



DI EP Lazio

Dipartimento di Epidemiologia
del Servizio Sanitario Regionale
Regione Lazio

SORVEGLIANZA SANITARIA ED EPIDEMIOLOGICA DELLA POPOLAZIONE RESIDENTE IN PROSSIMITÀ DEL FIUME SACCO

Rapporto tecnico attività 2010-2013

Giugno 2013

Il presente rapporto è stato redatto da:

Daniela Porta¹
Silvia Narduzzi¹
Francesco Blasetti²
Fiorella Fantini²
Marina Davoli¹
Francesco Forastiere¹

Hanno inoltre collaborato:

Alla raccolta dati:

Maria Angelici²
Margherita Montecchi²
Stefania Pescetelli²

Alle indagini neurologiche:

Marco Broccoli (Neuropsicologo)³
Sara Bucci (Tecnico di Neurofisiopatologia)³
Leonardo Davì (Tecnico di Neurofisiopatologia)³
Roberto Di Fabio (Specialista in Neurologia)³
Simone Di Rezze (Specialista in Neurologia)³
Rita Martani (Psicologa)³
Valeria Neri (Specialista in Neuropsichiatria Infantile)³
Lucia Pandolfi (Tecnica di Neurofisiopatologia)³
Stefano Pro (Specialista in Neurofisiopatologia)³
Emanuela Salati (Neuropsicologa)³

Con il coordinamento del Dipartimento di Neuropsichiatria infantile (prof. Francesco Cardona) e del Dipartimento di Neurologia e Psichiatria (Dr.ssa Marina Gasparini, Prof, Oriano Mecarelli) dell'Università Sapienza.

Tutta l'attività è stata condivisa con il Dott Nicola Vanacore, neuroepidemiologo del Centro Nazionale di Epidemiologia dell'Istituto Superiore di Sanità.

Alle analisi di laboratorio:

Claudio Minoia⁴
Roberta Turci⁴
Maurizio Monaldo²
Cosimo Pio Quarantino²

Alla interpretazione dei risultati:

Nicola Murgia⁵

Enti di appartenenza:

¹ Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale – ASL RME, Regione Lazio.

² Struttura operativa complessa Servizio di igiene degli alimenti e della nutrizione, Dipartimento di prevenzione, ASL RMG

³ Libero professionista

⁴ Laboratorio di Misure Ambientali e Tossicologiche, Fondazione Salvatore Maugeri

⁵ Sezione di Medicina del Lavoro, Malattie Respiratorie e Tossicologia Professionale e Ambientale, Università degli Studi di Perugia

INDICE

SOMMARIO	8
SEZIONE 1 - INTRODUZIONE	11
SEZIONE 2 – IL PROGRAMMA DI SORVEGLIANZA SANITARIA ED EPIDEMIOLOGICA.....	15
2.1 METODI	15
Popolazione in studio.....	15
Procedure	15
Questionario.....	16
Analisi cliniche.....	16
Determinazione di beta-esaclorocicloesano in campioni ematici	16
Parametri ematochimici.....	18
Esami neurologici	18
2.2 ANALISI DEI FATTORI ASSOCIATI ALLA CONCENTRAZIONE EMATICA DI BETA-ESACLOROCICLOESANO	22
Analisi statistica.....	22
Risultati	23
Discussione e conclusioni	24
2.3 EFFETTI SULLA SALUTE	27
Descrizione dell'esposizione.....	27
Descrizione degli esiti	27
Funzione midollare e infiammazione.....	27
Diabete e metabolismo dei lipidi	27
Funzionalità epatica	28
Funzionalità renale	28
Ormoni sessuali.....	28
Funzionalità tiroidea.....	28
Funzionalità surrenalica	29
Funzioni neurologiche.....	29
Analisi statistica.....	29
Risultati	30
Funzione midollare e infiammazione.....	30
Diabete e metabolismo dei lipidi	31
Funzionalità epatica	31

Funzionalità renale	32
Ormoni sessuali.....	32
Funzionalità tiroidea.....	33
Funzionalità surrenalica.....	34
Funzioni neurologiche	34
Discussione e conclusioni.....	35

SEZIONE 3 - BIBLIOGRAFIA **39**

SEZIONE 4 - TABELLE **43**

SOMMARIO

Nel marzo 2005 è stato riconosciuto lo stato di emergenza ambientale per la valle del fiume Sacco. Risultati analitici di campioni di latte crudo di un'azienda agricola avevano evidenziato livelli di beta-esaclorocicloesano (β -HCH), un composto organico persistente, superiori ai limiti di legge per la matrice considerata. Sulla base di monitoraggi eseguiti successivamente, si è accertato un inquinamento ambientale di ampia estensione legato alla contaminazione del fiume Sacco da discariche di rifiuti tossici di origine industriale (contaminazione delle acque e utilizzo a scopo irriguo) a cui sono stati esposti gli animali di interesse zootecnico e la popolazione umana.

Per valutare lo stato della salute della popolazione in rapporto alle esposizioni ambientali, la Regione Lazio ha promosso nel 2006 il progetto "Salute della popolazione nell'area della Valle del Sacco" coordinato dal Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio. Uno degli obiettivi del progetto era l'indagine trasversale della popolazione con caratterizzazione del livello di accumulo di contaminanti organici, eseguita su un campione della popolazione residente in 4 aree a diversa contaminazione ambientale ("studio di biomonitoraggio"). I risultati dell'analisi statistica avevano messo in evidenza valori di β -HCH più elevati per coloro che risiedevano entro 1 km dal fiume Sacco, con valori più che doppi rispetto alle altre aree. I livelli ematici di β -HCH aumentavano con l'età dei soggetti ad indicare che la contaminazione aveva caratteristiche croniche con accumulo. L'uso pregresso delle acque di pozzi privati e il consumo di prodotti alimentari di produzione propria e locale erano risultati fortemente associati con la concentrazione ematica di β -HCH.

In seguito a questa prima fase ("studio di biomonitoraggio"), è stato commissionato dalla Regione nel 2009 un programma di "Sorveglianza sanitaria ed epidemiologica della popolazione residente in prossimità del fiume Sacco". Tale programma prevede il monitoraggio biologico della concentrazione di β -HCH nel sangue e controlli di salute periodici dei residenti in prossimità del fiume Sacco (entro 1 Km). Durante il periodo 2010-2012, sono stati determinati i parametri emato-chimici relativi alla funzione midollare e ai parametri di infiammazione, al diabete e al metabolismo dei lipidi, alla funzionalità epatica, alla funzionalità renale, agli ormoni sessuali, alla funzionalità surrenalica. Sono state inoltre eseguite una serie di indagini cliniche e strumentali volte alla valutazione delle funzioni neurologiche.

Sono state contattate 710 persone, 643 delle quali hanno partecipato alla sorveglianza. L'analisi dei dati è stata eseguita su 502 soggetti che presentavano un valore di β -HCH attendibile, dopo le verifiche di qualità di laboratorio. La concentrazione media di β -HCH nel siero è pari a 153 ng/g lipidi, mentre la media geometrica è 74 ng/g lipidi.

E' stata eseguita una nuova analisi volta alla valutazione dei fattori associati all'aumento nella concentrazione ematica di β -HCH nella popolazione residente in prossimità del fiume. I risultati hanno confermato quelli già disponibili dello studio di biomonitoraggio, indicando un ruolo dell'età, degli alimenti di produzione locale e dell'uso di acqua dei pozzi privati. Inoltre, lo studio ha suggerito possibili effetti di fattori di natura familiare/genetica sulle capacità di metabolismo del tossico ambientale anche se il ruolo di questi fattori non è chiaro. Le evidenze da questo studio pertanto hanno confermato i dati già esistenti e suggerito la necessità di verificare anche altri fattori, soprattutto legati al contatto diretto con il fiume Sacco e ai consumi alimentari.

Sono stati analizzati i possibili effetti del β -HCH sulla salute della popolazione sotto sorveglianza. L'analisi di regressione lineare è stata utilizzata per studiare l'associazione

tra le concentrazioni ematiche di β -HCH (variabile categorica in quartili) ed i parametri biochimici considerati. Per studiare l'associazione tra la concentrazione ematica di β -HCH e gli esiti nella forma di variabili categoriche (es. diabete e risultati dell'elettroencefalogramma) è stato usato il modello di regressione logistica.

I risultati delle analisi epidemiologiche mostrano una associazione tra livelli ematici di β -HCH e metabolismo dei lipidi (aumento di trigliceridi e colesterolo LDL, diminuzione del colesterolo HDL), funzionalità renale (aumento di azoto ureico e creatinina, diminuzione della funzionalità renale stimata), regolazione degli ormoni sessuali nelle donne (aumento di FSH e LH, diminuzione di progesterone e prolattina) e funzionalità surrenalica (diminuzione del cortisolo). Le analisi statistiche sulla relazione tra β -HCH e dati neurologici mostrano una associazione con un punteggio del test MMSE ≤ 26 , indice della presenza di deterioramento cognitivo.

Anche se occorre cautela nella interpretazione dei dati trattandosi di una indagine trasversale, i risultati dello studio sono chiaramente suggestivi di un effetto specifico dell'inquinante organo-clorurato su diversi organi e sistemi, e quindi di un danno biologico per la popolazione esposta. Sarà possibile approfondire ed eventualmente confermare i risultati raggiunti con lo sviluppo longitudinale della sorveglianza sanitaria ed epidemiologica attualmente in corso.

SEZIONE 1 - INTRODUZIONE

Il Beta-esaclorocicloesano è un isomero dell'esaclorocicloesano (HCH). L'HCH esiste sotto forma di diversi isomeri e i più comuni sono l'alfa-HCH (α -HCH), il beta-HCH (β -HCH), il gamma-HCH (γ -HCH o lindano) e il delta-HCH (δ -HCH). La tossicità dei diversi isomeri è variabile: nelle esposizioni acute il più tossico è il lindano, nelle esposizioni croniche è il β -HCH, che ha una maggiore emivita ed un maggiore accumulo nel tempo. (ATSDR, 2005)

Nel marzo 2005, in seguito al riscontro di livelli di beta-esaclorocicloesano (β -HCH) molte volte superiori ai limiti di legge in campioni di latte di massa crudo e su foraggi prelevati in alcune aziende agricole del comprensorio di Colleferro (RM), è stato dichiarato lo stato di emergenza della Valle del Sacco e, successivamente, l'area è stata riconosciuta Sito di Interesse Nazionale. Le analisi effettuate sulle diverse matrici ambientali hanno accertato un inquinamento diffuso da isomeri dell'esaclorocicloesano di circa 15 ettari di terreni all'interno del perimetro industriale ex-BPD di Colleferro e delle aree ripariali del fiume Sacco, a valle dello stabilimento.

In particolare, è stato chiarito che:

1. la contaminazione delle acque e dei sedimenti del Sacco aveva inizio dal punto di confluenza, con il fiume Sacco, di un fosso che attraversa lo stabilimento industriale e nelle cui acque e sedimenti è stata riscontrata una elevata concentrazione di β -HCH;
2. nel latte (sia bovino che ovino) di alcune aziende agricole della valle era presente una concentrazione di β -HCH superiore ai valori limite previsti dalla normativa;
3. le aziende zootecniche utilizzavano foraggi o mangimi coltivati nelle zone limitrofe al fiume Sacco;
4. la concentrazione dei contaminanti nei terreni mostrava un andamento inversamente proporzionale alla distanza dall'alveo fluviale.

Il fiume Sacco di fatto è stato veicolo per la contaminazione delle aree ripariali attraverso esondazione o a seguito di irrigazione dei terreni con acque captate dall'alveo fluviale o per una combinazione dei due fenomeni. Tale contaminazione è avvenuta in un'area che già da anni era sottoposta ad una forte pressione ambientale a causa dell'inquinamento atmosferico causato dalla industria chimica e dall'amianto usato nel complesso industriale.

In seguito allo stato di emergenza proclamato nell'area della Valle del Sacco, nel 2006 la regione Lazio ha promosso il programma "Salute della popolazione nell'area della Valle del Sacco", DOCUP Obiettivo 2 Lazio 2000-2006, Misura I.4. "Azioni di controllo, monitoraggio e informazione ambientale". Il programma comprendeva, tra i vari obiettivi, l'esecuzione di una indagine trasversale della popolazione con caratterizzazione del livello di accumulo di contaminanti organici (studio di biomonitoraggio).

L'indagine è stata eseguita su un campione di persone residenti nell'area della Valle del Sacco (Fantini F 2012, Porta D 2013). È stato utilizzato un questionario sui possibili fattori di rischio relativi alla contaminazione da inquinanti organici e, per una parte del campione definito dall'inizio non superiore a 250 persone, un prelievo di sangue per la determinazione di alcuni inquinanti potenzialmente presenti nell'area (isomeri alfa, beta, e gamma dell'esaclorocicloesano (α -, β -, e γ -HCH), esaclorobenzene (HCB); *p,p'*-DDT e *p,p'*-DDE; 6 congeneri di policlorobifenili non-diossina-simili (NDL-PCB) e i 12 congeneri

diossina-simili (DL-PCB), policlorodibenzodiossine (PCDD) e policlorodibenzofurani (PCDF) o "diossine" (17 congeneri tossici), Cadmio (Cd), Mercurio (Hg) e Piombo (Pb).

Sono state definite 4 aree con potenziali differenze di esposizione sulla base della distanza dalla zona industriale e dal fiume (Figura 1):

- Area 1: centri abitati di Gavignano e Segni
- Area 2: Colleferro (esclusa zona industriale) e area rurale di Gavignano e Segni
- Area 3: area di Colleferro entro 1 Km dall'impianto industriale
- Area 4: aree dei comuni di Colleferro, Segni, Gavignano, Sgurgola e Morolo situate entro 1 Km dal fiume

Per le aree 1, 2 e 3 è stato selezionato un campione casuale dagli archivi delle anagrafi di Colleferro, Segni e Gavignano, tra le persone con cittadinanza italiana, di età compresa tra 25 e 64 anni, che avevano abitato nell'area di ultima residenza per un periodo continuativo di almeno 15 anni. Per l'area 4 sono stati utilizzati, oltre agli archivi anagrafici, gli elenchi dei proprietari delle aziende agricole e dei pozzi esistenti lungo il fiume. I campioni di sangue sono stati eseguiti sulle persone che acconsentivano al prelievo fino al raggiungimento del massimo numero stabilito, e sono poi stati analizzati dai laboratori del Reparto di Chimica Tossicologica e di Bioelementi e Salute dell'Istituto Superiore di Sanità, per la ricerca di tutti gli inquinanti precedentemente elencati.

E' stata quindi valutata l'associazione dei potenziali fattori di rischio con i livelli dell'inquinante, espressi come il rapporto tra le medie geometriche (GMR).

Il questionario è stato somministrato a 509 persone, 246 delle quali hanno eseguito anche il prelievo di sangue. Dalle analisi eseguite sui campioni di sangue sono risultati, per gli isomeri alfa, beta e gamma, valori medi pari a 12.38, 99.05 e 14.96 ng/g grasso, evidenziando quindi valori più elevati per il β -HCH. Il β -HCH mostrava un aumento considerevole con l'età e differenze importanti per area (97.65 ng/g grasso in prossimità del fiume rispetto a 34.47 ng/g grasso nei centri abitati di Segni e Gavignano), per chi aveva utilizzato in passato l'acqua dei pozzi privati (101.1 ng/g grasso rispetto a 42.87 ng/g grasso per chi non li usava), e per chi consumava alimenti di produzione locale o propria (81.87 ng/g grasso rispetto a 41.43 ng/g grasso per chi usava prodotti commerciali). HCB, DDE e PCB mostravano un chiaro aumento con l'età ma non risultano diversi tra le aree e per le altre caratteristiche esaminate. I metalli pesanti non mostravano differenze importanti con la sola eccezione del piombo che aumentava con l'età e il mercurio che era lievemente più basso per coloro che facevano uso di prodotti locali o di produzione propria.

L'analisi della regressione lineare multivariata ha evidenziato un aumento della concentrazione di β -HCH all'aumentare dell'età, per i residenti nella zona del fiume, per le persone che avevano consumato acqua di pozzo privato per bere, cucinare o lavarsi, e per coloro che avevano mangiato cibi di produzione propria. L'analisi ristretta ai soli residenti nella zona del fiume ha mostrato risultati analoghi con una forza di associazione più elevata nel caso del consumo di cibo di produzione propria e anche locale.

Sulla base di questi risultati, e considerata la molteplicità dei potenziali effetti tossici del beta-esaclorocicloesano (effetti epatici, immunologici, neurologici, riproduttivi, cardiovascolari, cancerogeni, ormonali), le cui evidenze scientifiche sono però ancora molto incerte; considerata anche la particolare contaminazione di matrici ambientali che

ha comportato l'esposizione della popolazione generale, e la presumibile esposizione di lunga durata nell'area di interesse, la Regione Lazio ha ritenuto opportuno nel 2009 mettere in atto un programma di sorveglianza sanitaria ed epidemiologica di tutte le persone residenti nell'area identificata a rischio.

Il programma, denominato "Sorveglianza sanitaria ed epidemiologica della popolazione residente in prossimità del fiume Sacco", approvato con Determinazione regionale N. B0244/2009, prevede il monitoraggio biologico della concentrazione di β -HCH nel sangue e controlli di salute periodici (di carattere clinico e strumentale) dei residenti in prossimità del fiume Sacco (i residenti ad una distanza di un Km del fiume Sacco).

Nello stesso periodo si è anche deciso di estendere il precedente studio di biomonitoraggio (con determinazione del β -HCH) ai residenti dei comuni della provincia di Frosinone fino al punto di affluenza del fiume Sacco con il Fiume Liri (Frosinone, Ferentino, Ceccano, Supino, Patrica, Morolo, Castro dei Volsci, Pofi, Falvaterra, San Giovanni Incarico, Ceprano). Le determinazioni di β -HCH eseguite sui prelievi ematici di questa popolazione hanno mostrato che la percentuale di positivi al β -HCH (con valori superiori a 100 $\mu\text{g/g}$ lipidi) era distribuita in maniera simile tra maschi e femmine, e aumentava all'aumentare dell'età, in accordo con quanto già evidenziato dall'analisi del precedente studio. La media geometrica di tutta il campione analizzato era più bassa rispetto al campione del precedente studio di biomonitoraggio (32.72 $\mu\text{g/g}$ lipidi rispetto a 60.58). Questi dati indicano che la contaminazione in questa area è di gran lunga più bassa rispetto all'area di Colferro ed indicano un chiaro effetto di diluizione all'allontanarsi dalla fonte. Le persone che hanno presentato livelli di β -HCH superiori al valore di riferimento sono comunque state invitate a partecipare al programma di sorveglianza epidemiologica presso la ASL RMG.

Nella presente relazione vengono riportati i risultati del programma di sorveglianza condotto nel periodo 2010-2012.

SEZIONE 2 – IL PROGRAMMA DI SORVEGLIANZA SANITARIA ED EPIDEMIOLOGICA

Per sorveglianza si intende la raccolta, l'integrazione e l'analisi di dati e la tempestiva disseminazione delle informazioni ai soggetti interessati. La sorveglianza si applica al controllo dello stato di salute di individui (sorveglianza sanitaria) o della popolazione (sorveglianza epidemiologica).

Il programma in atto prevede la sorveglianza sanitaria ed epidemiologica attraverso il monitoraggio biologico periodico del carico corporeo di β -HCH e controlli periodici di salute dei residenti in prossimità del fiume Sacco. E' inoltre previsto un controllo periodico di carattere clinico e strumentale della popolazione residente con determinazioni relative ai parametri funzionali di diversi organi ed apparati. Tutti i soggetti appartenenti alla popolazione in osservazione verranno seguiti in un follow-up prospettico per quanto riguarda il loro ricorso ai servizi sanitari (ricoveri ospedalieri) e il loro stato in vita e mortalità per causa.

2.1 METODI

Popolazione in studio

Il programma di sorveglianza è destinato alle persone residenti al 1 Gennaio 2005 (o che possiedono un terreno) entro 1 km dal fiume Sacco, nei comuni di Colleferro, Segni, Gavignano (provincia di Roma), Anagni, Sgurgola e Morolo (provincia di Frosinone). L'elenco degli eleggibili è stato costruito sulla base degli indirizzi forniti dagli Uffici Anagrafici comunali. Inoltre, sono stati inclusi nel programma tutti i componenti di una famiglia eleggibile, anche se non più residenti nell'area a rischio, e i soggetti residenti in altri comuni del comprensorio di Ceccano risultati positivi alla determinazione del β -HCH durante la campagna di biomonitoraggio eseguita nel 2010-2011. Ad ogni soggetto è stato chiesto di recarsi al laboratorio centrale di Colleferro della ASL Roma G per un'intervista, per accertamenti neurologici e per analisi del sangue.

Procedure

1. Presso il Dipartimento di Prevenzione della ASL Roma G (Colleferro) è stato attrezzato un ambulatorio centralizzato per i controlli periodici delle persone coinvolte nella sorveglianza.
2. La popolazione in esame, individuata tramite le liste anagrafiche dei comuni e con il supporto dei medici di base, è stata invitata a recarsi presso il centro di riferimento della ASL Roma G per eseguire controlli clinici e strumentali e sottoporsi ad un questionario sullo stile di vita e sull'anamnesi medica.
3. Ogni persona ha ricevuto e continuerà a ricevere informazioni sulla contaminazione da β -HCH e le risposte individuali sui controlli effettuati.

Questionario

Ai partecipanti alla sorveglianza è stato somministrato un questionario contenente le seguenti informazioni:

1. dati anagrafici
2. storia residenziale
3. inquinamento indoor
4. uso di terreni e pozzi
5. scolarità e attività lavorativa
6. esposizione ad agenti chimici e fisici
7. fumo e alcol
8. anamnesi
9. storia riproduttiva
10. dieta

Analisi cliniche

Il prelievo di sangue, pari a circa 60 ml è stato eseguito presso gli ambulatori del Dipartimento di Prevenzione della ASL RMG di Colferro.

Determinazione di beta-esaclorocicloesano in campioni ematici

La determinazione del β -HCH nel sangue è stata eseguita presso il Laboratorio di Misure Ambientali e Tossicologiche della Fondazione Maugeri di Pavia.

Campionamento, conservazione e preparazione del campione

Il sangue è stato raccolto in provette Vacutainer® e centrifugato (15 min, 2000g) entro 24 ore dal prelievo. Il siero così ottenuto è stato conservato in freezer a -20°C fino al momento dell'analisi.

Prima di procedere con le analisi, tutte le provette di vetro sono state lavate accuratamente con esano ed acetone. Per ogni campione, 2 ml di siero, ai quali è stato addizionato il congenere PCB 143 in qualità di standard interno, sono stati miscelati con 2 ml di metanolo per la deproteinizzazione del siero e successivamente estratti con 5 ml di esano/dietiletere (1:1 v/v). Dopo trattamento su agitatore rotante per 30 min, sono stati prelevati 4 ml del surnatante: il trattamento su agitatore rotante è stato ripetuto tre volte in modo da aumentare il recupero.

Gli estratti sono stati unificati e concentrati sotto azoto in modo da ottenere un volume finale di 300 μ l. Questi sono stati quindi caricati su colonnina Bond Elut PCB (1 g/3 ml) previamente condizionata con 1 ml di esano. Gli analiti sono stati infine eluiti con 3 aliquote da 1 ml ciascuna di esano e 3 aliquote da 1 ml ciascuna di esano/dietiletere (3:1 v/v). Le frazioni di eluato sono state riunite e portate a secchezza sotto azoto e l'estratto secco è stato ripreso con 100 μ l di iso-ottano.

Materiali e reagenti

Il congenere PCB 143 (10 ng/μl in iso-ottano) è stato impiegato come standard interno. La miscela PESTICIDE-Mix 20 (ALDRIN, 2,4'-DDD, 4,4'-DDD, 2,4'-DDE, 4,4'-DDE, 2,4'-DDT, 4,4'-DDT, DIELDRIN, α-ENDOSULFAN, β-ENDOSULFAN, ENDRIN, α-HCH, β-HCH, γ-HCH, HEPTACHLOR, cis-HEPTACHLOR EPOXIDE, HEXACHLOROBENZENE, ISOBENZAN, ISODRIN (10 ng/μl di ciascun componente in iso-ottano), contenente l'analita di interesse e usata come standard, come lo standard interno, è stata acquistata da Dr. Ehrenstorfer Laboratories (Ausborg, Germany). Tutti i solventi (metanolo, esano, dietil etere, acetone, iso-ottano) sono stati acquistati dalla Merck (Darmstadt, Germany). L'acqua bidistillata impiegata è stata prodotta con il sistema di purificazione dell'acqua Milli-Q Plus system. Per l'estrazione su fase solida sono state usate le colonnine Bond Elut®- PCB (1g/3ml) della VARIAN, acquistate dalla SUPERCHROM s.r.l. (Milano). Per processare simultaneamente fino a 24 campioni, è stato utilizzato l'estrattore Visiprep™-DL della Supelco (Bellefonte, PA, USA).

Analisi strumentale

Per l'analisi, è stato utilizzato un gascromatografo abbinato a spettrometro di massa a bassa risoluzione SHIMADZU GCMS-QP5000/QP5050A. La colonna utilizzata per la separazione cromatografica era una J&W HP PONA (50 m×0,2 mm ×0,5 μm). Il flusso del *carrier gas*, elio, è stato mantenuto costante a 0,8 ml/min. 2 μl venivano iniettati in modalità *splitless* con lo split aperto dopo 0,7 min. Le temperature dell'iniettore e del rivelatore erano impostate rispettivamente a 270°C a 280°C. La programmata del forno era la seguente: 80°C per 1 min, 3°C/min fino a 200°C, 5°C/min fino a 300°C, mantenuta per 6 min.

Lo spettrometro di massa a bassa risoluzione operava con ionizzazione elettronica a un'energia di 70eV. La calibrazione dello strumento è stata effettuata utilizzando perfluorotributilamina (PFTBA) ottimizzando i segnali a m/z 209, 414, e 512.

È stato costruito un programma di acquisizione del singolo ione con un tempo di campionamento (residenza) *dwell time* di 50 ms per ogni gruppo di almeno quattro ioni. Per ogni classe di clorurazione sono stati monitorati 2 ioni molecolari, rispettivamente A e A+2, ovvero il molecolare c.d. e l'isotopico, il tempo di ritenzione, il rapporto m/z e l'abbondanza relativa dello ione "bersaglio" (target) rispetto allo ione di conferma o qualificatore (qualifier) sono stati utilizzati come criteri di identificazione degli analiti.

Il metodo è stato validato nell'intervallo 0 - 25 ng/ml siero, verificandone l'affidabilità mediante il calcolo di precisione ed esattezza e dell'incertezza di misura secondo le linee guida dell'Eurachem (EURACHEM/CITAC Guide, 2000). Il limite di rilevabilità del β-HCH è risultato pari a 0,15 ng/ml. Per i dettagli relativi alla validazione del metodo si rimanda alla pubblicazione di Turci et al. (2010).

Espressione dei Risultati

I risultati ottenuti, espressi in ng/ml siero, sono stati corretti normalizzando i dati in base al valore di lipidi totali. Questi ultimi sono stati calcolati mediante la seguente formula (Phillips DL, 1989):

$$TL = 2,27 * TC + TG + 0,623 \quad (1)$$

dove TL sono i lipidi totali, TC è il colesterolo totale e TG sono i trigliceridi. I valori di colesterolo e trigliceridi sono stati forniti alla Fondazione Maugeri dal laboratorio della ASL RMG.

Parametri ematochimici

Per valutare lo stato di salute della popolazione sono stati selezionati alcuni parametri ematochimici la cui determinazione potesse dare indicazioni sulla funzionalità dei principali organi e apparati. I prelievi sono stati eseguiti la mattina a digiuno e, nel caso di donne in età fertile nella fase luteinica del ciclo mestruale (dopo il 21° giorno del ciclo). Le analisi di laboratorio, di seguito riportate, sono state effettuate presso il Presidio Ospedaliero di Colferro, Servizio di Patologia Clinica e Microbiologica

1. Funzione midollare: Emocromo completo
2. Infiammazione: Proteina C Reattiva (PCR)
3. Assetto lipidico: trigliceridi, colesterolo totale, HDL, LDL
4. Assetto glicemico: glicemia, emoglobina glicosilata
5. Funzionalità epatica: transaminasi (ALT), gammaGT, fibrinogeno
6. Funzionalità renale: creatininemia, azoto ureico
7. Ormoni sessuali: FSH, LH, 17-β-estradiolo, progesterone, prolattina, testosterone
per le donne in età fertile
Testosterone per gli uomini di età 18-50 anni
8. Funzionalità tiroidea: TSH, FT3, FT4
9. Funzionalità surrenalica: cortisolo

Esami neurologici

La valutazione della funzionalità neurologica è stata eseguita con esami strumentali e test specifici per classe di età, secondo lo schema riportato di seguito:

Età dei partecipanti	Tipo di valutazione/test
<18 anni	Valutazione neuropsichiatria infantile
>18	Visita neurologica
tutti	Esame elettroencefalografico
> 18 anni	Esecuzione esame elettroneurografico
>60 anni	Valutazione neuropsicologica

Valutazione neuropsichiatrica infantile

E' stato eseguito un esame neurologico standardizzato e i seguenti test neuropsicologici e scale cliniche

- PANESS: un esame neurologico standardizzato (con particolare attenzione ai soft signs);
- CBCL: un questionario compilato dai genitori che fornisce informazioni sul comportamento del bambino;
- Conner's parent scale: un questionario- anch'esso compilato dai genitori- che permette di evidenziare i disturbi dell'attenzione (ADHD);
- Leiter international performance scale: di questa è stata utilizzata la parte che permette di definire il QI (forma breve: batteria VR - subtests FG +FC+SO+RP);
- Leiter international performance scale: subtests AS+AD della batteria AM per la misurazione dei problemi attentivi;
- Digit span (subtest della WISC) per l'attenzione sostenuta;
- Trail making test A e B: per l'attenzione divisa;
- Bender visual motor gestalt test: si propone di rilevare lo sviluppo della funzione della *gestalt* visuomotoria e studiarne eventuali deviazioni o regressioni permettendo di determinare le capacità di risposta del soggetto

Esame neurologico

L'esame neurologico strutturato è consistito nella valutazione delle funzioni motorie, sensitive e cognitive dei soggetti, tramite la somministrazione del Mini Mental State Examination (MMSE), test per la valutazione dei disturbi dell'efficienza intellettiva e della presenza di deterioramento cognitivo.

Il test è costituito da trenta *item* (domande), che fanno riferimento a sette aree cognitive differenti:

- orientamento nel tempo
- orientamento nello spazio
- registrazione di parole
- attenzione e calcolo
- rievocazione
- linguaggio
- prassia costruttiva

Contemporaneamente sono state raccolte alcune informazioni anamnestiche (familiari, fisiologiche e farmacologiche) ed eseguito un esame obiettivo generale.

Valutazione neuropsicologica

La popolazione oggetto di questa valutazione si compone di persone oltre i 60 anni di età. A causa del normale declino del Sistema Nervoso Centrale (SNC) nell'invecchiamento, si

ritiene che in condizioni di prolungata contaminazione ambientale gli individui anziani siano a maggior rischio di malattie neurologiche a causa dell'effetto accumulo delle neurotossine nel SNC (Schantz S, 1996).

La batteria testistica è stata messa a punto tenendo conto delle modalità di impiego dei test (popolazione di riferimento, valori normativi italiani, tempi di somministrazione) e del loro utilizzo in precedenti studi (deficit cognitivi diffusi).

La maggior parte degli strumenti dispone di fattori di correzione per variabili demografiche (sesso/età/scolarità), e di punteggi cut-off che rappresentano il limite esterno non-parametrico (5% della popolazione); in alternativa, dispongono di media e deviazione standard.

I test utilizzati sono i seguenti:

Test	Funzione indagata
15 parole di Rey	Memoria a breve e lungo termine verbale
Memoria Visiva Immediata	Riconoscimento pattern visivi
Diit-span backward	Memoria di lavoro
Stroop test	Attenzione
Trail Making Test A e B	Ricerca stimoli e shifting sequenziale
Digit-symbol	Coordinazione visuo-motoria
Matrici Progressive Colore	Astrazione
F.A.S.	Fluenza verbale fonemica

Esame elettroencefalografico

Dati Tecnici

Le registrazioni EEG sono state eseguite utilizzando un'apparecchiatura digitale Micromed. Ogni registrazione consisteva di una parte in basale (15-20 min), con alternanza di prolungati periodi ad occhi chiusi e di periodi più brevi ad occhi aperti, e di una parte successiva comprendente le prove di attivazione di routine standardizzate (Stimolazione Luminosa Intermittente, Iperventilazione).

Il tracciato EEG registrato è stato archiviato su supporto digitale, per poter poi essere visualizzato off-line sia ispettivamente che mediante analisi quantitativa.

Analisi Ispettiva e Quantitativa dell'EEG

L'analisi ispettiva dell'EEG permette di valutarne sia l'organizzazione generale in basale che le modificazioni in corso di prove di attivazione. Inoltre con questo sistema è possibile identificare eventuali pattern anormali, di diverso significato, e quindi stilare un referto, normale o patologico.

L'analisi quantitativa dell'EEG permette di ottenere dati numerici che esprimono la Potenza assoluta e relativa delle varie bande di frequenza del segnale bioelettrico cerebrale e gli indici di frequenza dell'intero spettro considerato. Ciò è particolarmente rilevante in ambito di ricerca perchè consente di discriminare tra gruppi di diversa composizione e di mettere in evidenza modificazioni del segnale non rilevabili con il semplice esame ad occhio nudo.

Esame elettroencefalografico

Nella ipotesi di una tossicità diretta sul sistema nervoso periferico causata dalla esposizione alle sostanze in studio è stato effettuato uno screening elettroencefalografico nei partecipanti adulti (> 18 anni), con l'obiettivo di evidenziare l'eventuale presenza di una neuropatia periferica di tipo assonale o mielinico.

Sono stati presi in considerazione agli arti superiori i parametri di velocità di conduzione e di ampiezza del potenziale sensitivo e motorio del nervo mediano e ulnare bilateralmente e agli arti inferiori la velocità di conduzione e la ampiezza del potenziale sensitivo del nervo surale, la velocità di conduzione e la ampiezza del potenziale motorio del nervo peroneo e tibiale bilateralmente.

2.2 ANALISI DEI FATTORI ASSOCIATI ALLA CONCENTRAZIONE EMATICA DI BETA-ESACLOROCICLOESANO

Scopo di questa analisi di dati è quello di valutare i fattori associati ad un aumento nella concentrazione ematica di β -HCH nella popolazione in studio rappresentata dai residenti in prossimità del fiume Sacco.

Analisi statistica

Sulla base dei risultati dello studio di biomonitoraggio, sono state selezionate le seguenti variabili come potenziali determinanti della concentrazione ematica di β -HCH:

- Genere
- Età (in classi);
- Consumo di cibo: consumo di almeno di un alimento di produzione locale/propria vs commerciale o assenza di consumo;
- *oppure*
- Consumo di latte, formaggio, uova, verdura fresca, frutta, fegato, carne di pollo, di manzo, di maiale, di pecora, di coniglio di produzione propria/locale vs commerciale o assenza di consumo;
- Utilizzo (fino al 2005) di acqua di pozzi privati per bere, cucinare, irrigare, lavare;
- Allattamento al seno (se intercorso negli ultimi 15 anni);
- Tempo vissuto nella zona compresa entro 1 km dal fiume Sacco (in classi);
- Indice di massa corporea (sovrappeso/obeso vs normopeso/sottopeso).

E' stata effettuata un'analisi descrittiva per valutare le concentrazioni del β -HCH (esprese come medie geometriche) in relazione alle caratteristiche individuali della popolazione. E' stata valutata la correlazione tra le variabili calcolando l'indice di correlazione.

L'analisi di regressione lineare è stata utilizzata per studiare l'associazione tra i potenziali determinanti e la concentrazione ematica di β -HCH (logaritmo naturale). E' stata utilizzata la trasformazione logaritmica dell'inquinante a causa della sua distribuzione asimmetrica nella popolazione. La misura di associazione utilizzata è stata pertanto il rapporto delle medie geometriche (GMR), cioè l'esponentiale dei coefficienti di regressione lineare. Inizialmente è stata svolta l'analisi di regressione lineare calcolando le stime grezze ed aggiustate, per genere ed età, delle associazioni di tutti i potenziali determinanti, considerati uno alla volta, con le concentrazioni di β -HCH. Sono state utilizzate le seguenti variabili: genere, classe d'età, tempo vissuto nell'area compresa entro 1 km di distanza dal fiume Sacco, numero di componenti della famiglia, abitudine di bere acqua da pozzi privati, consumo di cibo di produzione propria/locale. Il ruolo dell'allattamento al seno in relazione all'accumulo di β -HCH nel sangue (Tan J 2008, Czaja K 1997) è stato valutato nel sottogruppo delle donne tra i 19 e i 59 anni.

E' stato in seguito eseguito il modello di regressione lineare multivariato, considerando solo le variabili che avevano mostrato un certo grado di associazione nella prima fase. In questa fase, dal momento che alcune caratteristiche individuali sono simili tra i soggetti appartenenti alla stessa famiglia, i modelli sono stati eseguiti con e senza tenere conto dei raggruppamenti familiari, cioè correggendo gli errori standard con l'utilizzo di

stimatori Sandwich (GMR_{corretti} e $GMR_{\text{non corretti}}$). Questa analisi è stata svolta su tutta la popolazione e separatamente per persone più giovani e più anziane di 40 anni.

Inoltre, per valutare se i modelli utilizzati fossero in grado di spiegare tutte le variabili familiari causa delle alte concentrazioni, è stata aggiunta un'ulteriore variabile che indicasse, per ogni soggetto, la presenza/assenza in famiglia di almeno una persona (eccetto il soggetto stesso) con un valore di β -HCH più alto di 100 ng/g lipidi (corrispondente al 95° percentile della distribuzione della popolazione non esposta (Fantini F 2012, Porta D, 2013)).

Infine, per valutare quale specifico alimento potesse aver determinato il livello di concentrazione ematica del β -HCH, sono stati analizzati tanti modelli quanti erano i cibi considerati, aggiustando per genere, classe d'età, durata della residenza nell'area a meno di un km dal fiume Sacco e utilizzo di acqua da pozzi privati per bere (le variabili che risultavano importanti predittori nella analisi precedente). Le analisi sono state svolte su tutta la popolazione e separatamente per persone più giovani e più anziane di 40 anni.

Risultati

Sono stati contattati 710 soggetti offrendo loro di prendere parte al programma di sorveglianza. Ha aderito un totale di 643 soggetti (rispondenza pari al 90.6%). Tuttavia, per un complesso di 141 soggetti le determinazioni del β -HCH non sono state considerate completamente valide per sopraggiunti problemi strumentali presso il laboratorio di analisi e si è preferito escludere questi risultati dalle analisi statistiche. Di conseguenza, l'analisi è stata condotta su 502 soggetti (appartenenti a 183 famiglie). La popolazione che ha partecipato alla sorveglianza è costituita per il 52% della da maschi e per il 45% da persone con meno di 40 anni (Tabella 1). La concentrazione ematica di β -HCH è compresa tra 5.3 e 950 ng/g lipidi, la mediana della concentrazione è 84 (DS:200) ng/g lipidi, la media aritmetica è 153 (DS:183) ng/g lipidi, mentre la media geometrica è 74 (DSG:3.7) ng/g lipidi, ad indicare una distribuzione asimmetrica dell'inquinante (Indice di Asimmetria: 1.8).

Come mostrato nella Figura 1 e nella Tabella 1, la concentrazione ematica di β -HCH aumenta con l'età, in particolare nelle persone con più di 40 anni, e diventa ancora più alta tra le persone al di sopra dei 70 anni. L'associazione grezza rilevata tra β -HCH e IMC non viene confermata aggiustando per genere e classe d'età. Il valore ematico del β -HCH è doppio per coloro che hanno vissuto nell'area per più di 40 anni, anche se il risultato non raggiunge la significatività statistica in seguito all'aggiustamento per genere e classe di età (GMR_{agg} : 1.37, IC95%: 0.95-1.97). Le persone che hanno almeno un parente con un alto livello di β -HCH nel sangue hanno valori più alti di chi non ha un parente indicando un chiaro effetto familiare (GMR_{agg} : 1.40, IC95%: 1.12-1.74). Non c'è evidenza di associazione con l'allattamento al seno.

La Tabella 2 mostra i valori del β -HCH in relazione al consumo di cibo di produzione propria/locale. Le concentrazioni medie di β -HCH sono più alte tra coloro che prima del 2005 mangiavano cibo di produzione propria o locale (GMR_{agg} : 1.92, IC95%: 1.21-3.04), in particolare verdura fresca (GMR_{agg} : 1.45, IC95%: 1.08-1.94). E' da notare che i consumi di alcuni alimenti sono ovviamente molto correlati tra loro. Per esempio, mangiare pollo di produzione locale o di produzione propria risulta correlato con il consumo di uova (correlazione di Spearman: 0.74) e di carne di maiale di produzione locale o propria (correlazione di Spearman: 0.67) (dati non mostrati).

La Tabella 3 mostra i risultati relativi all'uso di acqua da pozzi privati: chi prima del 2005 beveva acqua proveniente da pozzi privati ha una concentrazione di β -HCH nel sangue più alta (GMR_{agg}: 1.38, IC95%: 1.10-1.74). Le variabili connesse all'utilizzo dell'acqua dei pozzi risultano correlate: i coefficienti di correlazione di Spearman più alti si osservano tra le variabili che indicano l'uso di acqua di pozzi privati per cuocere, irrigare e lavarsi (Corr_{C-i}: 0.66; Corr_{C-l}: 0.95; Corr_{I-i}: 0.67).

Considerando numerose variabili simultaneamente (Tabella 4), con e senza correzione per gruppo familiare, le variabili associate con la concentrazione ematica di β -HCH sono: avere più di 40 anni (GMR_{>=70aa}: 4.27, IC95%_{non corretto}: 2.34-7.79, IC95%_{corretto}: 2.35-7.78), mangiare cibo di produzione propria o locale (GMR: 1.70, IC95%_{non corretto}: 1.05-2.74, IC95%_{corretto}: 0.69-4.16) e aver bevuto acqua da pozzi privati (GMR: 1.35, IC95%_{non corretto}: 1.07-1.69, 95%CI_{corretto}: 1.04-1.74). E' interessante notare che le correzioni per gruppi familiari hanno maggiore effetto sulle variabili connesse al consumo di cibo locale. Tutte le GMRs non subiscono variazioni rilevanti quando viene inclusa nel modello la presenza di un altro familiare con un alto livello di β -HCH: in effetti il fattore famiglia risulta fortemente associato con il β -HCH nel modello senza correzioni degli errori standard, anche se non confermato nel modello con tali correzioni (GMR: 1.27, IC95%_{non corretto}: 1.02-1.60, IC95%_{corretto}: 0.95-1.70).

Osservando i risultati delle analisi eseguite separatamente per gruppi d'età (Tabella 5), è chiaro che, per i soggetti con più di 40 anni, la contaminazione è avvenuta molto tempo addietro (classi di età più elevate: GMR_{60-69aa}: 1.64, IC95%_{non corretto}: 1.15-2.32, IC95%_{corretto}: 1.13-2.38; GMR_{>=70aa}: 2.19, IC95%_{non corretto}: 1.32-3.64, IC95%_{corretto}: 1.32-3.64) e principalmente bevendo acqua da pozzi privati (GMR: 1.31, IC95%_{non corretto}: 0.98-1.76, IC95%_{corretto}: 0.97-1.77). Per i soggetti con meno di 40 anni, il livello di β -HCH è più alto nelle donne (GMR: 1.39, IC95%_{non corretto}: 0.99-1.94, IC95%_{corretto}: 1.00-1.93) ed è associato al consumo di cibo di produzione propria/locale (GMR: 2.28, IC95%_{non corretto}: 1.10-4.73, IC95%_{corretto}: 0.43-12.15) e all'utilizzo di acqua da pozzi privati per bere (GMR: 1.43, IC95%_{non corretto}: 1.00-2.06, IC95%_{corretto}: 0.97-2.12).

La Tabella 6 riporta i risultati delle analisi sul ruolo dei singoli alimenti di produzione propria/locale. L'unico risultato evidente è che aver mangiato verdure fresche sembra essere un fattore di rischio per alti livelli di concentrazione ematica di β -HCH nella popolazione totale (GMR: 1.38, IC95%: 1.01-1.89) mentre aver mangiato carne di coniglio sembra essere un fattore di rischio tra i giovani (GMR: 2.70, IC95%: 1.23-5.95).

Discussione e conclusioni

Da questo approfondimento nella popolazione sotto sorveglianza emerge che la concentrazione di β -HCH nel sangue aumenta all'aumentare dell'età. Le persone con più di 70 anni hanno una maggiore concentrazione dell'inquinante nel sangue perché, presumibilmente, sono state esposte più a lungo, anche in considerazione del fatto che tra tutti gli isomeri del HCH, il β -HCH è quello che tende a persistere nell'organismo per un tempo più elevato (ATSDR 2005). Il β -HCH risulta positivamente associato con il consumo di cibo di produzione locale o propria e con l'utilizzo passato di acqua da pozzi privati. In generale, la contaminazione sembra più plausibilmente dovuta alla catena alimentare per le persone più giovani, mentre sembra dovuta all'uso di acqua dei pozzi privati per le persone più anziane. Le evidenze legate a cibi specifici sono limitate.

Nel complesso, l'analisi conferma il ruolo dell'età, degli alimenti di produzione locale e dell'acqua dei pozzi privati, ma suggerisce anche nuove ipotesi. Le persone sottoposte al

programma di sorveglianza sono state scelte perchè risiedevano o possedevano terreni nell'area vicina al fiume Sacco, quindi i soggetti in studio sono raggruppati in famiglie e non sono indipendenti tra loro: di solito le persone che fanno parte della stessa famiglia condividono lo stesso stile di vita, le stesse abitudini alimentari, la stessa sorgente d'acqua ed un codice genetico simile. Per questo motivo l'indipendenza tra le osservazioni risulta violata rendendo necessaria la correzione degli errori standard nell'analisi. Visto che il numero di gruppi (famiglie) è grande ed il numero di soggetti nei gruppi (persone) è piccolo, per effettuare la correzione vengono utilizzati gli stimatori Sandwich. L'effetto principale è quello di aumentare l'errore standard per il coefficiente delle variabili connesse al consumo di cibo di produzione propria/locale. L'introduzione di una variabile che tenga conto della parentela con un soggetto con un livello di β -HCH alto non cambia le stime in modo rilevante. Sulla base dei risultati, è possibile ipotizzare un effetto specifico della familiarità sia in termini di possibile passaggio della sostanza chimica attraverso il latte materno sia di fattori genetici legati alle facoltà individuale di accumulo dell'inquinante e nei meccanismo di disintossicazione. Il ruolo di questi fattori è al momento solo ipotizzato.

Si può facilmente ritenere che la catena alimentare sia stata la principale fonte di contaminazione: la verdura irrigata con acqua contaminata, gli animali che pascolavano su terreni contaminati e che venivano nutriti con alimenti e acqua a loro volta contaminati. Il rischio legato al consumo di cibo prodotto nell'area è stato dimostrato in uno studio precedente (Fantini F 2012, Porta D 2013) ed è confermato in questo studio sia dal modello che ha considerato tutta la popolazione sia dal modello che ha considerato separatamente i gruppi di età, con maggiore chiarezza tra i giovani. Questa analisi è stata incentrata sul ruolo dei singoli cibi prodotti nella zona per valutare l'esistenza di una specifica fonte di contaminazione, con un effetto più forte dell'effetto ottenuto considerando tutti gli alimenti complessivamente. L'analisi non ha fornito una risposta esaustiva per comprendere a fondo la modalità di contaminazione umana, con l'eccezione del consumo di verdure fresche e di carne di coniglio, associati all'accumulo di β -HCH in persone più giovani di 40 anni. Naturalmente la difficoltà nel ricordo (recall bias) delle abitudini alimentari del passato potrebbe essere maggiore per persone anziane e per coloro che non avevano l'abitudine di prepararsi il cibo da sole. Nonostante in letteratura il consumo di pesce sia un noto fattore di rischio per l'accumulo di sostanze organiche (Cao LL 2011, Ip HM 1989), in questo studio non è stato preso in considerazione in virtù del fatto che la valle del fiume Sacco si trova nell'entroterra della regione Lazio dove il consumo di pesce è scarso, nè è stato preso in considerazione l'eventuale consumo di pesce pescato nel fiume Sacco negli anni in cui questo era possibile.

L'uso di acqua da pozzi privati sembra aver avuto un ruolo nella contaminazione individuale, specialmente l'acqua utilizzata per bere. Recenti indagini per valutare la concentrazione dell'inquinante nei pozzi privati dell'area hanno tuttavia indicato valori al di sotto dei limiti di legge. L'incongruenza rispetto ai risultati del biomonitoraggio potrebbe essere probabilmente spiegata dal fatto che i pozzi, contaminati in passato, oggi non sono più contaminati. Questa spiegazione è supportata dal fatto che l'associazione tra il bere acqua da pozzi privati ed i valori di β -HCH nel sangue è evidente principalmente tra i soggetti con più di 40 anni. D'altro canto le abitudini della popolazione possono aver subito un cambiamento con il tempo e l'uso di acqua dei pozzi si è sicuramente ridotto.

Secondo quanto riportato in letteratura (Oliviero-Verbel J 2011, Cao LL 2011, Ibarluzea J 2011, Llop S 2010, Yang Y 2005), il β -HCH si accumula nel grasso corporeo quindi un

alto indice di massa corporea (IMC) può essere un fattore di rischio. Al contrario, in questa analisi, il ruolo dell'IMC è parso trascurabile nella misura in cui, aggiustando per genere e classe d'età, non ci sono differenze rispetto al gruppo di riferimento.

Lo studio ha dei limiti. La maggior parte delle persone che ha partecipato al programma di sorveglianza risiede nell'area ripariale del fiume quindi quasi tutti i soggetti sono stati in qualche modo esposti, ciò comporta una variabilità ridotta per molti dei fattori di rischio considerati, es. il consumo di cibo. Inoltre, l'errore dovuto al ricordo delle abitudini relative ad un passato piuttosto lontano può provocare distorsioni delle stime. Di conseguenza, le informazioni delle persone che avrebbero dovuto contribuire di più alla conoscenza dell'esposizione passata sono probabilmente quelle più distorte. Infine, la varianza totale spiegata dai modelli utilizzati è risultata piuttosto bassa (circa il 17%) ad indicare la necessità di indagare altri fattori ed altre possibili spiegazioni.

In conclusione, lo studio conferma i risultati precedenti (Fantini F 2012, Porta D 2013) e indica che la contaminazione è avvenuta in misura maggiore per gli anziani, per chi aveva bevuto acqua dei pozzi e attraverso la catena alimentare. Inoltre, lo studio suggerisce possibili effetti di fattori di natura familiare/genetica anche se il loro ruolo ancora non è chiaro. Le evidenze fornite da questo studio non sono complete ed indicano la necessità di indagare anche altre esposizioni, soprattutto quelle legate al contatto diretto con il fiume Sacco.

2.3 EFFETTI SULLA SALUTE

Scopo delle analisi che seguono è la valutazione delle possibili associazioni tra concentrazione ematica di β -HCH ed alcuni effetti sulla salute.

Descrizione dell'esposizione

In questa analisi, l'esposizione in studio è la concentrazione ematica di β -HCH nella popolazione, considerata come variabile categorica (in quartili) o continua. Il β -HCH viene standardizzato per la concentrazione di lipidi nell'organismo per tutte le analisi con eccezione di quelle relative all'effetto dell'inquinante sul diabete e sulla concentrazione di lipidi. Nel primo caso viene espresso in ng/g lipidi e nel secondo in ng/mL.

Descrizione degli esiti

Si riporta di seguito la descrizione dei singoli esiti analizzati in associazione con l'esposizione a β -HCH, derivati dai parametri ematochimici analizzati e/o da informazioni raccolte tramite il questionario anamnestico. Tutti i parametri biochimici sono stati analizzati come variabili continue. Le variabili relative al diabete/prediabete sono state considerate in modalità categorica.

Nell'ambito della valutazione della funzione neurologica, l'elettroencefalogramma è stato considerato in modalità categorica, il Mini Mental State Examination per gli adulti, come variabili dicotomica, il Quoziente di Intelligenza breve per i bambini sia come variabile categorica che come variabile dicotomica.

Funzione midollare e infiammazione

Gli esiti considerati sono:

- Emoglobina
- Ematocrito
- Globuli bianchi
- Proteina C-reattiva (PCR)

Diabete e metabolismo dei lipidi

Gli esiti considerati sono:

- Glicemia
- Emoglobina glicosilata
- Diabete/prediabete (Secondo le raccomandazioni dell'American Diabetes Association):
 - Normale (categoria di riferimento): glicemia <100 mg/dL ed emoglobina glicosilata <5.7%;
 - Prediabete: glicemia compresa tra 100 e 125 mg/dL o emoglobina glicosilata tra 5.7 e 6.4%;
 - Diabete: glicemia \geq 126 mg/dL, o una diagnosi autoriportata di diabete, o emoglobina glicosilata \geq 6.5%.

- Colesterolo totale
- Colesterolo HDL
- Colesterolo LDL
- Trigliceridi
- Indice di massa corporea (IMC)

Funzionalità epatica

Gli esiti considerati sono:

- Transaminasi (GPT Alanina-aminotransferasi)
- Gamma GT (GGT)
- Fibrinogeno

Funzionalità renale

Gli esiti considerati sono:

- Azoto ureico
- Creatinina
- Filtrato glomerulare stimato (GFR): calcolato applicando la metodologia dell'equazione MDRD (Cirillo M 2009)

Ormoni sessuali

Per le donne gli esiti considerati sono:

- Follicolotropina (FSH)
- 17 β -Estradiolo (E2)
- Luteotropina (LH)
- Progesterone (PRG)
- Prolattina (PRL)

Per gli uomini l'esito considerato è:

- Testosterone totale

Funzionalità tiroidea

Gli esiti considerati sono:

- Tireotropina (TSH)
- Triiodotironina libera (FT3)
- Tiroxina libera (FT4)

Funzionalità surrenalica

L'esito considerato è:

- Cortisolo sierico

Funzioni neurologiche

L'esito considerato è:

- Elettroencefalogramma (EEG)
 - Normale
 - Aspecifico
 - Patologico
- Mini Mental State Examination (MMSE)
 - Normale (>26)
 - normale (<=26)Oppure in analisi di sensibilità
 - Normale (>23)
 - Anomalo (<=23)
- Quoziente di Intelligenza con metodo breve (QI BREVE)
 - Normale (>85)
 - Anomalo (<=85)
 - Oppure
 - Normale (>85)
 - Borderline (85-70)
 - Patologico (<=70)

Analisi statistica

Per ogni esito in studio vengono riportate le frequenze delle caratteristiche della popolazione esaminata per quello specifico esito. Inoltre, per gli esiti definiti dai parametri ematochimici, sono state calcolate le medie geometriche (GM) e le relative Deviazioni Standard Geometriche (DSG) per caratteristiche individuali, mentre per gli esiti categorici vengono riportate le frequenze per caratteristiche individuali.

L'analisi di regressione lineare è stata utilizzata per studiare l'associazione tra le concentrazioni ematiche di β -HCH (variabile categorica in quartili) ed i parametri biochimici considerati, espressi su scala logaritmica a causa della loro distribuzione asimmetrica. La misura di associazione utilizzata è il rapporto di medie geometriche (geometric mean ratio, GMR), ossia l'esponenziale dei coefficienti di regressione. Tale rapporto indica di quante volte è più alta la media geometrica in un gruppo rispetto al riferimento. Le analisi di regressione multivariate sono state svolte utilizzando due modelli, separatamente per ogni esito: il primo (modello 1) aggiustato soltanto per classe

d'età ed il secondo (modello 2) aggiustato per genere, classe d'età, livello d'istruzione, abitudine al fumo e, solo per alcuni esiti, indice di massa corporea (IMC), variazione di peso di almeno 10 kg in 10 anni, colesterolo, trigliceridi e diabete, salvo eccezioni riportate in nota nelle tabelle.

Per studiare l'associazione tra la concentrazione ematica di β -HCH (variabile categorica in quartili) e gli esiti espressi da variabili categoriche (diabete ed elettroencefalogramma) è stato usato il modello di regressione logistica multinomiale. Per entrambi gli esiti considerati è stata fornita una stima dell'odds ratio (OR) corrispondente all'incremento/decremento dovuto al passaggio da una classe di esposizione alla superiore.

Per studiare l'associazione tra la concentrazione ematica di β -HCH (variabile categorica in quartili) e gli esiti espressi da variabili dicotomiche (QI e MMSE) è stato usato il modello di regressione logistica. Per entrambi gli esiti considerati è stata fornita una stima dell'odds ratio (OR).

La popolazione coinvolta nel programma di sorveglianza è stata scelta perché residente nell'area ripariale del fiume Sacco, perciò i soggetti in studio risultano raggruppati in famiglie. Le persone della stessa famiglia condividono codici genetici ed abitudini di vita simili, pertanto l'indipendenza tra le osservazioni può essere violata. È stata eseguita un'analisi di sensibilità correggendo gli errori standard con l'utilizzo degli stimatori Sandwich, dal momento che il numero di gruppi (cioè le famiglie) è grande ed il numero di soggetti nei gruppi è piccolo.

Risultati

Descrizione della popolazione in studio

La popolazione in studio è la stessa descritta nella sezione dell'analisi dei fattori di rischio (Tabella 1).

Funzione midollare e infiammazione

Dal totale delle 502 persone coinvolte nel programma di sorveglianza epidemiologica sono stati eliminate per questa analisi 9 persone con una misura non valida di almeno uno dei parametri considerati (emoglobina, ematocrito, globuli bianchi, PCR), pertanto nell'analisi sono stati incluse nell'analisi 493 persone (183 famiglie). La Proteina C-reattiva (PCR) è una proteina rilevabile nel sangue prodotta dal fegato, e facente parte delle cosiddette proteine di fase acuta, un gruppo di proteine sintetizzate durante uno stato infiammatorio.

La media geometrica dell'emoglobina è 14.2 gr/dl (DSG: 1.10), dell'ematocrito è 42.4% (DSG: 1.14), dei globuli bianchi è $6.1 \times 10^3 \mu\text{l}$ (DSG: 1.35), della PCR è 6.0 mg/L (DSG: 1.48) (Tabella 7). I valori medi dei parametri ematochimici considerati sono maggiori tra i soggetti sovrappeso od obesi e tra i fumatori. La PCR aumenta all'aumentare dell'età, al diminuire del livello d'istruzione ed è minore tra le donne rispetto agli uomini.

Nella tabella 8 vengono mostrati i risultati delle analisi di regressione lineare. Non vi è alcuna evidenza di associazione tra concentrazione ematica di β -HCH ed ematocrito, globuli bianchi e PCR. L'emoglobina è più bassa per livelli bassi di concentrazione ematica di β -HCH (modello 2: $\text{GMR}_{25-50\text{pct}}=0.98$, $\text{IC95\%}=0.96-1.00$), anche se non si evidenzia alcun trend (p -trend: 0.692).

Diabete e metabolismo dei lipidi

Dal totale delle 502 persone coinvolte nel programma di sorveglianza epidemiologica sono state eliminate per questa analisi 5 persone per le quali non era disponibile la misura dei trigliceridi o del colesterolo ed una donna in gravidanza, pertanto sono state incluse nell'analisi 496 persone (183 famiglie).

Il 12% della popolazione ha il diabete o il prediabete, soprattutto gli uomini, gli anziani, persone con un livello di istruzione basso, i fumatori, gli obesi o sovrappeso (Tabella 9). Il 46% ha livelli ematici di colesterolo totale al limite della soglia di normalità o elevati, il 21% ha trigliceridi borderline o alti.

La Tabella 10 mostra le medie geometriche, con relative deviazioni standard, dei livelli ematici dei lipidi. Trigliceridi e colesterolo sono più alti tra gli obesi, tra coloro che hanno preso almeno 10 Kg negli ultimi 10 anni, tra i prediabetici ed i fumatori.

Nella tabella 11 vengono mostrati i risultati delle analisi di regressione lineare. Quando si considera il modello completo (modello 2), non vi è alcuna evidenza di associazione tra concentrazione ematica di β -HCH e glicemia. C'è invece una debole evidenza di associazione del β -HCH con l'emoglobina glicosilata (modello 2: $GMR_{50-75^{\circ}pct}=1.03$, $IC95\%=1.01-1.06$). Al contrario, il test per il trend indica che i trigliceridi sono fortemente associati con il β -HCH; infatti il più alto livello di esposizione corrisponde ad un aumento del 19% dei trigliceridi (modello 2: $GMR_{\beta-HCH>75^{\circ}pct}=1.19$, $IC95\%=1.05-1.35$).

Il colesterolo HDL è inversamente associato con il β -HCH in tutte le categorie di esposizione: quando la concentrazione ematica di β -HCH aumenta, il colesterolo HDL diminuisce notevolmente mostrando una relazione dose-risposta (modello 2: $GMR_{\beta-HCH_{25-50^{\circ}pct}}=0.94$, $IC95\%=0.88-1.00$; $GMR_{\beta-HCH_{50-75^{\circ}pct}}=0.91$, $IC95\%=0.86-0.97$; $GMR_{\beta-HCH>75^{\circ}pct}=0.86$, $IC95\%=0.81-0.92$). La forte associazione tra i due parametri viene confermata dai risultati del test per il trend. Non c'è evidenza di effetto dell'esposizione al β -HCH sul colesterolo totale, LDL e sull'indice di massa corporea.

La Tabella 12 riporta il risultato dell'analisi di regressione logistica multinomiale utilizzando come esito la categorizzazione dello status di diabete secondo le indicazioni dell'American Diabetes Association. Dai dati presentati non c'è evidenza di effetto dell'esposizione all'inquinante sull'occorrenza di diabete/prediabete.

Funzionalità epatica

Dal totale di 502 persone coinvolte nel programma di sorveglianza epidemiologica sono state eliminate per questa analisi 6 persone con una misura non valida di transaminasi, gamma-GT e fibrinogeno, pertanto sono state incluse nell'analisi 496 persone (183 famiglie). Tra loro c'è un soggetto con valore mancante per le gamma-GT e 18 con valori mancanti del fibrinogeno.

La media geometrica delle transaminasi è 26.9 U/l (DSG: 1.57), delle gamma-GT è 20.8 U/l (DSG: 1.88), del fibrinogeno è 318.6 mg/dl (DSG: 1.22) (Tabella 13). I valori medi dei parametri ematochimici considerati sono maggiori tra i soggetti sovrappeso od obesi e tra i fumatori. Le transaminasi e le gamma-GT sono maggiori tra i maschi mentre il fibrinogeno tra le femmine. Le gamma-GT e il fibrinogeno aumentano con l'età, le transaminasi invece con il livello di istruzione.

Nella Tabella 14 vengono mostrati i risultati delle analisi di regressione lineare. Non c'è evidenza di associazione tra concentrazione ematica di β -HCH e transaminasi, gamma-GT e fibrinogeno. Allo stesso modo non si evidenzia alcun trend nell'associazione tra l'inquinante ed i parametri ematici considerati.

Funzionalità renale

Dal totale di 502 persone coinvolte nel programma di sorveglianza epidemiologica sono stati eliminati dall'analisi i bambini ed i ragazzi con meno di 19 anni (73 soggetti) e 1 soggetto con valori mancanti di creatinina e azoto ureico; pertanto sono stati inclusi 428 individui (183 famiglie). Per l'analisi della creatinina sono stati eliminati altri due soggetti che mostravano valori aberranti (>5 mg/dl), per un totale di 426 individui.

La media geometrica dell'azoto ureico è 15.3 mg/dl (DSG: 1.28), della creatinina è 0.82 mg/dl (DSG: 1.25), della velocità di filtrazione glomerulare stimata è 94.3 mL/min (DSG: 1.25) (Tabella 15). I valori medi dei parametri ematochimici considerati sono maggiori tra i maschi. L'azoto ureico aumenta all'aumentare dell'età e diminuisce all'aumentare del livello di istruzione.

Nella tabella 16 vengono mostrati i risultati delle analisi di regressione lineare. Quando si considera il modello completo (modello 2), c'è evidenza di associazione diretta tra concentrazione ematica di β -HCH e azoto ureico ($GMR_{25-50^{pct}}=1.09$, $IC95\%=1.02-1.15$; $GMR_{50-75^{pct}}=1.09$, $IC95\%=1.02-1.15$; $GMR_{>75^{pct}}=1.07$, $IC95\%=1.01-1.14$) e creatinina ($GMR_{50-75^{pct}}=1.05$, $IC95\%=1.00-1.11$; $GMR_{>75^{pct}}=1.05$, $IC95\%=1.00-1.11$). Il filtrato glomerulare stimato è inversamente associato con il β -HCH in tutte le categorie di esposizione, mostrando una relazione dose-risposta ($GMR_{25-50^{pct}}=0.92$, $IC95\%=0.85-0.99$; $GMR_{50-75^{pct}}=0.92$, $IC95\%=0.85-1.00$; $GMR_{>75^{pct}}=0.90$, $IC95\%=0.83-0.98$). I risultati del test per il trend confermano la tendenza dell'azoto ureico ad aumentare al crescere del β -HCH (p-trend: 0.034) e la tendenza del GFR a diminuire al crescere del β -HCH (p-trend: 0.028).

Ormoni sessuali

Donne

Del totale di 242 donne coinvolte nel programma di sorveglianza epidemiologica sono state selezionate 145 donne in età fertile (tra i 12 ed i 55 anni) (105 famiglie). Per l'FSH c'è 1 valore mancante e per l'LH ce ne sono 4.

Il 48% ha tra i 36 ed i 50 anni, l'83% ha un livello di istruzione medio, il 28% è fumatrice ed il 36% è sovrappeso od obesa (Tabella 17). La media geometrica dell'FSH è 3.2 mUI/ml (DSG: 2.59), del 17 β -estradiolo è 72.3 pg/ml (DSG: 2.93), del LH è 3.5 mUI/ml (DSG: 2.89), del progesterone è 5.1 ng/ml (DSG: 3.11) e della prolattina è 18.2 ng/ml (DSG: 1.78). I valori medi di LH, PRG e PRL aumentano con il livello d'istruzione. PRG e PRL diminuiscono per le donne sovrappeso od obese.

Nella Tabella 18 vengono mostrati i risultati delle analisi di regressione lineare. Quando si considera il modello completo (modello 2), c'è evidenza di associazione diretta tra concentrazione ematica di β -HCH e FSH ($GMR_{50-75^{pct}}=1.86$, $IC95\%=1.22-2.83$; $GMR_{>75^{pct}}=1.56$, $IC95\%=1.02-2.37$), confermata dal risultato del test per il trend (p-trend: 0.029). Anche l'LH risulta associato con il β -HCH ($GMR_{25-50^{pct}}=1.64$, $IC95\%=1.00-2.69$; $GMR_{50-75^{pct}}=1.56$, $IC95\%=0.95-2.54$; $GMR_{>75^{pct}}=2.04$, $IC95\%=1.24-3.35$), come

confermato anche dal test per il trend (p-trend: 0.010). Anche i livelli di prolattina vengono alterati all'aumentare dell'esposizione ($GMR_{50-75^{o}pct}=0.75$, $IC95\%=0.57-0.97$; $GMR_{>75^{o}pct}=0.77$, $IC95\%=0.59-1.00$) mostrando un trend in diminuzione (p-trend: 0.037). Infine si evidenzia un debole effetto dell'inquinante sui livelli di progesterone ($GMR_{50-75^{o}pct}=0.57$, $IC95\%=0.34-0.98$) senza che si evidenzi una relazione dose-risposta (p-trend: 0.236).

Uomini

Del totale di 260 uomini coinvolti nel programma di sorveglianza epidemiologica sono stati selezionati unicamente i 137 uomini di età compresa tra i 19 ed i 50 anni (105 famiglie) di cui 3 presentano valori mancanti del testosterone, pertanto nell'analisi sono stati inclusi 134 individui (104 famiglie).

Il 54% ha tra i 36 ed i 50 anni, il 90% ha un livello di istruzione medio, il 48% è fumatore ed il 60% è sovrappeso od obeso. La media geometrica del testosterone è 371.8 ng/dl (DSG: 1.69), diminuisce dopo i 36 anni ed aumenta con il livello di istruzione e diminuisce all'aumentare dell'IMC (Tabella 19).

Nella Tabella 20 vengono mostrati i risultati dell'analisi di regressione lineare. Nei dati non c'è evidenza di associazione tra concentrazione ematica di β -HCH e testosterone. Allo stesso modo non si evidenzia alcuna relazione dose-risposta tra l'inquinante ed il parametro ematico considerato.

Funzionalità tiroidea

Da un totale di 502 persone coinvolte nel programma di sorveglianza epidemiologica sono stati esclusi 30 soggetti che riportavano l'assunzione di una terapia farmacologica per problemi tiroidei. Inoltre sono stati eliminati dall'analisi 9 soggetti con una misura non valida di TSH, FT3 o FT4, pertanto sono stati inclusi 463 soggetti (180 famiglie). Il genere può essere un modificatore d'effetto della relazione tra concentrazione ematica di β -HCH ed i parametri ematici della funzionalità tiroidea, dunque le analisi sono state svolte sull'intera popolazione e poi distintamente per maschi e femmine.

Nella Tabella 21 sono riportate le caratteristiche della popolazione in studio e le medie geometriche dei parametri ematochimici della funzionalità tiroidea. La popolazione è composta per il 54% di maschi, per il 30% di soggetti con un titolo di studio basso, per il 36% fumatori e per il 52% sovrappeso od obesi. La media geometrica del TSH è 1.39 mcUI/l (DSG: 2.20), dell'FT3 è 3.91 pg/ml (DSG: 1.21) e dell'FT4 è 1.04 ng/dl (DSG: 1.20). Gli uomini in studio sono 252, il 28% ha un titolo di studio basso, il 46% è fumatore ed il 61% è sovrappeso od obeso. La media geometrica del TSH tra gli uomini è 1.37 mcUI/l (DSG: 1.91), dell'FT3 è 4.08 pg/ml (DSG: 1.18) e dell'FT4 è 1.04 ng/dl (DSG: 1.20). Le donne in studio sono 211, il 34% ha un titolo di studio basso, il 23% è fumatore ed il 41% è sovrappeso od obeso. La media geometrica del TSH tra le donne è 1.42 mcUI/l (DSG: 2.54), dell'FT3 è 3.72 pg/ml (DSG: 1.22) e dell'FT4 è 1.03 ng/dl (DSG: 1.21). Tra tutti gli individui in studio e nel sottogruppo degli uomini il TSH diminuisce all'aumentare dell'età e dell'IMC. Per gli stessi gruppi di popolazione l'FT3 e l'FT4 diminuiscono all'aumentare del livello di istruzione.

I risultati dell'analisi multivariata (Tabella 22) mostrano che, sia nell'intera popolazione in studio che nei sottogruppi degli uomini e delle donne, non c'è evidenza di associazione

tra concentrazione ematica di β -HCH e parametri ematici indicatori della funzionalità tiroidea. Allo stesso modo non si evidenzia alcuna relazione dose-risposta.

Funzionalità surrenalica

Da un totale di 502 persone coinvolte nel programma di sorveglianza epidemiologica sono stati eliminati dall'analisi otto soggetti con una misura non valida di cortisolo sierico, pertanto sono stati inclusi 494 soggetti (183 famiglie).

La media geometrica del cortisolo è 13.2 μ gr/dl (DSG: 1.52) (Tabella 23). I valori medi del cortisolo sono maggiori tra i soggetti con un alto livello d'istruzione e tra i fumatori ma diminuiscono all'aumentare dell'IMC.

Nella Tabella 24 vengono mostrati i risultati delle analisi di regressione lineare. C'è evidenza di associazione del β -HCH con il cortisolo (modello 2: $GMR_{>75^{\circ}pct}=0.85$, $IC95\%=0.76-0.95$). Anche il test per il trend indica una relazione dose-risposta (p-trend: 0.005): all'aumentare della concentrazione ematica di β -HCH il cortisolo sierico diminuisce.

Funzioni neurologiche

Elettroencefalogramma

Da un totale di 502 persone coinvolte nel programma di sorveglianza epidemiologica sono stati eliminati dall'analisi i soggetti che non hanno effettuato l'elettroencefalogramma, pertanto sono stati inclusi 455 soggetti.

Il 3.1% della popolazione ha un EEG aspecifico, in particolare gli adulti e le persone con un livello di istruzione alto (Tabella 25). L'1.3% ha un EEG patologico, specialmente le donne, i giovani e gli anziani, e chi ha un basso livello di istruzione.

La Tabella 26 sembra suggerire che nella classe d'esposizione più elevata vi sia una maggiore percentuale di casi con EEG aspecifico e patologico. La tabella 27 riporta il risultato dell'analisi di regressione logistica multinomiale. Gli ultimi due quartili dell'esposizione sono stati accorpati perché tra il 50° ed il 75° percentile di esposizione non ci sono soggetti con valori patologici dei risultati dell'EEG (Tabella 26). Dalla analisi dei dati non c'è evidenza di effetto dell'esposizione all'inquinante sulla frequenza di anomalie dell'elettroencefalogramma.

Mini Mental State Examination (MMSE)

Sono stati inclusi nell'analisi i soggetti di età maggiore di 50 anni, per un totale di 149 persone. Il 20.1% della popolazione analizzata presenta un MMSE ≤ 26 (anomalo). La percentuale di persone con punteggio basso aumenta molto all'aumentare dell'età ed è strettamente legata al livello di istruzione (25% nel basso livello contro lo 0% nelle persone con istruzione elevata) (Tabella 28).

La tabella 29 riporta i risultati dell'analisi di regressione logistica. Si evidenzia una associazione del β -HCH con un punteggio di MMSE ≤ 26 nell'ultimo percentile della distribuzione (modello2, OR=3.95; $IC95\%=1.07-14.50$).

L'analisi di sensibilità utilizzando il cut-off a 23, come da protocolli neurologici, mostra una prevalenza di risultati patologici molto più bassa (4.7%). I risultati dell'analisi

logistica sono confrontabili con i precedenti, ma risultano meno stabili e non statisticamente significativi a causa del numero di casi molto limitato.

Quoziente di intelligenza con test breve (QI BREVE)

Il QI BREVE è stato eseguito solo sulla popolazione minore di 18 anni, per un totale di 61 persone. Il 39.3% della popolazione analizzata ha mostrato un valore di QI BREVE anomalo, quando analizzato come variabile dicotomica (≤ 85), particolarmente nei maschi (Tabella 30). L'analisi di regressione logistica non mostra una associazione con la concentrazione di β -HCH nel sangue (Tabella 31)

Quando viene analizzato come variabile categorica, la percentuale di valori borderline è pari al 29.5% e quella di valori patologici pari al 6.6% (Tabella 31)

Neanche in questo caso si evidenzia alcuna associazione con la concentrazione di β -HCH (Tabella 33)

Discussione e conclusioni

Principali risultati

I risultati di questo studio mostrano una chiara associazione tra livelli ematici di β -HCH e metabolismo dei lipidi, funzionalità renale, regolazione degli ormoni sessuali nelle donne, livelli di cortisolo ematico, e stato cognitivo.

In letteratura non esistono molti studi sugli effetti β -HCH sulla salute. La maggior parte delle indagini è stata effettuata su animali e riguarda il lindano (cioè l'isomero gamma dell'esaclorocicloesano) (ATSDR 2005). Esistono però degli studi che riportano risultati paragonabili a quelli qui presentati rispetto all'aumento di trigliceridi e colesterolo e alla diminuzione del colesterolo HDL in persone esposte a β -HCH (Park SK 2010). Pur non essendo presenti indagini specifiche che hanno utilizzato il β -HCH, sfruttando le analogie molecolari, questi risultati relativi ai grassi circolanti potrebbero essere spiegati da una interazione tra lindano ed enzimi della lipogenesi epatica che, in animali da esperimento, erano riusciti ad aumentare significativamente le concentrazioni ematiche di trigliceridi. (Boll M 1995). Su questo argomento resta però il dubbio, non ancora risolto neanche da altri studi di letteratura, sulla diversa responsabilità delle varie forme di trasporto dei lipidi. Non è chiaro infatti se, essendo il β -HCH una sostanza altamente lipofila, tutte le forme di trasporto dei lipidi partecipino allo stesso modo al trasporto del β -HCH o ve ne sia una (chilomicroni, VLDL, LDL, HDL) con maggiore affinità verso questo xenobiotico. Rimane pertanto il problema, tipico di uno studio trasversale come questo, della direzione della associazione e la possibilità di *causalità inversa*: essendo il β -HCH una sostanza fortemente lipofila, il suo aumento potrebbe essere dovuto alla maggiore presenza dei grassi nel sangue e non essere, viceversa, la sostanza stessa a causare questo aumento di lipidi.

In questo studio è stata osservata una correlazione positiva tra livelli ematici di β -HCH e le concentrazioni seriche di creatinina e azoto ureico, marcatori di danno renale, e quindi una associazione inversa con la velocità di filtrazione glomerulare. Gli effetti del lindano sul rene sono noti da tempo sia in relazione ad un caso suicidiario nell'uomo che in numerosi studi su animali da esperimento (ATSDR 2005); in tali modelli sperimentali sono stati osservati anche effetti dell'esposizione per via alimentare a β -HCH, caratterizzati principalmente da necrosi tubulare (Srinivasan K 1984) e nefrite, quest'

ultima quando gli animali da esperimento venivano esposti per via alimentare a miscele di isomeri di HCH (Dikshith TS, 1991). Secondo gli studi più recenti, il danno causato da HCH sulle cellule tubulari renali sarebbe mediato dalla formazione di specie reattive dell'ossigeno che determinerebbero la loro azione tramite un meccanismo di apoptosi, piuttosto che attraverso un'azione lesiva diretta del composto chimico (Piskac-Collier AL 2009). Tuttavia, alcuni autori sostengono che il reale motivo della presenza di più elevati livelli di HCH nel sangue sia da ricercare in una diminuzione della loro escrezione renale a causa della presenza di un concomitante danno renale, perlomeno in coloro con una franca insufficienza renale (Siddhart M 2012). La presenza in questa indagine di valori di creatinina e di azoto ureico per la grande maggioranza nella norma, rendono plausibili, in questo caso, entrambe le spiegazioni.

E' stato dimostrato che il lindano interferisce con le funzioni riproduttive dei topi, riducendo i livelli di testosterone nei maschi e i livelli di estrogeni e progesterone nelle femmine. Diversi studi indicano che il lindano inibisce la sintesi degli ormoni steroidei, agendo direttamente su alcuni componenti della steroidogenesi (Walsh LP 2000a). In particolare, il lindano inibirebbe la steroidogenesi, riducendo la produzione della proteina StAR (Steroidogenic acute regulatory protein), che si occupa di trasportare il colesterolo attraverso la membrana mitocondriale dove avverranno delle trasformazioni cruciali per la produzione degli ormoni steroidei (Walsh LP 2000b) (Oskarsson A 2006). Oltre a questo meccanismo è stata dimostrata in cellule delle ghiandole surrenali umane anche una significativa riduzione di due enzimi cardine per la produzione degli ormoni steroidei, il citocromo P450 17A1 e dell'enzima HSD3B2 (Oskarsson A 2006). Essendo la steroidogenesi un passaggio chiave nella produzione degli ormoni sessuali, la sua inibizione potrebbe spiegare la riduzione dei livelli di progesterone osservati anche in questo studio. In studi meno recenti, eseguiti su lavoratori di sesso maschile esposti a lindano (Tomczak S 1981), è stato osservato un aumento del LH e del FSH. Anche i risultati di questo studio mostrano un aumento di LH e, in misura minore di FSH, ormoni ipofisari deputati alla regolazione della funzionalità ovarica. Quest'effetto potrebbe essere correlato ad una riduzione del feedback negativo associato al progesterone, che in questo studio, come più volte ricordato, risulta ridotto. Tuttavia l'assenza di una correlazione tra β -HCH e 17 β -estradiolo, uno dei più potenti inibitori di FSH e LH, spinge alla cautela nello spiegare i risultati ottenuti attraverso i meccanismi di feedback dell'asse ipotalamo-ipofisario. In questo studio non è stata osservata, invece, una diminuzione del testosterone nei maschi.

In questa indagine i livelli di prolattina tendono a ridursi all'aumentare delle concentrazioni di β -HCH come già evidenziato in animali da esperimento (Cooper RL 1989). Questo fenomeno, data anche la regolazione molto articolata della dopamina, non è di facile spiegazione, ma potrebbe in parte essere giustificato dall'incremento del rilascio di dopamina, un potente inibitore della secrezione della prolattina, osservato in alcuni studi su animali da esperimento (Rivera S 1991). L'azione inibente sulla steroidogenesi, infine, potrebbe spiegare anche la riduzione del cortisolo, evidenziata da questo studio

L'indagine mostra una associazione molto sostenuta con un rischio relativo elevato tra i livelli più alti di β -HCH e un punteggio del MMSE minore o uguale a 26. Il punteggio totale è compreso tra un minimo di 0 ed un massimo di 30 punti. Un punteggio uguale o inferiore a 17 è indice di una grave compromissione delle abilità cognitive; un punteggio compreso tra 18 e 23 è indice di una compromissione da moderata a lieve, un punteggio da 24 a 30 è indice di normalità cognitiva. (Folstein 1975, Tombaugh 1992). Nel 1999 è stata proposta nella comunità scientifica una nuova entità definita come "mild cognitive

impairment" (MCI) nel tentativo di identificare una fase precoce di demenza (Petersen 1999). Si tratta di un soggetto con riferito disturbo della memoria o di altre funzioni cognitive, valutato positivamente ai test neuropsicologici, con lieve compromissione nello svolgimento delle normali attività di vita quotidiana. Il MCI rappresenta un'entità che conferisce un rischio di 2-3 volte di andare in corso a demenza nei 4-5 anni successivi (Panza 2005). In questo progetto di sorveglianza neurologica della popolazione residente si è deciso di considerare, come analisi primaria, il punteggio di 26 del MMSE come il cut off da utilizzare nell'analisi statistica da associare all'esposizione della neurotossina per tre ragioni:

1. In alcuni studi longitudinali su soggetti con MCI il cut off di 26 al MMSE è stato predittivo della conversione a demenza nei 3-4 anni successivi (Xu et al 2002; Lonie et al 2009).
2. La nota 85 dell'AIFA che regola la prescrizione degli inibitori delle colinesterasi in pazienti con malattia di Alzheimer prevede di includere nella forma lieve soggetti con punteggi al MMSE compresi tra 21 e 26. La definizione di questo range del MMSE associato alla demenza di Alzheimer è possibile in quanto il percorso diagnostico che conduce alla diagnosi di demenza è complesso e richiede l'esecuzione di una batteria di test neuropsicologici. Il MMSE inoltre presenta una bassa sensibilità ed elevata specificità (Tombaugh et al. 1992).
3. Dei 29 soggetti con punteggi uguale o inferiore a 26 nel MMSE riscontrati in questo studio, 25 hanno eseguito anche una batteria di test neuropsicologici che comprende i seguenti test: 15 Parole di Rey; Memoria Visiva Immediata, Digit-span backward, Stroop test, Trail Making Test A e B, Digit-symbol, Matrici Progressive Colore, F.A.S (Magni et al. 1996; Carlesimo et al, 1996; WAIS, *Manuale d'uso*, OS 1974; Golden G, Stoelting Co. *Manuale d'uso*, 1978; Giovagnoli et al 1996). Tutti e 25 soggetti presentano una compromissione alla valutazione complessiva neuropsicologica di una o più funzioni cognitive (attenzione selettiva, memoria, linguaggio etc).

I 29 soggetti con punteggi uguali o inferiori a 26 nel MMSE non avevano patologie neurologiche né in anamnesi né dopo l'esame neurologico condotto nel corso del progetto di sorveglianza sanitaria. Si sottolinea solo che quattro soggetti dei 29 presentano una sintomatologia tremorigena al capo e agli arti superiori e un ipertono di tipo extrapiramidale. Per l'insieme del quadro riportato (valutazione neuropsicologica e ed esame neurologico) tutti e 29 soggetti saranno valutati a distanza di 2-3 anni dalla prima valutazione per poterne verificare le condizioni cliniche.

Un'ultima considerazione va fatta anche sul numero di bambini con QI BREVE con punteggio <85. Sebbene non si sia osservata alcuna associazione con il β -HCH, resta interessante e degno di eventuali ulteriori valutazioni un dato di prevalenza piuttosto elevato (39%). Va sottolineato che sono ancora in corso di elaborazione i dati per quanto riguarda gli esami elettroencefalografici.

Forza e limiti dello studio

Il progetto di sorveglianza sanitaria ed epidemiologica rappresenta una risposta scientifica agli interrogativi della popolazione sui possibili effetti sanitari della contaminazione ambientale nella Valle del Sacco. Si tratta di un progetto multidisciplinare, che raccoglie una vasta adesione da parte della popolazione, e che coinvolge istituzioni diverse. Ovviamente, gli esami clinici e di laboratorio sono anche

molto complessi e richiedono una adeguata standardizzazione. Si tratta, tuttavia, del primo programma di popolazione che intende fornire delle risposte adeguate dal punto di vista tecnico e che siano capaci di informare le istituzioni. Il principale limite di questo studio è dato attualmente dal disegno trasversale, d'altra parte inevitabile in una prima fase. Il disegno trasversale, che prevede la misura "contemporanea" del livello di contaminazione e degli esiti clinici e strumentali (una fotografia), non permette di stabilire precisamente la direzione delle associazioni osservate, ovvero è difficile in alcuni casi stabilire se l'esposizione al tossico preceda o segua l'alterazione clinica e o di laboratorio riscontrata. Il fatto però che il programma preveda osservazioni ripetute del gruppo di persone arruolato per la sorveglianza, rende questo gruppo una potenziale coorte da osservare longitudinalmente negli anni a venire.

Un altro limite riguarda il disegno dello studio che non prevede l'uso di migliori stimatori del grasso corporeo (ad esempio la misura delle circonferenze), che sicuramente verranno introdotti nello studio di follow-up. Nel mese di marzo 2013 è iniziato infatti il primo follow-up della coorte dei residenti lungo il fiume che prevede la ripetizione di tutti gli esami di laboratorio già eseguiti ed una batteria di esami strumentali per la diagnosi di patologie cardiovascolari (visita cardiologica, elettrocardiogramma, misurazione della pressione arteriosa, eco-doppler delle arterie carotidee).

Infine il numero di soggetti esclusi per campioni non idonei di β -HCH è piuttosto elevato (22%); tale riscontro merita molta attenzione e rafforza l'esigenza di controlli futuri della qualità nelle determinazioni di laboratorio. Fortunatamente la provenienza del campione da pochi nuclei familiari (183 famiglie) e la distribuzione dello stesso in un'area geografica ristretta e ben definita diminuisce le possibilità che gli esclusi si discostino in maniera significativa rispetto al campione incluso in questo studio.

Conclusioni

In conclusione, in questa indagine, sono stati messi in evidenza livelli significativi di β -HCH in una popolazione nota per essere stata esposta a tale inquinante, prevalentemente attraverso alimenti e bevande. I dati emersi dalla sorveglianza sanitaria della popolazione presa in considerazione hanno permesso di mettere in luce alcuni effetti biologici. Gli effetti evidenziati sono quasi esclusivamente subclinici ed hanno interessato delle alterazioni, già note in letteratura, ma evidenziate spesso solo per il lindano e prevalentemente in animali da esperimento. In particolare sono state osservate perturbazioni del pattern lipidico, della funzionalità renale e della steroidogenesi, interessando anche gli ormoni sessuali nelle sesso femminile. E' stata osservata infine una chiara associazione con alterazioni cognitive.

La possibilità che alla esposizione a β -HCH segua un danno biologico di diversi organi ed apparati è suffragata dai risultati di questo studio anche se le conclusioni generali sono necessariamente caute nell'indicare la esistenza di un nesso di causa ed effetto. La metodologia dello studio e i suoi risultati meriteranno sicuramente una valutazione attenta della comunità scientifica nei prossimi mesi e la materia si gioverà di un attento follow-up ambientale e clinico della popolazione già coinvolta e di altre popolazioni del comprensorio che hanno subito una esposizione alla sostanza tossica.

SEZIONE 3 - BIBLIOGRAFIA

1. Boll M, Weber LW, Stampfl A. The effect of gamma-hexachlorocyclohexane (lindane) on the activities of liver lipogenic enzymes and on serum lipids in rats. *Z Naturforsch C*. 1995 Jan-Feb;50(1-2):135-42.
2. Cao LL, Yan CH, Yu XD, Tian Y, Zhao L, Liu J.X, Shen XM. Relationship between serum concentrations of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and dietary habits of pregnant women in Shanghai. 2011. *Science of the Total Environment*. 15;409(16):2997-3002
3. Carlesimo GA, Caltagirone C, Gainotti G. The Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. The Group for the Standardization of the Mental Deterioration Battery. *Eur Neurol*. 1996;36(6):378-84
4. Cirillo M. Razionale, pregi e difetti della stima della filtrate glomerulare: equazione Cockcroft-Gault ed equazione MDRD. *G Ital Nefrol*. 2009 May-Jun;26(3):310-7
5. Cooper RL, Chadwick RW, Rehnberg GL, Goldman JM, Booth KC, Hein JF, McElroy WK. Effect of lindane on hormonal control of reproductive function in the female rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1989 Jul;99(3):384-94.
6. Czaja K., Ludwicki J.K., Goralczyk K., Struciński P.. Effect of age and number of deliveries on mean concentration of organochlorine compounds in human breast milk in Poland. 1997. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 59:407-413.
7. Dikshith TS, Raizada RB, Srivastava MK.. Long-term dietary study and development of noobserved-effect level (NOEL) of technical hexachlorocyclohexane to rats. 1991 *J Toxicol Environ Health* 34:495-507
8. EURACHEM/CITAC Guide, 2000. Quantifying uncertainty in analytical measurement (2nd edition). www.eurachem.ul.pt
9. Fantini F, Porta D, Fano V, De Felip E, Senofonte O, Abballe A, D'Ilio S, Ingelido AM, Mataloni F, Narduzzi S, Blasetti F, Forastiere F. [Epidemiologic studies on the health status of the population living in the Sacco River Valley]. *Epidemiol Prev*. 2012 36(5 Suppl 4):44-52.
10. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98
11. Giovagnoli AR, Del Pesce M, Mascheroni S, Simoncelli M, Laiacona M, Capitani E. Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *Ital J Neurol Sci*. 1996 Aug;17(4):305-9.
12. Ibarluzea J., Alvarez-Pedrerol M., Guxens M., Marina L.S., Basterrechea M., Lertxundi A., Etxeandia A., Goni F., Vioque J., Ballester F., Sunyer J.. Sociodemographic, reproductive and dietary predictors of organochlorine compounds levels in pregnant women in Spain. 2011. *Chemosphere*. 82(1):114-20.
13. Ip HM, Phillips DJ. Organochlorine chemicals in human breast milk in Hong Kong. 1989. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 18(4):490-4.

14. Llop S., Ballester F., Vizcaino E., Murcia M., Lopez-Espinosa M.J., Rebagliato M., Vioque J., Marco A., Grimalt J.O.. Concentrations and determinants of organochlorine levels among pregnant women in Eastern Spain. 2010. *Science of the Total Environment*. 1;408(23):5758-67.
15. Lonie JA, Tierney KM, Ebmeier KP. Screening for mild cognitive impairment: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 Sep;24(9):902-15.
16. Magni E, Binetti G, Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M. Mini-Mental State Examination: a normative study in Italian elderly population. *Eur J Neurol*. 1996 May;3(3):198-202. doi: 10.1111/j.1468-1331.1996.tb00423.x.
17. Olivero-Verbel J., Guerrero-Castilla A., Ramos N.R.. Biochemical effects induced by the hexachlorocyclohexanes. 2011. *Reviews of Environmental Contamination & Toxicology*. 212:1-28.
18. Oskarsson A, Ulleras E, Plant KE, Hinson JP, Goldfarb PS. Steroidogenic gene expression in H295R cells and the human adrenal gland: adrenotoxic effects of lindane in vitro. *J Appl Toxicol*. 2006 Nov-Dec;26(6):484-92
19. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Caselli RJ, Pilotto A, Argentieri G, Scapicchio PL, Scafato E, Capurso A, Solfrizzi V. Current epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 Aug;13(8):633-44. Review.
20. Park SK, Son HK, Lee SK, Kang JH, Chang YS, Jacobs DR, Lee DH. Relationship between serum concentrations of organochlorine pesticides and metabolic syndrome among non-diabetic adults. *J Prev Med Public Health*. 2010 Jan;43(1):1-8
21. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):303-8. Erratum in: *Arch Neurol* 1999 Jun;56(6):760.
22. Phillips DL, Pirkle JL, Burse VW, Bernert JT Jr, Henderson LO, Needham LL. Chlorinated hydrocarbon levels in human serum: effects of fasting and feeding. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1989;18:495-500.
23. Piskac-Collier AL, Smith MA. Lindane-induced generation of reactive oxygen species and depletion of glutathione do not result in necrosis in renal distal tubule cells. *J Toxicol Environ Health A*. 2009;72(19):1160-7.
24. Porta D, Fantini F, De Felip E, Blasetti F, Abballe A, Dell'Orco V, Fano V, Ingelido AM, Narduzzi S and Forastiere F. Blood levels of beta-hexachlorocyclohexane among people living close to an industrial area. *Environ Health*. 2013 *In stampa*.
25. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for alpha-, beta-, gamma-, and delta- hexachlorocyclohexane. u.s. department of health and human services. Atlanta (Georgia, USA), August 2005
26. Rivera S, Sanfeliu C, Sunol C, Rodriguez-Farre E. Regional effects on the cerebral concentration of noradrenaline, serotonin and dopamine in suckling rats after a single dose of lindane. *Toxicology*. 1991;69(1):43-54
27. Schantz S, Sweeney A, Gardiner J et al. Neuropsychological assessment of an aging population of Great Lakes fish eaters. *Toxicology and Industrial Health*, 1996; 12:403-417

28. Siddharth M, Datta SK, Bansal S, Mustafa M, Banerjee BD, Kalra OP, Tripathi AK. Study on organochlorine pesticide levels in chronic kidney disease patients: association with estimated glomerular filtration rate and oxidative stress. *J Biochem Mol Toxicol*. 2012 Jun;26(6):241-7
29. Srinivasan K, Ramesh HP, Radhakrishnamurty R. 1984. Renal tubular dysfunction caused by dietary hexachlorocyclohexane (HCH) isomers. 1984. *J Environ Sci Health* 19:453-466
30. Tan J., Li Q.Q., Loganath A., Chong Y.S., Xiao M., Obbard J.P.. Multivariate data analyses of persistent organic pollutants in maternal adipose tissue in Singapore. 2008. *Environmental Science & Technology*. 1;42(7):2681-7.
31. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992 Sep;40(9):922-35.
32. Tomczak S, Baumann K, Lehnert G. Occupational exposure to hexachlorocyclohexane. IV. Sex hormone alterations in HCH-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1981;48(3):283-7.
33. Turci, R., Balducci C., Brambilla G., Colosio C., Imbriani M., Mantovani A., Vellere F., Minoia C. A simple and fast method for the determination of selected organohalogenated compounds in serum samples from the general population. *Toxicol Lett*, 2010. 192(1): p. 66-71.
34. Walsh LP, Stocco DM. Effects of lindane on steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory protein expression. *Biol Reprod*. 2000 Oct;63(4):1024-33a.
35. Walsh LP, McCormick C, Martin C, Stocco DM. Roundup inhibits steroidogenesis by disrupting steroidogenic acute regulatory (StAR) protein expression. *Environ Health Perspect*. 2000 Aug;108(8):769-776b
36. Xu G, Meyer JS, Thornby J, Chowdhury M, Quach M. Screening for mild cognitive impairment (MCI) utilizing combined mini-mental-cognitive capacity examinations for identifying dementia prodromes. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002 Nov;17(11):1027-33.
37. Yang Y., Tao S., Wong P.K., Hu J.Y., Guo M., Cao H.Y., Coveney R.M.Jr, Zuo Q., Li B.G., Liu W.X., Cao J., Xu F.L.. Human exposure and health risk of alpha-, beta-, gamma- and delta-hexachlorocyclohexane (HCHs) in Tianjin, China. 2005. *Chemosphere*. 60(6):753-61

SEZIONE 4 - TABELLE

Figura 1 – Mappa della valle del fiume Sacco, Italia centrale. Il fiume, i comuni e l'impianto industriale

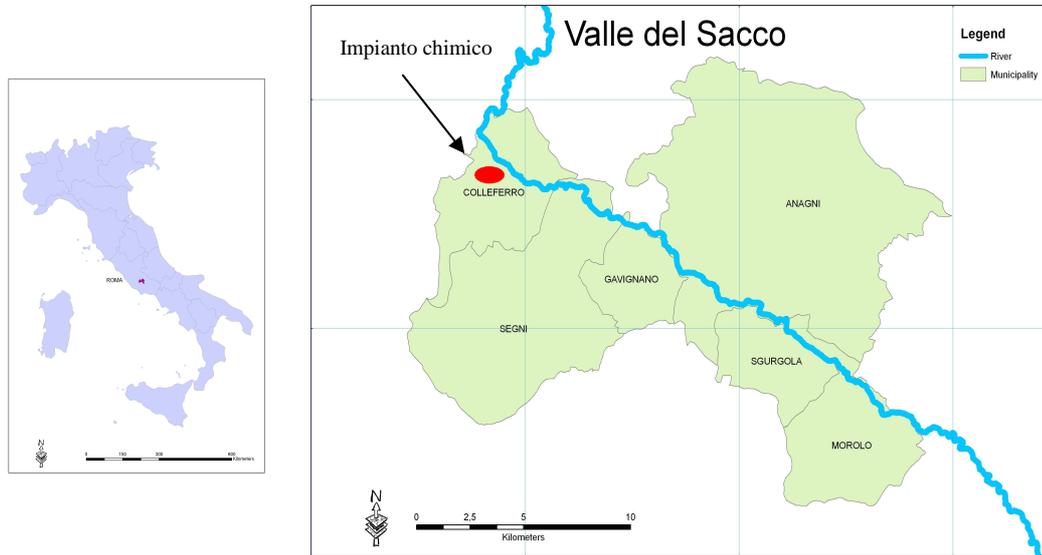


Figura 2 – Box-plot delle concentrazioni ematiche del β -HCH (ng/g lipidi) per classe d'età

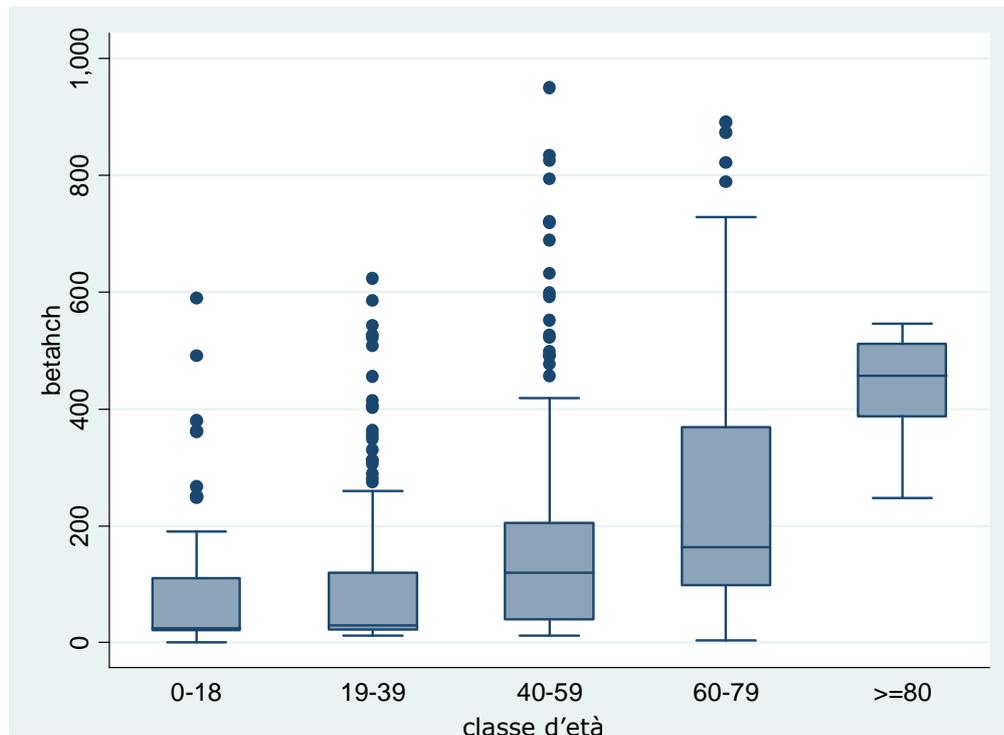


Tabella 1 – Caratteristiche della popolazione in studio e medie geometriche del β -HCH (ng/g lipidi). Geometric Mean Ratios (GMR) grezzi ed aggiustati dal modello di regressione lineare

	N	%	Media geometrica		GMR*	
			Media	IC95%	Grezzo	Aggiustato**
Totale	502	100.0	78	70 - 88	-	-
Genere						
M	260	51.8	74	63 - 86	1.00	1.00
F	242	48.2	83	71 - 98	1.13	1.17
					0.90 - 1.42	0.95 - 1.44
Classi d'età (anni)						
0-18	73	14.5	36	25 - 51	1.00	1.00
19-29	58	11.6	50	38 - 67	1.40	1.43
30-39	95	18.9	53	41 - 67	1.47	1.02 - 2.13
40-49	102	20.3	87	69 - 111	2.44	1.71 - 3.51
50-59	71	14.1	115	88 - 150	3.22	2.18 - 4.77
60-69	74	14.7	149	116 - 192	4.17	2.88 - 6.26
>=70	29	5.8	231	157 - 341	6.47	3.89 - 10.88
IMC						
Normo/sottopeso	235	46.8	61	52 - 73	1.00	1.00
Sovrappeso	157	31.3	90	74 - 109	1.46	1.13 - 1.90
Obeso	110	21.9	107	85 - 135	1.74	1.30 - 2.33
Residenti nell'area ad 1 km dal fiume						
No	107	21.3	81	64 - 102	1.00	1.00
Si	395	78.7	77	68 - 88	0.96	1.05
					0.73 - 1.27	0.81 - 1.36
Dimensione familiare						
1	45	9.0	103	69 - 153	1.00	1.00
2	102	20.3	98	77 - 125	0.95	0.91
3	68	13.5	90	59 - 139	0.88	0.89
>=4	287	57.2	67	58 - 76	0.65	0.43 - 0.97
Tempo vissuto nell'area ad 1 km dal fiume Sacco (anni)						
Non residenti nell'area	107	21.3	81	64 - 102	1.00	1.00
<10	60	12.0	41	27 - 63	0.51	0.73
10-19	85	16.9	61	47 - 78	0.75	1.04
20-29	96	19.1	69	56 - 85	0.85	1.02
30-39	62	12.4	78	57 - 106	0.96	0.99
>=40	92	18.3	164	128 - 212	2.04	1.44 - 2.88
Avere un parente con alti livelli ematici di β-HCH (>100 ng/g lipidi)						
No	172	34.3	65	53 - 80	1.00	1.00
Si	330	65.7	86	75 - 98	1.32	1.04 - 1.68
Allattamento al seno (se intercorso negli ultimi 15 anni, limitatamente alle donne tra i 19 ed i 59 anni)						
No	112	70.0	88	70 - 110	1.00	1.00
Si	48	30.0	62	44 - 88	0.71	0.78
					0.47 - 1.06	0.49 - 1.25

* GMR: geometric mean ratio

** Aggiustato per genere e classe d'età

Tabella 2 – Consumo di alimenti di produzione propria/locale e medie geometriche della concentrazione ematica di β -HCH (ng/g lipidi). Geometric mean ratios (GMR) grezzi ed aggiustati dal modello di regressione lineare

Consumo di alimenti di produzione propria/locale		N	%	Media geometrica		GMR*			
				Media	IC95%	Grezzo	IC95%	Aggiustato**	IC95%
Almeno uno dei seguenti alimenti	No	29	5.8	38	16 - 88	1.00		1.00	
	Yes	473	94.2	81	73 - 91	2.17	1.31 - 3.58	1.92	1.21 - 3.04
Latte	No	291	58.0	71	61 - 83	1.00		1.00	
	Yes	211	42.0	89	75 - 105	1.24	0.99 - 1.57	1.14	0.92 - 1.41
Formaggio	No	213	42.4	70	58 - 85	1.00		1.00	
	Yes	289	57.6	84	73 - 97	1.20	0.95 - 1.52	1.01	0.81 - 1.25
Pollo	No	98	19.5	58	42 - 81	1.00		1.00	
	Yes	404	80.5	84	74 - 94	1.43	1.07 - 1.91	1.29	0.98 - 1.68
Manzo	No	190	37.8	76	62 - 92	1.00		1.00	
	Yes	312	62.2	80	69 - 91	1.05	0.83 - 1.33	0.98	0.78 - 1.21
Maiale	No	174	34.7	67	54 - 83	1.00		1.00	
	Yes	328	65.3	85	74 - 97	1.26	0.99 - 1.60	1.12	0.90 - 1.40
Fegato	No	405	80.7	75	66 - 86	1.00		1.00	
	Yes	97	19.3	91	70 - 117	1.20	0.90 - 1.60	1.00	0.76 - 1.31
Uova	No	69	13.7	65	43 - 99	1.00		1.00	
	Yes	433	86.3	80	72 - 90	1.24	0.89 - 1.73	1.28	0.94 - 1.74
Verdura fresca	No	80	15.9	49	34 - 69	1.00		1.00	
	Yes	422	84.1	85	76 - 96	1.76	1.29 - 2.40	1.45	1.08 - 1.94
Frutta	No	312	62.2	71	61 - 83	1.00		1.00	
	Yes	190	37.8	91	77 - 108	1.28	1.01 - 1.62	1.20	0.97 - 1.49
Carne di pecora	No	290	57.8	68	59 - 80	1.00		1.00	
	Yes	212	42.2	93	79 - 111	1.36	1.08 - 1.72	1.15	0.93 - 1.43
Carne di coniglio	No	475	94.6	78	69 - 87	1.00		1.00	
	Yes	27	5.4	88	61 - 127	1.13	0.68 - 1.88	0.99	0.62 - 1.59

* GMR: geometric mean ratio

** Aggiustato per genere e classe d'età

**Tabella 3 – Utilizzo di acqua da pozzi privati e medie geometriche della concentrazione ematica di β -HCH (ng/g lipidi).
Geometric mean ratios grezzi ed aggiustati dal modello di regressione lineare**

Uso di acqua da pozzi privati (fino al 2005)	N	%	Media geometrica		GMR*			
			Media	IC95%	Grezzo	IC95%	Aggiustato**	IC95%
Proprietari di pozzi privati	No	17.7	88	68 - 113	1.00		1.00	
	Yes	82.3	76	67 - 87	0.87	0.65 - 1.17	0.97	0.74 - 1.29
Lavarsi	No	30.9	69	55 - 86	1.00		1.00	
	Yes	69.1	82	72 - 94	1.19	0.93 - 1.53	1.20	0.95 - 1.51
Bere	No	69.3	69	60 - 79	1.00		1.00	
	Yes	30.7	103	84 - 126	1.49	1.16 - 1.90	1.38	1.10 - 1.74
Cucinare	No	31.5	72	58 - 90	1.00		1.00	
	Yes	68.5	81	71 - 93	1.13	0.88 - 1.44	1.17	0.93 - 1.47
Irrigare	No	25.9	71	55 - 92	1.00		1.00	
	Yes	74.1	81	71 - 92	1.13	0.87 - 1.47	1.15	0.90 - 1.46

* GMR: geometric mean ratio

** Aggiustato per genere e classi d'età

Tabella 4 – Associazione delle caratteristiche individuali con la concentrazione ematica di β -HCH (ng/g lipidi), geometric mean ratios dal modello di regressione lineare, con e senza correzione per gruppi familiari

	Senza la variabile 'Avere un parente con valori elevati di β -HCH (>100 ng/g lipidi)'				Con la variabile 'Avere un parente con valori elevati di β -HCH (>100 ng/g lipidi)'			
	GMR*	Senza correzione p-value	IC95%	Con correzione p-value	GMR*	Senza correzione p-value	IC95%	Con correzione p-value
Genere								
Maschi	1.00				1.00			
Femmine	1.21	0.073	0.98 - 1.50	0.064	0.99 - 1.49	0.081	0.98 - 1.49	0.076
Classi d'età								
0-18	1.00				1.00			
19-29	1.20	0.453	0.74 - 1.95	0.496	0.71 - 2.05	0.447	0.74 - 1.95	0.488
30-39	1.27	0.251	0.85 - 1.90	0.339	0.78 - 2.07	0.171	0.88 - 2.00	0.257
40-49	2.02	0.001	1.35 - 3.02	0.003	1.28 - 3.18	0.000	1.41 - 3.15	0.002
50-59	2.61	0.000	1.69 - 4.04	0.000	1.56 - 4.38	0.000	1.76 - 4.22	0.000
60-69	3.17	0.000	2.03 - 4.96	0.000	1.98 - 5.07	0.000	2.12 - 5.19	0.000
>=70	4.27	0.000	2.34 - 7.79	0.000	2.35 - 7.78	0.000	2.45 - 8.13	0.000
Tempo vissuto nell'area a 1 km dal fiume Sacco								
Non residenti nell'area	1.00				1.00			
<10	0.74	0.132	0.49 - 1.10	0.188	0.47 - 1.16	0.117	0.49 - 1.08	0.154
10-19	0.93	0.704	0.65 - 1.34	0.710	0.64 - 1.36	0.598	0.63 - 1.31	0.597
20-29	0.94	0.750	0.66 - 1.34	0.781	0.63 - 1.42	0.702	0.66 - 1.33	0.734
30-39	0.90	0.577	0.61 - 1.32	0.590	0.60 - 1.34	0.504	0.60 - 1.29	0.518
>=40	1.25	0.234	0.87 - 1.80	0.291	0.83 - 1.88	0.352	0.82 - 1.71	0.422
Avere un parente con valori elevati di β-HCH (>100 ng/g lipidi)								
No	-	-	-	-	-	-	-	-
Si	-	-	-	-	-	1.27	1.02 - 1.60	0.101
Consumo di cibo								
Tutti	1.00				1.00			
Almeno uno di produzione propria/locale	1.70	0.031	1.05 - 2.74	0.247	0.69 - 4.16	0.070	0.96 - 2.54	0.309
Bere acqua da pozzi privati (fino al 2005)								
No	1.00				1.00			
Si	1.35	0.011	1.07 - 1.69	0.023	1.04 - 1.74	0.020	1.04 - 1.65	0.031

* GMR: geometric mean ratio

Tabella 5 - Associazione delle caratteristiche individuali con la concentrazione ematica di β -HCH (ng/g lipidi), geometric mean ratios dal modello di regressione lineare, con e senza correzione per gruppi familiari. Analisi per gruppo di età maggiore e minore dei 40 anni

	Persone con meno di 40 aa						Persone con 40 aa o più								
	Senza correzione			Con correzione			Senza correzione			Con correzione					
Genere	GMR*	p-value	IC95%	GMR*	p-value	IC95%	ttest	GMR*	p-value	IC95%	ttest	GMR*	p-value	IC95%	ttest
Maschi	1.00							1.00							
Femmine	1.39	0.057	0.99 - 1.94	0.053	0.053	1.00 - 1.93	0.163	1.16	0.289	0.88 - 1.53	0.288	0.88 - 1.53	0.723		
Classi d'età															
0-18	1.00							-	-	-	-	-	-	-	-
19-29	1.07	0.808	0.61 - 1.90	0.824	0.824	0.57 - 2.01		-	-	-	-	-	-	-	-
30-39	1.06	0.816	0.66 - 1.69	0.827	0.827	0.64 - 1.75		-	-	-	-	-	-	-	-
40-49	-	-	-	-	-	-		1.00							
50-59	-	-	-	-	-	-		1.30	0.135	0.92 - 1.85	0.175	0.89 - 1.92			
60-69	-	-	-	-	-	-		1.64	0.006	1.15 - 2.32	0.010	1.13 - 2.38			
>=70	-	-	-	-	-	-		2.19	0.003	1.32 - 3.64	0.003	1.32 - 3.64			
Tempo vissuto nell'area a 1 km dal fiume															
Sacco															
Non residenti nell'area	1.00							1.00							
<10	0.53	0.029	0.29 - 0.94	0.040	0.040	0.28 - 0.97		1.07	0.820	0.58 - 1.97	0.845	0.53 - 2.18			
10-19	0.65	0.125	0.37 - 1.13	0.113	0.113	0.38 - 1.11		1.24	0.411	0.74 - 2.08	0.435	0.72 - 2.14			
20-29	0.75	0.311	0.43 - 1.31	0.375	0.375	0.40 - 1.42		1.10	0.671	0.70 - 1.75	0.650	0.72 - 1.70			
30-39	0.87	0.675	0.47 - 1.64	0.693	0.693	0.45 - 1.71		0.92	0.750	0.57 - 1.51	0.775	0.54 - 1.60			
>=40	-	-	-	-	-	-		1.40	0.086	0.95 - 2.06	0.134	0.90 - 2.18			
Consumo di cibo															
Tutti	1.00							1.00							
Almeno uno di produzione propria/locale	2.28	0.027	1.10 - 4.73	0.330	0.330	0.43 - 12.15	0.004	1.25	0.504	0.65 - 2.38	0.598	0.55 - 2.83	0.131		
Bere acqua da pozzi privati (fino al 2005)															
No	1.00							1.00							
Si	1.43	0.052	1.00 - 2.06	0.070	0.070	0.97 - 2.12	0.023	1.31	0.070	0.98 - 1.76	0.074	0.97 - 1.77	0.021		

* GMR: geometric mean ratio

Tabella 6 – Associazione tra consumo di cibo e concentrazione ematica di β -HCH (ng/g lipidi), geometric mean ratios dal modello di regressione lineare. Analisi sul totale della popolazione e per gruppo di età maggiore e minore dei 40 anni

Consumo di cibo	Popolazione totale			Persone con meno di 40		Persone con 40 aa o più			
	GMR*	p-value	IC95%	GMR*	p-value	IC95%	GMR*	p-value	IC95%
Latte									
Produzione commerciale/no consumo	1.00			1.00			1.00		
Produzione propria/locale	1.06	0.630	0.85 - 1.32	0.95	0.795	0.67 - 1.35	1.13	0.408	0.85 - 1.50
Formaggio									
Produzione commerciale/no consumo	1.00			1.00			1.00		
Produzione propria/locale	0.92	0.489	0.74 - 1.16	0.95	0.777	0.67 - 1.35	0.91	0.545	0.67 - 1.23
Pollo									
Produzione commerciale/no consumo	1.00			1.00			1.00		
Produzione propria/locale	1.14	0.364	0.86 - 1.52	1.42	0.101	0.93 - 2.15	0.90	0.602	0.61 - 1.34
Manzo									
Produzione commerciale/no consumo	1.00			1.00			1.00		
Produzione propria/locale	0.83	0.120	0.66 - 1.05	0.88	0.453	0.62 - 1.24	0.77	0.113	0.56 - 1.06
Maiale									
Produzione commerciale/no consumo	1.00			1.00			1.00		
Produzione propria/locale	1.01	0.928	0.79 - 1.29	0.95	0.761	0.66 - 1.35	1.11	0.551	0.79 - 1.56
Fegato									
Produzione commerciale/no consumo	1.00			1.00			1.00		
Produzione propria/locale	0.93	0.590	0.71 - 1.22	0.96	0.856	0.58 - 1.57	0.90	0.511	0.65 - 1.24
Uova									
Produzione commerciale/no consumo	1.00			1.00			1.00		
Produzione propria/locale	1.13	0.480	0.81 - 1.56	1.43	0.195	0.83 - 2.45	0.99	0.946	0.65 - 1.49
Verdura fresca									
Produzione commerciale/no consumo	1.00			1.00			1.00		
Produzione propria/locale	1.38	0.042	1.01 - 1.89	1.36	0.182	0.87 - 2.12	1.39	0.150	0.89 - 2.19
Frutta									
Produzione commerciale/no consumo	1.00			1.00			1.00		
Produzione propria/locale	1.19	0.116	0.96 - 1.47	1.39	0.061	0.98 - 1.95	1.05	0.738	0.79 - 1.38
Carne di pecora									
Produzione commerciale/no consumo	1.00			1.00			1.00		
Produzione propria/locale	1.05	0.684	0.84 - 1.31	0.92	0.663	0.64 - 1.33	1.15	0.359	0.86 - 1.53
Carne di coniglio									
Produzione commerciale/no consumo	1.00			1.00			1.00		
Produzione propria/locale	1.08	0.754	0.67 - 1.73	2.70	0.014	1.23 - 5.95	0.62	0.110	0.35 - 1.11

* GMR: geometric mean ratio aggiustato per genere, classe d'età, tempo vissuto nell'area a 1 km dal fiume Sacco, bere acqua da pozzi privati

Tabella 7 - Media geometrica (deviazione standard geometrica) dei parametri dell'Emocromo e della Proteina C-Reattiva secondo caratteristiche personali e stili di vita della popolazione

	109	22.1	14.4	1.10	43.1	1.09	6.3	1.52	6.9	1.51
Abitudine al fumo (presente/passata)										
Indice di massa corporea (IMC)										
Obeso										

Tabella 8 - Associazione tra quartili di concentrazione ematica di β -HCH (ng/g lipidi) e parametri dell'Emocromo e della Proteina C-Reattiva, rapporti di medie geometriche (GMR) ed intervalli di confidenza (IC95%) dal modello di regressione lineare multipla

	β -HCH	N	Media geometrica	DSG	Modello 1†		Modello 2‡	
					GMR°	95%IC	GMR°	95%IC
Emoglobina (gr/dl) (log)	<=25° pct	115	14.33	1.09	1.00		1.00	
	25-50° pct	131	14.02	1.10	0.98	0.95 - 1.00	0.98	0.96 - 1.00
	50-75° pct	123	14.35	1.10	1.00	0.97 - 1.02	0.99	0.97 - 1.01
	>75° pct	124	14.23	1.10	0.99	0.96 - 1.01	1.00	0.98 - 1.02
	<i>p-trend</i>					<i>0.599</i>		<i>0.692</i>
Ematocrito (%) (log)	<=25° pct	115	42.82	1.09	1.00		1.00	
	25-50° pct	131	42.14	1.11	0.98	0.95 - 1.01	0.99	0.96 - 1.02
	50-75° pct	123	42.22	1.24	0.98	0.94 - 1.01	0.98	0.95 - 1.01
	>75° pct	124	42.46	1.10	0.98	0.94 - 1.02	0.99	0.96 - 1.03
	<i>p-trend</i>					<i>0.256</i>		<i>0.702</i>
Globuli Bianchi (x10³ ul) (log)	<=25° pct	115	6.12	1.32	1.00		1.00	
	25-50° pct	131	6.05	1.32	0.99	0.91 - 1.07	1.00	0.93 - 1.08
	50-75° pct	123	6.03	1.46	1.00	0.92 - 1.08	1.01	0.93 - 1.10
	>75° pct	124	6.04	1.30	1.01	0.93 - 1.09	1.02	0.94 - 1.11
	<i>p-trend</i>					<i>0.832</i>		<i>0.619</i>
Proteina C Reattiva, PCR (mg/L) (log)	<=25° pct	115	6.15	1.60	1.00		1.00	
	25-50° pct	131	5.80	1.44	0.94	0.85 - 1.04	0.94	0.85 - 1.03
	50-75° pct	123	6.09	1.46	0.95	0.86 - 1.05	0.95	0.86 - 1.06
	>75° pct	124	6.15	1.41	0.94	0.84 - 1.04	0.92	0.83 - 1.03
	<i>p-trend</i>					<i>0.270</i>		<i>0.194</i>

°GMR: geometric mean ratio

†Aggiustato per classe d'età

‡Aggiustato per genere, classe d'età, livello d'istruzione, abitudine al fumo, IMC

Tabella 9 - Caratteristiche personali e stili di vita della popolazione nel complesso e secondo la presenza di diabete

		Popolazione totale		Diabete		
				Normale	Prediabete	Diabete
				N=435	N=35	N=26
		N	%	%	%	%
Totale		496	100	87.7	7.1	5.2
Genere	Maschi	258	52.0	85.7	8.9	5.4
	Femmine	238	48.0	89.9	5.0	5.0
Classe d'età (anni)	0-18	69	13.9	92.8	0.0	7.2
	19-35	107	21.6	99.1	0.9	0.0
	36-50	155	31.3	96.8	3.2	0.0
	51-65	111	22.4	72.1	18.0	9.9
	>65	54	10.9	64.8	16.7	18.5
Livello d'istruzione	Basso	152	30.6	73.7	13.8	12.5
	Medio	326	65.7	93.6	4.3	2.1
	Alto	18	3.6	100.0	0.0	0.0
Abitudine al fumo (presente/passata)	No	318	64.1	89.9	5.7	4.4
	Si	178	35.9	83.7	9.6	6.7
Indice di massa corporea (IMC)	Sotto/Normopeso	230	46.4	93.9	3.5	2.6
	Sovrappeso	157	31.7	83.4	8.9	7.6
	Obeso	109	22.0	80.7	11.9	7.3
Variazioni di peso corporeo (almeno 10 kg negli ultimi 10 anni)	No	379	76.4	88.7	6.6	4.7
	Si, aumento	73	14.7	84.9	8.2	6.8
	Si, diminuzione	44	8.9	84.1	9.1	6.8
Colesterolo totale (mg/dl)	Normale	267	53.8	90.3	3.7	6.0
	Borderline	155	31.3	85.8	11.0	3.2
	Alto	74	14.9	82.4	10.8	6.8
Trigliceridi (mg/dl)	Normale	392	79.0	91.3	3.8	4.8
	Borderline	51	10.3	74.5	15.7	9.8
	Alto	53	10.7	73.6	22.6	3.8

Tabella 10 - Media geometrica (deviazione standard geometrica) dei livelli ematici dei lipidi secondo le caratteristiche personali e stili di vita della popolazione

	Colesterolo totale (mg/dl)			Colesterolo HDL (mg/dl)			Colesterolo LDL (mg/dl)			Trigliceridi (mg/dl)		
	Media geometrica	DSG		Media geometrica	DSG		Media geometrica	DSG		Media geometrica	DSG	
Totale	193.6	1.23		53.5	1.31		114.0	1.39		96.0	1.71	
Genere												
Maschi	196.4	1.22		49.1	1.31		118.5	1.37		96.0	1.71	
Femmine	190.5	1.24		58.7	1.27		109.2	1.40		106.3	1.79	
Classe d'età (anni)												
0-18	166.8	1.21		53.2	1.25		87.0	1.36		86.0	1.58	
19-35	174.9	1.20		54.2	1.30		102.4	1.39		73.1	1.59	
36-50	200.4	1.19		52.3	1.32		122.0	1.31		99.7	1.68	
51-65	217.3	1.21		55.2	1.31		133.5	1.34		122.6	1.63	
>65	204.6	1.22		52.5	1.34		117.4	1.36		110.5	1.70	
Livello d'istruzione												
Basso	201.8	1.23		53.5	1.32		118.1	1.38		104.1	1.72	
Medio	189.6	1.23		53.2	1.30		111.8	1.40		93.6	1.70	
Alto	199.5	1.19		60.1	1.25		119.9	1.29		76.8	1.64	
Abitudine al fumo (presente/passata)												
No	189.8	1.23		55.2	1.28		108.5	1.40		87.2	1.67	
Si	200.6	1.22		50.6	1.34		124.4	1.34		113.9	1.71	
Indice di massa corporea (IMC)												
Sotto/Normalpeso	184.7	1.22		57.7	1.28		104.7	1.40		78.9	1.58	
Sovrappeso	199.0	1.20		51.9	1.30		121.6	1.33		104.9	1.66	
Obeso	205.3	1.25		47.7	1.31		124.2	1.39		128.0	1.77	
Variazioni di peso corporeo (almeno 10 kg negli ultimi 10 anni)												
No	194.7	1.23		54.6	1.30		112.8	1.40		94.2	1.70	
Si, aumento	195.5	1.23		47.6	1.26		125.1	1.35		111.8	1.73	
Si, diminuzione	181.5	1.18		54.2	1.34		106.3	1.29		87.4	1.74	
Diabete												
Normale	192.7	1.22		54.0	1.30		113.4	1.38		92.1	1.67	
Prediabete	219.4	1.21		51.0	1.32		131.1	1.36		151.8	1.89	
Diabete	176.2	1.30		48.3	1.32		102.3	1.54		103.9	1.71	

Tabella 11 - Associazione tra quartili di concentrazione ematica di β -HCH (ng/mL) e diabete e lipidi. Rapporti di medie geometriche (GMR), coefficienti ed intervalli di confidenza (IC95%) dal modello di regressione lineare

	β -HCH	N	Media geometrica	DSG	Modello 1†		Modello 2‡	
					GMR°	95%IC	GMR°	95%IC
Glicemia (mg/dl) (log)	<=25° pct	124	77.14	1.15	1.00		1.00	
	25-50° pct	124	79.19	1.16	1.01	0.97 - 1.04	1.01	0.97 - 1.04
	50-75° pct	124	80.70	1.17	0.99	0.95 - 1.02	0.98	0.95 - 1.02
	>75° pct	124	85.94	1.20	1.02	0.98 - 1.06	1.02	0.98 - 1.06
	<i>p-trend</i>					<i>0.438</i>		<i>0.622</i>
Emoglobina glicosilata (%) (log)	<=25° pct	124	4.49	1.10	1.00		1.00	
	25-50° pct	124	4.56	1.12	1.01	0.98 - 1.04	1.01	0.98 - 1.04
	50-75° pct	124	4.79	1.13	1.03	1.00 - 1.06	1.03	1.01 - 1.06
	>75° pct	124	4.84	1.14	1.02	0.99 - 1.05	1.02	0.99 - 1.05
	<i>p-trend</i>					<i>0.125</i>		<i>0.168</i>
Colesterolo totale (mg/dl) (log)	<=25° pct	124	183.08	1.22	1.00		1.00	
	25-50° pct	124	189.96	1.23	1.01	0.96 - 1.05	1.00	0.96 - 1.05
	50-75° pct	124	196.02	1.23	0.99	0.94 - 1.04	0.99	0.94 - 1.04
	>75° pct	124	206.01	1.22	1.03	0.97 - 1.08	1.02	0.97 - 1.07
	<i>p-trend</i>					<i>0.452</i>		<i>0.565</i>
Colesterolo HDL (mg/dl) (log)	<=25° pct	124	56.40	1.24	1.00		1.00	
	25-50° pct	124	54.26	1.31	0.95	0.89 - 1.01	0.94	0.88 - 1.00
	50-75° pct	124	52.88	1.36	0.91	0.85 - 0.98	0.91	0.86 - 0.97
	>75° pct	124	50.66	1.30	0.87	0.81 - 0.93	0.86	0.81 - 0.92
	<i>p-trend</i>					0.000		0.000
Colesterolo LDL (mg/dl) (log)	<=25° pct	124	103.62	1.38	1.00		1.00	
	25-50° pct	124	111.51	1.41	1.01	0.94 - 1.09	1.02	0.94 - 1.10
	50-75° pct	124	118.44	1.38	1.02	0.94 - 1.10	1.02	0.94 - 1.10
	>75° pct	124	123.19	1.36	1.04	0.96 - 1.13	1.04	0.96 - 1.13
	<i>p-trend</i>					<i>0.329</i>		<i>0.328</i>
Trigliceridi (mg/dl) (log)	<=25° pct	124	81.45	1.64	1.00		1.00	
	25-50° pct	124	89.66	1.72	1.05	0.92 - 1.19	1.06	0.94 - 1.19
	50-75° pct	124	101.70	1.70	1.10	0.96 - 1.25	1.10	0.97 - 1.24
	>75° pct	124	114.38	1.69	1.20	1.04 - 1.37	1.19	1.05 - 1.35
	<i>p-trend</i>					0.010		0.008
Indice di massa corporea (IMC)	<=25° pct	124	24.16	5.34	0.00		0.00	
	25-50° pct	124	24.67	4.77	-0.65	-1.86 0.56	-0.73	-1.92 0.46
	50-75° pct	124	26.14	5.81	0.06	-1.19 1.32	0.19	-1.05 1.43
	>75° pct	124	27.16	4.64	0.29	-1.01 1.60	0.36	-0.92 1.64
	<i>p-trend</i>					<i>0.451</i>		<i>0.340</i>

°GMR: geometric mean ratio

†Modello aggiustato per classe d'età

‡Modello aggiustato per genere, classe d'età, livello d'istruzione, abitudine al fumo, indice di massa corporea (per diabete, colesterolo e trigliceridi), variazioni di peso corporeo (per diabete, colesterolo e trigliceridi), colesterolo e trigliceridi (per diabete) o diabete (per colesterolo, trigliceridi e IMC)

Tabella 12 - Associazione tra quartili di concentrazione ematica di β -HCH (ng/mL) e diabete. Odds ratio (OR) ed intervalli di confidenza (IC95%) dall'analisi di regressione logistica multinomiale

		β -HCH	N	%	Modello 1*		Modello 2**	
					OR	IC95%	OR	IC95%
Diabete	Prediabete	<=25° pct	3	2.4	1.00		1.00	
		25-50° pct	10	8.1	2.58	0.64 - 10.34	2.33	0.54 - 10.16
		50-75° pct	9	7.3	1.14	0.28 - 4.66	1.01	0.23 - 4.42
		>75° pct	13	10.5	1.24	0.32 - 4.87	0.80	0.19 - 3.44
	Diabete	<=25° pct	5	4.0	1.00		1.00	
		25-50° pct	5	4.0	1.34	0.33 - 5.39	1.32	0.30 - 5.82
		50-75° pct	7	5.7	0.95	0.23 - 3.86	0.93	0.21 - 4.16
		>75° pct	9	7.3	0.80	0.20 - 3.20	1.07	0.24 - 4.80

* Aggiustato per classe d'età

** Aggiustato per genere, classe d'età, livello di istruzione, abitudine al fumo, IMC, variazioni di peso corporeo, colesterolo e trigliceridi

Tabella 13- Media geometrica (deviazione standard geometrica) dei parametri ematici della funzionalità epatica secondo caratteristiche personali e stili di vita della popolazione

	N	%	Transaminasi, GPT (U/l)		Gamma GT, GGT (U/l)*		Fibrinogeno (mg/dl)**	
			Media geometrica	DSG	Media geometrica	DSG	Media geometrica	DSG
Totale	496	100	26.9	1.57	20.8	1.88	318.6	1.22
Genere								
Maschi	258	52.0	31.9	1.56	26.3	1.94	308.3	1.23
Femmine	238	48.0	22.4	1.47	16.1	1.61	329.9	1.21
Classe d'età (anni)								
0-18	68	13.7	24.9	1.43	14.0	1.35	297.1	1.21
19-35	108	21.8	26.6	1.62	18.8	1.82	305.0	1.24
36-50	155	31.3	28.9	1.69	22.2	1.96	317.5	1.20
51-65	111	22.4	26.2	1.52	23.7	1.85	332.0	1.23
>65	54	10.9	26.2	1.40	26.0	1.95	350.4	1.20
Livello d'istruzione								
Basso	151	30.4	26.0	1.52	20.7	1.85	337.2	1.21
Medio	327	65.9	27.2	1.60	20.9	1.91	311.1	1.22
Alto	18	3.6	30.6	1.55	19.6	1.68	312.0	1.25
Abitudine al fumo (presente/passata)								
No	318	64.1	26.6	1.53	18.6	1.71	318.4	1.23
Si	178	35.9	27.6	1.65	25.2	2.09	318.9	1.21
Indice di massa corporea (IMC)								
Sotto/Normalpeso	230	46.4	23.8	1.52	17.3	1.82	301.8	1.22
Sovrappeso	157	31.7	28.1	1.56	23.0	1.93	329.3	1.22
Obeso	109	22.0	32.7	1.59	26.6	1.72	339.3	1.19

* Per le Gamma GT c'è un valore mancante

** Per il Fibrinogeno ci sono 18 valori mancanti

Tabella 14 - Associazione tra quartili di concentrazione ematica di β -HCH (ng/g lipidi) e parametri della funzionalità epatica, rapporti di medie geometriche (GMR) ed intervalli di confidenza (IC95%) dal modello di regressione lineare multipla

	β -HCH	N	Media geometrica	DSG	Modello 1†		Modello 2‡	
					GMR°	95%IC	GMR°	95%IC
Transaminasi, GPT (U/l) (log)	<=25° pct	116	26.54	1.67	1.00		1.00	
	25-50° pct	131	26.87	1.50	1.02	0.91 - 1.14	1.04	0.94 - 1.15
	50-75° pct	124	28.21	1.60	1.06	0.94 - 1.20	1.07	0.95 - 1.19
	>75° pct	125	26.11	1.53	0.99	0.87 - 1.12	1.03	0.92 - 1.15
	<i>p-trend</i>					0.996		0.662
Gamma GT, GGT (U/l) (log)*	<=25° pct	116	19.94	2.08	1.00		1.00	
	25-50° pct	131	19.29	1.93	0.96	0.83 - 1.12	1.00	0.88 - 1.15
	50-75° pct	124	24.36	1.80	1.07	0.91 - 1.25	1.12	0.97 - 1.29
	>75° pct	125	19.92	1.68	0.84	0.72 - 0.99	0.92	0.80 - 1.07
	<i>p-trend</i>					0.109		0.303
Fibrinogeno (mg/dl) (log)**	<=25° pct	116	314.13	1.22	1.00		1.00	
	25-50° pct	131	309.64	1.21	0.99	0.94 - 1.04	0.99	0.94 - 1.04
	50-75° pct	124	323.39	1.20	1.00	0.95 - 1.05	1.00	0.95 - 1.06
	>75° pct	125	327.00	1.25	1.00	0.94 - 1.05	0.99	0.94 - 1.04
	<i>p-trend</i>					0.989		0.837

°GMR: geometric mean ratio

†Aggiustato per classe d'età

‡Aggiustato per genere, classe d'età, livello d'istruzione, abitudine al fumo, IMC, consumo di alcol

* Per le Gamma GT c'è un valore mancante

** Per il Fibrinogeno ci sono 18 valori mancanti

Tabella 15 - Media geometrica (deviazione standard geometrica) dei parametri della funzionalità renale secondo caratteristiche personali e stili di vita della popolazione

	N	%	Azoto Ureico (mg/dl)			Creatinina (mg/dl)*			Filtrato Glomerulare Stimato, GFR *		
			Media geometrica	DSG	Media geometrica	DSG	Media geometrica	DSG	Media geometrica	DSG	
Totale	428	100	15.3	1.28	0.82	1.25	94.3	1.25	1.25		
Genere											
Maschi	225	52.6	16.4	1.26	0.91	1.20	95.7	1.25	1.25		
Femmine	203	47.4	14.2	1.28	0.72	1.21	92.8	1.26	1.26		
Classe d'età (anni)											
19-35	108	25.2	13.7	1.26	0.84	1.26	101.7	1.24	1.24		
36-50	155	36.2	14.6	1.28	0.80	1.22	96.6	1.21	1.21		
51-65	111	25.9	16.6	1.22	0.81	1.25	88.9	1.28	1.28		
>65	54	12.6	18.5	1.24	0.84	1.26	86.0	1.28	1.28		
Livello d'istruzione											
Basso	111	25.9	16.7	1.28	0.79	1.25	90.0	1.28	1.28		
Medio	299	69.9	14.9	1.28	0.83	1.24	96.3	1.24	1.24		
Alto	18	4.2	14.0	1.21	0.84	1.24	89.3	1.24	1.24		
Abitudine al fumo (presente/passata)											
No	252	58.9	15.1	1.28	0.78	1.22	96.6	1.23	1.23		
Si	176	41.1	15.6	1.29	0.87	1.26	91.2	1.28	1.28		
Indice di massa corporea (IMC)											
Sotto/Normalpeso	174	40.7	14.4	1.26	0.80	1.21	97.0	1.21	1.21		
Sovrappeso	149	34.8	16.1	1.30	0.84	1.27	91.4	1.28	1.28		
Obeso	105	24.5	15.8	1.27	0.82	1.26	94.3	1.29	1.29		

*E' stato eliminato 1 outlier

Tabella 16 - Associazione tra quartili di concentrazione ematica di β -HCH (ng/g lipidi) e parametri della funzionalità renale, rapporti di medie geometriche (GMR) ed intervalli di confidenza (IC95%) dal modello di regressione lineare multipla

	β -HCH	N	Media geometrica	DSG	Modello 1†		Modello 2‡	
					GMR°	95%IC	GMR°	95%IC
Azoto Ureico (mg/dl) (log)	<=25° pct	100	14.04	1.28	1.00	1.00	1.00	1.00
	25-50° pct	114	15.30	1.24	1.08	1.01 - 1.15	1.09	1.02 - 1.15
	50-75° pct	107	15.95	1.24	1.07	1.00 - 1.14	1.09	1.02 - 1.15
	>75° pct	107	15.93	1.23	1.05	0.99 - 1.12	1.07	1.01 - 1.14
	<i>p-trend</i>					0.184		0.034
Creatinina (mg/dl) (log)*	<=25° pct	100	0.80	1.28	1.00	1.00	1.00	1.00
	25-50° pct	113	0.83	1.21	1.04	0.97 - 1.10	1.05	0.99 - 1.10
	50-75° pct	107	0.83	1.28	1.03	0.97 - 1.10	1.05	1.00 - 1.11
	>75° pct	106	0.81	1.29	1.01	0.95 - 1.07	1.05	1.00 - 1.11
	<i>p-trend</i>					0.855		0.083
Filtrato Glomerulare Stimato (GFR) (log)*	<=25° pct	100	100.86	1.28	1.00	1.00	1.00	1.00
	25-50° pct	114	92.44	1.28	0.92	0.85 - 0.99	0.92	0.85 - 0.99
	50-75° pct	107	91.12	1.26	0.93	0.86 - 1.01	0.92	0.85 - 1.00
	>75° pct	107	89.40	1.30	0.91	0.84 - 0.99	0.90	0.83 - 0.98
	<i>p-trend</i>					0.057		0.028

°GMR: geometric mean ratio

†Aggiustato per classe d'età

‡Aggiustato per genere, classe d'età, livello d'istruzione, abitudine al fumo, IMC

* E' stato eliminato 1 outlier

Tabella 17 - Media geometrica (deviazione standard geometrica) dei parametri degli ormoni sessuali secondo caratteristiche personali e stili di vita della popolazione femminile

	N	%	Follicolotropina, FSH (mUI/ml)*		17 Beta Estradiolo, E2 (pg/ml)		Luteotropina, LH (mUI/ml)**		Progesterone, PRG (ng/ml)		Prolattina, PRL (ng/ml)	
			Media geometrica	DSG	Media geometrica	DSG	Media geometrica	DSG	Media geometrica	DSG	Media geometrica	DSG
Totale	145	100	3.2	2.59	72.3	2.93	3.5	2.89	5.1	3.11	18.2	1.78
Classe d'età (anni)												
12-18	19	13.1	2.6	1.56	80.3	2.30	4.2	2.13	5.5	2.29	20.1	1.60
19-35	48	33.1	2.8	2.42	76.3	3.35	3.5	3.60	6.5	3.04	22.2	1.92
36-50	70	48.3	3.2	2.63	68.2	2.97	3.0	2.56	4.8	3.13	15.8	1.69
51-55	8	5.5	14.4	2.57	68.9	1.76	10.5	1.93	1.8	3.85	14.5	1.39
Livello d'istruzione												
Basso	15	10.3	3.4	2.00	74.0	2.00	3.1	2.86	4.5	2.66	14.3	1.24
Medio	120	82.8	3.1	2.70	73.0	3.13	3.6	3.01	5.1	3.19	18.4	1.84
Alto	10	6.9	4.5	2.16	63.2	1.90	4.0	1.70	6.2	3.06	21.5	1.60
Abitudine al fumo (presente/passata) Si												
No	105	72.4	3.1	2.62	72.6	2.94	3.4	2.77	5.1	3.15	19.1	1.82
Si	40	27.6	3.5	2.54	71.7	2.97	3.9	3.26	5.4	3.04	16.0	1.63
Indice di massa corporea (IMC)												
Sotto/Normalpeso	93	64.1	3.1	2.64	71.4	3.12	3.9	2.74	5.6	3.05	18.9	1.81
Sovrappeso	29	20.0	3.0	1.92	84.5	2.96	2.4	3.71	4.8	3.37	17.1	1.84
Obeso	23	15.9	4.1	3.23	62.8	2.14	4.1	2.31	3.8	3.03	16.5	1.58

* Per la Follicolotropina c'è 1 valore mancante

** Per la Luteotropina ci sono 4 valori mancanti

Tabella 18 - Associazione tra quartili di concentrazione ematica di β -HCH (ng/g lipidi) e parametri degli ormoni sessuali, rapporti di medie geometriche (GMR) ed intervalli di confidenza (IC95%) dal modello di regressione lineare multipla

	β -HCH	N	Media geometrica	DSG	Modello 1 [†]		Modello 2 [‡]	
					GMR [°]	95%IC	GMR [°]	95%IC
Follicolotropina, FSH (mUI/ml) (log)*	$\leq 25^{\circ}$ pct	36	2.12	3.25	1.00		1.00	
	25-50 [°] pct	35	3.17	1.86	1.53	1.01 - 2.31	1.51	0.99 - 2.31
	50-75 [°] pct	37	4.35	2.17	1.87	1.24 - 2.81	1.86	1.22 - 2.83
	$> 75^{\circ}$ pct	37	3.60	2.78	1.59	1.06 - 2.40	1.56	1.02 - 2.37
	<i>p-trend</i>					0.018		0.029
17 Beta Estradiolo, E2 (pg/ml) (log)	$\leq 25^{\circ}$ pct	36	97.30	4.89	1.00		1.00	
	25-50 [°] pct	35	70.95	2.42	1.06	0.70 - 1.61	1.10	0.72 - 1.69
	50-75 [°] pct	37	58.05	2.19	0.90	0.60 - 1.36	0.90	0.59 - 1.38
	$> 75^{\circ}$ pct	37	68.81	2.27	1.07	0.71 - 1.62	1.09	0.72 - 1.68
	<i>p-trend</i>					0.131		0.146
Luteotropina, LH (mUI/ml) (log)**	$\leq 25^{\circ}$ pct	36	2.25	3.37	1.00		1.00	
	25-50 [°] pct	35	4.07	2.04	1.75	1.08 - 2.84	1.64	1.00 - 2.69
	50-75 [°] pct	37	3.50	3.38	1.53	0.95 - 2.47	1.56	0.95 - 2.54
	$> 75^{\circ}$ pct	37	4.90	2.45	2.10	1.29 - 3.42	2.04	1.24 - 3.35
	<i>p-trend</i>					0.008		0.010
Progesterone, PRG (ng/ml) (log)	$\leq 25^{\circ}$ pct	36	6.78	3.34	1.00		1.00	
	25-50 [°] pct	35	6.25	2.54	0.99	0.59 - 1.67	0.99	0.58 - 1.70
	50-75 [°] pct	37	3.30	3.30	0.57	0.34 - 0.96	0.57	0.34 - 0.98
	$> 75^{\circ}$ pct	37	5.06	3.01	0.83	0.49 - 1.39	0.84	0.49 - 1.42
	<i>p-trend</i>					0.204		0.236
Prolattina, PRL (ng/ml) (log)	$\leq 25^{\circ}$ pct	36	20.80	2.38	1.00		1.00	
	25-50 [°] pct	35	18.92	1.52	0.86	0.66 - 1.13	0.83	0.64 - 1.08
	50-75 [°] pct	37	16.02	1.55	0.80	0.62 - 1.04	0.75	0.57 - 0.97
	$> 75^{\circ}$ pct	37	17.33	1.56	0.81	0.62 - 1.05	0.77	0.59 - 1.00
	<i>p-trend</i>					0.093		0.037

[°]Geometric mean ratio

[†]Aggiustato per classe d'età

[‡]Aggiustato per genere, classe d'età, livello d'istruzione, abitudine al fumo, IMC

* Per la Follicolotropina c'è 1 valore mancante

** Per la Luteotropina ci sono 4 valori mancanti

Tabella 19 - Media geometrica (deviazione standard geometrica) dei parametri degli ormoni sessuali secondo caratteristiche personali e stili di vita della popolazione maschile

		Testosterone (ng/dl)			
		<i>N</i>	<i>%</i>	Media geometrica	DSG
Totale		<i>134</i>	<i>100</i>	371.8	1.69
Classe d'età (anni)	19-35	<i>59</i>	<i>42.1</i>	405.5	1.86
	36-50	<i>75</i>	<i>53.6</i>	347.3	1.53
Livello d'istruzione	Basso	<i>5</i>	<i>5.7</i>	338.0	2.13
	Medio	<i>123</i>	<i>90.0</i>	370.4	1.69
	Alto	<i>6</i>	<i>4.3</i>	434.4	1.38
Abitudine al fumo (presente/passata)	No	<i>72</i>	<i>52.1</i>	385.6	1.51
	Si	<i>62</i>	<i>47.9</i>	356.4	1.88
Indice di massa corporea (IMC)	Sotto/Normopeso	<i>52</i>	<i>40.0</i>	376.1	1.96
	Sovrappeso	<i>48</i>	<i>35.0</i>	372.6	1.57
	Obeso	<i>34</i>	<i>25.0</i>	364.2	1.41

Tabella 20 - Associazione tra quartili di concentrazione ematica di β -HCH (ng/g lipidi) e parametri degli ormoni sessuali, rapporti di medie geometriche (GMR) ed intervalli di confidenza (IC95%) dal modello di regressione lineare multipla

	β -HCH	N	Media geometrica	DSG	Modello 1†		Modello 2‡	
					GMR°	95%IC	GMR°	95%IC
Testosterone (ng/dl) (log)	$\leq 25^{\circ}$ pct	33	358.5	1.79	1.00		1.00	
	25-50° pct	34	351.4	2.11	0.91	0.70 - 1.18	0.89	0.67 - 1.17
	50-75° pct	33	395.5	1.39	1.10	0.85 - 1.41	1.08	0.83 - 1.41
	$> 75^{\circ}$ pct	34	383.8	1.37	1.09	0.85 - 1.41	1.08	0.83 - 1.41
	<i>p-trend</i>					0.287		0.304

°Geometric mean ratio

†Aggiustato per classe d'età

‡Aggiustato per genere, classe d'età, livello d'istruzione, abitudine al fumo, IMC

Tabella 21 - Media geometrica (deviazione standard geometrica) dei parametri della funzionalità tiroidea secondo caratteristiche personali e stili di vita della popolazione

				TSH (mcUI/l)		FT3 (pg/ml)		FT4 (ng/dl)		
		N	%	Media geometrica	DSG	Media geometrica	DSG	Media geometrica	DSG	
Totale	Totale	463	100	1.39	2.20	3.91	1.21	1.04	1.20	
	Genere	Maschi	252	54.4	1.37	1.91	4.08	1.18	1.04	1.20
		Femmine	211	45.6	1.42	2.54	3.72	1.22	1.03	1.21
	Classe d'età (anni)	0-18	66	14.3	1.97	2.29	4.49	1.19	1.07	1.20
		19-35	107	23.1	1.67	1.71	3.72	1.23	1.03	1.22
		36-50	140	30.2	1.32	1.99	3.83	1.19	1.01	1.19
		51-65	99	21.4	1.12	2.74	3.88	1.18	1.04	1.22
		>65	51	11.0	1.09	2.13	3.92	1.19	1.10	1.15
	Livello d'istruzione	Basso	141	30.5	1.33	2.53	4.06	1.22	1.07	1.19
		Medio	307	66.3	1.44	2.01	3.85	1.20	1.03	1.20
		Alto	15	3.2	1.07	3.02	3.74	1.25	1.02	1.22
	Abitudine al fumo (presente/passata)	No	297	64.1	1.39	2.33	3.89	1.23	1.03	1.20
		Si	166	35.9	1.41	1.98	3.95	1.16	1.05	1.21
	Indice di massa corporea (IMC)	Sotto/Normopeso	223	48.2	1.46	2.09	3.91	1.22	1.03	1.20
Sovrappeso		141	30.5	1.35	2.52	3.93	1.18	1.05	1.20	
Obeso		99	21.4	1.31	2.00	3.88	1.22	1.03	1.22	
Maschi	Totale	252	100	1.37	1.91	4.08	1.18	1.04	1.20	
	Classe d'età (anni)	0-18	32	12.7	2.20	1.54	4.70	1.16	1.11	1.18
		19-35	60	23.8	1.57	1.69	4.02	1.18	1.06	1.21
		36-50	76	30.2	1.28	1.92	4.05	1.14	1.01	1.19
		51-65	51	20.2	1.14	2.05	3.89	1.18	1.01	1.22
		>65	33	13.1	1.07	1.90	3.99	1.22	1.08	1.15
	Livello d'istruzione	Basso	70	27.8	1.37	1.87	4.11	1.23	1.06	1.17
		Medio	175	69.4	1.37	1.95	4.08	1.16	1.04	1.21
		Alto	7	2.8	1.27	1.51	3.86	1.26	1.01	1.22
	Abitudine al fumo (presente/passata)	No	135	53.6	1.39	1.79	4.12	1.20	1.04	1.19
		Si	117	46.4	1.34	2.05	4.03	1.16	1.05	1.21
	Indice di massa corporea (IMC)	Sotto/Normopeso	99	39.3	1.43	2.08	4.18	1.16	1.04	1.20
		Sovrappeso	90	35.7	1.37	1.85	4.05	1.15	1.05	1.19
		Obeso	63	25.0	1.07	1.73	3.95	1.24	1.03	1.22
Femmine	Totale	211	100	1.42	2.54	3.72	1.22	1.03	1.21	
	Classe d'età (anni)	0-18	34	16.1	1.77	2.94	4.30	1.21	1.04	1.21
		19-35	47	22.3	1.80	1.73	3.37	1.24	1.00	1.22
		36-50	64	30.3	1.37	2.08	3.57	1.21	1.00	1.19
		51-65	48	22.7	1.11	3.49	3.87	1.19	1.08	1.22
		>65	18	8.5	1.14	2.59	3.79	1.14	1.14	1.14
	Livello d'istruzione	Basso	71	33.6	1.28	3.19	4.00	1.21	1.07	1.21
		Medio	132	62.6	1.54	2.08	3.58	1.22	1.02	1.20
		Alto	8	3.8	0.92	4.49	3.64	1.26	1.03	1.24
	Abitudine al fumo (presente/passata)	No	162	76.8	1.38	2.76	3.70	1.25	1.03	1.21
		Si	49	23.2	1.57	1.79	3.78	1.14	1.05	1.20
	Indice di massa corporea (IMC)	Sotto/Normopeso	124	58.8	1.49	2.11	3.71	1.24	1.03	1.20
		Sovrappeso	51	24.2	1.30	3.71	3.71	1.21	1.05	1.22
		Obeso	36	17.1	1.38	2.45	3.76	1.19	1.03	1.22

Tabella 22 - Associazione tra quartili di concentrazione ematica di β -HCH (ng/g lipidi) e parametri della funzionalità tiroidea, rapporti di medie geometriche (GMR) ed intervalli di confidenza (IC95%) dal modello di regressione lineare multipla

	β -HCH	N	Media geometrica	DSG	Modello 1†		Modello 2‡		
					GMR°	95%IC	GMR°	95%IC	
Totale	TSH (mcUI/l)	<=25° pct	108	1.58	1.85	1.00		1.00	
		25-50° pct	123	1.48	2.27	0.91	0.75 - 1.12	0.93	0.76 - 1.14
	(log)	50-75° pct	115	1.35	1.96	0.96	0.78 - 1.18	0.98	0.80 - 1.22
		>75° pct	117	1.20	2.64	0.86	0.70 - 1.07	0.87	0.70 - 1.08
		<i>p-trend</i>					0.245		0.288
	FT3 (pg/ml)	<=25° pct	108	3.98	1.21	1.00		1.00	
		25-50° pct	123	3.82	1.23	0.97	0.92 - 1.01	0.98	0.93 - 1.02
	(log)	50-75° pct	115	3.93	1.21	1.00	0.96 - 1.05	1.01	0.96 - 1.06
		>75° pct	117	3.92	1.17	1.00	0.95 - 1.05	1.02	0.97 - 1.07
		<i>p-trend</i>					0.633		0.300
	FT4 (ng/dl)	<=25° pct	108	1.02	1.18	1.00		1.00	
		25-50° pct	123	1.03	1.24	1.01	0.97 - 1.06	1.02	0.97 - 1.07
	(log)	50-75° pct	115	1.05	1.19	1.03	0.98 - 1.08	1.04	0.99 - 1.09
		>75° pct	117	1.05	1.19	1.03	0.98 - 1.08	1.03	0.98 - 1.09
	<i>p-trend</i>					0.242		0.175	
Maschi	TSH (mcUI/l)	<=25° pct	63	1.52	1.95	1.00		1.00	
		25-50° pct	64	1.55	1.74	0.96	0.77 - 1.19	0.97	0.78 - 1.22
	(log)	50-75° pct	66	1.32	1.97	0.97	0.78 - 1.21	0.99	0.79 - 1.23
		>75° pct	59	1.12	1.90	0.83	0.66 - 1.04	0.84	0.67 - 1.06
		<i>p-trend</i>					0.144		0.187
	FT3 (pg/ml)	<=25° pct	63	4.16	1.20	1.00		1.00	
		25-50° pct	64	4.12	1.17	0.99	0.93 - 1.04	0.99	0.93 - 1.05
	(log)	50-75° pct	66	4.03	1.19	0.99	0.94 - 1.05	0.99	0.94 - 1.05
		>75° pct	59	4.00	1.16	0.99	0.93 - 1.05	0.99	0.93 - 1.05
		<i>p-trend</i>					0.686		0.779
	FT4 (ng/dl)	<=25° pct	63	1.02	1.19	1.00		1.00	
		25-50° pct	64	1.06	1.23	1.03	0.97 - 1.10	1.04	0.97 - 1.11
	(log)	50-75° pct	66	1.06	1.17	1.06	0.99 - 1.13	1.06	1.00 - 1.14
		>75° pct	59	1.03	1.20	1.03	0.96 - 1.10	1.03	0.96 - 1.10
	<i>p-trend</i>					0.327		0.268	
Femmine	TSH (mcUI/l)	<=25° pct	45	1.67	1.71	1.00		1.00	
		25-50° pct	59	1.40	2.82	0.86	0.60 - 1.24	0.88	0.61 - 1.28
	(log)	50-75° pct	49	1.40	1.96	0.94	0.64 - 1.39	0.97	0.65 - 1.46
		>75° pct	58	1.30	3.38	0.87	0.59 - 1.29	0.88	0.59 - 1.32
		<i>p-trend</i>					0.636		0.691
	FT3 (pg/ml)	<=25° pct	45	3.74	1.20	1.00		1.00	
		25-50° pct	59	3.52	1.26	0.95	0.89 - 1.03	0.97	0.90 - 1.04
	(log)	50-75° pct	49	3.81	1.24	1.03	0.95 - 1.11	1.04	0.96 - 1.13
		>75° pct	58	3.84	1.19	1.04	0.97 - 1.13	1.06	0.98 - 1.15
		<i>p-trend</i>					0.087		0.045
	FT4 (ng/dl)	<=25° pct	45	1.02	1.18	1.00		1.00	
		25-50° pct	59	1.00	1.25	0.98	0.91 - 1.05	0.99	0.92 - 1.06
	(log)	50-75° pct	49	1.04	1.21	0.99	0.92 - 1.07	1.00	0.92 - 1.08
		>75° pct	58	1.08	1.17	1.02	0.95 - 1.11	1.03	0.95 - 1.12
	<i>p-trend</i>					0.438		0.354	

Tabella 23 - Media geometrica (deviazione standard geometrica) dei livelli di cortisolo sierico secondo caratteristiche personali e stili di vita della popolazione

		Cortisolo Sierico (mcgr/dl)			
		<i>N</i>	<i>%</i>	Media geometrica	DSG
Totale		<i>494</i>	<i>100</i>	13.2	1.52
Genere	Maschi	<i>257</i>	<i>52</i>	13.1	1.54
	Femmine	<i>237</i>	<i>48</i>	13.5	1.50
Classe d'età (anni)	0-18	<i>66</i>	<i>13.4</i>	11.6	1.71
	19-35	<i>108</i>	<i>21.9</i>	15.8	1.42
	36-50	<i>155</i>	<i>31.4</i>	12.9	1.48
	51-65	<i>111</i>	<i>22.5</i>	12.7	1.55
	>65	<i>54</i>	<i>10.9</i>	13.0	1.37
Livello d'istruzione	Basso	<i>149</i>	<i>30.2</i>	11.8	1.52
	Medio	<i>327</i>	<i>66.2</i>	13.9	1.52
	Alto	<i>18</i>	<i>3.6</i>	14.2	1.32
Abitudine al fumo (presente/passata)	No	<i>316</i>	<i>64.0</i>	12.9	1.52
	Si	<i>178</i>	<i>36.0</i>	13.9	1.52
Indice di massa corporea (IMC)	Sotto/Normopeso	<i>229</i>	<i>46.4</i>	14.1	1.46
	Sovrappeso	<i>156</i>	<i>31.6</i>	13.2	1.47
	Obeso	<i>109</i>	<i>22.1</i>	11.6	1.67

Tabella 24 - Associazione tra quartili di concentrazione ematica di β -HCH (ng/g lipidi) e livelli di cortisolo sierico, rapporti di medie geometriche (GMR) ed intervalli di confidenza (IC95%) dal modello di regressione lineare multipla

	β -HCH	N	Media geometrica	DSG	Modello 1†		Modello 2‡	
					GMR°	95%IC	GMR°	95%IC
Cortisolo	$\leq 25^{\circ}$ pct	116	14.0	1.43	1.00		1.00	
Sierico	25-50° pct	131	13.5	1.52	0.94	0.84 - 1.04	0.93	0.84 - 1.03
(mcgr/dl) (log)	50-75° pct	123	13.3	1.46	0.93	0.84 - 1.04	0.92	0.82 - 1.02
	$> 75^{\circ}$ pct	124	12.3	1.65	0.85	0.76 - 0.95	0.85	0.76 - 0.95
	<i>p-trend</i>					0.007		0.005

°Geometric mean ratio

†Aggiustato per classe d'età

‡Aggiustato per genere, classe d'età, livello d'istruzione, abitudine al fumo, IMC

Tabella 25 - Caratteristiche personali della popolazione nel complesso e secondo i risultati dell'elettroencefalogramma, EEG

				EEG normale	EEG aspecifico	EEG patologico
		N	%	N=435 %	N=14 %	N=6 %
Totale		455	100	95.6	3.1	1.3
Genere	Maschi	258	56.7	96.6	3.0	0.4
	Femmine	238	52.3	94.6	3.2	2.3
Classe d'età (anni)	0-18	68	14.9	97.1	1.4	5.8
	19-35	108	23.7	95.8	3.2	4.2
	36-50	155	34.1	95.8	4.2	0.0
	51-65	111	24.4	95.0	4.0	4.0
	>65	54	11.9	93.6	0.0	6.4
Livello d'istruzione	Basso	151	33.2	95.1	2.1	2.8
	Medio	327	71.9	95.9	3.4	0.7
	Alto	18	4.0	94.1	5.9	0.0

Tabella 26 - Distribuzione percentuale dei risultati dell'elettroencefalogramma (EEG) secondo i quartili di esposizione

Elettroencefalogramma (EEG)					
		Normale		Aspecifico	Patologico
		N=458	N=14	N=6	
		N	%	%	%
Totale		478	95.8	2.9	1.3
β-HCH	<=25° pct	111	96.4	1.8	1.8
	25-50° pct	128	95.3	3.9	0.8
	50-75° pct	119	97.5	2.5	0.0
	>75° pct	120	94.2	3.3	2.5

Tabella 27 - Associazione tra quartili di concentrazione ematica di β -HCH (ng/g lipidi) e risultati dell'elettroencefalogramma, EEG. Odds ratio (OR) ed intervalli di confidenza (IC95%) dall'analisi di regressione logistica multinomiale

		β -HCH	N	%	Modello 1*		Modello 2**	
					OR	IC95%	OR	IC95%
EEG	Aspecifico	<=25° pct	2	1.8	1.00		1.00	
		25-50° pct	5	3.9	2.14	0.40 - 11.52	2.14	0.40 - 11.50
		>50° pct***	7	5.8	1.55	0.29 - 8.21	1.55	0.29 - 8.18
	Patologico	<=25° pct	2	1.8	1.00		1.00	
		25-50° pct	1	0.8	0.43	0.04 - 5.14	0.27	0.02 - 3.66
		>50° pct***	3	2.5	0.31	0.04 - 2.55	0.13	0.01 - 1.59

*Aggiustato per classe d'età

**Aggiustato per genere e classe d'età

***Gli ultimi due quartili sono stati accorpati

Tabella 28 - Distribuzione e media (deviazione standard) del MMSE secondo le caratteristiche personali e gli stili di vita della popolazione con più di 50 anni

		Mini Mental State Examination (MMSE)					
		N	%	Normale (>26)	Anomalo (≤26)	Media	DS
N=120	N=29						
				%	%		
Totale		149	100	79.9	20.1	27.9	2.2
Genere	Maschi	80	53.7	82.5	17.5	27.8	2.2
	Femmine	69	46.3	78.3	21.7	28.0	2.1
Classe d'età (anni)	51-65	102	68.5	86.3	13.7	28.3	1.8
	66-75	38	25.5	71.1	28.9	27.3	2.5
	>76	9	6.0	55.6	44.4	26.2	3.0
Livello d'istruzione	Basso	89	59.7	70.8	29.2	27.4	2.5
	Medio	58	38.9	94.8	5.2	28.7	1.3
	Alto	2	1.3	100.0	0.0	30.0	0.0
Abitudine al fumo (presente/passata)	No	83	55.7	74.7	25.3	27.6	2.5
	Si	66	44.3	87.9	12.1	28.3	1.6

Tabella 29 - Associazione tra quartili di concentrazione ematica di β-HCH (ng/g lipidi) e deterioramento cognitivo (MMSE≤26), odds ratio (OR) ed intervalli di confidenza (IC95%) dal modello di regressione logistica

β-HCH	N	% MMSE≤26	Modello 1*		Modello 2**		
			OR	IC95%	OR	IC95%	
MMSE≤26	≤25° pct	37	13.8	1.00		1.00	
	25-50° pct	37	20.7	1.63	0.40 - 6.61	1.77	0.42 - 7.42
	50-75° pct	37	13.8	0.85	0.18 - 3.93	0.92	0.19 - 4.37
	>75° pct	38	51.7	4.37	1.22 - 15.67	3.95	1.07 - 14.50

* Aggiustato per età

** Aggiustato per genere, età e livello d'istruzione

Tabella 30 - Distribuzione e media (deviazione standard) del QI BREVE in modalità dicotomica secondo le caratteristiche personali e gli stili di vita della popolazione con meno di 18 anni

		Quoziente d'intelligenza, test breve (QI)										
		Variabile dicotomica					Variabile categorica					
		Normale (>85)	Anomalo (<=85)			Normale (>85)	Borderline (>70 e <=85)			Patologico (<=69)		
		N=39	N=22	%	%	N=39	N=18	N=4	%	%	Media	DS
		%	%			%	%	%				
Totale		61	60.7	100	60.7	39.3	63.9	29.5	6.6	91.5	14.3	
Genere	Maschi	28	50.0	45.9	50.0	50.0	39.3	10.7	89.5	16.6		
	Femmine	33	75.8	54.1	24.2	75.8	21.2	3.0	93.2	12.0		
Classe d'età (anni)	0-9	20	65.0	32.8	35.0	65.0	25.0	10.0	96.1	17.4		
	10-18	41	63.4	67.2	36.6	63.4	31.7	4.9	89.3	12.1		

Tabella 31 - Distribuzione percentuale del QI BREVE in modalità dicotomica e categorica secondo i quartili di esposizione

		Quoziente d'intelligenza, test breve (QI)					
		Variabile dicotomica			Variabile categorica		
		Normale (>85)	Anomalo (≤85)	Normale (>85)	Borderline (>70 e ≤85)	Patologico (≤69)	
		N=39	N=22	N=39	N=18	N=4	
		N	%	%	%	%	%
Totale		61	63.9	36.1	63.9	29.5	6.6
β-HCH	≤25° pct	15	60.0	40.0	60.0	33.3	6.7
	25-50° pct	15	60.0	40.0	60.0	33.3	6.7
	50-75° pct	15	66.7	33.3	66.7	26.7	6.7
	>75° pct	16	68.8	31.3	68.8	25.0	6.3

Tabella 32 - Associazione tra quartili di concentrazione ematica di β-HCH (ng/g lipidi) e funzionalità neurologica, odds ratio (OR) ed intervalli di confidenza (IC95%) dal modello di regressione logistica

	β-HCH	N	% QI BREVE≤85	Modello 1*		Modello 2**	
				OR	IC95%	OR	IC95%
QI BREVE≤85	≤25° pct	6	40.0	1.00		1.00	
	25-50° pct	6	40.0	0.97	0.22 - 4.25	0.74	0.16 - 3.56
	50-75° pct	5	33.3	0.72	0.16 - 3.29	0.50	0.10 - 2.52
	>75° pct	5	31.3	0.64	0.14 - 2.98	0.59	0.12 - 2.91

* Aggiustato per classe d'età

** Aggiustato per genere e classe d'età

Tabella 33 - Associazione tra quartili di concentrazione ematica di β -HCH (ng/g lipidi) e funzionalità neurologica, odds ratio (OR) ed intervalli di confidenza (IC95%) dal modello di regressione logistica multinomiale

		β -HCH	N	%	Modello 1*		Modello 2**	
					OR	IC95%	OR	IC95%
QI BREVE	Borderline	<=25° pct	5	33.3	1.00		1.00	
		25-50° pct	5	33.3	0.93	0.19 - 4.46	0.73	0.14 - 3.81
		50-75° pct	4	26.7	0.65	0.13 - 3.33	0.47	0.08 - 2.63
		>75° pct	4	25.0	0.57	0.11 - 2.97	0.53	0.10 - 2.91
	Patologico	<=25° pct	1	6.7	1.00		1.00	
		25-50° pct	1	6.7	1.16	0.06 - 22.39	0.74	0.03 - 15.86
		50-75° pct	1	6.7	1.10	0.06 - 21.91	0.60	0.03 - 13.43
		>75° pct	1	6.3	1.07	0.05 - 22.40	0.90	0.04 - 20.01

* Aggiustato per classe d'età

** Aggiustato per genere e classe d'età