



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 2013-2015

Giugno 2016

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

Il presente rapporto è stato redatto da:

Silvia Narduzzi¹

Daniela Porta¹

Fiorella Fantini²

Francesco Blasetti²

Marina Davoli¹

Francesco Forastiere¹

Hanno inoltre collaborato:

Alla raccolta dati:

Maria Angelini²

Margherita Montecchi²

Stefania Pescetelli²

Marco Neccia²

Alle analisi di laboratorio:

Maurizio Monaldo²

Cosimo Pio Quarantino²

Alle indagini cardiologiche:

Mario Pagliei³

Alla interpretazione dei risultati:

Rosa Sicari⁴

Rosa Maria Bruno⁴

Debora Sorbara²

Enti di appartenenza:

- ¹ Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale – ASL ROMA1, Regione Lazio
- ² Azienda Sanitaria Locale ROMA5
- ³ Ex direttore DEA Colleferro
- ⁴ Istituto di Fisiologia Clinica – CNR, Pisa

INDICE

INDICE	5
SOMMARIO	7
SEZIONE 1 - INTRODUZIONE	10
SEZIONE 2 – IL PROGRAMMA DI SORVEGLIANZA SANITARIA ED EPIDEMIOLOGICA.....	12
2.1 METODI	12
<i>Popolazione in studio.....</i>	12
<i>Procedure.....</i>	13
<i>Questionario</i>	13
<i>Analisi cliniche.....</i>	14
Monitoraggio biologico	14
Metodi per la determinazione degli inquinanti.....	15
Espressione dei risultati.....	15
<i>Esami clinici e strumentali</i>	15
Parametri ematochimici	15
Misure antropometriche	16
Valutazione dello stato di salute cardiovascolare	16
2.2 ANALISI DELLA CONCENTRAZIONE EMATICA DELLE SOSTANZE ORGANOCLOPURATE	17
2.3 ANALISI DEI FATTORI ASSOCIATI ALLA CONCENTRAZIONE EMATICA DI β -HCH	19
<i>Scelta dei possibili determinanti della concentrazione ematica di β-HCH</i>	19
<i>Analisi statistica.....</i>	19
<i>Risultati.....</i>	20
<i>Discussione e conclusioni</i>	22
2.4 EFFETTI SULLA SALUTE.....	24
<i>Descrizione dell'esposizione.....</i>	24
<i>Descrizione degli esiti.....</i>	24
Apparato cardiovascolare.....	24
Diabete e metabolismo dei lipidi.....	25
<i>Analisi statistica</i>	26
<i>Risultati.....</i>	27
Descrizione della popolazione in studio	27
Apparato cardiovascolare.....	27
Pressione arteriosa	28
Elettrocardiogramma	28
Ecocardiogramma.....	29
Diabete e metabolismo dei lipidi.....	29

<i>Discussione</i>	32
<i>Conclusioni generali</i>	33
<i>Raccomandazioni</i>	34
SEZIONE 3 - BIBLIOGRAFIA	35
SEZIONE 4 - TABELLE	39

SOMMARIO

Nel marzo 2005 è stato riconosciuto lo stato di emergenza ambientale per la valle del fiume Sacco 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). Le analisi effettuate sulle diverse matrici ambientali hanno 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. Il programma comprendeva uno studio di biomonitoraggio che ha evidenziato un aumento della concentrazione di β -HCH all'aumentare dell'età, per i residenti entro 1 km dal fiume Sacco, 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. Nel 2009 la Regione Lazio ha messo in atto un programma di "Sorveglianza sanitaria ed epidemiologica della popolazione residente in prossimità del fiume Sacco", nell'area identificata a rischio. Tra il 2010 e il 2012 è stata eseguita la prima fase del programma che includeva la determinazione dei parametri ematochimici 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. I risultati di tale indagine indicavano 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 mostravano una associazione con un punteggio del test MMSE \leq 26, indice della presenza di deterioramento cognitivo (http://www.deplazio.net/it/rapporti/cat_view/45-rapporti-2013).

Tra il 2013 ed il 2015 è stata eseguita la seconda fase della sorveglianza nell'ambito della quale sono state contattate 690 persone, di cui 602 hanno aderito e di seguito sono riportati i risultati relativi a questa valutazione.

Sono stati valutati i livelli di contaminazione presenti nel sangue della popolazione residente nell'area in studio misurando le concentrazioni di diverse sostanze organoclorurate. La concentrazione media di β -HCH nel siero è risultata pari a 148 ng/g lipidi, mentre la media geometrica è 72 ng/g lipidi. Il valore medio non si discosta dunque da quanto rivelato nelle determinazioni passate ad indicare che la contaminazione umana è persistente. In questa fase sono stati misurate anche le concentrazioni ematiche di altri inquinanti: HCB (esaclorobenzene), Oxychlorane, Trans-nonachlor, p,p'-DDT (1,1'-(2,2,2-tricloroetilidene)-bis[4-clorobenzene]), p,p'-DDE (1,1'-(2,2-dicloroetenilidene)-bis[4-clorobenzene]), diversi PCB (118,138,153,156,170,180), e PBDE 47. La concentrazione ematica di alcune di queste sostanze organiche, in particolare HCB, Trans-nonachlor, p,p'-DDE e PCB, è correlata con quella del β -HCH e ne condivide le caratteristiche di associazione con l'età dei soggetti. *Tale dato sta ad indicare che la contaminazione del β -HCH non è stata isolata ma si è accompagnata, seppure in modo minore, a quella di altri contaminanti chimici persistenti che coesistono nell'organismo.*

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; l'analisi è stata incentrata sul ruolo dei singoli cibi prodotti nella zona per valutare l'esistenza di una specifica modalità di contaminazione. I risultati hanno confermato che la catena alimentare è stata la principale fonte di contaminazione. *In particolare, in questa fase è stato possibile stabilire che un ruolo fondamentale ha avuto il consumo di carne bovina (Geometric Mean Ratio, GMR: 1.36, IC95%: 1.07-1.72) e di uova (GMR: 1.43, IC95%: 1.15-1.78) di polli allevati nell'area contaminata.*

E' stato approfondito lo studio degli effetti del β -HCH sulla salute cardiovascolare e sulla sindrome metabolica nella popolazione sotto sorveglianza. E' stata utilizzata una analisi di regressione per studiare l'associazione tra le concentrazioni ematiche di β -HCH (variabile categorica in quartili) e gli esiti sanitari. Poiché l'assunzione di determinati farmaci può mascherare l'effetto dell'esposizione sui parametri considerati, è stato utilizzato un modello di regressione censurata che tiene conto dell'uso di farmaci specifico. Tutte le analisi sono state eseguite correggendo gli errori standard per tenere conto della correlazione tra soggetti appartenenti alla stessa famiglia.

I risultati delle analisi epidemiologiche hanno mostrato una associazione tra i livelli ematici di β -HCH e la pressione arteriosa (risultati espressi in mmHg; Sistolica: $\text{Coef}_{\beta\text{-HCH}>75^{\circ}\text{pct}}=5.52$, $\text{IC95\%}=0.33-10.72$; Diastolica: $\text{Coef}_{\beta\text{-HCH}>75^{\circ}\text{pct}}=2.51$, $\text{IC95\%}=-0.60-5.63$), la frequenza cardiaca ($\text{Coef}_{\beta\text{-HCH}>75^{\circ}\text{pct}}=3.57$, $\text{IC95\%}=0.88-6.26$), il metabolismo

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

lipidico (Colesterolo totale $GMR_{\beta\text{-HCH}>75^{\circ}\text{pct}}=1.08$, $IC95\%=1.02-1.14$ ed LDL $GMR_{\beta\text{-HCH}>75^{\circ}\text{pct}}=1.10$, $IC95\%=1.01-1.19$) e la sindrome metabolica (Glicemia: $GMR_{\beta\text{-HCH}>75^{\circ}\text{pct}}=1.02$, $IC95\%=0.98-1.06$; Indicatore di presenza della sindrome metabolica: $Coef_{\beta\text{-HCH}50^{\circ}-75^{\circ}\text{pct}}=3.43$, $IC95\%=1.39-8.45$; IMC: $Coef_{\beta\text{-HCH}>75^{\circ}\text{pct}}=3.39$, $IC95\%=1.91-4.86$; Circonferenza addominale: $Coef_{\beta\text{-HCH}>75^{\circ}\text{pct}}=8.30$, $IC95\%=4.54-12.06$).

I risultati dello studio sono suggestivi di un effetto specifico dell'inquinante organoclorurato su diversi sistemi, in particolare sull'apparato cardiovascolare e sulle funzioni metaboliche, 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 (1).

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 riparali del fiume Sacco, a valle dello stabilimento (Figura 1).

Il fiume Sacco di fatto è stato veicolo per la contaminazione delle aree riparali 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, 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). Lo studio (2) 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 dei risultati dello studio di biomonitoraggio, 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, 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).

Tra il 2010 e il 2012 è stata eseguita la prima fase del programma di sorveglianza su 643 persone residenti o proprietari di terreni lungo il fiume Sacco. La popolazione in studio è stata sottoposta a valutazione anamnestica, monitoraggio dei livelli ematici di sostanze organoclorurate, esami di laboratorio e valutazione dello stato di salute neurologica. I risultati di questa fase, sono stati riportati nel precedente rapporto tecnico disponibile sul sito web del Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio (http://www.deplazio.net/it/rapporti/cat_view/45-rapporti-2013).

Il presente rapporto si riferisce ai dati raccolti durante la seconda fase della sorveglianza, eseguita tra il 2013 ed il 2015. E' un'integrazione del rapporto tecnico precedente in quanto approfondisce alcuni aspetti del meccanismo di contaminazione e lo studio degli effetti del β -HCH sulla salute cardiovascolare e sulla sindrome metabolica.

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 (approvato con Determinazione Regionale N. B0244/2009), frutto della collaborazione tecnico-scientifica tra il Dipartimento di Epidemiologia della ASL ROMA1 (ex ASL RME) e il Dipartimento di Prevenzione della ASL ROMA5 (ex ASL RMG), prevede la sorveglianza sanitaria ed epidemiologica attraverso il monitoraggio biologico periodico della concentrazione di β -HCH nel sangue, la determinazione di selezionati parametri ematochimici che forniscono indicazioni sulla funzionalità dei principali organi e apparati, e controlli sanitari periodici di carattere clinico e strumentale dei residenti in prossimità del fiume Sacco.

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 Colferro, Segni, Gavignano (provincia di Roma), Anagni, Sgurgola e Morolo (provincia di Frosinone). L'elenco delle persone 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. I partecipanti sono stati invitati a partecipare tramite comunicazione telefonica e attraverso un'opera di sensibilizzazione dei medici di famiglia. Ad ogni soggetto è stato chiesto di recarsi a Colferro presso Ambulatorio del Dipartimento di Prevenzione della ASL Roma5 (ex ASL Roma G) per un'intervista *diretta*, per accertamenti cardiovascolari e analisi del sangue.

Sono stati contattati 690 soggetti offrendo loro di prendere parte al programma di sorveglianza. Ha aderito un totale di 602 soggetti (rispondenza pari al 87.2%), appartenenti a 225 famiglie.

Procedure

Presso il Dipartimento di Prevenzione della ASL Roma 5 (ex ASL Roma G ,Colleferro) è stato attrezzato un ambulatorio centralizzato per i controlli periodici delle persone coinvolte nella sorveglianza.

Tutte le persone oggetto della sorveglianza sono state sottoposte ad accertamenti sanitari secondo un protocollo finalizzato al controllo della salute individuale e in modo standardizzato tale da fornire informazioni utili ed analizzabili ai fini della valutazione epidemiologica.

Ogni persona ha ricevuto e continuerà a ricevere informazioni sulla contaminazione da β -HCH e le risposte individuali sui controlli effettuati.

Questionario

Ai pazienti arruolati sono stati somministrati due questionari:

- questionario di raccordo anamnestico tra la prima e la seconda fase della sorveglianza contenente informazioni generali su:
 - dati anagrafici
 - storia residenziale
 - condizioni ambientali
 - scolarità e attività lavorativa
 - fumo e alcol
 - attività fisica
 - anamnesi
 - storia riproduttiva
 - dieta
- questionario specifico su malattie cardiovascolari, tiroidee e diabete.

Analisi cliniche

I prelievi di sangue, pari a circa 30 cc, 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).

I prelievi sono stati eseguiti presso gli ambulatori del Dipartimento di Prevenzione della ASL Roma 5 (ex ASL RMG di Colferro); le analisi di laboratorio presso il Presidio Ospedaliero di Colferro, Servizio di Patologia Clinica e Microbiologica

Monitoraggio biologico

È stata eseguita la determinazione della concentrazione ematica del β -HCH e di altre sostanze organoclorurate (ng/ml volume):

- HCB (esaclorobenzene)
- p,p'-DDE (1,1'-(2,2-dicloroetenilidene)-bis[4-clorobenzene])
- p,p'-DDT (1,1'-(2,2,2-tricloroetilidene)-bis[4-clorobenzene])
- Σ PCB (118,138,153,156,170,180)
- PBDE 47
- Oxychlorane
- Trans-nonachlor

Le analisi di laboratorio per la determinazione ematica delle sostanze organoclorurate sono state eseguite presso il National Institute for Health and Welfare (THL) / Health Protection / Chemicals and Health di Kuopio in Finlandia con il quale il Dipartimento di Epidemiologia del Lazio ha stabilito una apposita convenzione dati gli alti livelli di qualità e affidabilità di questo laboratorio per tali determinazioni analitiche.

Nel riquadro sottostante vengono riportati i limiti di rilevabilità dei composti organici analizzati.

Pollutant	LOD (ng/ml volume)
HCB	10
β -HCH	15
Oxychlorane	60
Trans-nonachlor	10
p_p_DDT	50
p_p_DDE	10
Σ PCB	6

Metodi per la determinazione degli inquinanti

I metodi per la determinazione degli inquinanti analizzati sono descritti in dettaglio altrove (3). In breve, il metodo consiste nella precipitazione proteica con etanolo, estrazione dell'inquinante tramite diclorometano-esano, purificazione con una colonna multistrato di silice, e analisi con sistema di gascromatografia Agilent 7000C-spettrometria di massa a tripla quadrupla massa (GC-MS/MS). Per la quantificazione degli inquinanti sono stati usati standard interni marcati a ¹³C, per ogni composto.

Espressione dei risultati

I risultati ottenuti, espressi in ng/ml siero, sono stati normalizzati in base al valore di lipidi totali. Questi ultimi sono stati calcolati mediante la seguente formula (4):

$$TL \text{ mg(/dL)} = 2.27 * TC \text{ (mg/dL)} + TG \text{ (mg/dL)} + 62.3$$

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 dal laboratorio della ASL Roma 5 (ex ASL RMG di Colferro).

Esami clinici e strumentali

Parametri ematochimici

I seguenti parametri sono stati esaminati ed i risultati restituiti singolarmente ai partecipanti alla sorveglianza:

- Funzione midollare: emocromo completo
- Infiammazione: proteina C reattiva (PCR)
- Assetto lipidico: trigliceridi, colesterolo totale, HDL, LDL
- Assetto glicemico: glicemia, emoglobina glicosilata
- Funzionalità epatica: transaminasi (ALT), gammaGT, fibrinogeno
- Funzionalità renale: creatininemia, azoto ureico

- 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
- Funzionalità tiroidea: TSH, FT3, FT4
- Funzionalità surrenalica: cortisolo

Misure antropometriche

Sono stati misurati a tutti i partecipanti: peso, altezza, circonferenza vita e circonferenza del braccio.

Valutazione dello stato di salute cardiovascolare

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a:

- Misurazione della pressione arteriosa (PA): effettuata dopo 10' a riposo in posizione supina, valori medi di tre misurazioni fatte ad intervalli di 1';
- Elettrocardiogramma (ECG);
- Ecocolor Doppler (ECO) dei vasi carotidei, solo per i soggetti con età maggiore di 18 anni.

2.2 ANALISI DELLA CONCENTRAZIONE EMATICA DELLE SOSTANZE ORGANOCLORURATE

Per valutare i livelli di contaminazione ancora presenti nel sangue della popolazione residente nell'area in studio sono state misurate le concentrazioni di diverse sostanze organoclorurate. Sono stati calcolati i coefficienti di correlazione tra i risultati di queste determinazioni ed è stata effettuata un'analisi descrittiva per diversi sottogruppi della popolazione in studio secondo le caratteristiche sociodemografiche e gli stili di vita. A causa della loro distribuzione asimmetrica, le concentrazioni ematiche degli inquinanti sono stati espresse su scala logaritmica.

Nella tabella 1a e 1b sono riportate le medie geometriche ed i relativi intervalli di confidenza delle sostanze analizzate. Per ogni inquinante viene inoltre riportata la percentuale di determinazioni al di sotto della soglia di rilevamento: per 3 inquinanti la percentuale di valori al di sotto della rilevabilità supera il 75%. Il β -HCH è stato rilevato nel 99% degli intervistati. La media geometrica (ng/g di lipidi) degli inquinanti è 72 per il β -HCH, 28.1 per l'HCB, 7.9 per il Trans-nonachlor, 5.9 per l'Oxychlorane, 6.4 per p,p'-DDT, 262 per il p,p'-DDE, 2 per il PBDE47 e 236 per la Σ PCB. Ad eccezione del PBDE47, che è approssimativamente costante in tutti i sottogruppi della popolazione considerata, tutte le concentrazioni aumentano all'aumentare dell'età, particolarmente per gli over-50. Le donne hanno concentrazioni più elevate degli uomini, eccetto che per il Trans-nonachlor e la Σ PCB. I livelli di tutti gli inquinanti misurati aumentano all'aumentare dell'indice di massa corporea¹ e diminuiscono per le persone con livello di istruzione² più elevato. Per Oxychlorane, p,p'-DDT e p,p'-DDE sono state calcolate le medie geometriche sulle sole determinazioni al di sopra della soglia di rilevamento (dati non mostrati), ma a causa della scarsa numerosità i risultati sono poco stabili. Le concentrazioni medie sul totale della popolazione sono 29.2, 23.0 e 5.8 ng/g di lipidi rispettivamente per Oxychlorane, p,p'-DDT e p,p'-DDE, sono leggermente maggiori tra le donne rispetto agli uomini. Le medie nelle diverse classi di età, titolo di studio e IMC sono variabili, pertanto non è possibile identificare un trend.

¹ Categorie dell'indice di massa corporea, IMC: *Normale/Sottopeso* <25 kg/mq; *Sovrappeso* 25-29 kg/mq; *Obeso* \geq 30 kg/mq.

² Categorie del livello d'istruzione: *Basso* (categoria di riferimento) = nessun titolo o licenza elementare o diploma di scuola media inferiore o avviamento professionale; *Medio* = diploma di scuola media superiore; *Alto* = laurea/diploma universitario o superiore.

Nella tabella 2 sono riportate le correlazioni tra gli inquinanti analizzati. Il β -HCH risulta moderatamente correlato con l'HCB (0.67) e con la somma dei PCB (0.61). Le correlazioni maggiori si hanno tra Σ PCB e HCB (0.73), Trans-nonachlor (0.78), p,p'-DDE (0.79) ma anche tra p,p'-DDE e HCB (0.73), Trans-nonachlor (0.74).

In letteratura non ci sono altri studi su popolazioni con esposizione a lungo termine al β -HCH; è stato quindi possibile solo confrontare i nostri dati con i risultati di altre indagini trasversali sulla popolazione generale. Nel 2008 l'Istituto Superiore di Sanità ha condotto uno studio di biomonitoraggio sui livelli ematici di β -HCH di persone residenti in tre città, Brescia, Roma e Napoli (5). I livelli medi di β -HCH erano 29 ng/g di lipidi, da un minimo di 18.6 ad un massimo di 41.5 ng/g di lipidi. Questi risultati sono molto inferiori a quelli riscontrati nella popolazione residente nell'area ripariale della valle del Sacco (148 ng/g lipidi) che evidentemente è stata contaminata. In uno studio su donne svedesi di età compresa tra 50 e 74 anni (6), il livello medio di β -HCH era 51 ng/g di lipidi. Concentrazioni minori, rispetto a quanto da noi documentato, di DDE (497 vs 524 ng/g di lipidi) e maggiori di HCB (65 vs 38 ng/g di lipidi) sono stati osservati nello studio svedese. Uno studio condotto in Polonia nel 2004 ha trovato livelli molto bassi di β -HCH (media: 3.9 ng/g di lipidi) e HCB (media: 18.8 ng/g di lipidi) nelle donne che avevano appena partorito. Anche i livelli di DDE erano inferiori a quelli emersi dai nostri dati (375 vs 524 ng/g di lipidi) (7). In uno studio condotto su un campione rappresentativo della popolazione della Catalogna (8), le medie geometriche (ng/g di lipidi) dei livelli degli inquinanti indagati erano tutte superiori ai livelli trovati nella nostra popolazione (DDT: 23.4 ng/g di lipidi; DDE: 424 ng/g di lipidi; HCB: 140 ng/g di lipidi; β -HCH: 83 ng/g di lipidi); ciò indica la presenza di altre fonti di contaminazione nell'area catalana.

Nel complesso i risultati di questo studio mostrano che il valore medio di β -HCH non si discosta da quanto rivelato nelle determinazioni passate ad indicare che la contaminazione umana è persistente. La concentrazione ematica di alcune delle altre sostanze organiche indagate, in particolare HCB, Trans-nonachlor, p,p'-DDE e PCB, è correlata con quella del β -HCH e ne condivide le caratteristiche di associazione con l'età dei soggetti. *Tale dato sta ad indicare che la contaminazione del β -HCH non è stata isolata ma si è accompagnata, seppure in modo minore, a quella di altri contaminanti chimici persistenti che coesistono nell'organismo.*

2.3 ANALISI DEI FATTORI ASSOCIATI ALLA CONCENTRAZIONE EMATICA DI β -HCH

Scopo di questa analisi di dati è valutare i fattori associati ad un aumento nella concentrazione ematica di β -HCH (espresso in ng/g di lipidi) nella popolazione in studio rappresentata dai residenti in prossimità del fiume Sacco.

Scelta dei possibili determinanti della concentrazione ematica di β -HCH

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

- Genere;
- Età (in classi);
- Indice di massa corporea, IMC (in classi);
- Livello d'istruzione (in classi);
- Consumo di cibo: consumo di almeno di un alimento, tra quelli elencati, di produzione locale o propria vs commerciale o assenza di consumo: latte, formaggio, uova, verdura fresca o cotta, frutta, fegato, carne di pollo, di manzo, di maiale, di pecora, di coniglio;
- Utilizzo di acqua di pozzi privati per bere, cucinare, irrigare, lavarsi;
- Allattamento al seno (se intercorso negli ultimi 15 anni, nel sottogruppo delle donne tra i 19 e i 59 anni).

Analisi statistica

E' stata effettuata un'analisi descrittiva delle concentrazioni del β -HCH in diversi sottogruppi della popolazione in studio secondo le caratteristiche sociodemografiche e gli stili di vita. A causa della distribuzione asimmetrica, l'inquinante è stato espresso su scala logaritmica. Sono state calcolate le medie geometriche ed i rapporti di medie

geometriche (GMR), cioè l'esponenziale dei coefficienti di regressione lineare $\exp(\beta)$, grezzi ed aggiustati per genere ed età.

L'individuazione dei predittori delle variazioni di concentrazione ematica dell'inquinante nella popolazione è stata possibile utilizzando un modello di regressione con metodologia *stepwise backward*³. Le variabili da introdurre nel modello sono state scelte in base alla plausibilità dei meccanismi biologici ipotizzati e secondo le indicazioni fornite dai risultati del precedente studio di biomonitoraggio: genere, classe di età, IMC, livello d'istruzione, allattamento al seno, consumo di alimenti di produzione locale/propria, uso di acqua da pozzi privati per bere, cucinare, irrigare, lavarsi.

Dal momento che alcune caratteristiche ed alcuni stili di vita sono simili tra i soggetti appartenenti ad una stessa famiglia, i modelli sono stati eseguiti tenendo conto della correlazione tra le osservazioni correggendo gli errori standard attraverso stimatori *sandwich*.

Per valutare quale specifico alimento potesse aver determinato il livello di concentrazione ematica del β -HCH, sono stati utilizzati tanti modelli di regressione lineare quanti erano i cibi considerati, aggiustando in un primo momento soltanto per genere ed età e successivamente anche per le variabili che avevano mostrato un certo grado di associazione nella regressione *stepwise*. Anche in questo caso gli errori standard sono stati corretti per tener conto dell'appartenenza a gruppi familiari.

Risultati

La popolazione che ha partecipato alla sorveglianza (602 soggetti appartenenti a 225 famiglie) è costituita per il 52% da maschi e per il 43% da persone con più di 50 anni (Tabella 3). La concentrazione ematica di β -HCH è compresa tra 2.21 e 2541 ng/g lipidi, la mediana della concentrazione è 71 (DS:95.7) ng/g lipidi, la media aritmetica è 148 (DS:242.7) ng/g lipidi, mentre la media geometrica è 72 (DSG:3.4) ng/g lipidi, ad indicare una distribuzione asimmetrica dell'inquinante (Indice di Asimmetria: 4.9).

Come mostrato nella figura 2, la concentrazione ematica di β -HCH aumenta con l'età, in particolare nelle persone con più di 50 anni, e diventa ancora più alta tra le persone al di sopra dei 70 anni ad indicare una esposizione cronica. Nella Tabella 4 sono riportati i risultati dei modelli di regressione lineare grezzi e aggiustati per sesso ed età. I livelli di β -HCH sono maggiori tra le donne, rispetto agli uomini, anche quando si tiene conto

³ *Stepwise* con metodo *backward* (livello di significatività per la rimozione dal modello $p=0.20$).

dell'età (GMR_{agg} : 1.21, IC95%: 1.03-1.43). L'associazione grezza rilevata tra β -HCH e indice di massa corporea (IMC) viene confermata aggiustando per genere e classe d'età ($GMR_{agg;sovrappeso}$: 1.35, IC95%: 1.11-1.65; $GMR_{agg;obeso}$: 1.72, IC95%: 1.39-2.12). Il valore ematico del β -HCH è più che doppio per coloro che appartengono ad una famiglia in cui almeno un altro componente ha una concentrazione ematica dell'inquinante maggiore di 150 ng/g lipidi, indicando un chiaro effetto familiare confermato anche in seguito all'aggiustamento per genere e classe di età (GMR_{agg} : 2.45, IC95%: 2.11-2.85). Come riportato in letteratura (9,10), c'è evidenza di un'associazione inversa tra β -HCH e allattamento al seno (GMR_{agg} : 0.64, IC95%: 0.47-0.88). Allo stesso modo, la concentrazione ematica dell'inquinante in studio è minore per chi ha un livello di istruzione più elevato ($GMR_{agg;medio}$: 0.69, IC95%: 0.55-0.87; $GMR_{agg;alto}$: 0.69, IC95%: 0.47-1.02). La contaminazione è maggiore per coloro che hanno mangiato almeno un alimento di produzione propria o locale (GMR_{agg} : 1.72, IC95%: 1.43-2.08) e per coloro che hanno utilizzato l'acqua proveniente da pozzi privati situati nell'area contaminata (es. per bere: GMR_{agg} : 1.88, IC95%: 1.43-2.48).

I risultati dell'analisi di regressione *stepwise backward* (Tabella 5) mostrano che (tra quelle scelte come possibili predittori) le variabili che contribuiscono maggiormente a spiegare i livelli delle concentrazioni ematiche di β -HCH sono il genere ($GMR_{F vs M}$: 1.32, IC95%: 1.14-1.53), l'età ($GMR_{>70aa vs 0-18aa}$: 10.04, IC95%: 6.65-15.15), l'indice di massa corporea ($GMR_{SOVRAPPESO vs NORMO/SOTTOPESO}$: 1.29, IC95%: 1.04-1.61; $GMR_{OBESO vs NORMO/SOTTOPESO}$: 1.63, IC95%: 1.28-2.08), l'allattamento al seno (GMR : 0.64, IC95%: 0.47-0.86), il consumo di almeno un alimento di produzione propria o locale (GMR : 1.47, IC95%: 1.15-1.88), l'aver bevuto e l'essersi lavato con acqua da pozzi privati (rispettivamente GMR : 1.47, IC95%: 1.00-2.14 e GMR : 1.48, IC95%: 1.17-1.87).

La Tabella 6 riporta i risultati delle analisi sul ruolo dei singoli alimenti di produzione propria/locale nell'incremento dei livelli di concentrazione ematica di β -HCH nella popolazione in studio. In particolare, gli alimenti di produzione propria e/o locale che sono risultati un fattore di rischio sono: il formaggio, le uova la carne di pollo, di manzo, di maiale, di pecora la verdura fresca e cotta. Poiché l'analisi di regressione eseguita considerando un solo alimento alla volta non può tenere conto della correlazione tra il consumo di diverse tipologie di cibi, è stato considerato un nuovo modello di regressione *stepwise backward*⁴ nel quale sono stati inseriti contemporaneamente tutti i singoli

⁴ *Stepwise* con metodo *backward* (livello di significatività per la rimozione dal modello $p=0.05$), inserendo nel modello il genere, l'età e l'IMC (lineari), l'utilizzo dell'acqua e i singoli alimenti di produzione propria/locale.

alimenti di produzione propria/locale. I risultati di questo modello (dati non mostrati in tabella ma illustrati di seguito) confermano il ruolo del genere (GMR: 1.33, IC95%: 1.14-1.54), dell'età (GMR: 1.03, IC95%: 1.03-1.04), dell'IMC (GMR: 1.03, IC95%: 1.01-1.04), dell'allattamento al seno (GMR: 0.60, IC95%: 0.46-0.78), dell'utilizzo di acqua da pozzi privati per bere (GMR: 1.67, IC95%: 1.19-2.34) ed evidenzia il ruolo chiave, come veicolo della contaminazione, del consumo di prodotti locali, in particolare di uova (GMR: 1.43, IC95%: 1.15-1.78) e di carne di manzo (GMR: 1.36, IC95%: 1.07-1.72).

Discussione e conclusioni

Da questo approfondimento dello studio emerge che la concentrazione di β -HCH nel sangue, nella popolazione sotto sorveglianza, aumenta all'aumentare dell'età. Le persone con più di 70 anni hanno una maggiore concentrazione dell'inquinante nel sangue presumibilmente perché 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 (1), viene eliminato lentamente dall'organismo (l'eliminazione è 5 volte inferiore rispetto agli altri isomeri) ed è quindi presente in concentrazioni maggiori nei tessuti (11). La contaminazione di β -HCH è plausibilmente dovuta alla catena alimentare e all'utilizzo di acqua da pozzi privati.

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 (2,12) ed è confermato in questo studio sia dalla *stepwise regression* che include nel modello finale la variabile relativa al consumo di almeno un alimento di produzione propria/locale, sia dal modello di regressione che considera le singole tipologie di alimenti. In particolare, in questa fase è stato possibile stabilire che un ruolo fondamentale è stato il consumo di carne bovina e uova di polli allevati nell'area contaminata. Nonostante in letteratura il consumo di pesce sia un noto fattore di rischio per l'accumulo di sostanze organiche (13,14), in questo studio non è stato preso in considerazione in virtù del fatto che la valle del fiume Sacco si trova nell'entroterra del 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 importante nella contaminazione individuale, specialmente l'acqua utilizzata per bere e per lavarsi. Infine,

i risultati di questa analisi evidenziano la rilevanza del ruolo dell'IMC, che non era stato possibile studiare nelle analisi precedenti. Il β -HCH si accumula nel grasso corporeo quindi avere un alto indice di massa corporea può essere un determinante dell'accumulo nell'organismo (13,15-18).

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 non vi è indipendenza tra le osservazioni e si rende 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". Sulla base dei risultati, è possibile ipotizzare un effetto specifico della familiarità sia in termini di condivisione degli stessi alimenti, 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 ultimi fattori è al momento solo ipotizzato.

Lo studio presenta 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.

In conclusione, lo studio conferma i risultati precedenti (2,12) e indica che la contaminazione è stata di tipo cronico con maggiore accumulo negli anziani, per chi aveva utilizzato acqua dei pozzi e aveva consumato carne di manzo e uova locali. Inoltre, lo studio suggerisce possibili effetti di fattori di natura familiare/genetica anche se il loro ruolo ancora non è chiaro.

2.4 EFFETTI SULLA SALUTE

Lo scopo delle analisi che seguono è la valutazione delle possibili associazioni tra concentrazione ematica di β -HCH e gli effetti su indicatori di salute cardiovascolare e metabolica.

Descrizione dell'esposizione

L'esposizione in studio è la concentrazione ematica di β -HCH nella popolazione, considerata come variabile categorica (in quartili). Il β -HCH viene espresso in ng/mL di volume.

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 e le misurazioni strumentali sono stati analizzati come variabili continue. Le variabili relative alla sindrome metabolica e all'ipertrofia ventricolare sinistra sono state considerate in modalità dicotomica (presente/assente). Tutte le misure antropometriche sono state rilevate da un operatore al momento della somministrazione del questionario.

Gli esiti considerati sono:

Apparato cardiovascolare

- Pressione arteriosa (PA) sistolica (mmHg)
- Pressione arteriosa (PA) diastolica (mmHg)
- Elettrocardiogramma (ECG):
 - Battito cardiaco (bpm)
 - QT_c (ms)
 - QRS (ms)
 - Ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) se almeno uno dei seguenti criteri è soddisfatto:
 - Sokolow-Lyon $S V_1 + R V_5 > 35$ mm
 - Cornell Voltage $S V_3 + R aVL$:

- >28 mm per i maschi
- >20 mm per le femmine
- Cornell Product (S V₃ + R aVL) * QRS duration > 2440 mm/sec
- Ecocardiogramma (ECO):
 - Diametro medio
 - Distensione media
 - Coefficiente di distensibilità
 - Compliance media
 - Stiffness media
 - Spessore dell'intima media (IMT)
 - Lumen ratio
 - Modulo wall cross-sectional area
 - Modulo elastico incrementale di Young
 - Modulo static circumferential wall stress

Diabete e metabolismo dei lipidi

- Glicemia (mg/dL)
- Emoglobina glicosilata (%)
- Colesterolo totale (mg/dL)
- Colesterolo HDL (mg/dL)
- Colesterolo LDL (mg/dL)
- Trigliceridi (mg/dL)
- Indice di massa corporea (IMC) misurato (kg/mq)
- Circonferenza addominale (cm)
- Sindrome metabolica⁵, quando si verificano tre o più delle seguenti condizioni:
 - Obesità addominale (ossia circonferenza vita ≥ 102 per gli uomini e ≥ 88 cm per le donne)
 - Trigliceridi ≥ 150 mg/dL
 - Colesterolo HDL < 40 mg/dL per gli uomini e minore di 50 mg/dL per le donne
 - Pressione arteriosa sistolica ≥ 130 mmHg o diastolica ≥ 85 mmHg
 - Glicemia ≥ 110 mg/dL

⁵ Secondo la definizione *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III* del 2001 (36,37)

Analisi statistica

Sono state calcolate le frequenze delle caratteristiche e degli stili di vita della popolazione considerata. Inoltre, per gli esiti definiti da parametri ematochimici e misurazioni strumentali, sono state calcolate le medie aritmetiche o geometriche e le relative deviazioni standard (DS o DSG), per gruppi di popolazione.

L'analisi di regressione lineare è stata utilizzata per studiare l'associazione tra le concentrazioni ematiche di β -HCH e gli esiti in studio. L'indice di massa corporea e la circonferenza addominale sono espressi in scala originale, quindi i risultati sono coefficienti di regressione. Al contrario, i parametri biochimici sono espressi su scala logaritmica a causa della distribuzione asimmetrica, di conseguenza la misura di associazione utilizzata è il rapporto di medie geometriche (*geometric mean ratio*, GMR), ossia l'esponentiale dei coefficienti di regressione. Tale rapporto indica di quante volte è più alta la media geometrica in un gruppo rispetto al riferimento.

In alcuni casi l'assunzione di determinati farmaci può mascherare i valori anomali degli esiti in studio e quindi può nascondere l'effetto dell'esposizione sui parametri considerati: chi assume farmaci anti-ipertensivi ha una pressione arteriosa inferiore a quella che avrebbe avuto senza assumerli, come anche chi assume farmaci beta-bloccanti o calcio-antagonisti ha misurazioni della frequenza cardiaca, del QRS e del QTC più bassi proprio perché prende farmaci. Allo stesso modo, chi assume antidiabetici o anticolesterolemici ha livelli di glicemia, emoglobina glicosilata o colesterolo inferiori (superiori nel caso dell'HDL) a quelli che avrebbe avuto senza farmaci. Per tenere conto dell'assunzione di farmaci, e dunque per correggere le distribuzioni troncate a destra (sinistra per l'HDL), è stata utilizzata la regressione censurata, che consiste nell'eseguire un modello di regressione sostituendo la variabile misurata con una variabile imputata iterativamente, per ogni soggetto che prende il farmaco. Assumendo che il parametro si distribuisca normalmente, si assegna un valore stimato maggiore (minore nel caso dell'HDL) di quello osservato.

Le analisi di regressione multivariata sono state eseguite con due modelli, separatamente per ogni esito: il primo (modello 1) aggiustato soltanto per genere, età e lipidi ed il secondo (modello 2) aggiustato anche per 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, diabete⁶ e creatinina, salvo eccezioni riportate in nota nelle tabelle.

Infine, per studiare l'associazione della concentrazione ematica di β -HCH con le variabili dicotomiche IVS (ipertrofia ventricolare sinistra) e presenza di sindrome metabolica è stato usato il modello di regressione logistica, con 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. Tutte le analisi sono state eseguite 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.

Per valutare se l'esposizione a β -HCH ha un effetto sul sistema cardiovascolare è stato deciso di restringere la popolazione oggetto di studio ai soli maggiorenni (18+ anni).

Risultati

Descrizione della popolazione in studio

La popolazione in studio è la stessa descritta nella sezione dell'analisi dei fattori di rischio (Tabella 3) eccetto per due soggetti che sono stati omessi da questa analisi perché non hanno compilato il questionario specifico relativo alle patologie diabetiche e cardiovascolari. Pertanto il numero totale di soggetti inclusi ammonta a 600 (225 famiglie). Il 52% sono maschi, l'età mediana è 46 anni, il 25% ha un livello di istruzione basso ed il 31% è obeso.

Apparato cardiovascolare

Per valutare se elevate concentrazioni ematiche di β -HCH hanno un effetto sull'apparato cardiovascolare sono stati esclusi dall'analisi i 66 soggetti con età inferiore ai 18 anni. Pertanto il numero totale di soggetti inclusi nelle analisi seguenti ammonta a 534 (224 famiglie), eccetto dove diversamente specificato.

⁶ 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 > 126 mg/dL, o una diagnosi autoriportata di diabete, o emoglobina glicosilata >6.5%.

Pressione arteriosa

La PA è più elevata per gli uomini, per le persone più anziane, per chi è in sovrappeso o obeso, per gli ex fumatori, per le persone con basso livello d'istruzione (Tabella 7).

La tabella 8 mostra i risultati dei modelli di regressione censurata eseguiti per valutare l'effetto dell'esposizione in studio sulla PA sistolica e diastolica, tenendo conto dell'assunzione di farmaci antiipertensivi. L'IMC è fortemente associato sia ai valori pressori sia alle concentrazioni di β -HCH, pertanto è stato studiato un modello senza (modello 2) e uno con (modello 3) aggiustamento per IMC. Il β -HCH è fortemente associato ad un aumento della pressione sistolica sia nel modello aggiustato soltanto per genere, età e lipidi totali, sia nel modello che tiene conto anche del confondimento dovuto a fumo e istruzione (modello 2: $\text{Coef}_{\beta\text{-HCH}_{50\text{-}75^{\circ}\text{pct}}}=4.74$, $\text{IC95\%}=0.35\text{-}9.13$; $\text{Coef}_{\beta\text{-HCH}_{>75^{\circ}\text{pct}}}=5.52$, $\text{IC95\%}=0.33\text{-}10.72$). Quando però viene inserito nel modello anche l'IMC tale associazione si riduce e diventa non statisticamente significativa (modello 3: $\text{Coef}_{\beta\text{-HCH}_{50\text{-}75^{\circ}\text{pct}}}=2.69$, $\text{IC95\%}=-1.64\text{-}7.02$; $\text{Coef}_{\beta\text{-HCH}_{>75^{\circ}\text{pct}}}=3.58$, $\text{IC95\%}=-1.49\text{-}8.64$). Il β -HCH è associato ad un aumento della PA diastolica nel terzo quartile di esposizione sia nel modello 1 sia nel modello 2 (modello 2: $\text{Coef}_{\beta\text{-HCH}_{50\text{-}75^{\circ}\text{pct}}}=3.69$, $\text{IC95\%}=1.04\text{-}6.34$; $\text{Coef}_{\beta\text{-HCH}_{>75^{\circ}\text{pct}}}=2.51$, $\text{IC95\%}=-0.60\text{-}5.63$) con un test per il trend che suggerisce la presenza di una relazione lineare ($p\text{-trend}$: 0.024). Come per la PA sistolica, tale associazione si riduce e diventa non significativa dopo l'aggiustamento per IMC (modello 3: $\text{Coef}_{\beta\text{-HCH}_{50\text{-}75^{\circ}\text{pct}}}=1.33$, $\text{IC95\%}=-0.59\text{-}4.66$; $\text{Coef}_{\beta\text{-HCH}_{>75^{\circ}\text{pct}}}=1.52$, $\text{IC95\%}=-1.98\text{-}3.99$).

Elettrocardiogramma

I dati sui parametri dell'elettrocardiogramma sono disponibili per 582 individui di tutte le età ma, anche in questo caso, è stato deciso di escludere dall'analisi statistica le persone al di sotto dei 18 anni. Pertanto il numero totale di soggetti inclusi nei modelli per studiare i parametri dell'elettrocardiogramma ammonta a 519 (220 famiglie).

La tabella 9 riporta i valori medi delle variabili dell'ECG per sottogruppi della popolazione in studio. I valori medi registrati per la frequenza cardiaca sono molto simili nei vari gruppi ma leggermente superiori tra le donne e gli ipertesi. Gli uomini, gli individui più anziani e con livello d'istruzione inferiore, gli obesi ed i fumatori hanno mostrato un QRS ed un QTc più lunghi, ma un QTc più lungo è stato trovato anche tra gli utilizzatori di farmaci β -bloccanti. Dei 519 soggetti in studio l'8.9% ha una ipertrofia ventricolare sinistra (Tabella 10), maggiormente gli uomini, i sovrappeso/obesi, gli ipertesi e utilizzatori di farmaci β -bloccanti, e chi ha un basso livello d'istruzione.

I modelli di regressione, i cui risultati vengono mostrati nella tabella 11, tengono conto dell'assunzione di farmaci β -bloccanti. Nessuno dei soggetti assumeva calcio-antagonisti non-diidropiridinici. Il β -HCH risulta essere fortemente associato all'aumento della frequenza del battito cardiaco nel modello aggiustato per genere, età e lipidi totali ma anche del modello completo (modello 2: $\text{Coef}_{\beta\text{-HCH}_{50-75^{\circ}\text{pct}}}=5.96$, $\text{IC95\%}=3.32-8.60$; $\text{Coef}_{\beta\text{-HCH}_{>75^{\circ}\text{pct}}}=3.57$, $\text{IC95\%}=0.88-6.26$). Non c'è alcuna evidenza di effetto del β -HCH sul QRS, sugli intervalli QTc e sull'ipertrofia ventricolare sinistra (Tabella 12).

Ecocardiogramma

I dati sui parametri dell'elettrocardiogramma sono disponibili per 485 individui con più di 18 anni, appartenenti a 217 famiglie. La tabella 13 riporta i valori medi delle variabili dell'ECO per sottogruppi della popolazione in studio.

I valori medi (Tabella 13) registrati per il diametro, la stiffness, lo spessore intima-media, il modulo wall cross-sectional area ed il modulo elastico incrementale di Young diminuiscono per le donne e per chi ha un livello di istruzione più elevato ma aumentano all'aumentare dell'età e dell'IMC. Anche il lumen ratio aumenta con l'età e diminuisce all'aumentare del livello di istruzione ma non sembra essere influenzato dalle variazioni dell'IMC. Al contrario, i parametri distensione, coefficiente di distensibilità e coefficiente di compliance diminuiscono con l'età e l'obesità ma aumentano all'aumentare del livello d'istruzione. I valori medi del modulo *static circumferential wall stress* aumentano all'aumentare del livello d'istruzione e dell'IMC, ma non sembrano legati all'età.

I risultati derivanti dal modello di regressione, riportati nella tabella 14, mostrano un'associazione tra il β -HCH ed il modulo static circumferenzial wass stress nel modello aggiustato per genere età e lipidi (modello 1: $\text{Coef}_{\beta\text{-HCH}_{50-75^{\circ}\text{pct}}}=23.13$, $\text{IC95\%}=0.86-45.41$; $\text{Coef}_{\beta\text{-HCH}_{>75^{\circ}\text{pct}}}=36.37$, $\text{IC95\%}=8.44-64.30$) ma tale associazione non viene confermata dai risultati del modello completo, anche se permane una tendenza all'aumento del parametro all'aumentare della concentrazione ematica di β -HCH (p-trend: 0.020). Per quanto riguarda il modulo elastico incrementale di Young, l'associazione rilevata nel modello aggiustato per genere età e lipidi (modello 1: $\text{Coef}_{\beta\text{-HCH}_{50-75^{\circ}\text{pct}}}=0.04$, $\text{IC95\%}=0.00-0.08$; $\text{Coef}_{\beta\text{-HCH}_{>75^{\circ}\text{pct}}}=0.04$, $\text{IC95\%}=0.00-0.09$) scompare del tutto in seguito all'aggiustamento completo. Non ci sono evidenze di associazione tra l'inquinante oggetto di studio e gli altri parametri dell'ecocardiogramma.

Diabete e metabolismo dei lipidi

La Tabella 15 mostra le medie geometriche, con relative deviazioni standard, dei livelli ematici dei parametri ematochimici del diabete e dei lipidi per gruppi di popolazione,

distinti in base alle caratteristiche demografiche ed agli stili di vita. Nella popolazione in studio il livello di glicemia è 86.7 (DSG:1.17) mg/dl, l'emoglobina glicosilata 5.4 (DSG:1.10) %, il colesterolo totale 182 (DSG:1.22) mg/dl, il colesterolo HDL 53 (DSG:1.30) mg/dl, il colesterolo LDL 115 (DSG:1.34) mg/dl, i trigliceridi 99 (DSG:1.72) mg/dl. Glicemia ed emoglobina glicosilata sono più alte per gli uomini, gli anziani, i meno istruiti, gli obesi. Il colesterolo totale, LDL ed i trigliceridi aumentano all'aumentare dell'età con un picco tra i cinquantenni e poi diminuiscono tra gli anziani, aumentano anche all'aumentare dell'indice di massa corporea e diminuiscono fortemente tra coloro che sono dimagriti di almeno 10 kg negli ultimi 10 anni. Il colesterolo HDL è più basso negli uomini, gli anziani, i meno istruiti, i fumatori, gli obesi e coloro che sono fortemente ingrassati negli ultimi 10 anni.

Nella popolazione osservata la media dell'IMC è 27.8 (DS:5.6) kg/mq e la circonferenza addominale 96 (DS:13) cm, entrambi aumentano con l'età, per i poco istruiti, gli ex-fumatori e coloro che hanno preso molto peso negli ultimi anni (Tabella 16). Inoltre la circonferenza addominale è mediamente maggiore per i maschi. Il 19% della popolazione in studio ha la sindrome metabolica, una condizione grave di salute che aumenta il rischio di malattie cardiovascolari, diabete, ictus e malattie legate al accumuli di grasso sulle pareti delle arterie. Sono principalmente uomini, anziani, fumatori o ex-fumatori, gli obesi e coloro che sono fortemente ingrassati nell'ultimo periodo. Nella tabella 17 vengono mostrati i risultati delle analisi di regressione lineare. Quando si considera il modello completo (modello 2), c'è un'indicazione di associazione tra concentrazione ematica di β -HCH e glicemia ($GMR_{\beta\text{-HCH}_{50-75^{\circ}\text{pct}}}=1.04$, $IC95\%=1.00-1.07$; $GMR_{\beta\text{-HCH}>75^{\circ}\text{pct}}=1.02$, $IC95\%=0.98-1.06$), una associazione con il colesterolo totale ($GMR_{\beta\text{-HCH}_{50-75^{\circ}\text{pct}}}=1.05$, $IC95\%=1.00-1.10$; $GMR_{\beta\text{-HCH}>75^{\circ}\text{pct}}=1.08$, $IC95\%=1.02-1.14$), confermata da una chiara relazione dose-risposta ($p\text{-trend}$: 0.009), e con il colesterolo LDL ($GMR_{\beta\text{-HCH}>75^{\circ}\text{pct}}=1.10$, $IC95\%=1.01-1.19$; $p\text{-trend}$: 0.020). Non c'è evidenza di effetto dell'esposizione al β -HCH sull'emoglobina glicosilata, sul colesterolo HDL e sui trigliceridi.

Il β -HCH risulta essere fortemente associato con l'indice di massa corporea (modello 2: $Coef_{\beta\text{-HCH}_{50-75^{\circ}\text{pct}}}=3.09$, $IC95\%=1.71-4.47$; $Coef_{\beta\text{-HCH}>75^{\circ}\text{pct}}=3.39$, $IC95\%=1.91-4.86$), infatti il più alto livello di esposizione corrisponde ad un aumento del dell'IMC di più di 3 kg/mq (Tabella 18). Il test per il trend conferma l'esistenza di una relazione dose-risposta ($p\text{-trend}$: 0.000). Allo stesso modo, il β -HCH risulta essere fortemente associato con la circonferenza addominale (modello 2: $Coef_{\beta\text{-HCH}_{50-75^{\circ}\text{pct}}}=6.44$, $IC95\%=3.17-9.72$; $Coef_{\beta\text{-HCH}>75^{\circ}\text{pct}}=8.30$, $IC95\%=4.54-12.06$; $p\text{-trend}$: 0.000) che aumenta di più di 8 cm nelle classi di esposizione più elevate.

Infine, il β -HCH sembra avere un effetto sulla sindrome metabolica nella classe intermedia di esposizione rivelando una relazione ad U tra l'esposizione e l'esito, tale relazione viene confermata dal test per il trend, *p-quadratic*: 0.015 (Tabella 19).

Discussione

I risultati di questo studio mostrano una associazione tra livelli ematici di β -HCH e pressione arteriosa, frequenza cardiaca, metabolismo lipidico e sindrome metabolica.

Uno studio prospettico pubblicato di recente (19) ha dimostrato una associazione tra le concentrazioni di inquinanti organici persistenti (POPs) e incidenza di ipertensione nei residenti a Granada, Spagna. È interessante notare che nei nostri dati la pressione sistolica, più della diastolica, è risultata associata ad alte concentrazioni di β -HCH, il che implica che l'inquinante in studio influenza la componente variabile più della componente statica della PA. E' quindi ipotizzabile che l'esposizione a β -HCH possa indurre l'invecchiamento vascolare precoce, eventualmente accompagnato da un aumento della rigidità arteriosa e dell'onda di riflessione (20). Il ruolo dell'IMC sembra cruciale: quando se ne tiene conto l'associazione tra l'inquinante e la pressione arteriosa si riduce. Il rapporto tra PA, IMC e concentrazioni sieriche di β -HCH è complesso. Ci sono due diverse ipotesi sul meccanismo causale che le lega: da una parte si ipotizza che l'accumulo di POPs nell'organismo, attraverso l'assunzione di grassi alimentari, favorisca lo sviluppo dell'obesità, un importante fattore di rischio per l'ipertensione ed il diabete. Per queste ragioni, alcuni autori ritengono che includere l'IMC nei modelli multivariati, volti a valutare gli effetti cardiometabolici dei POPs, potrebbe essere un sovraggiustamento (22-24). D'altra si ipotizza che coloro che hanno una maggiore quantità di grasso nell'organismo tendano ad accumulare più POPs, pertanto l'obesità potrebbe rappresentare una causa dell'elevato bioaccumulo di β -HCH (21,22) e non viceversa.

L'associazione positiva rilevata tra le concentrazioni β -HCH e la frequenza cardiaca è di rilevanza clinica, in quanto l'evidenza epidemiologica suggerisce che una elevata frequenza cardiaca a riposo è associata ad un aumento della morbosità e mortalità per patologie cardiovascolari nella popolazione generale, indipendentemente dai fattori di rischio convenzionali (25). E' noto che un aumento della frequenza cardiaca amplifica lo squilibrio tra domanda e offerta di ossigeno del miocardio, favorendo così l'ischemia miocardica. Inoltre, un aumento della frequenza cardiaca può aumentare lo stress dovuto a vibrazioni meccaniche sulle grandi arterie, provocando il loro irrigidimento, e aumentando potenzialmente il rischio di pericolose aritmie durante gli episodi ischemici (25). Il battito è anche considerato come una misura approssimativa di iperattività simpatica globale, che è di per sé un importante meccanismo patologico (26).

I nostri dati forniscono una forte evidenza di associazione del β -HCH sierico con IMC e circonferenza addominale. Tale associazione può essere spiegata in primo luogo con il

fatto che la maggiore disponibilità di grasso facilita il deposito. Tuttavia, i meccanismi di equilibrio sono complessi: la perdita di peso provoca l'aumento delle concentrazioni sieriche dell'inquinante a causa della riduzione della capacità di stoccaggio nel tessuto adiposo e del conseguente rilascio di β -HCH nel sangue (22,27,28); al contrario, l'aumento di peso porta alla diminuzione delle concentrazioni sieriche di β -HCH attraverso la rimobilizzazione dell'inquinante nel tessuto adiposo (22,27,28). Ma, a causa del disegno trasversale dello studio, non è possibile escludere una relazione inversa ossia che i POP siano la causa dell'alterazione del metabolismo e dell'obesità, come suggerito da un crescente numero di studi (22). Secondo l'"ipotesi obesogena", questi inquinanti possono essere definiti come sostanze chimiche che alterano il metabolismo e interrompono i meccanismi di controllo dell'appetito (29,30).

Le evidenze epidemiologiche e sperimentali disponibili dimostrano che la contaminazione da POPs è associata con lo sviluppo del diabete (22). Una relazione dose-risposta è generalmente considerata una condizione importante per la definizione di associazione causale (31), ma in studi recenti è stato ipotizzato che l'esposizione a dosi medio-basse possa essere più dannosa dell'esposizione ad una dose elevata (22,32,33). Anche nel nostro caso c'è evidenza di un aumento della glicemia per effetto dell'esposizione a dosi intermedie di β -HCH. Allo stesso modo, come evidenziato da Lee Y-M (34), nella nostra popolazione le dosi intermedie di β -HCH aumentano il rischio di sindrome metabolica. Altri studi suggeriscono che l'esposizione ad alcuni POPs sia strettamente correlata alla sindrome metabolica, e che diversi POPs influiscano diversamente sulle sue componenti. Quindi, la possibilità di un effetto sinergico ha portato ad una ipotesi secondo la quale vari POPs presenti nel tessuto adiposo possono contribuire alla concomitanza dei fattori di rischio nella sindrome metabolica (35).

Conclusioni generali

In conclusione, in questa indagine, sono stati approfonditi i meccanismi di contaminazione da β -HCH in una popolazione nota per essere stata esposta a tale inquinante. I livelli ematici di β -HCH rimangono elevati e si è accertato che altre sostanze organiche persistenti hanno contaminato l'ambiente e l'uomo probabilmente con le stesse modalità. Viene confermato che i principali veicoli della contaminazione sono stati l'utilizzo di acqua dei pozzi ed il consumo di cibo prodotto nella zona ma in aggiunta viene evidenziato il ruolo chiave del consumo di uova e di carne bovina locali.

Sono stati inoltre chiariti alcuni effetti dell'accumulo del β -HCH nel sangue sulla salute della popolazione in studio. Anche se le conclusioni generali sono necessariamente caute

nell'indicare la esistenza di un nesso di causa ed effetto, è stata riscontrata una associazione positiva tra l'inquinante considerato ed il battito cardiaco, la circonferenza addominale, l'indice di massa corporea e la sindrome metabolica, una patologia clinica ad alto rischio cardiovascolare.

Raccomandazioni

La contaminazione del fiume Sacco rimane un disastro ambientale di proporzioni notevoli che ha comportato una contaminazione umana di sostanze organiche persistenti considerate tossiche dalle organizzazioni internazionali. Proprio perché la contaminazione è purtroppo persistente non esistono metodi di prevenzione e di rimozione dell'inquinante. Si tratta di un episodio che ha implicazioni etiche, politiche e sociali di livello nazionale. Le autorità locali hanno il dovere di informare la popolazione, di salvaguardarne la salute specie dei gruppi sociali più deboli, di offrire l'assistenza sanitaria adeguata, e di garantire un continuo monitoraggio epidemiologico e sanitario. E' ovvio che tale assistenza dal punto di vista della tutela sociale e sanitaria del servizio sanitario si deve accompagnare ad un impegno istituzionale coerente per il risanamento ambientale.

SEZIONE 3 - BIBLIOGRAFIA

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for alpha-, beta-, gamma-, and delta-Hexachlorocyclohexane. U.S. Public health service, U.S. Department of health and human services, Agency for toxic substances and disease registry, Atalanta GA. 2005.
2. Fantini F, Porta D, Fano V, De Felip E, Senofonte O, Abballe A, et al. [Epidemiologic studies on the health status of the population living in the Sacco River Valley]. *Epidemiol Prev* [Internet]. 2012;36(5 Suppl 4):44–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23139188>
3. Koponen J, Rantakokko P, Airaksinen R, Kiviranta H. Determination of selected perfluorinated alkyl acids and persistent organic pollutants from a small volume human serum sample relevant for epidemiological studies. *J Chromatogr A* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;1309:48–55. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021967313011242>
4. Phillips DL, Pirkle JL, Burse VW, Bernert JT, Henderson LO, Needham LL. Chlorinated hydrocarbon levels in human serum: effects of fasting and feeding. *Arch Environ Contam Toxicol* [Internet]. 1989;18(4):495–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2505694>
5. Ingelido AM, Abballe A, Marra V, Valentini S, Ferro A, Porpora MG, et al. Serum concentrations of beta-hexachlorocyclohexane in groups of the Italian general population : a human biomonitoring study. *Ann Ist Super Sanità*. 2009.
6. Glynn AW, Granath F, Aune M, Atuma S, Darnerud PO, Bjerselius R, et al. Organochlorines in Swedish Women: Determinants of Serum Concentrations. *Environ Med*. 2003;111(3):349–55.
7. Jaraczewska K, Lulek J, Covaci A, Voorspoels S, Kaluba-Skotarczak A, Drews K, et al. Distribution of polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides and polybrominated diphenyl ethers in human umbilical cord serum, maternal serum and milk from Wielkopolska region, Poland. *Sci Total Environ*. 2006;372(1):20–31.
8. Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, Garí M, de Basea MB, Guillén M, et al. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Catalonia. *Environ Int* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;36(7):655–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2010.04.013>
9. Czaja K, Ludwicki J, Góralczyk K, Struciński P. Effect of Age and Number of Deliveries on Mean Concentration of Organochlorine Compounds in Human Breast Milk in Poland. *Bull Env Contam Toxicol*. 1997;59(3):407–13.
10. Tan J, Li QQ, Loganath A, Chong YS, Xiao M, Obbard JP. Multivariate data analyses of persistent organic pollutants in maternal adipose tissue in Singapore. *Environ Sci Technol*. 2008;42(7):2681–7.
11. Traina ME, Urbani E, Rescia M, Mantovani A. L'insetticida lindano: identificazione dei rischi possibili per la riproduzione umana. *Rapporti ISTISAN*. 2001.
12. Porta D, Fantini F, De Felip E, Blasetti F, Abballe A, Dell'Orco V, et al. A biomonitoring study on blood levels of beta-hexachlorocyclohexane among people living close to an industrial area. *Environ Health* [Internet]. 2013;12:57. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3729409&tool=pmcent>

rez&rendertype=abstract

13. Cao L-L, Yan C-H, Yu X-D, Tian Y, Zhao L, Liu J-X, et al. Relationship between serum concentrations of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and dietary habits of pregnant women in Shanghai. *Sci Total Environ* [Internet]. 2011;409(16):2997–3002. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969711004281>
14. Ip HM, Phillips DJ. Organochlorine chemicals in human breast milk in Hong Kong. *Arch Environ Contam Toxicol* [Internet]. 1989;18(4):490–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2774666>
15. Olivero-Verbel J, Guerrero-Castilla A, Ramos NR. Biochemical effects induced by the hexachlorocyclohexanes. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2011;212:1–28.
16. Ibarluzea J, Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Marina LS, Basterrechea M, Lertxundi a, et al. Sociodemographic, reproductive and dietary predictors of organochlorine compounds levels in pregnant women in Spain. *Chemosphere* [Internet]. 2011;82(1):114–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20965545>
17. Llop S, Ballester F, Vizcaino E, Murcia M, Lopez-Espinosa M-J, Rebagliato M, et al. Concentrations and determinants of organochlorine levels among pregnant women in Eastern Spain. *Sci Total Environ* [Internet]. 2010;408(23):5758–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20832846>
18. Yang Y, Tao S, Wong PK, Hu JY, Guo M, Cao HY, et al. Human exposure and health risk of alpha-, beta-, gamma- and delta-hexachlorocyclohexane (HCHs) in Tianjin, China. *Chemosphere* [Internet]. 2005;60(6):753–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939453>
19. Arrebola JP, Fernandez MF, Martin-Olmedo P, Bonde JP, Martin-Rodriguez JL, Exposito J, et al. Historical exposure to persistent organic pollutants and risk of incident hypertension. *Environ Res* [Internet]. Elsevier; 2015;138:217–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2015.02.018>
20. Mitchell GF, Wang N, Palmisano JN, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, et al. Hemodynamic correlates of blood pressure across the adult age spectrum: Noninvasive evaluation in the framingham heart study. *Circulation*. 2010;122(14):1379–86.
21. Tang-Pèronard JL, Andersen HR, Jensen TK, Heitmann BL. Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: A review. *Obes Rev*. 2011;12(8):622–36.
22. Lee D-H, Porta M, Jacobs DR, Vandenberg LN. Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. *Endocr Rev* [Internet]. 2014;35(4):557–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24483949>
23. Porta M. Persistent organic pollutants and the burden of diabetes. *Lancet* [Internet]. 2006;368:558–60. Available from: https://scholar.google.com.pk/scholar?q=Persistent+organic+pollutants+and+the+burden+of+diabetes.+&btnG=&hl=en&as_sdt=0,5#0
24. Lee D-H, Steffes MW, Sjödin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR. Low Dose Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls Predict Obesity, Dyslipidemia, and Insulin Resistance among People Free of Diabetes. *PLoS One* [Internet]. 2011;6(1):e15977. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0015977>
25. Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL, et al. Resting

- Heart Rate in Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(9):823–30.
26. Palatini P, Julius S. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease. *Current Hypertension Reports*. 2009. p. 199–205.
 27. Lim JS, Son H-K, Park S-K, Jacobs DR, Lee D-H. Inverse associations between long-term weight change and serum concentrations of persistent organic pollutants. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2011;35(5):744–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20820170>
 28. Dirtu A, Dirinck E, Malarvannan G, Neels H, Van Gaal L, Jorens P, et al. Dynamics of organohalogenated contaminants in human serum from obese individuals during one year of weight loss treatment. *Env Sci Technol*. 2013;47(21):12441–9.
 29. Grün F, Watanabe H, Zamanian Z, Maeda L, Arima K, Cubacha R, et al. Endocrine-Disrupting Organotin Compounds Are Potent Inducers of Adipogenesis in Vertebrates. *Mol Endocrinol* [Internet]. 2006;20(9):2141–55. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/me.2005-0367>
 30. Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE, et al. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2007;24(2):199–224. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623807001918>
 31. Weed DL. Interpreting epidemiological evidence: how meta-analysis and causal inference methods are related. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2000;29(3):387–90. Available from: <http://ije.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/29/3/387>
 32. Lee D-H, Steffes MW, Sjödin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR. Low Dose of Some Persistent Organic Pollutants Predicts Type 2 Diabetes: A Nested Case-Control Study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2010;118(9):1235–42. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2944083&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 33. Melnick R, Lucier G, Wolfe M, Hall R, Stancel G, Prins G, et al. Summary of the National Toxicology Program 's Report of the Endocrine Disruptors Low-dose Peer Review. 2002;110(4):427–31.
 34. Lee Y-M, Kim K-S, Kim S-A, Hong N-S, Lee S-J, Lee D-H. Prospective associations between persistent organic pollutants and metabolic syndrome: A nested case-control study. *Sci Total Environ* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;496:219–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25089684>
 35. Lee D-H, Lee I-K, Porta M, Steffes M, Jacobs DR. Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and the prevalence of metabolic syndrome among non-diabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Diabetologia* [Internet]. 2007;50(9):1841–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-007-0755-4>
 36. NCEP. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* [Internet]. 2001;285(19):2486–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
 37. Fiocca L, Musumeci G, Rossini R, Staffiere E, Valsecchi O, Gavazzi A. La sindrome metabolica: impatto sul rischio cardiovascolare. *G Ital Cardiol*. 2010;11(11 Suppl 11):29S – 32S.

SEZIONE 4 - TABELLE

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

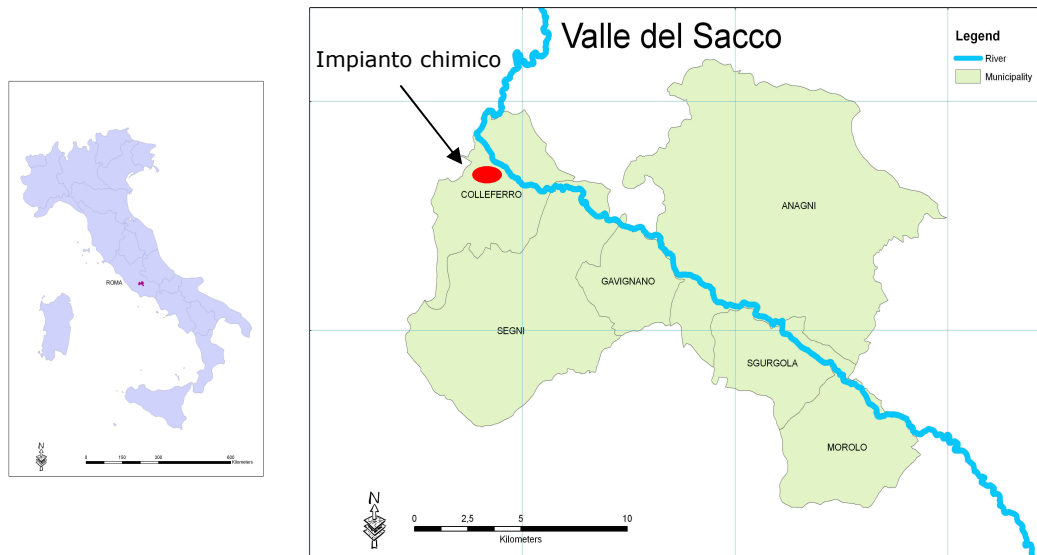


Figura 2 – Box-plot delle concentrazioni ematiche del β -HCH (ng/g lipidi) per classe d'età

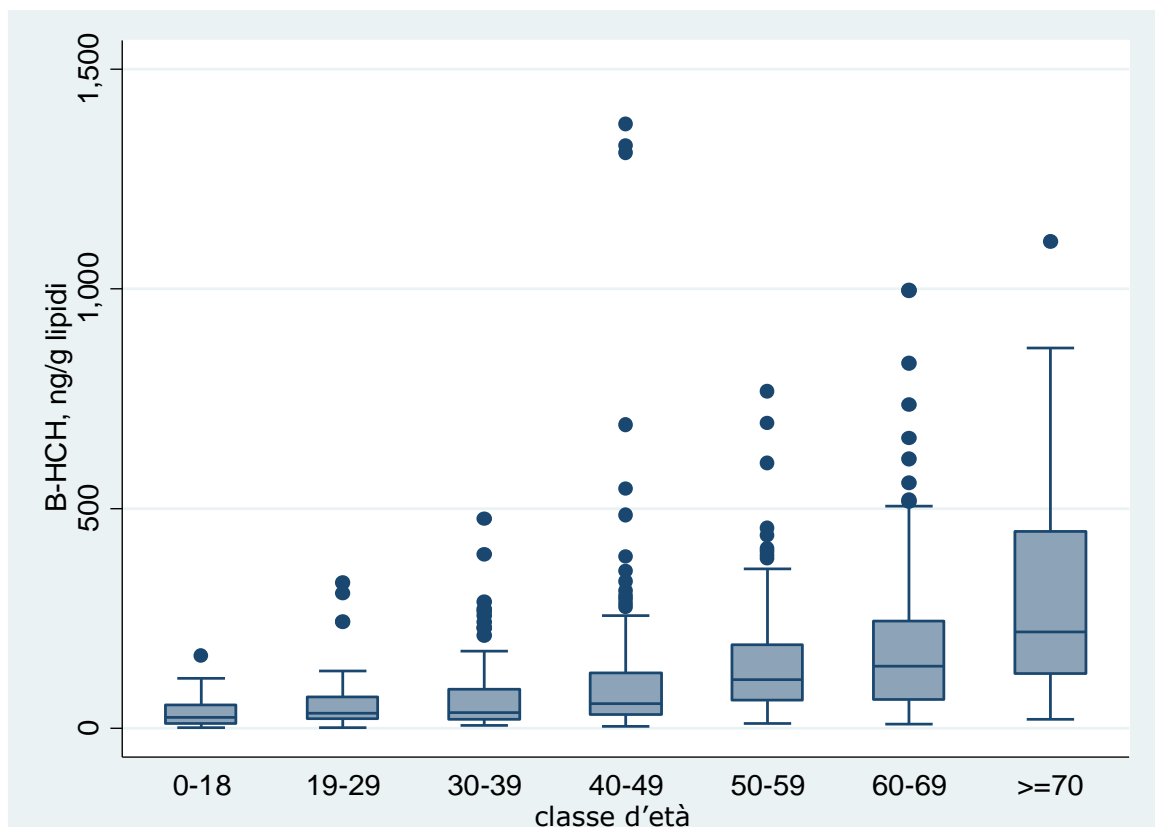


Tabella 1a - Medie geometriche ed intervalli di confidenza (IC95%) delle sostanze organoclorurate (ng/g lipidi), per caratteristiche della popolazione inclusa nella sorveglianza clinica ed epidemiologica

	N	%	B-HCH			HCB			Trans-nonachlor			Oxychlorane		
			Media Geometrica		%	Media Geometrica		%	Media Geometrica		%	Media Geometrica		%
			Media	IC95%	<LOD	Media	IC95%	<LOD	Media	IC95%	<LOD	Media	IC95%	<LOD
Totale	602	100.0	72	65 - 79	1	28.1	26.5 - 29.7	0	7.9	7.3 - 8.6	24	5.9	5.6 - 6.2	87
Genere														
M	310	51.5	68	60 - 78		24.0	22.5 - 25.6		8.2	7.3 - 9.3		5.5	5.1 - 5.9	
F	292	48.5	76	66 - 88		33.2	30.2 - 36.4		7.5	6.7 - 8.5		6.3	5.8 - 6.9	
Classe d'età (anni)														
0-18	66	11.0	23	18 - 30		13.1	11.8 - 14.7		2.3	2.1 - 2.6		5.4	4.9 - 5.9	
19-29	60	10.0	39	30 - 50		18.1	16.4 - 20.0		3.3	2.7 - 4.2		5.6	4.8 - 6.5	
30-39	86	14.3	42	33 - 52		19.2	17.6 - 20.8		3.8	3.3 - 4.4		4.6	4.2 - 5.1	
40-49	133	22.1	66	55 - 79		26.7	24.3 - 29.2		7.1	6.2 - 8.1		5.0	4.5 - 5.5	
50-59	96	15.9	110	93 - 130		35.9	32.1 - 40.3		12.6	11.1 - 14.3		5.4	4.7 - 6.1	
60-69	110	18.3	135	109 - 166		48.7	42.5 - 55.8		20.4	18.3 - 22.8		7.9	6.8 - 9.3	
>=70	51	8.5	234	180 - 303		52.5	42.3 - 65.1		26.0	21.1 - 32.0		10.1	7.8 - 13.2	
Livello d'istruzione														
Basso	153	25.4	117	93 - 147		36.1	31.2 - 41.8		11.9	9.8 - 14.4		7.7	6.7 - 8.9	
Medio	408	67.8	61	55 - 68		26.0	24.5 - 27.7		7.0	6.4 - 7.7		5.4	5.1 - 5.8	
Alto	41	6.8	55	41 - 73		23.3	20.1 - 27.1		5.6	4.4 - 7.3		4.8	4.5 - 5.1	
IMC														
Normale/sottopeso	200	33.2	43	37 - 50		22.3	20.7 - 24.0		5.6	4.9 - 6.5		5.4	5.0 - 5.9	
Sovrappeso	214	35.5	79	67 - 93		28.6	26.0 - 31.5		8.6	7.5 - 9.9		5.8	5.3 - 6.3	
Obeso	188	31.2	110	94 - 130		35.2	31.3 - 39.5		10.3	8.9 - 12.0		6.5	5.8 - 7.3	

%<LOD: Percentuale di determinazioni al di sotto della soglia di rilevamento

IMC

Normale/Sottopeso: <25 kg/mq

Sovrappeso: 25-29 kg/mq

Obeso: >=30 kg/mq

Livello d'istruzione

Basso: nessun titolo; licenza elementare; diploma di scuola media inferiore o avviamento professionale

Medio: diploma di scuola media superiore

Alto: laurea/diploma universitario o superiore

Tabella 1b - Medie geometriche ed intervalli di confidenza (IC95%) delle sostanze organoclorurate (ng/g lipidi), per caratteristiche della popolazione inclusa nella sorveglianza clinica ed epidemiologica

	N	%	p,p'-DDT			p,p'-DDE			PBDE 47			ΣPCB		
			Media Geometrica		%	Media Geometrica		%	Media Geometrica		%	Media Geometrica		%
			Media	IC95%	<LOD	Media	IC95%	<LOD	Media	IC95%	<LOD	Media	IC95%	<LOD
Totale	602	100.0	6.4	6.0 - 6.8	75	262	239 - 288	0	2.0	2.0 - 2.1	93	236	219 - 254	16
Genere														
M	310	51.5	6.3	5.8 - 6.8		249	220 - 283		2.0	1.9 - 2.1		254	229 - 282	
F	292	48.5	6.6	6.0 - 7.2		277	240 - 319		2.1	2.0 - 2.2		217	195 - 242	
Classe d'età (anni)														
0-18	66	11.0	5.9	5.0 - 6.9		61	52 - 73		2.1	2.0 - 2.2		53	44 - 63	
19-29	60	10.0	6.2	5.2 - 7.4		117	97 - 142		2.1	2.0 - 2.3		97	82 - 114	
30-39	86	14.3	6.0	5.1 - 7.0		149	126 - 176		2.0	1.8 - 2.3		142	131 - 155	
40-49	133	22.1	5.7	5.1 - 6.4		224	195 - 257		2.0	1.9 - 2.1		254	233 - 278	
50-59	96	15.9	6.4	5.4 - 7.5		393	330 - 469		1.9	1.8 - 2.0		365	335 - 398	
60-69	110	18.3	7.3	6.2 - 8.6		700	591 - 828		2.1	1.9 - 2.3		539	498 - 583	
>=70	51	8.5	8.8	6.8 - 11.6		972	723 - 1307		2.1	1.9 - 2.4		653	568 - 750	
Livello d'istruzione														
Basso	153	25.4	7.1	6.2 - 8.2		398	314 - 504		2.1	1.9 - 2.2		282	234 - 340	
Medio	408	67.8	6.2	5.8 - 6.7		233	211 - 257		2.0	1.9 - 2.1		224	207 - 243	
Alto	41	6.8	6.2	5.0 - 7.8		182	139 - 238		2.2	1.8 - 2.6		200	156 - 255	
IMC														
Normale/sottopeso	200	33.2	6.0	5.4 - 6.6		189	163 - 219		2.1	2.0 - 2.2		188	166 - 212	
Sovrappeso	214	35.5	6.5	5.8 - 7.2		281	239 - 331		2.0	1.9 - 2.2		263	231 - 299	
Obeso	188	31.2	6.9	6.1 - 7.8		343	290 - 406		1.9	1.8 - 2.0		265	233 - 301	

%<LOD: Percentuale di determinazioni al di sotto della soglia di rilevamento

IMC

Normale/Sottopeso: <25 kg/mq

Sovrappeso: 25-29 kg/mq

Obeso: >=30 kg/mq

Livello d'istruzione

Basso: nessun titolo; licenza elementare; diploma di scuola media inferiore o avviamento professionale

Medio: diploma di scuola media superiore

Alto: laurea/diploma universitario o superiore

Tabella 2 – Correlazione tra le sostanze organoclorurate misurate, espresse su scala logaritmica

(scala log)	β -HCH	HCB	OXYCHLORDANE	TRANS NONACHLOR	p,p'-DDT	p,p'-DDE	PBDE 47	SOMMA PCB
β -HCH	1							
HCB	0.67	1						
OXYCHLORDANE	0.31	0.43	1					
TRANS NONACHLOR	0.59	0.68	0.56	1				
p,p'-DDT	0.13	0.20	0.14	0.19	1			
p,p'-DDE	0.59	0.73	0.34	0.74	0.25	1		
PBDE 47	0.00	0.02	0.05	-0.03	0.07	0.04	1	
SOMMA PCB	0.61	0.73	0.27	0.78	0.11	0.79	0.04	1

Tabella 3 - Medie geometriche del β -HCH (ng/g lipidi) per caratteristiche e stili di vita della popolazione inclusa nella sorveglianza clinica ed epidemiologica

		N	%	Media geometrica	
				Media	IC95%
Totale		602	100.0	72	65 - 79
Genere	Maschi	310	51.5	68	60 - 78
	Femmine	292	48.5	76	66 - 88
Classi d'età (anni)	0-18	66	11.0	23	18 - 30
	19-29	60	10.0	39	30 - 50
	30-39	86	14.3	42	33 - 52
	40-49	133	22.1	66	55 - 79
	50-59	96	15.9	110	93 - 130
	60-69	110	18.3	135	109 - 166
	>=70	51	8.5	234	180 - 303
IMC	Normale/Sottopeso	200	33.2	43	37 - 50
	Sovrappeso	214	35.5	79	67 - 93
	Obeso	188	31.2	110	94 - 130
Livello d'istruzione	Basso	153	25.4	117	93 - 147
	Medio	408	67.8	61	55 - 68
	Alto	41	6.8	55	41 - 73
Componenti della famiglia	1	69	11.5	76	58 - 99
	2	126	20.9	103	84 - 127
	3	66	11.0	71	52 - 96
	>=4	341	56.6	62	55 - 71
Avere almeno un parente con livelli di β-HCH elevati (>150 ng/g lipidi)	No	329	54.7	50	45 - 56
	Si	273	45.3	111	96 - 128
Allattamento al seno (negli ultimi 15 anni, limitatamente alle donne tra 19 e 59 anni)	No	541	89.9	75	68 - 84
	Si	61	10.1	46	36 - 59
Mangiare cibo di produzione propria/locale	No	144	23.9	49	41 - 58
	Si	458	76.1	81	72 - 91
Lavarsi con acqua da pozzi privati	No	308	51.2	58	51 - 66
	Si	294	48.8	89	78 - 103
Bere acqua da pozzi privati	No	545	90.5	69	62 - 76
	Si	57	9.5	110	83 - 145
Cucinare con acqua da pozzi privati	No	346	57.5	63	55 - 71
	Si	256	42.5	86	74 - 100
Irrigare con acqua da pozzi privati	No	275	45.7	59	51 - 68
	Si	327	54.3	85	74 - 97

IMC

Normale/Sottopeso: <25 kg/mq

Sovrappeso: 25-29 kg/mq

Obeso: >=30 kg/mq

Livello d'istruzione

Basso: nessun titolo; elementari; media inferiore o avviamento professionale

Medio: media superiore

Alto: laurea/diploma universitario o superiore

Tabella 4 – Rapporti di medie geometriche (GMRs) del β -HCH (ng/g lipidi) per caratteristiche e stili di vita della popolazione inclusa nella sorveglianza clinica ed epidemiologica, dal modello di regressione lineare

		N	GMR*			
			Grezzo	IC95%	Aggiustato**	IC95%
Genere	Maschi	310	1.00		1.00	
	Femmine	292	1.12	0.92 - 1.36	1.21	1.03 - 1.43
Classi d'età (anni)	0-18	66	1.00		1.00	
	19-29	60	1.70	1.19 - 2.42	1.70	1.19 - 2.43
	30-39	86	1.81	1.31 - 2.51	1.84	1.33 - 2.55
	40-49	133	2.88	2.13 - 3.89	2.86	2.12 - 3.87
	50-59	96	4.79	3.48 - 6.60	4.77	3.47 - 6.56
	60-69	110	5.88	4.31 - 8.02	5.95	4.36 - 8.11
	>=70	51	10.20	7.03 - 14.81	10.60	7.30 - 15.39
IMC	Normale/Sottopeso	200	1.00		1.00	
	Sovrappeso	214	1.84	1.47 - 2.30	1.35	1.11 - 1.65
	Obeso	188	2.57	2.04 - 3.23	1.72	1.39 - 2.12
Livello d'istruzione	Basso	153	1.00		1.00	
	Medio	408	0.52	0.42 - 0.65	0.69	0.55 - 0.87
	Alto	41	0.47	0.31 - 0.70	0.69	0.47 - 1.02
Componenti della famiglia	1	69	1.00		1.00	
	2	126	1.37	0.96 - 1.95	1.26	0.94 - 1.71
	3	66	0.93	0.62 - 1.40	1.32	0.93 - 1.87
	>=4	341	0.82	0.60 - 1.12	1.32	1.01 - 1.74
Avere almeno un parente con livelli di β-HCH elevati (>150 ng/g lipidi)	No	329	1.00		1.00	
	Si	273	2.21	1.83 - 2.65	2.45	2.11 - 2.85
Allattamento al seno (negli ultimi 15 anni, limitatamente alle donne tra 19 e 59 anni)	No	541	1.00		1.00	
	Si	61	0.61	0.45 - 0.85	0.64	0.47 - 0.88
Mangiare cibo di produzione propria/locale	No	144	1.00		1.00	
	Si	458	1.65	1.32 - 2.07	1.72	1.43 - 2.08
Lavarsi con acqua da pozzi privati	No	308	1.00		1.00	
	Si	294	1.54	1.27 - 1.86	1.71	1.46 - 2.00
Bere acqua da pozzi privati	No	545	1.00		1.00	
	Si	57	1.60	1.15 - 2.22	1.88	1.43 - 2.48
Cucinare con acqua da pozzi privati	No	346	1.00		1.00	
	Si	256	1.38	1.14 - 1.68	1.56	1.33 - 1.84
Irrigare con acqua da pozzi privati	No	275	1.00		1.00	
	Si	327	1.43	1.18 - 1.74	1.59	1.36 - 1.87

* GMR: geometric mean ratio, rapporto di medie geometriche

** Aggiustato per genere e classe d'età

IMC

Normale/Sottopeso: <25 kg/mq

Sovrappeso: 25-29 kg/mq

Obeso: >=30 kg/mq

Livello d'istruzione

Basso: nessun titolo; elementari; media inferiore o avviamento professionale

Medio: media superiore

Alto: laurea/diploma universitario o superiore

Tabella 5 – Associazione della concentrazione ematica di β -HCH (ng/g lipidi) con le caratteristiche individuali e gli stili di vita della popolazione, geometric mean ratios (GMRs) dal modello di regressione lineare *stepwise*

	N	%	GMR*	p-value	IC95%
Genere					
Maschi	310	51.5	1.00		
Femmine	292	48.5	1.32	0.000	1.14 - 1.53
Classi d'età					
0-18	66	11.0	1.00		
19-29	60	10.0	2.01	0.000	1.37 - 2.94
30-39	86	14.3	2.08	0.000	1.44 - 3.01
40-49	133	22.1	3.32	0.000	2.35 - 4.70
50-59	96	15.9	4.80	0.000	3.30 - 6.97
60-69	110	18.3	5.83	0.000	3.87 - 8.76
>=70	51	8.5	10.04	0.000	6.65 - 15.15
IMC					
Normale/Sottopeso	200	33.2	1.00		
Sovrappeso	214	35.5	1.29	0.019	1.04 - 1.61
Obeso	188	31.2	1.63	0.000	1.28 - 2.08
Allattamento al seno (se avvenuto negli ultimi 15 anni, limitatamente alle donne tra 19 e 59 anni)					
No	541	89.9	1.00		
Si	61	10.1	0.64	0.004	0.47 - 0.86
Consumo di cibo di produzione propria/locale					
No	144	23.9	1.00		
Si	458	76.1	1.47	0.002	1.15 - 1.88
Bere acqua da pozzi privati					
No	545	90.5	1.00		
Si	57	9.5	1.47	0.048	1.00 - 2.14
Lavarsi con acqua da pozzi privati					
No	308	51.2	1.00		
Si	294	48.8	1.48	0.001	1.17 - 1.87

* GMR: rapporto di medie geometriche

Gli standard error sono stati corretti per tenere conto della correlazione tra soggetti appartenenti alla stessa famiglia (stimatori sandwich)

IMC

Normale/Sottopeso: <25 kg/mq

Sovrappeso: 25-29 kg/mq

Obeso: >=30 kg/mq

Tabella 6 - Medie geometriche del β -HCH (ng/g lipidi), geometric mean ratios (GMRs) dal modello di regressione lineare, per tipologia di cibo consumato di produzione propria/locale

Tipologia di cibo di produzione propria/locale		N	%	Media geometrica	IC95%	GMR*	p-value	IC95%	GMR**	p-value	IC95%
Latte	No	548	91.0	69	62 - 76	1.00			1.00		
	Si	54	9.0	107	75 - 152	1.43	0.031	1.03 - 1.99	1.31	0.124	0.93 - 1.84
Formaggio	No	451	74.9	65	58 - 73	1.00			1.00		
	Si	151	25.1	95	79 - 115	1.39	0.008	1.09 - 1.77	1.32	0.019	1.05 - 1.66
Uova	No	205	34.1	48	42 - 56	1.00			1.00		
	Si	397	65.9	88	78 - 99	1.72	0.000	1.38 - 2.14	1.47	0.001	1.17 - 1.84
Pollo	No	253	42.0	55	48 - 63	1.00			1.00		
	Si	349	58.0	87	76 - 99	1.63	0.000	1.31 - 2.01	1.38	0.003	1.11 - 1.70
Manzo	No	408	67.8	63	56 - 71	1.00			1.00		
	Si	194	32.2	93	79 - 111	1.67	0.000	1.31 - 2.14	1.45	0.002	1.15 - 1.84
Maiale	No	447	74.3	65	58 - 72	1.00			1.00		
	Si	155	25.7	97	80 - 117	1.62	0.000	1.27 - 2.07	1.42	0.004	1.12 - 1.79
Ovini	No	445	73.9	63	56 - 70	1.00			1.00		
	Si	157	26.1	106	87 - 129	1.55	0.001	1.21 - 1.99	1.41	0.005	1.11 - 1.79
Coniglio	No	413	68.6	68	60 - 76	1.00			1.00		
	Si	189	31.4	82	68 - 98	1.12	0.367	0.88 - 1.43	1.02	0.887	0.80 - 1.29
Fegato	No	559	92.9	69	62 - 76	1.00			1.00		
	Si	43	7.1	123	84 - 180	1.50	0.043	1.01 - 2.21	1.44	0.082	0.95 - 2.16
Verdura fresca	No	223	37.0	55	47 - 63	1.00			1.00		
	Si	379	63.0	84	74 - 95	1.62	0.000	1.31 - 2.01	1.37	0.005	1.10 - 1.69
Verdura cotta	No	244	40.5	52	45 - 60	1.00			1.00		
	Si	358	59.5	89	79 - 101	1.64	0.000	1.34 - 2.01	1.41	0.001	1.16 - 1.73
Frutta	No	505	83.9	69	62 - 77	1.00			1.00		
	Si	97	16.1	88	68 - 114	1.18	0.225	0.90 - 1.56	1.02	0.879	0.78 - 1.34

* GMR: rapporto di medie geometriche aggiustato per genere e classe d'età

** GMR: rapporto di medie geometriche aggiustato per genere, classe d'età, IMC, consumo di acqua da pozzi privati per bere e/o lavarsi, allattamento
Gli standard error sono stati corretti per tenere conto della correlazione tra soggetti appartenenti alla stessa famiglia (stimatori sandwich)

Tabella 7 – Media aritmetica e deviazione standard della pressione arteriosa secondo le caratteristiche demografiche e gli stili di vita della popolazione

		N	%	PA Sistolica (mmHg)		PA Diastolica (mmHg)	
				Media aritmetica	DS	Media aritmetica	DS
	Totale	534	100	126	18	80	10
Genere	Maschi	277	52	131	16	81	10
	Femmine	257	48	121	18	78	10
Classe d'età (anni)	19-29	60	11	112	13	70	8
	30-39	85	16	119	13	76	10
	40-49	133	25	120	14	80	9
	50-59	96	18	128	15	82	8
	60-69	108	20	136	16	83	9
	>=70	52	10	145	19	84	10
Livello d'istruzione	Basso	116	22	137	19	83	9
	Medio	377	71	124	16	79	10
	Alto	41	8	115	13	74	9
Abitudine al fumo	Mai	308	58	126	18	79	10
	Ex	112	21	133	18	83	10
	Attuale	114	21	119	13	77	9
IMC	Sotto/Normopeso	165	31	118	15	75	8
	Sovrappeso	193	36	129	19	81	10
	Obeso	176	33	130	17	83	9
Uso di farmaci antiipertensivi	No	394	74	122	16	78	9
	Si	140	26	136	17	84	9

IMC

Normale/Sottopeso: <25 kg/mq

Sovrappeso: 25-29 kg/mq

Obeso: >=30 kg/mq

Livello d'istruzione

Basso: nessun titolo; elementari; media inferiore o avviamento professionale

Medio: media superiore

Alto: laurea/diploma universitario o superiore

Tabella 8 -Associazione tra concentrazione ematica di β -HCH (ng/mL) e valori pressori, coefficienti (Coeff) ed intervalli di confidenza (IC95%) dal modello di regressione lineare multipla censurato a destra per l'utilizzo di farmaci anti-ipertensivi

	β -HCH	N	Media	DS	Modello 1†		Modello 2‡		Modello 3‡‡	
					Coeff	IC95%	Coeff	IC95%	Coeff	IC95%
PA Sistolica (mmHg)*	<=25° pct	133	118	14.0	0.00		0.00		0.00	
	25-50° pct	134	123	16.1	0.10	-3.64 - 3.83	0.34	-3.31 - 4.00	-0.80	-4.32 - 2.71
	50-75° pct	133	129	17.8	4.76	0.36 - 9.17	4.74	0.35 - 9.13	2.69	-1.64 - 7.02
	>75° pct	134	134	18.9	5.59	0.40 - 10.78	5.52	0.33 - 10.72	3.58	-1.49 - 8.64
	<i>p-trend</i>					0.013		0.015		0.089
PA Diastolica (mmHg)	<=25° pct	133	76	9.2	0.00		0.00		0.00	
	25-50° pct	134	78	8.4	-0.39	-2.58 - 1.80	-0.28	-2.45 - 1.90	1.04	-3.29 - 0.82
	50-75° pct	133	82	10.4	3.63	0.97 - 6.29	3.69	1.04 - 6.34	1.33	-0.59 - 4.66
	>75° pct	134	82	9.6	2.26	-0.86 - 5.37	2.51	-0.60 - 5.63	1.52	-1.98 - 3.99
	<i>p-trend</i>					0.039		0.024		0.306

†Modello aggiustato per genere, età (lineare, eccetto per * che ha un termine quadratico) e lipidi (lineare)

‡Modello aggiustato per genere, età (lineare, eccetto per * che ha un termine quadratico), abitudine al fumo (no/ex/attuale), livello d'istruzione (basso/medio/alto) e lipidi (lineare)

‡‡Modello aggiustato per genere, età (lineare, eccetto per * che ha un termine quadratico), abitudine al fumo (no/ex/attuale), livello d'istruzione (basso/medio/alto), IMC (lineare) e lipidi (lineare)

Gli standard error sono stati corretti per tenere conto della correlazione tra soggetti appartenenti alla stessa famiglia (stimatori sandwich)

Tabella 9 – Valori medi (e DS) dei parametri dell'elettrocardiogramma per le caratteristiche personali e gli stili di vita della popolazione in studio

		N	%	Battito cardiaco (bpm)		QRS (ms)		QTc (ms)	
				Media	DS	Media	DS	Media	DS
Totale		519	100	65	10	93	15	413	28
Genere	Maschi	270	52.0	62	10	98	17	405	29
	Femmine	249	48.0	68	10	87	9	421	23
Classi d'età (anni)	19-29	58	11.2	66	12	91	10	406	26
	30-39	82	15.8	65	10	91	8	402	23
	40-49	131	25.2	66	10	91	17	410	24
	50-59	94	18.1	64	9	92	11	414	25
	60-69	104	20.0	63	9	94	16	418	28
	>=70	50	9.6	66	10	100	22	434	33
Livello d'istruzione	Basso	112	21.6	65	9	96	18	424	27
	Medio	367	70.7	65	10	92	14	410	27
	Alto	40	7.7	64	10	91	8	404	26
Abitudine al fumo	No	304	58.6	66	10	91	14	415	27
	Ex	106		63	10	96	19	412	30
	Attuale	109	21.0	65	10	92	12	408	27
IMC	Normale/Sottopeso	159	30.6	64	10	89	9	405	22
	Sovrappeso	186	35.8	65	11	94	15	413	27
	Obeso	174	33.5	66	10	95	18	420	30
Ipertensione	No	322	62.0	64	10	91	13	407	24
	Si	197	38.0	66	10	96	17	423	30
Utilizzo di β-bloccanti	No	494	95.2	65	10	93	14	412	27
	Si	25	4.8	65	10	94	20	424	39

IMC

Normale/Sottopeso: <25 kg/mq

Sovrappeso: 25-29 kg/mq

Obeso: >=30 kg/mq

Livello d'istruzione

Basso: nessun titolo; elementari; media inferiore o avviamento professionale

Medio: media superiore

Alto: laurea/diploma universitario o superiore

Tabella 10 – Distribuzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) secondo le caratteristiche personali e gli stili di vita della popolazione in studio

		N	% IVS
Totale		519	8.9
Genere	Maschi	270	11.9
	Femmine	249	5.6
Classi d'età (anni)	19-29	58	19.0
	30-39	82	6.1
	40-49	131	3.1
	50-59	94	7.4
	60-69	104	8.7
	>=70	50	20.0
Livello d'istruzione	Basso	112	16.1
	Medio	367	7.1
	Alto	40	5.0
Abitudine al fumo	No	304	8.9
	Ex	106	9.4
	Attuale	109	8.3
IMC	Normale/Sottopeso	159	5.7
	Sovrappeso	186	9.7
	Obeso	174	10.9
Ipertensione	No	322	5.9
	Si	197	13.7
Utilizzo di β-bloccanti	No	494	8.5
	Si	25	16.0

IMC

Normale/Sottopeso: <25 kg/mq

Sovrappeso: 25-29 kg/mq

Obeso: >=30 kg/mq

Livello d'istruzione

Basso: nessun titolo; elementari; media inferiore o avviamento professionale

Medio: media superiore

Alto: laurea/diploma universitario o superiore

Tabella 11 – Associazione tra concentrazione ematica di β -HCH (ng/mL) e risultati dell'ECG, coefficienti (Coeff) ed intervalli di confidenza (IC95%) dal modello di regressione lineare multipla censurato a destra per l'utilizzo di farmaci beta-bloccanti

	β -HCH	N	Media	DS	Modello 1†		Modello 2‡	
					Coeff	IC95%	Coeff	IC95%
Battito cardiaco (bpm)	<=25° pct	129	63.1	10.5	0.00		0.00	
	25-50° pct	130	63.1	9.7	1.52	-0.98 - 4.02	1.29	-1.28 - 3.85
	50-75° pct	130	67.8	10.2	5.96	3.32 - 8.60	5.49	2.76 - 8.23
	>75° pct	130	65.6	9.4	3.57	0.88 - 6.26	3.11	0.44 - 5.78
	<i>p-trend</i>					0.001		0.002
QRS (ms) *	<=25° pct	129	90.88	10.7	0.00		0.00	
	25-50° pct	130	92.20	16.0	0.21	-3.10 - 3.51	-0.74	-3.82 - 2.34
	50-75° pct	130	92.32	12.6	0.74	-2.06 - 3.54	-0.97	-3.78 - 1.84
	>75° pct	130	95.02	18.2	2.84	-0.93 - 6.61	0.81	-2.77 - 4.39
	<i>p-trend</i>					0.134		0.685
QTc (ms)	<=25° pct	129	404.68	21.7	0.00		0.00	
	25-50° pct	130	408.02	26.3	2.67	-2.78 - 8.11	1.10	-4.43 - 6.63
	50-75° pct	130	417.07	28.4	5.71	-0.43 - 11.85	2.90	-3.20 - 9.01
	>75° pct	130	421.68	29.9	5.81	-1.29 - 12.91	3.22	-3.97 - 10.40
	<i>p-trend</i>					0.084		0.335

† Modello aggiustato per genere, età (quadratica, eccetto per * che è lineare) e lipidi totali (lineare)

‡ Modello aggiustato per genere, età (quadratica, eccetto per * che è lineare), abitudine al fumo(no/ex/attuale), livello d'istruzione (basso/medio/alto), IMC (lineare) e lipidi totali (lineare)

Gli standard error sono stati corretti per tenere conto della correlazione tra soggetti appartenenti alla stessa famiglia (stimatori sandwich)

Tabella 12 – Associazione tra concentrazione ematica di β -HCH (ng/mL) ed ipertrofia ventricolare sinistra, odds ratios (OR) ed intervalli di confidenza (IC95%) dal modello di regressione logistica

	β -HCH	N	% IVS	Modello 1†		Modello 2‡	
				OR	IC95%	OR	IC95%
Ipertrofia ventricolare sinistra (IVS)	<=25° pct	129	10.9	1.00		1.00	
	25-50° pct	130	7.7	0.74	0.28 - 1.99	0.54	0.20 - 1.48
	50-75° pct	130	7.7	0.69	0.27 - 1.72	0.38	0.13 - 1.14
	>75° pct	130	9.2	0.64	0.25 - 1.64	0.33	0.11 - 1.03
	<i>p-trend</i>				0.349		0.059

† Modello aggiustato per genere, età (lineare) e lipidi totali (lineare)

‡ Modello aggiustato per genere, età (lineare), abitudine al fumo(no/ex/attuale), livello d'istruzione (basso/medio/alto), IMC (lineare) e lipidi totali (lineare)

Gli standard error sono stati corretti per tenere conto della correlazione tra soggetti appartenenti alla stessa famiglia (stimatori sandwich)

Tabella 13 - Media aritmetica e deviazione standard dei parametri dell'ecocardiogramma, secondo le caratteristiche demografiche e gli stili di vita della popolazione

		N	%	Diametro medio		Distensione media		Coefficiente di distensibilità		Coefficiente di compliance		Stiffness media		Spessore intima-media		Lumen ratio		Modulo wall cross-sectional area		Modulo elastico incrementale di Young		Modulo static circumferenzial wall stress	
				Media aritmetica	DS	Media aritmetica	DS	Media aritmetica	DS	Media aritmetica	DS	Media aritmetica	DS	Media aritmetica	DS	Media aritmetica	DS	Media aritmetica	DS	Media aritmetica	DS	Media aritmetica	DS
Totale		485	100	7.3	0.9	0.61	0.17	32	13	1.18	0.39	5.9	1.3	0.64	0.12	0.23	0.05	12.9	3.9	0.44	0.19	550	90
Genere	Maschi	253	52.2	7.7	0.9	0.65	0.18	30	11	1.22	0.38	6.1	1.2	0.67	0.14	0.23	0.05	14.1	4.2	0.47	0.20	573	94
	Femmine	232	47.8	6.9	0.8	0.57	0.15	35	14	1.14	0.39	5.7	1.3	0.61	0.10	0.23	0.04	11.6	3.1	0.41	0.18	525	77
Classe d'età (anni)	19-29	55	11.3	6.7	0.5	0.82	0.15	51	12	1.56	0.31	4.5	0.5	0.52	0.05	0.20	0.02	9.4	1.3	0.27	0.07	549	74
	30-39	82	16.9	6.7	0.6	0.67	0.15	40	11	1.27	0.33	5.1	0.7	0.55	0.07	0.21	0.03	10.2	1.8	0.34	0.11	556	92
	40-49	123	25.4	7.1	0.7	0.57	0.13	34	9	1.20	0.32	5.6	0.7	0.61	0.09	0.22	0.05	11.7	2.5	0.38	0.10	552	93
	50-59	91	18.8	7.3	0.7	0.53	0.14	27	8	1.04	0.38	6.3	0.9	0.68	0.09	0.24	0.04	13.5	2.7	0.48	0.15	534	86
	60-69	95	19.6	8.1	1.0	0.59	0.18	23	7	1.08	0.42	6.8	1.1	0.74	0.12	0.24	0.06	16.4	4.4	0.56	0.20	555	93
	>=70	39	8.0	8.2	0.9	0.57	0.16	19	6	0.93	0.32	7.6	1.4	0.78	0.11	0.25	0.05	17.5	3.3	0.70	0.29	559	97
Livello d'istruzione	Basso	91	18.8	8.0	1.0	0.57	0.16	23	8	1.03	0.38	7.0	1.3	0.74	0.10	0.24	0.04	16.2	3.9	0.59	0.24	547	83
	Medio	354	73.0	7.2	0.8	0.62	0.17	34	13	1.20	0.39	5.7	1.1	0.62	0.12	0.23	0.05	12.3	3.6	0.41	0.17	550	89
	Alto	40	8.2	7.0	0.8	0.66	0.18	39	12	1.31	0.35	5.2	0.9	0.56	0.09	0.21	0.03	10.8	2.7	0.36	0.14	554	112
Abitudine al fumo	No	277	57.1	7.2	0.9	0.61	0.18	33	14	1.17	0.41	5.9	1.3	0.62	0.12	0.22	0.04	12.3	3.6	0.44	0.20	558	89
	Ex	104	21.4	7.7	1.1	0.61	0.17	28	11	1.13	0.38	6.4	1.3	0.71	0.13	0.24	0.06	15.0	4.3	0.50	0.22	550	99
	Attuale	104	21.4	7.2	0.8	0.62	0.17	35	11	1.25	0.34	5.6	1.0	0.63	0.12	0.23	0.04	12.4	3.7	0.39	0.14	529	79
Indice di massa corporea (IMC)	Sotto/Normalopeso	153	31.5	6.9	0.8	0.65	0.18	38	13	1.26	0.35	5.4	1.1	0.60	0.13	0.23	0.04	11.6	3.8	0.36	0.17	522	83
	Sovrappeso	176	36.3	7.3	0.8	0.59	0.17	30	12	1.13	0.40	6.1	1.3	0.65	0.12	0.23	0.05	13.1	3.7	0.47	0.20	556	87
	Obeso	156	32.2	7.6	1.0	0.59	0.17	29	12	1.15	0.41	6.2	1.2	0.67	0.11	0.23	0.05	14.0	4.0	0.49	0.20	570	93

IMC

Normale/Sottopeso: <25 kg/mq

Sovrappeso: 25-29 kg/mq

Obeso: >=30 kg/mq

Livello d'istruzione

Basso: nessun titolo; elementari; media inferiore o avviamento professionale

Medio: media superiore

Alto: laurea/diploma universitario o superiore

Tabella 14 - Associazione della concentrazione ematica di β -HCH (ng/mL) con i parametri dell'ecocardiogramma. Coefficienti (Coeff) ed intervalli di confidenza (IC95%) dal modello di regressione lineare

	β -HCH	N	Media aritmetrica	DS	Modello 1†		Modello 2‡	
					Coeff	95%IC	Coeff	95%IC
Diametro medio	<=25° pct	121	6.9	0.7	0.00		0.00	
	25-50° pct	121	7.2	0.8	0.05	-0.12 - 0.21	0.00	-0.16 - 0.17
	50-75° pct	121	7.4	1.0	0.08	-0.09 - 0.26	-0.03	-0.21 - 0.14
	>75° pct	122	7.7	1.0	0.15	-0.06 - 0.36	-0.01	-0.20 - 0.18
	<i>p-trend</i>					0.152		0.834
Distensione media *	<=25° pct	121	0.66	0.18	0.00		0.00	
	25-50° pct	121	0.63	0.18	0.01	-0.02 - 0.05	0.01	-0.02 - 0.05
	50-75° pct	121	0.57	0.15	0.00	-0.04 - 0.03	-0.01	-0.05 - 0.03
	>75° pct	122	0.58	0.16	0.00	-0.05 - 0.05	0.00	-0.05 - 0.05
	<i>p-trend</i>					0.850		0.761
Coefficiente di distensibilità *	<=25° pct	121	39	12	0.00		0.00	
	25-50° pct	121	34	12	0.02	-2.41 - 2.45	0.50	-1.95 - 2.95
	50-75° pct	121	29	12	-0.65	-3.47 - 2.18	0.24	-2.62 - 3.10
	>75° pct	122	26	11	-1.25	-4.20 - 1.70	0.00	-2.99 - 2.99
	<i>p-trend</i>					0.359		0.955
Coefficiente di compliance	<=25° pct	121	1.30	0.32	0.00		0.00	
	25-50° pct	121	1.24	0.43	0.01	-0.08 - 0.11	0.01	-0.08 - 0.11
	50-75° pct	121	1.11	0.35	-0.03	-0.13 - 0.07	-0.03	-0.13 - 0.07
	>75° pct	122	1.07	0.42	-0.01	-0.13 - 0.11	-0.02	-0.14 - 0.11
	<i>p-trend</i>					0.747		0.651
Stiffness media	<=25° pct	121	5.2	0.9	0.00		0.00	
	25-50° pct	121	5.7	1.1	0.02	-0.17 - 0.21	-0.02	-0.22 - 0.17
	50-75° pct	121	6.2	1.3	0.18	-0.08 - 0.43	0.08	-0.17 - 0.34
	>75° pct	122	6.6	1.3	0.21	-0.06 - 0.49	0.08	-0.19 - 0.36
	<i>p-trend</i>					0.079		0.438
Spessore intima-media	<=25° pct	121	0.58	0.10	0.00		0.00	
	25-50° pct	121	0.64	0.13	0.02	0.00 - 0.04	0.02	0.00 - 0.04
	50-75° pct	121	0.65	0.11	-0.01	-0.03 - 0.02	-0.01	-0.04 - 0.01
	>75° pct	122	0.68	0.13	-0.01	-0.04 - 0.02	-0.02	-0.04 - 0.01
	<i>p-trend</i>					0.179		0.051
Lumen ratio	<=25° pct	121	0.22	0.03	0.00		0.00	
	25-50° pct	121	0.23	0.06	0.01	0.00 - 0.02	0.01	0.00 - 0.02
	50-75° pct	121	0.23	0.04	-0.01	-0.02 - 0.00	-0.01	-0.02 - 0.00
	>75° pct	122	0.23	0.06	-0.01	-0.02 - 0.01	0.00	-0.02 - 0.01
	<i>p-trend</i>					0.073		0.163
Modulo wall cross-sectional area	<=25° pct	121	11.1	3.1	0.00		0.00	
	25-50° pct	121	12.7	3.8	0.23	-0.46 - 0.92	0.15	-0.53 - 0.83
	50-75° pct	121	13.5	3.8	0.02	-0.71 - 0.75	-0.31	-1.03 - 0.41
	>75° pct	122	14.4	4.2	-0.03	-0.84 - 0.79	-0.44	-1.24 - 0.35
	<i>p-trend</i>					0.826		0.169
Modulo elastico incrementale di Young *	<=25° pct	121	0.35	0.12	0.00		0.00	
	25-50° pct	121	0.40	0.15	0.00	-0.03 - 0.03	-0.01	-0.04 - 0.02
	50-75° pct	121	0.48	0.21	0.04	0.00 - 0.08	0.02	-0.02 - 0.07
	>75° pct	122	0.54	0.22	0.04	0.00 - 0.09	0.02	-0.03 - 0.07
	<i>p-trend</i>					0.029		0.209
Modulo static circumferenzial wall stress	<=25° pct	121	542	81	0.00		0.00	
	25-50° pct	121	531	87	-10.34	-30.00 - 9.32	-15.93	-35.18 - 3.32
	50-75° pct	121	559	89	23.13	0.86 - 45.41	13.86	-8.54 - 36.26
	>75° pct	122	567	98	36.37	8.44 - 64.30	23.67	-2.67 - 50.00
	<i>p-trend</i>					0.002		0.020

† Aggiustato per genere, età (lineare, eccetto per * che è quadratica) e lipidi

‡ Aggiustato per genere, età (lineare, eccetto per * che è quadratica), livello d'istruzione (basso/medio/alto), fumo (no/ex/attuale), IMC (lineare), creatinina e lipidi

Gli standard error sono stati corretti per tenere conto della correlazione tra soggetti appartenenti alla stessa famiglia (stimatori sandwich)

Tabella 15 - Caratteristiche personali e gli stili di vita della popolazione: media geometrica (e DS geometrica) dei parametri ematochimici del diabete e dei lipidi

		N	%	Glicemia (mg/dl)		Emoglobina glicosilata (%)		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	Media geometrica	DSG	Media geometrica	DSG
Totale		600	100	86.7	1.17	5.4	1.10	182	1.22	53	1.30	115	1.34	99	1.72
Genere	Maschi	308	51.3	89.4	1.19	5.4	1.11	180	1.23	48	1.28	117	1.37	110	1.80
	Femmine	292	48.7	83.9	1.13	5.3	1.09	184	1.21	59	1.25	113	1.31	89	1.59
Classe d'età (anni)	0-18	66	11.0	80.4	1.09	5.1	1.05	154	1.20	54	1.27	96	1.29	71	1.57
	19-29	60	10.0	79.1	1.08	5.0	1.06	157	1.18	55	1.25	94	1.30	79	1.52
	30-39	85	14.2	82.2	1.09	5.2	1.05	190	1.22	52	1.32	122	1.36	99	1.99
	40-49	133	22.2	85.0	1.12	5.3	1.06	190	1.18	53	1.30	121	1.27	103	1.72
	50-59	96	16.0	90.1	1.14	5.4	1.08	203	1.18	53	1.30	133	1.27	114	1.66
	60-69	110	18.3	92.8	1.19	5.7	1.10	187	1.20	53	1.31	119	1.37	113	1.63
	>=70	50	8.3	99.1	1.32	5.8	1.17	167	1.22	50	1.27	103	1.31	105	1.55
Livello d'istruzione	Basso	152	25.3	90.8	1.23	5.6	1.12	178	1.24	52	1.28	112	1.34	103	1.70
	Medio	407	67.8	85.7	1.15	5.3	1.08	184	1.21	53	1.30	117	1.34	99	1.72
	Alto	41	6.8	82.4	1.10	5.1	1.05	175	1.19	55	1.30	110	1.32	90	1.79
Abitudine al fumo	No	370	61.7	85.9	1.16	5.3	1.10	179	1.22	55	1.28	112	1.34	89	1.64
	Ex	112	18.7	91.7	1.20	5.5	1.11	183	1.22	49	1.33	118	1.30	116	1.64
	Attuale	118	19.7	84.8	1.17	5.4	1.10	190	1.23	50	1.29	123	1.35	118	1.88
Indice di massa corporea (IMC)	Sotto/Normalpeso	200	33.3	82.3	1.14	5.2	1.07	175	1.20	59	1.26	106	1.33	79	1.55
	Sovrappeso	212	35.3	86.4	1.15	5.4	1.10	180	1.22	51	1.27	117	1.31	101	1.69
	Obeso	188	31.3	92.0	1.20	5.5	1.11	190	1.24	49	1.31	123	1.36	123	1.76
Variazioni di peso corporeo (almeno 10 kg negli ultimi 10 anni)	No	464	77.3	86.3	1.16	5.3	1.09	180	1.22	54	1.28	114	1.33	96	1.70
	Si, aumento	94	15.7	87.9	1.14	5.4	1.08	196	1.22	49	1.35	128	1.32	126	1.81
	Si, diminuzione	42	7.0	89.3	1.31	5.5	1.18	173	1.20	53	1.28	105	1.40	85	1.51

IMC

Normale/Sottopeso: <25 kg/mq

Sovrappeso: 25-29 kg/mq

Obeso: >=30 kg/mq

Livello d'istruzione

Basso: nessun titolo; elementari; media inferiore o avviamento professionale

Medio: media superiore

Alto: laurea/diploma universitario o superiore

Tabella 16 - Caratteristiche personali e stili di vita della popolazione: media (e DS) dell'IMC e della circonferenza addominale e prevalenza della sindrome metabolica

		N	IMC (kg/mq)		Circonferenza addominale (cm)		Sindrome metabolica	
			Media	DS	Media	DS	Assente	Presente
							N=487	N=113
						%	%	
Totale		600	27.8	5.6	95.8	13.4	81	19
Genere	Maschi	308	27.9	4.7	99.0	11.7	78	22
	Femmine	292	27.6	6.5	92.4	14.4	85	15
Classe d'età (anni)	0-18	66	24.6	5.5	86.2	16.1	94	6
	19-29	60	24.6	4.7	87.7	11.2	97	3
	30-39	85	26.2	5.3	92.3	12.8	88	12
	40-49	133	28.7	6.1	97.4	12.9	84	16
	50-59	96	29.7	5.8	100.7	12.2	74	26
	60-69	110	29.1	4.6	99.8	10.4	70	30
	>=70	50	29.2	3.7	102.1	10.4	64	36
Livello d'istruzione	Basso	152	28.5	5.7	96.9	15.3	70	30
	Medio	407	27.7	5.6	95.9	12.6	84	16
	Alto	41	25.9	4.7	91.1	13.3	95	5
Abitudine al fumo	No	370	27.8	6.0	95.0	14.3	85	15
	Ex	112	28.5	4.5	99.4	11.6	71	29
	Attuale	118	27.0	5.2	95.1	11.8	80	20
Indice di massa corporea (IMC)	Sotto/Normopeso	200	-	-	82.8	9.2	97	4
	Sovrappeso	212	-	-	96.5	6.9	83	17
	Obeso	188	-	-	109.0	9.0	63	37
Variazioni di peso corporeo (almeno 10 kg negli ultimi 10 anni)	No	464	26.6	4.9	93.5	12.7	83	17
	Si, aumento	94	33.6	5.5	107.9	11.4	68	32
	Si, diminuzione	42	27.4	4.9	94.8	10.9	86	14

IMC

Normale/Sottopeso: <25 kg/mq

Sovrappeso: 25-29 kg/mq

Obeso: >=30 kg/mq

Livello d'istruzione

Basso: nessun titolo; elementari; media inferiore o avviamento professionale

Medio: media superiore

Alto: laurea/diploma universitario o superiore

Sindrome metabolica

Se vengono soddisfatti tre o più dei seguenti criteri:

Obesità addominale (circonferenza vita >=102 per gli uomini e >=88 cm per le donne)

Trigliceridi >=150 mg/dl

Colesterolo HDL <40 mg/dL per gli uomini e minore di 50 mg/dL per le donne

Pressione arteriosa sistolica >=130 mmHg o diastolica >=85 mmHg

Glicemia >=110 mg/dL

Tabella 17 - Associazione tra concentrazione ematica di β -HCH (ng/mL) e diabete e lipidi. Rapporti di medie geometriche (GMR) ed intervalli di confidenza (IC95%) dal modello di regressione lineare censurato per coloro che assumono farmaci

	β -HCH	N	Media geometrica	DSG	Modello 1†		Modello 2‡	
					GMR°	IC95%	GMR°	IC95%
Glicemia (mg/dl) (log)	<=25° pct	149	81.0	1.10	1.00		1.00	
	25-50° pct	150	84.4	1.12	1.01	0.98 - 1.04	1.00	0.98 - 1.03
	50-75° pct	150	90.3	1.24	1.05	1.02 - 1.08	1.04	1.00 - 1.07
	>75° pct	150	91.4	1.16	1.05	1.01 - 1.08	1.02	0.98 - 1.06
	<i>p-trend</i>					0.001		<i>0.100</i>
Emoglobina glicosilata (%) (log)	<=25° pct	149	5.2	1.06	1.00		1.00	
	25-50° pct	149	5.2	1.08	0.99	0.98 - 1.01	0.99	0.98 - 1.00
	50-75° pct	149	5.5	1.12	1.02	1.00 - 1.04	1.01	0.99 - 1.03
	>75° pct	150	5.5	1.10	1.00	0.98 - 1.02	0.99	0.96 - 1.01
	<i>p-trend</i>					<i>0.354</i>		<i>0.498</i>
Colesterolo totale (mg/dl) (log)	<=25° pct	149	170.1	1.20	1.00		1.00	
	25-50° pct	150	179.7	1.21	1.04	0.99 - 1.09	1.04	0.99 - 1.09
	50-75° pct	150	184.9	1.23	1.05	1.00 - 1.10	1.05	1.00 - 1.10
	>75° pct	150	192.6	1.23	1.07	1.01 - 1.13	1.08	1.02 - 1.14
	<i>p-trend</i>					0.014		0.009
Colesterolo HDL (mg/dl) (log)	<=25° pct	149	53.1	1.27	1.00		1.00	
	25-50° pct	150	54.4	1.30	1.04	0.98 - 1.10	1.05	1.00 - 1.11
	50-75° pct	150	51.2	1.34	0.98	0.92 - 1.04	1.03	0.98 - 1.09
	>75° pct	150	53.1	1.27	1.01	0.94 - 1.08	1.06	0.99 - 1.14
	<i>p-trend</i>					<i>0.825</i>		<i>0.156</i>
Colesterolo LDL (mg/dl) (log)	<=25° pct	149	106.6	1.30	1.00		1.00	
	25-50° pct	150	112.3	1.32	1.03	0.97 - 1.11	1.03	0.96 - 1.10
	50-75° pct	150	118.0	1.35	1.07	0.99 - 1.15	1.05	0.98 - 1.13
	>75° pct	150	124.5	1.37	1.11	1.02 - 1.20	1.10	1.01 - 1.19
	<i>p-trend</i>					0.010		0.020
Trigliceridi (mg/dl) (log)	<=25° pct	149	84.9	1.64	1.00		1.00	
	25-50° pct	150	92.2	1.74	1.02	0.91 - 1.15	1.01	0.90 - 1.13
	50-75° pct	150	109.2	1.70	1.16	1.01 - 1.32	1.06	0.94 - 1.20
	>75° pct	150	112.7	1.71	1.15	0.99 - 1.33	1.10	0.95 - 1.27
	<i>p-trend</i>					0.031		<i>0.168</i>

°GMR: geometric mean ratio, rapporto di medie geometriche

†Modello aggiustato per genere, età (lineare), e lipidi (lineare)(per diabete)

‡Modello aggiustato per genere, età, livello d'istruzione (basso/medio/alto), abitudine al fumo (no/ex/attuale), IMC (normale-sottopeso/sovrappeso/obeso), variazioni di peso corporeo di almeno 10 kg in 10 anni (no/aumento/diminuzione), diabete (no/prediabete/diabete) (per colesterolo e trigliceridi), lipidi (lineare)(per diabete)

Gli standard error sono stati corretti per tenere conto della correlazione tra soggetti appartenenti alla stessa famiglia (stimatori sandwich)

Tabella 18 - Associazione della concentrazione ematica di β -HCH (ng/mL) con indice di massa corporea e circonferenza addominale. Coefficienti (Coeff) ed intervalli di confidenza (IC95%) dal modello di regressione lineare

	β -HCH	N	Media aritmetica	DS	Modello 1†		Modello 2‡	
					Coeff	IC95%	Coeff	IC95%
Indice di massa corporea (IMC)	<=25° pct	150	24.8	4.8	0.00		0.00	
	25-50° pct	150	27.0	5.6	1.59	0.44 - 2.75	1.43	0.31 - 2.56
	50-75° pct	150	29.3	5.5	3.19	1.79 - 4.59	3.09	1.71 - 4.47
	>75° pct	150	30.1	5.0	3.59	2.13 - 5.05	3.39	1.91 - 4.86
	<i>p-trend</i>					0.000		0.000
Circonferenza addominale	<=25° pct	150	24.8	4.8	0.00		0.00	
	25-50° pct	150	27.0	5.6	3.69	0.92 - 6.45	3.27	0.52 - 6.02
	50-75° pct	150	29.3	5.5	6.58	3.25 - 9.91	6.44	3.17 - 9.72
	>75° pct	150	30.1	5.0	8.57	4.88 - 12.26	8.30	4.54 - 12.06
	<i>p-trend</i>					0.000		0.000

†Modello aggiustato per genere, età (lineare), e lipidi (lineare)

‡Modello aggiustato per genere, età, livello d'istruzione (basso/medio/alto), abitudine al fumo (no/ex/attuale), diabete (no/prediabete/diabete), lipidi (lineare)

Gli standard error sono stati corretti per tenere conto della correlazione tra soggetti appartenenti alla stessa famiglia (stimatori sandwich)

Tabella 19 - Associazione tra concentrazione ematica di β -HCH (ng/mL) e sindrome metabolica. Odds ratios (OR) ed intervalli di confidenza (IC95%) dal modello di regressione logistica

	β -HCH	N	N affetti da sindrome metabolica	% affetti da sindrome metabolica	Modello 1†		Modello 2‡	
					OR	IC95%	OR	IC95%
Sindrome	$\leq 25^\circ$ pct	150	8	5	1.00		1.00	
metabolica	25-50° pct	150	18	12	1.42	0.56 - 3.59	1.50	0.57 - 3.99
	50-75° pct	150	46	31	3.44	1.42 - 8.33	3.43	1.39 - 8.45
	$> 75^\circ$ pct	150	41	27	1.98	0.75 - 5.23	1.84	0.65 - 5.20
	<i>p-trend</i>					<i>0.094</i>		<i>0.158</i>
	<i>p-quadratic</i>					0.024		0.015

†Modello aggiustato per genere, età (lineare), e lipidi (lineare)

‡ Aggiustato per genere, età (lineare), livello d'istruzione (basso/medio/alto), abitudine al fumo (no/ex/attuale), lipidi (lineare)

Sindrome metabolica Se vengono soddisfatti tre o più dei seguenti criteri:
 Obesità addominale (circonferenza vita ≥ 102 per gli uomini e ≥ 88 cm per le donne)
 Trigliceridi ≥ 150 mg/dl
 Colesterolo HDL < 40 mg/dL per gli uomini e minore di 50 mg/dL per le donne
 Pressione arteriosa sistolica ≥ 130 mmHg o diastolica ≥ 85 mmHg
 Glicemia ≥ 110 mg/dL

Gli standard error sono stati corretti per tenere conto della correlazione tra soggetti appartenenti alla stessa famiglia (stimatori sandwich)