nota invece alcuna associazione per quanto riguarda Malattie endocrine , malattie tiroidee, diabete e Parkinson.

- Le associazioni notate sono suggestive per un effetto di “causalità” dei PCB su tali patologie ma altre spiegazioni potrebbero spiegare l’associazione, almeno in parte.
- Il livello di PCB rilevato al momento del primo esame è frutto di un’ esposizione pregressa, avvenuta soprattutto nel passato.
- Continuiamo il monitoraggio e l’approfondimento

Si ricorda che i livelli di PCB nel sangue dei bresciani sono notevolmente diminuiti negli ultimi anni anche grazie ad interventi che hanno interrotto la trasmissione tramite la catena alimentare: continuare!



**GRAZIE**