

# Studio della concentrazione ematica di diossine, furani e PCB in due campioni della popolazione di Mantova

Dario Consonni, Samantha Sartori, Raffaella Sindaco, Pier Alberto Bertazzi

UO Epidemiologia, IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena  
Centro Ricerche EPOCA, Università degli Studi di Milano  
Clinica del Lavoro “Luigi Devoto”, Milano

## Introduzione

Nel 1998 veniva segnalato un eccesso di sarcomi dei tessuti molli (STM) fra i soggetti residenti in prossimità del polo chimico di Mantova (Costani, 1998). Successivi studi di incidenza e caso-controllo, condotti da medici di medicina generale (MMG) e dalla ASL di Mantova in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), evidenziavano eccessi di rischio tra i residenti in una zona vicina all'inceneritore di un impianto petrolchimico (in particolare entro 2 Km. da esso), in piena attività negli anni 1974-1991 (Costani et al., 2000; Comba et al., 2003; Comba et al., 2004).

Con D.M. 31 agosto 2000 veniva istituita una “Commissione nazionale per lo studio della situazione igienico-ambientale in relazione al polo chimico di Mantova e per la individuazione di proposte operative di intervento” presso la D.G. Prevenzione del Ministero della Sanità, la quale concludeva i propri lavori nel marzo 2003 producendo un rapporto conclusivo dove al punto 8 veniva suggerito come possibile approfondimento degli accertamenti fino ad allora effettuati “*..l'effettuazione di un limitato numero di determinazione della TCDD..... nelle matrici biologiche....di soggetti che condividono la medesima storia di residenza dei casi di sarcoma dei tessuti molli dell'area in esame, raffrontati con un opportuno gruppo di controllo*”.

La ASL mantovana poneva successivamente in opera un “Piano di monitoraggio ambientale ed epidemiologico per gli specifici inquinanti associati alle produzioni industriali del Polo Chimico di Mantova” del quale faceva parte uno “Studio della concentrazione di diossina nel sangue di due campioni di popolazione mantovana a diversa incidenza di sarcoma dei tessuti molli” predisposto da Dr. P. Ricci (ASL MN) con la supervisione scientifica di Dr. L. Tomatis (già direttore IARC) e Dr. P. Comba (ISS). Nell'ottobre 2004 la Direzione Generale ASL di Mantova costituiva con proprio decreto un Gruppo di lavoro per la supervisione tecnico-scientifica del Piano. Per la

supervisione dello studio della concentrazione di diossina in campioni di popolazione veniva costituita una Commissione Regionale composta da Dr. V. Carreri (DG Sanità), Prof. P.A. Bertazzi (UniMi), Prof. P. Mocarelli (UniMiB), Dr G. Sesana (ARPA) che iniziava i propri lavori il giorno 27 ottobre 2004. La Commissione recepisce il protocollo “Studio della concentrazione di diossina nel sangue di due campioni di popolazione mantovana a diversa incidenza di sarcoma dei tessuti molli” proposto da ASL e ne curava successivamente la pianificazione, conduzione e analisi dei dati.

Oggetto di questo rapporto sono l’analisi e la discussione dei risultati della determinazione dei livelli plasmatici di diossine, furani e PCB in un campione di soggetti che avevano condiviso la medesima storia di residenza dei casi di STM e in un campione di soggetti comparabili ma residenti altrove nella città. L’obiettivo è l’ulteriore esame della possibile associazione tra tali inquinanti ed i dati epidemiologici sul rischio di STM riportati in precedenza.

## **Popolazione e Metodi**

A cura della ASL di Mantova è stato selezionato un campione di 60 soggetti, appaiati in rapporto 1:5 per sesso ed età ai 5 casi di STM responsabili del marcato eccesso di rischio rilevato nello studio caso-controllo, comprendenti:

- 30 soggetti residenti in due quartieri (Virgiliana e Frassino), nei quali era stato riscontrato l’eccesso di STM, considerati potenzialmente esposti alle emissioni dell’inceneritore del petrolchimico Enichem; verranno da ora in avanti definiti Esposti (E);
- 30 soggetti residenti in zona centro, lontana dal petrolchimico e quindi ritenuta non contaminata; verranno da ora in avanti definiti Non Esposti (NE).

Tramite collaborazione dei medici curanti, nel mese di maggio 2005 i 60 soggetti sono stati sottoposti, da parte di personale ASL addestrato allo scopo, ad intervista e a prelievo di sangue con modalità standardizzate.

L’inserimento dei dati dei questionari è stato effettuato in un database predisposto da questa UO.

I campioni di sangue sono stati congelati ed inviati ai *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) di Atlanta (USA), dove, in un laboratorio certificato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sono state effettuate misurazioni di una batteria standard di 57 sostanze fra loro simili, in quanto costituite da un duplice anello benzenico e contenente atomi di cloro, comprendenti:

- No. 7 diossine (policlorodibenzo-*p*-diossine, PCDD);
- No. 10 furani (policlorodibenzofurani, PCDF);
- No. 40 bifenili policlorurati (PCB), di cui:
  - No. 10 diossino-simili (*dioxin-like*): 4 non orto-sostituiti o coplanari (cPCB) e 6 mono-orto-sostituiti (mPCB);
  - No. 30 altri PCB.

Il database contenente i risultati delle analisi è pervenuto alla ASL di Mantova nel febbraio 2006 e include le concentrazioni individuali delle singole sostanze aggiustate per il contenuto lipidico (colesterolo e trigliceridi) del sangue del soggetto, espresse per PCDD, PCDF e cPCB in parti per trilione (ppt = pg/g di lipidi), per mPCB e altri PCB in parti per bilione (ppb = ng/g di lipidi). [Nota: secondo l'uso anglosassone 1 trilione = 1000 miliardi, 1 bilione = 1 miliardo.]

Dato che ogni sostanza è dotata di una sua specifica tossicità, per valutare globalmente il rischio da esposizione ad una miscela di sostanze simili sono stati introdotti da parte di diverse organizzazioni internazionali i concetti di TEF e TEQ. Il TEF (TEF, Toxic Equivalency Factor o Fattore di Equivalenza Tossica) esprime l'ordine di grandezza della tossicità di una specifica sostanza; il riferimento, posto pari a 1, è la diossina che si è dimostrata più tossica (2,3,7,8-TCDD) in diversi esperimenti in vitro e in vivo. I TEF attualmente in uso sono stati rivalutati nel 1998 dall'OMS (Van der Berg et al., 1998).

La TEQ (TEQ, Toxic Equivalency o Equivalenza Tossica) è calcolata come somma dei livelli di ogni sostanza ponderati per i relativi TEF:

$$TEQ = \sum[(PCDD_i \times TEF_i) + (PCDF_i \times TEF_i) + (PCB_i \times TEF_i)]$$

(dove i indica la sostanza i-esima)

In pratica la TEQ esprime la tossicità come se tutta la miscela fosse composta da 2,3,7,8-TCDD. La formula si applica a PCDD, PCDF, cPCB e mPCB (non agli altri PCB).

Per valutare congiuntamente l'esposizione a PCB è stata calcolata la somma semplice dei singoli PCB (ad esclusione dei cPCB).

## **Analisi statistica**

Sono stati in primo luogo confrontati tra Esposti e Non Esposti i livelli di ciascuna delle sostanze misurate, le TEQ e i PCB totali.

Limitatamente ad alcuni gruppi di sostanze selezionate è stato quindi preso in esame il ruolo di altre variabili (dieta, occupazioni, storia residenziale, distanza della residenza attuale dall'inceneritore).

Per i confronti tra gruppi sono stati usati test statistici sia non parametrici (Mann-Whitney) per valutare la differenza tra le distribuzioni, sia parametrici (t di Student) per la differenza tra medie (previa trasformazione logaritmica per normalizzare la distribuzione dei dati).

Tramite modelli di regressione multipla si è infine valutato il ruolo congiunto della residenza e di altre variabili, potenziali confondenti o modificatori di effetto.

## Risultati

### Descrizione del campione

La Tabella 1 mostra le caratteristiche anagrafiche e antropometriche dei due gruppi allo studio: si nota il perfetto appaiamento ottenuto per sesso (80% donne) e per età all'intervista. L'indice di massa corporea (body mass index, BMI) appare elevato in entrambi i gruppi.

Tabella 1. Popolazione allo studio per sesso ed esposizione.

	Non Esposti		Esposti	
	N	%	N	%
Maschi	6	20.0	6	20.0
Femmine	24	80.0	24	80.0
	<b>Media</b>	<b>Min-Max</b>	<b>Media</b>	<b>Min-Max</b>
Età (anni)	69.4	59-84	69.8	60-85
Altezza (m)	1.59	1.46-1.68	1.58	1.43-1.76
Peso (Kg)	71.3	45-126	70.5	51-96
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.1	18.7-45.2	28.3	22.7-38.1

Tra i Non Esposti si nota un più alto grado di istruzione e una maggiore proporzione di fumatori (Tabella 2).

Tabella 2. Popolazione allo studio per istruzione, occupazione, fumo e alcool.

	Non Esposti		Esposti	
	N	%	N	%
<b>Istruzione</b>				
Elementari	12	40.0	21	70.0
Medie inferiori	9	30.0	3	10.0
Medie superiori	5	16.7	6	20.0
Università	4	13.3	0	0.0
<b>Occupazione</b>				
Occupato	2	6.9	0	0.0
Pensionato	23	79.3	27	90.0
Invalido	4	13.8	1	3.3
Altro	0	0.0	2	6.7
<b>Fumo</b>				
Si	3	10.7	1	3.5
Ex	11	39.3	7	24.1
Mai	14	50.0	21	72.4
<b>Alcool</b>				
No	10	33.3	11	37.9
Si	20	66.7	18	62.1

## Analisi della residenza: confronto tra Esposti e Non Esposti

Le Tabelle 3-7 mostrano, per le diverse classi di composti, le concentrazioni mediane, minime e massime (in ppt o ppb, aggiustate per lipidi) nei Non Esposti e negli Esposti; i TEF-OMS; il rapporto tra le mediane negli Esposti e nei Non Esposti (quindi un valore superiore a 1 indica una concentrazione superiore negli Esposti). Sono inoltre riportati il valore *p* dei test di Mann-Whitney (pMW) e *t* di Student (ptS) su dati log-trasformati per il confronto tra medie (a due code). Un valore inferiore a 0.05 è generalmente considerato “statisticamente significativo” e indica che la differenza tra i gruppi è difficilmente attribuibile al caso.

Per quanto riguarda le diossine (Tabella 3), delle 2 più tossiche (TEF=1), la 2,3,7,8-TCDD è lievemente più elevata nei Non Esposti, la 1,2,3,7,8-PCDD negli Esposti. Non si osservano valori sistematicamente più elevati negli Esposti. Per nessun composto si è osservata una differenza statisticamente significativa tra Esposti e Non Esposti.

Tabella 3. Livelli mediani (ppt) di diossine (PCDD) negli Esposti (E) e nei Non Esposti (NE).

PCDD	TEF	NE Mediana [min-max]	E Mediana [min-max]	Rapporto E/NE	pMW	ptS
2,3,7,8-Tetra-CDD	1	2.95 [0.70-5.40]	2.75 [0.90-9.00]	0.93	>0.50	>0.50
1,2,3,7,8-Penta-CDD	1	6.15 [0.80-11.60]	6.60 [0.60-19.60]	1.07	>0.50	>0.50
1,2,3,4,7,8-Hexa-CDD	0.1	3.00 [1.10-8.60]	3.25 [0.80-9.00]	1.08	>0.50	>0.50
1,2,3,6,7,8-Hexa-CDD	0.1	21.90 [7.20-44.50]	21.45 [1.10-52.80]	0.98	>0.50	0.12
1,2,3,7,8,9-Hexa-CDD	0.1	3.00 [0.60-8.00]	2.15 [0.60-10.80]	0.72	0.19	0.26
1,2,3,4,6,7,8-Hepta-CDD	0.01	24.85 [9.30-52.40]	22.45 [7.40-56.80]	0.90	0.15	0.13
OCDD	0.0001	229.50 [53.30-729]	221.50 [92.80-436]	0.97	>0.50	>0.50

pMW: valore *p* (test di Mann-Whitney); ptS: valore *p* (test *t* di Student su dati log-trasformati).

Per i furani (Tabella 4), quattro composti, che includono quello con TEF più elevato (2,3,4,7,8-Penta-CDF, TEF=0.5), sono risultati leggermente più elevati (dal 5% al 33%) negli Esposti, ma le differenze sono lontane dalla significatività statistica, con l'eccezione di un furano elevato del 33% negli Esposti con *p*=0.07 al test di Mann-Whitney.

Tabella 4. Livelli (ppt) di furani (PCDF) negli Esposti (E) e nei Non Esposti (NE).

PCDF	TEF	NE Mediana [min-max]	E Mediana [min-max]	Rapporto E/NE	pMW	ptS
2,3,7,8-Tetra-CDF	0.1	0.90 [0.20-3.20]	0.90 [0.40-2.20]	1.00	>0.50	>0.50
1,2,3,7,8-Penta-CDF	0.05	0.75 [0.10-2.60]	0.65 [0.20-2.40]	0.87	>0.50	>0.50
2,3,4,7,8-Penta-CDF	0.5	17.50 [7.80-38.6]	21.05 [1.00-56.10]	1.20	>0.21	>0.50
1,2,3,4,7,8-Hexa-CDF	0.1	4.75 [0.10-10.90]	5.35 [1.10-18.90]	1.13	0.35	0.31
1,2,3,6,7,8-Hexa-CDF	0.1	5.65 [2.10-12.10]	5.95 [2.90-21.10]	1.05	>0.50	0.39
1,2,3,7,8,9-Hexa-CDF	0.1	0.60 [0.10-1.90]	0.80 [0.10-2.30]	1.33	0.07	0.26
2,3,4,6,7,8-Hexa-CDF	0.1	1.35 [0.30-2.70]	1.15 [0.60-3.80]	0.85	>0.50	>0.50
1,2,3,4,6,7,8-Hepta-CDF	0.01	4.65 [0.50-22.60]	3.80 [0.50-10.10]	0.82	0.45	0.40
1,2,3,4,7,8,9-Hepta-CDF	0.01	0.75 [0.30-1.70]	0.60 [0.30-1.40]	0.80	0.40	0.50
OCDF	0.0001	NR	NR	-	-	-

pMW: valore p (test di Mann-Whitney); ptS: valore p (test t di Student su dati log-trasformati); NR=non riportato.

Per i PCB coplanari (Tabella 5), il composto con TEF maggiore è leggermente più basso negli Esposti; altri due sono più elevati negli Esposti, ma in modo statisticamente non significativo.

Tabella 5. Livelli (ppt) di PCB non orto-sostituiti o coplanari (cPCB) negli Esposti (E) e nei Non Esposti (NE).

cPCB	TEF	NE Mediana [min-max]	E Mediana [min-max]	Rapporto E/NE	pMW	ptS
3,3',4,4'-TCB (77)	0.0001	25.70 [13.90-73.70]	28.90 [16.40-74.00]	1.12	0.15	0.32
3,4,4',5-TCB (81)	0.0001	4.50 [1.60-18.80]	3.95 [1.80-16.20]	0.88	>0.50	>0.50
3,3',4,4',5-PeCB (126)	0.1	88.30 [21.60-485.0]	85.55 [36.30-380.0]	0.97	>0.50	>0.50
3,3',4,4',5,5'-HxCB (169)	0.01	82.85 [49.10-161.0]	89.30 [39.20-192.0]	1.08	0.39	0.34

pMW: valore p (test di Mann-Whitney); ptS: valore p (test t di Student su dati log-trasformati).

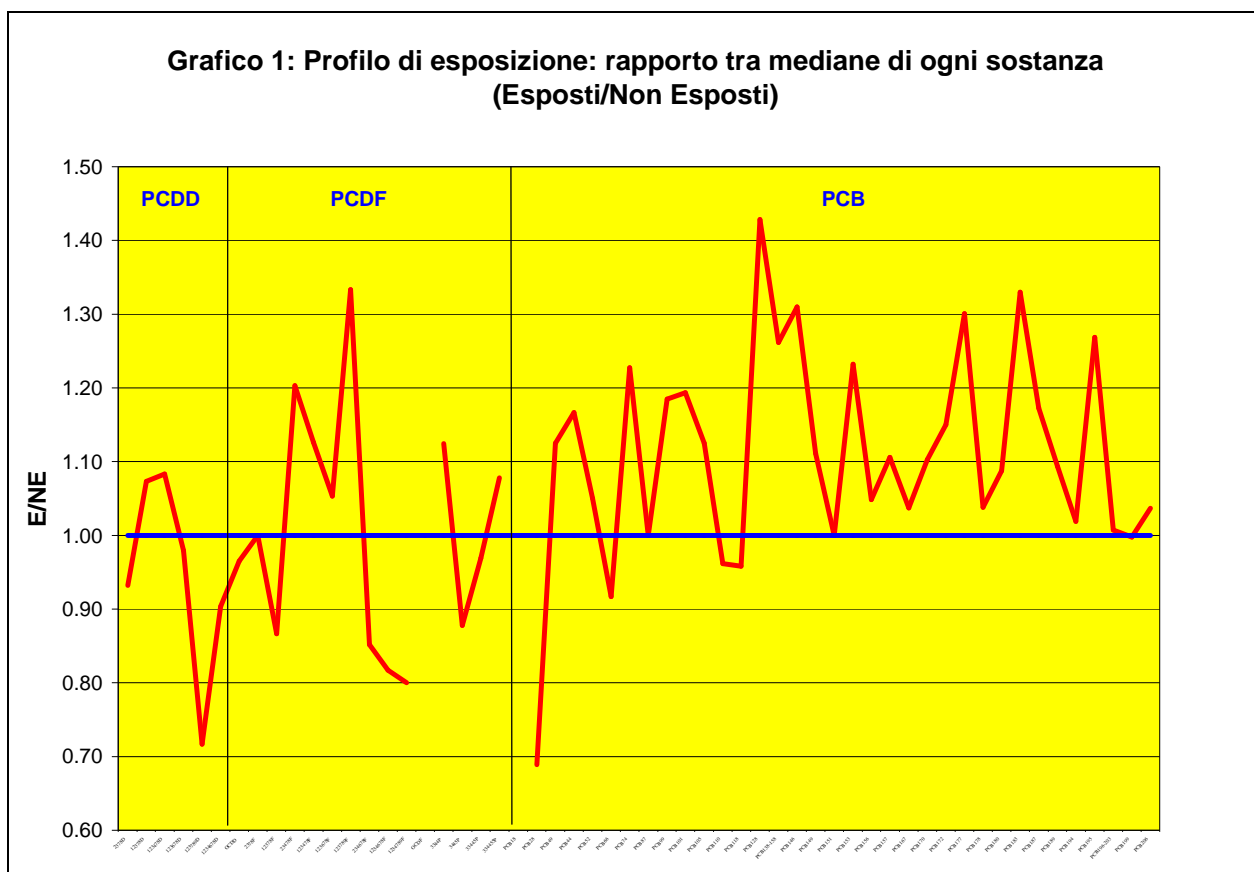
Per gli altri PCB (Tabella 6), si osserva una tendenza a valori di rapporti tra mediane superiori a 1 per la maggioranza dei composti. In un solo caso (PCB101) questa differenza si avvicina alla significatività statistica.

Tabella 6. Livelli (ppb) di PCB (mPCB e altri PCB) negli Esposti (E) e nei Non Esposti (NE).

mPCB e altri PCB	TEF	NE Mediana [min-max]	E Mediana [min-max]	Rapporto E/NE	pMW	ptS
PCB18	-	NR	NR	-	-	-
PCB28	-	4.50 [1.50-18.20]	3.10 [1.10-17.20]	0.69	0.33	0.39
PCB44	-	0.60 [0.30-1.60]	0.70 [0.40-1.50]	1.17	0.22	0.28
PCB49	-	0.40 [0.20-1.00]	0.45 [0.30-0.90]	1.13	0.36	0.32
PCB52	-	1.00 [0.50-2.70]	1.05 [0.50-2.30]	1.05	>0.50	>0.50
PCB66	-	2.40 [0.90-9.90]	2.20 [0.70-15.80]	0.92	>0.50	>0.50
PCB74	-	16.70 [6.60-61.70]	20.50 [8.90-60.00]	1.23	0.29	0.29
PCB87	-	1.10 [0.60-2.00]	1.10 [0.40-4.40]	1.00	>0.50	>0.50
PCB99	-	13.25 [4.80-40.30]	15.70 [7.30-37.80]	1.18	0.14	0.09
PCB101	-	1.55 [0.60-4.50]	1.85 [0.40-7.10]	1.19	0.05	0.09
2,3,3',4,4'-PeCB (mPCB 105)	0.0001	4.80 [2.40-20.90]	5.40 [2.70-17.40]	1.13	>0.50	>0.50
PCB110	-	1.30 [0.50-4.00]	1.25 [0.30-5.20]	0.96	0.40	0.39
2,3',4,4',5'-PeCB (mPCB 118)	0.0001	31.05 [10.90-111.2]	29.75 [17.50-100.4]	0.96	>0.50	>0.50
PCB128	-	0.35 [0.00-1.30]	0.50 [0.00-1.90]	1.43	>0.12	>0.50
PCB146	-	12.75 [4.80-27.30]	16.70 [5.50-43.00]	1.31	0.31	0.25
PCB149	-	0.90 [0.50-2.50]	1.00 [0.30-3.90]	1.11	>0.50	>0.50
PCB151	-	0.60 [0.20-2.40]	0.60 [0.00-2.10]	1.00	0.29	0.19
PCB153	-	145.20 [68.00-278.5]	178.90 [77.00-406.4]	1.23	0.34	0.31
PCB138-158	-	87.45 [28.10-200.9]	110.35 [42.80-276.7]	1.26	0.15	0.13
2,3,3',4,4',5'-HxCB (mPCB 156)	0.0005	19.65 [10.30-33.90]	20.60 [9.20-53.40]	1.05	0.36	0.28
2,3,3',4,4',5'-HxCB (mPCB 157)	0.0005	4.25 [2.10-7.70]	4.70 [1.90-11.30]	1.11	0.32	0.30
2,3',4,4',5,5'-HxCB (mPCB 167)	0.00001	6.70 [1.90-15.60]	6.95 [3.00-17.40]	1.04	0.41	0.37
PCB170	-	50.60 [28.30-97.70]	55.80 [24.80-133.6]	1.10	0.38	0.34
PCB172	-	6.00 [2.80-11.10]	6.90 [3.00-17.50]	1.15	0.38	0.28
PCB177	-	9.65 [2.60-28.70]	12.55 [3.90-40.30]	1.30	0.25	0.22
PCB178	-	7.85 [3.40-12.80]	8.15 [3.50-20.30]	1.04	>0.50	>0.50
PCB180	-	145.40 [83.60-308.7]	158.15 [65.20-397.6]	1.09	>0.50	>0.50
PCB183	-	10.15 [3.90-25.00]	13.50 [5.60-28.80]	1.33	0.24	0.19
PCB187	-	30.40 [9.80-56.70]	35.65 [12.70-90.10]	1.17	>0.50	0.44
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB (mPCB 189)	0.0001	2.15 [0.70-5.00]	2.35 [0.50-6.00]	1.09	>0.50	>0.50
PCB194	-	26.75 [12.40-83.30]	27.25 [10.30-57.60]	1.02	>0.50	>0.50
PCB195	-	4.65 [2.70-8.20]	5.90 [2.40-11.50]	1.27	0.15	0.15
PCB196-203	-	20.95 [10.70-47.60]	21.10 [6.30-52.80]	1.01	>0.50	>0.50
PCB199	-	20.85 [9.40-64.50]	20.80 [7.70-60.60]	1.00	>0.50	>0.50
PCB206	-	5.45 [2.80-10.80]	5.65 [2.60-12.40]	1.04	0.50	>0.50

pMW: valore p (test di Mann-Whitney); ptS: valore p (test t di Student su dati log-trasformati); NR=non riportato.

Il Grafico 1 illustra i rapporti, riportati numericamente nelle tabelle, tra mediane negli Esposti e quelle nei Non Esposti per tutti i composti analizzati. Si conferma l'impressione di una distribuzione sostanzialmente simile tra Esposti e Non Esposti per quanto riguarda PCDD e PCDF, e la tendenza per gli Esposti ad avere livelli superiori per la maggioranza dei PCB; l'entità di tale incremento è modesta e non influisce significativamente sulle misure di tossicità totali.



Considerando le diverse classi di sostanze (Tabella 7 e Grafico 2), si notano elevazioni del 19% e 3% di TEQ-PCDF e TEQ-cPCB. La TEQ totale è risultata elevata del 14%. In nessun caso, tuttavia, la differenza è risultata statisticamente significativa. Sempre gli Esposti hanno mostrato una marginale elevazione dei PCB totali (esclusi i coplanari); anche in questo caso (e contrariamente a quanto suggerito dal grafico), la differenza è risultata assai lontana dalla significatività statistica.

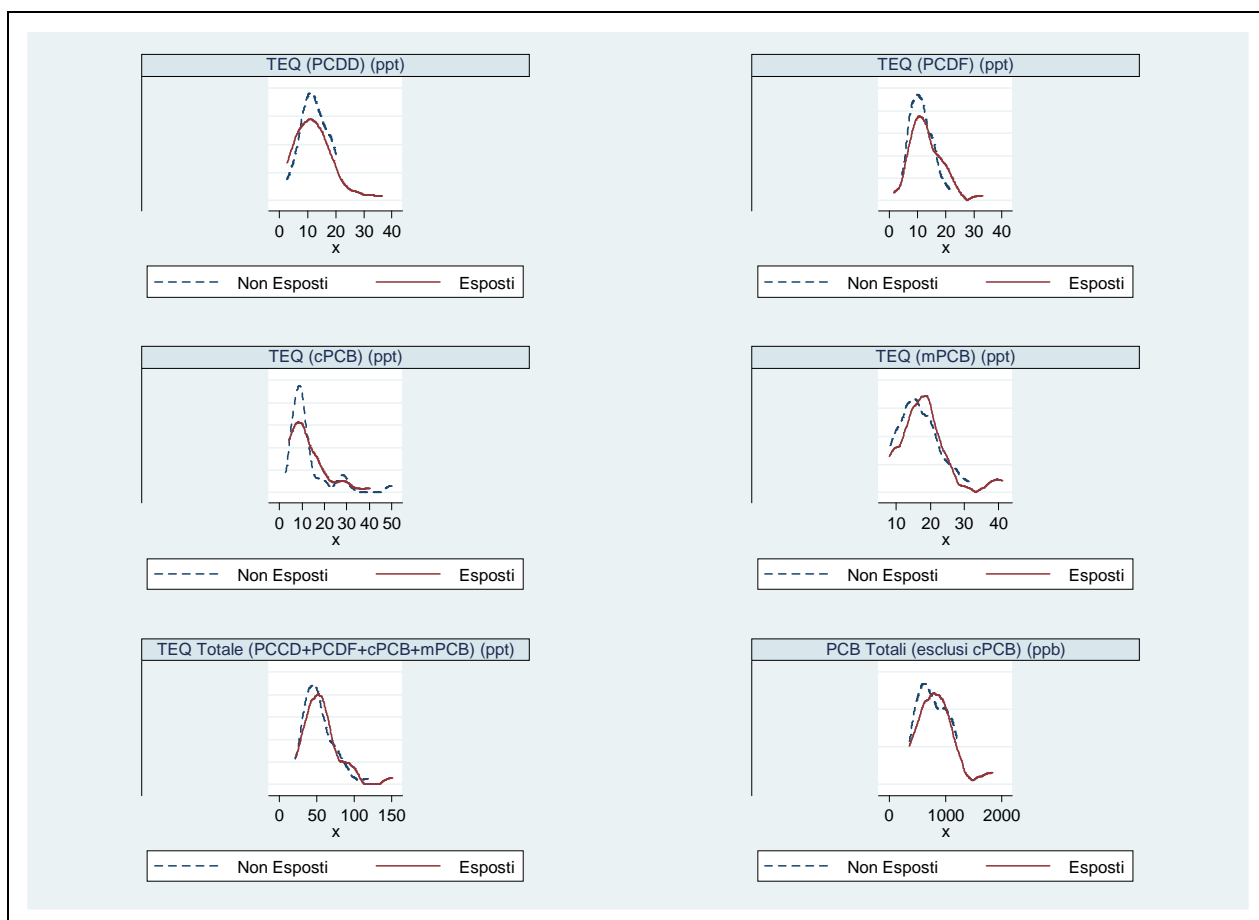


Tabella 7. Livelli mediiani di TEQ per classe di composti (ppt), TEQ totale (ppt) e PCB totali (ppb) negli Esposti (E) e nei Non Esposti (NE).

	NE Mediana [min-max]	E Mediana [min-max]	Rapporto E/NE	pMW	ptS
TEQ (PCDD) (ppt)	11.73 [2.57-20.29]	11.63 [2.76-36.33]	0.99	>0.50	>0.50
TEQ (PCDF) (ppt)	9.99 [4.40-22.12]	11.91 [1.49-32.84]	<b>1.19</b>	0.17	0.43
TEQ (cPCB) (ppt)	9.69 [2.77-49.60]	9.97 [4.26-39.92]	<b>1.03</b>	>0.50	>0.50
TEQ (mPCB) (ppt)	16.89 [8.16-31.02]	16.94 [7.96-41.02]	1.00	0.49	0.36
TEQ Totale (PCCD + PCDF + cPCB + mPCB) (ppt)	46.53 [21.04-117.01]	52.85 [21.88-150.11]	<b>1.14</b>	0.48	>0.50
PCB Totali (esclusi cPCB) (ppb)	759.55 [356.5-1212.9]	824.80 [353.1-1822.2]	<b>1.09</b>	>0.50	0.39

pMW: valore p (test di Mann-Whitney); ptS: valore p (test t di Student su dati log-trasformati).

Grafico 2. Distribuzioni (kernel density) delle varie classi di sostanze tra Esposti e Non Esposti.



## Analisi delle esposizioni professionali.

In base alle informazioni raccolte con l'intervista, sono stati considerati professionalmente esposti i soggetti che hanno dichiarato di aver lavorato in modo continuativo in almeno uno dei seguenti settori: conceria, chimica (inceneritori), agricoltura-allevamento, nei quali in via ipotetica è stata possibile l'esposizione a sostanze contaminate da diossine.

Tra i Non Esposti, hanno riportato una delle occupazioni descritte 6 persone (20.0%): 1 nel settore chimico e 5 nell'agricolo; tra gli Esposti 8 (26.7%) hanno riportato di aver lavorato nei settori considerati: 3 in chimica e 6 in agricoltura (uno in entrambe).

Tabella 8. Livelli mediani di 2,3,7,8-TCDD e delle diverse classi di composti in base alla residenza (Esposti e Non Esposti) e alla esposizione professionale.

	Esposizione professionale		pMW	ptS
	No	Sì		
<b>N. soggetti</b>				
Non Esposti	24	6		
Esposti	22	8		
<b>Totale</b>	<b>46</b>	<b>14</b>		
<b>2,3,7,8 TCDD</b>				
Non Esposti	2.8	3.5	0.16	0.16
Esposti	2.6	3.3	0.36	0.56
<b>Totale</b>	<b>2.8</b>	<b>3.3</b>	<b>0.12</b>	<b>0.16</b>
<b>TEQ (PCDD)</b>				
Non Esposti	11.6	17.1	0.11	0.11
Esposti	11.6	12.4	0.96	0.80
<b>Totale</b>	<b>11.6</b>	<b>15.6</b>	<b>0.26</b>	<b>0.47</b>
<b>TEQ (PCDF)</b>				
Non Esposti	9.9	13.8	0.36	0.32
Esposti	10.3	15.9	0.21	0.30
<b>Totale</b>	<b>10.1</b>	<b>14.3</b>	<b>0.11</b>	<b>0.13</b>
<b>TEQ (cPCB)</b>				
Non Esposti	9.2	27.0	0.04	0.002*
Esposti	10.0	12.0	0.74	0.78*
<b>Totale</b>	<b>9.5</b>	<b>16.9</b>	<b>0.08</b>	<b>0.02*</b>
<b>TEQ (mPCB)</b>				
Non Esposti	16.5	17.6	0.64	0.43
Esposti	16.7	18.6	0.37	0.53
<b>Totale</b>	<b>16.7</b>	<b>18.2</b>	<b>0.26</b>	<b>0.28</b>
<b>TEQ totale</b>				
Non Esposti	45.5	77.4	0.10	0.03
Esposti	52.3	58.5	0.45	0.55
<b>Totale</b>	<b>47.7</b>	<b>65.0</b>	<b>0.07</b>	<b>0.06</b>
<b>PCB totali (esclusi cPCB)</b>				
Non Esposti	774.2	707.0	0.84	0.80
Esposti	797.2	958.2	0.40	0.52
<b>Totale</b>	<b>775.5</b>	<b>855.5</b>	<b>0.45</b>	<b>0.46</b>

pMW: valore p (test di Mann-Whitney); ptS: valore p (test t di Student su dati log-trasformati);

\* p=0.03 al test di interazione tra residenza ed esposizione professionale.

In generale, i soggetti con possibile esposizione professionale mostrano livelli mediani lievemente o moderatamente più elevati, ma solo per cPCB e TEQ totale la differenza appare vicina ai limiti della significatività statistica, con differenze più marcate tra i residenti in zona non contaminata; in particolare si segnala un  $p=0.03$  al test di interazione tra residenza ed esposizione professionale per i cPCB (come al solito dopo trasformazione logaritmica).

### Analisi della dieta.

Con le interviste sono state raccolte informazioni sulla dieta (Tabella 9). Alcune di esse hanno importanza generale come potenziale fonte di diossine, indipendentemente dalla residenza, quali la dieta prevalentemente proteica o lipidica e il consumo di molluschi o pesce pescato a Mantova. Non si osserva una tendenza per i soggetti con queste caratteristiche ad avere livelli più elevati dei composti considerati, se si eccettua la somma dei PCB e un moderato ruolo del consumo di pesce per alcuni composti, peraltro statisticamente non significativi.

Altre 2 variabili si riferiscono al consumo di cibo (animali, ortaggi) prodotto o raccolto in loco e quindi teoricamente interesserebbero solo i residenti vicino al petrolchimico (in termini statistici è quindi probabilmente più pertinente valutare l'interazione di queste variabili con la residenza). Si nota a volte una tendenza per i consumatori di animali e ortaggi ad avere livelli più elevati di alcune classi di sostanze, anche se, contrariamente all'atteso, prevalentemente tra i Non Esposti.

Tabella 9. Livelli mediani di 2,3,7,8-TCDD e delle diverse classi di composti in base alla residenza (Esposti e Non Esposti) e alla dieta.

	D, proteica		D. lipidica		Molluschi		Pesce MN		Animali MN		Ortaggi MN	
	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì	No	Sì
<b>N.</b>												
Non Esposti	20	8	25	3	17	13	22	8	26	4	25	4
Esposti	19	8	25	3	22	8	23	7	23	7	14	16
<b>Totali</b>	<b>39</b>	<b>16</b>	<b>50</b>	<b>6</b>	<b>39</b>	<b>21</b>	<b>45</b>	<b>15</b>	<b>49</b>	<b>11</b>	<b>39</b>	<b>20</b>
<b>2,3,7,8-TCDD</b>												
Non Esposti	2.5	3.2	2.8	3.1	2.5	3.0	2.5	3.5	2.8	3.5	2.8	3.5
Esposti	2.7	2.7	2.7	2.2	2.8*	1.8*	2.7	3.4	2.8	2.7	3.1	2.5
<b>Totale</b>	<b>2.6</b>	<b>3.0</b>	<b>2.8</b>	<b>2.7</b>	<b>2.8</b>	<b>2.9</b>	<b>2.6</b>	<b>3.4</b>	<b>2.8</b>	<b>3.0</b>	<b>2.9</b>	<b>2.7</b>
<b>TEQ(PCDD)</b>												
Non Esposti	12.3	10.1	11.8	9.6	10.6	12.7	11.1	15.4	11.2*	17.4*	11.0	16.0
Esposti	11.5	11.6	11.5	5.4	12.0	8.3	11.8	7.0	12.2	9.7	12.4	11.6
<b>Totale</b>	<b>11.8</b>	<b>10.1</b>	<b>11.7</b>	<b>9.5</b>	<b>11.5</b>	<b>11.9</b>	<b>11.5</b>	<b>12.8</b>	<b>11.6</b>	<b>11.9</b>	<b>11.1</b>	<b>12.0</b>
<b>TEQ(PCDF)</b>												
Non Esposti	9.9	9.7	10.0	9.4	10.0	10.0	9.9*	12.3*	9.9	13.7	10.0	11.1
Esposti	12.0	11.6	12.3*	9.4*	12.0	11.2	10.3	16.7	10.4	18.0	12.7	10.3
<b>Totale</b>	<b>11.7*</b>	<b>10.0*</b>	<b>11.8</b>	<b>9.4</b>	<b>10.9</b>	<b>10.4</b>	<b>10.3</b>	<b>14.8</b>	<b>10.3</b>	<b>14.6</b>	<b>10.9</b>	<b>10.3</b>
<b>TEQ (cPCB)</b>												
Non Esposti	9.7	10.3	9.8	8.3	8.9	10.2	8.6	10.4	8.6*	20.3*	8.3*	20.3*
Esposti	12.8	7.5	10.5	6.9	12.1	7.5	8.3	11.5	10.5	9.4	8.1	12.0
<b>Totale</b>	<b>10.7</b>	<b>8.3</b>	<b>10.0</b>	<b>7.8</b>	<b>10.5</b>	<b>9.4</b>	<b>8.3</b>	<b>10.7</b>	<b>8.9*</b>	<b>10.7*</b>	<b>8.3</b>	<b>12.0</b>
<b>TEQ (mPCB)</b>												
Non Esposti	16.7	14.3	16.7	11.7	15.4	17.4	15.8	17.5	16.5	17.6	16.7	16.2
Esposti	17.0	17.2	17.0	16.9	17.6	16.5	16.6	18.6	16.7	17.0	17.3	16.9
<b>Totale</b>	<b>17.0</b>	<b>16.2</b>	<b>16.8</b>	<b>14.3</b>	<b>16.9</b>	<b>17.0</b>	<b>16.3</b>	<b>17.7</b>	<b>16.7</b>	<b>17.0</b>	<b>16.7</b>	<b>16.9</b>
<b>TEQ totale</b>												
Non Esposti	46.5	43.6	47.4	42.6	44.7	48.0	45.0	55.0	45.0*	69.5*	44.8	62.1
Esposti	55.6	50.7	53.1	36.2	55.1	46.9	53.1	51.9	52.6	54.6	51.3	54.1
<b>Totale</b>	<b>49.5</b>	<b>46.5</b>	<b>49.4</b>	<b>39.6</b>	<b>51.9</b>	<b>48.0</b>	<b>48.3</b>	<b>51.9</b>	<b>48.3</b>	<b>62.1</b>	<b>45.3</b>	<b>54.1</b>
<b>PCB totali</b>												
Non Esposti	759.5	700.3	769.8	609.4	658.1	855.2	703.7	904.8	717.3	802.3	769.8	673.0
Esposti	772.4	917.3	827.6	872.0	839.3	746.1	827.6	797.0	822.0	862.8	733.8	839.3
<b>Totale</b>	<b>769.8</b>	<b>809.4</b>	<b>775.5</b>	<b>740.7</b>	<b>772.4</b>	<b>822.0</b>	<b>769.8</b>	<b>855.2</b>	<b>772.4</b>	<b>855.2</b>	<b>752.6</b>	<b>824.8</b>

\*p<0.05 al test di Mann-Whitney oppure t di Student su dati log-trasformati

### Analisi della distanza dall'inceneritore.

Le residenze dei soggetti al prelievo sono state geo-referenziate secondo le coordinate Gauss-Boaga ed è stato quindi possibile calcolare le distanze in metri dall'inceneritore. Anche in questo caso appare pertinente valutare una interazione tra residenza e distanza, in quanto ci si potrebbe aspettare un decremento dei livelli dei composti all'aumentare della distanza tra i soli residenti vicino al petrolchimico e non tra i residenti in zona centro. Dai Grafici 3-9 si rileva un andamento in qualche modo in accordo con questa attesa per PCDF, cPCB, mPCB e TEQ Totale. In termini quantitativi tuttavia, i test sulle pendenze della retta di regressione tra gli Esposti e sui termini di interazione tra residenza e distanza sono sempre risultati molto lontani dalla significatività statistica.

Grafico 3. Relazione tra 2,3,7,8-TCDD e distanza dall'inceneritore, separatamente tra Esposti e Non Esposti.

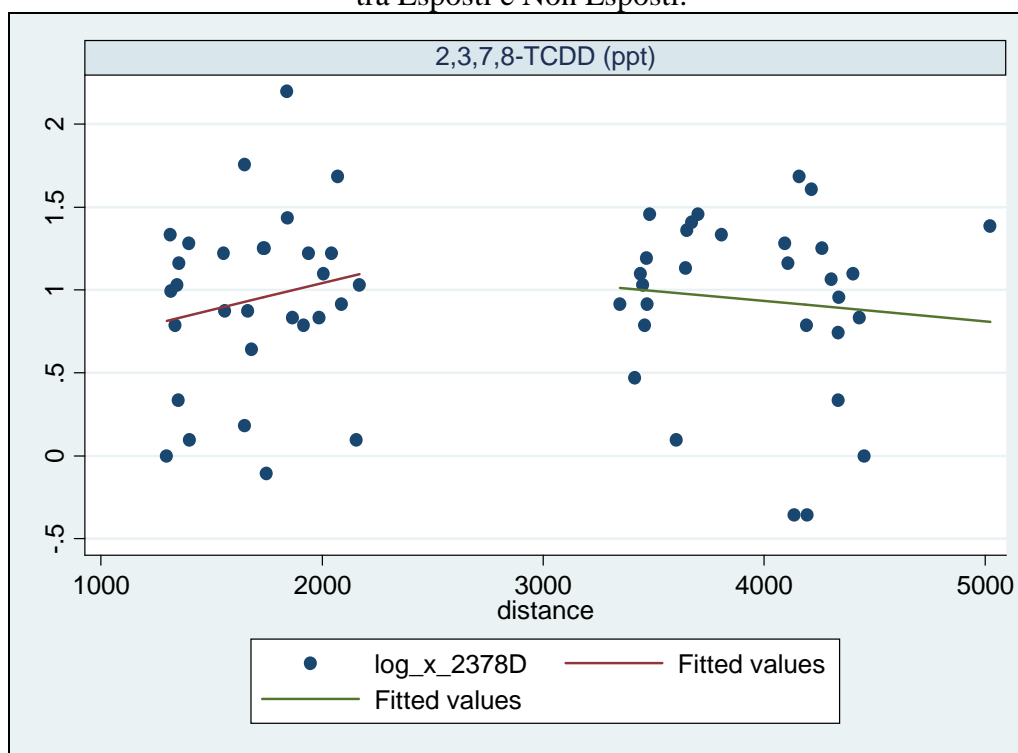


Grafico 4. Relazione tra TEQ (PCDD) e distanza dall'inceneritore, separatamente tra Esposti e Non Esposti.

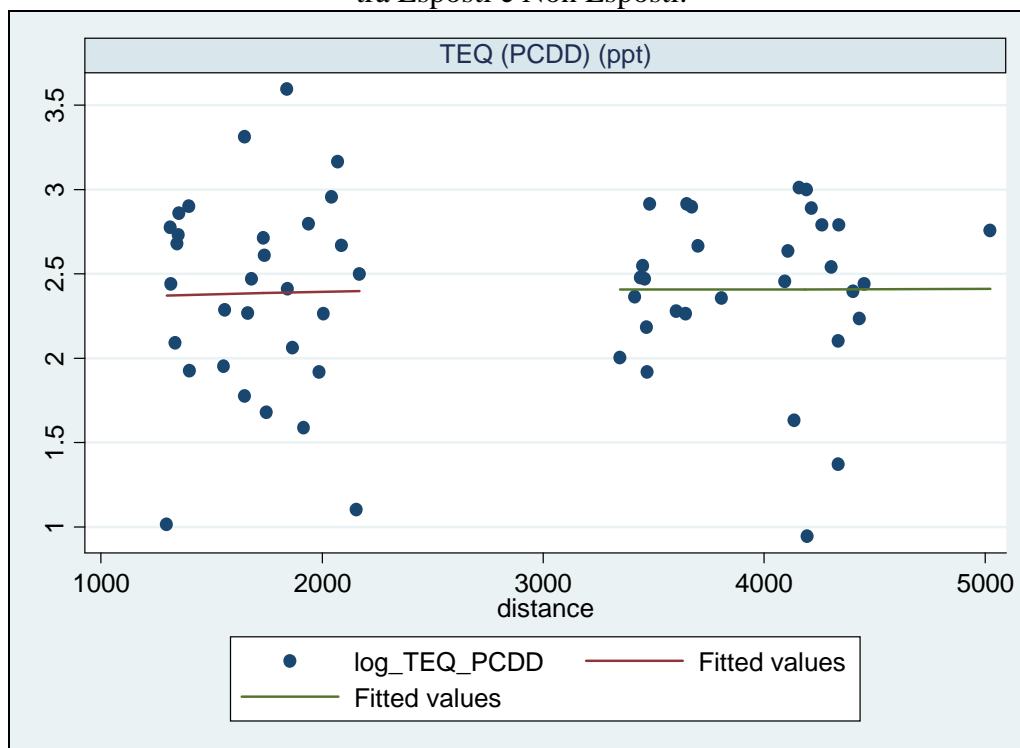


Grafico 5. Relazione tra TEQ (PCDF) e distanza dall'inceneritore, separatamente tra Esposti e Non Esposti.

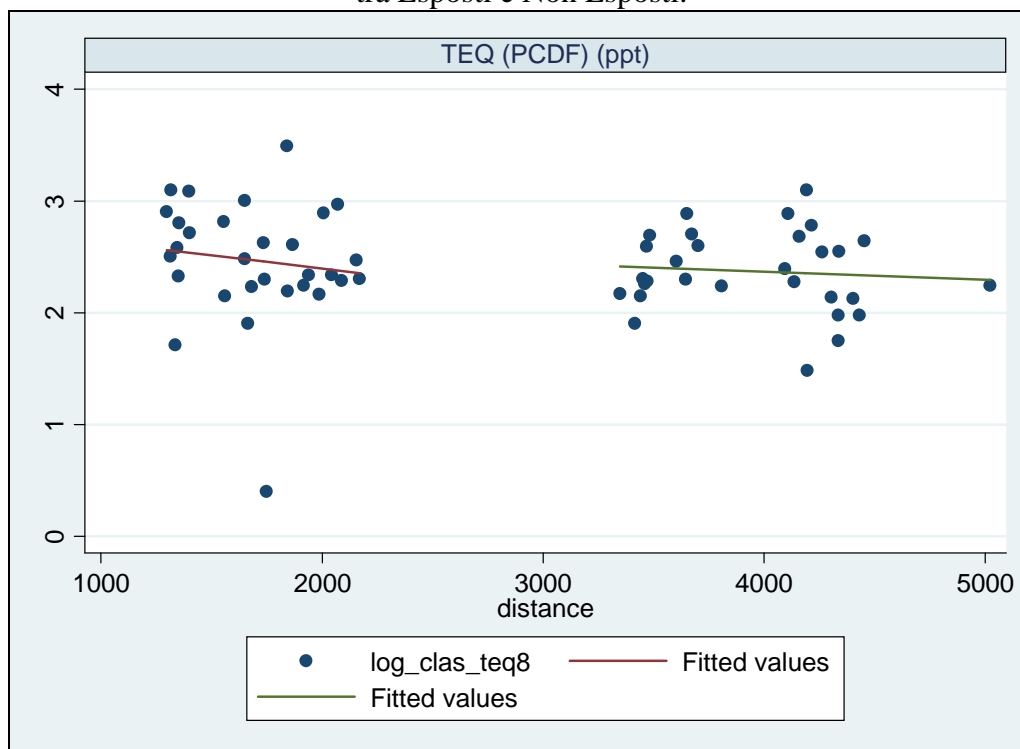


Grafico 6. Relazione tra TEQ (cPCB) e distanza dall'inceneritore, separatamente tra Esposti e Non Esposti.

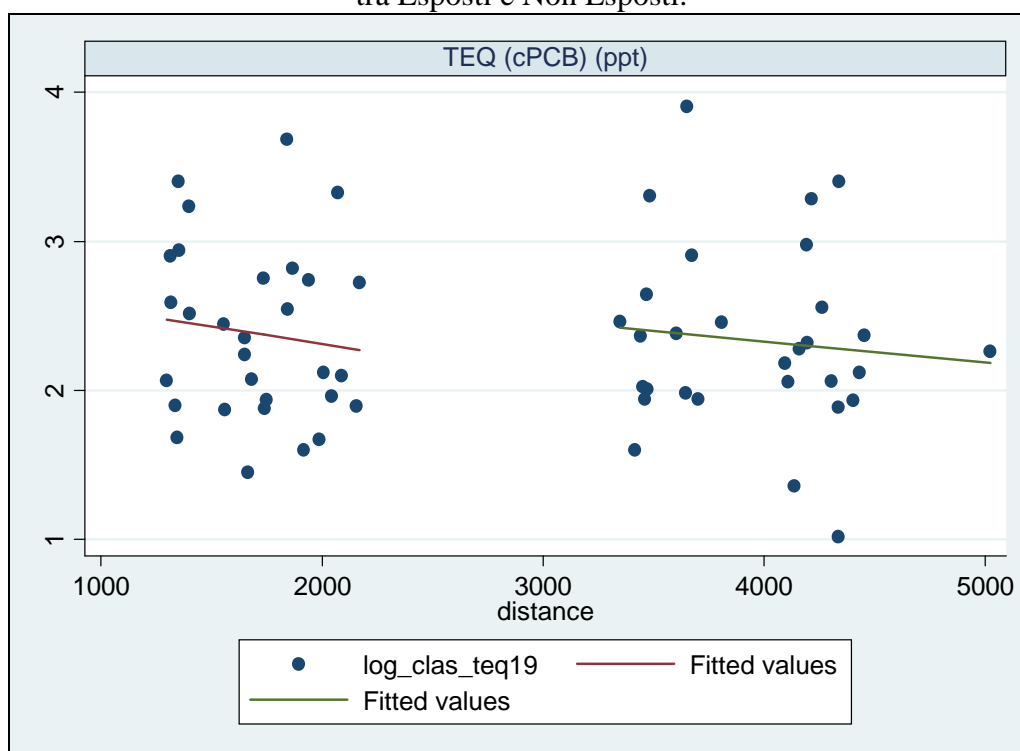


Grafico 7. Relazione tra TEQ (mPCB) e distanza dall'inceneritore, separatamente tra Esposti e Non Esposti.

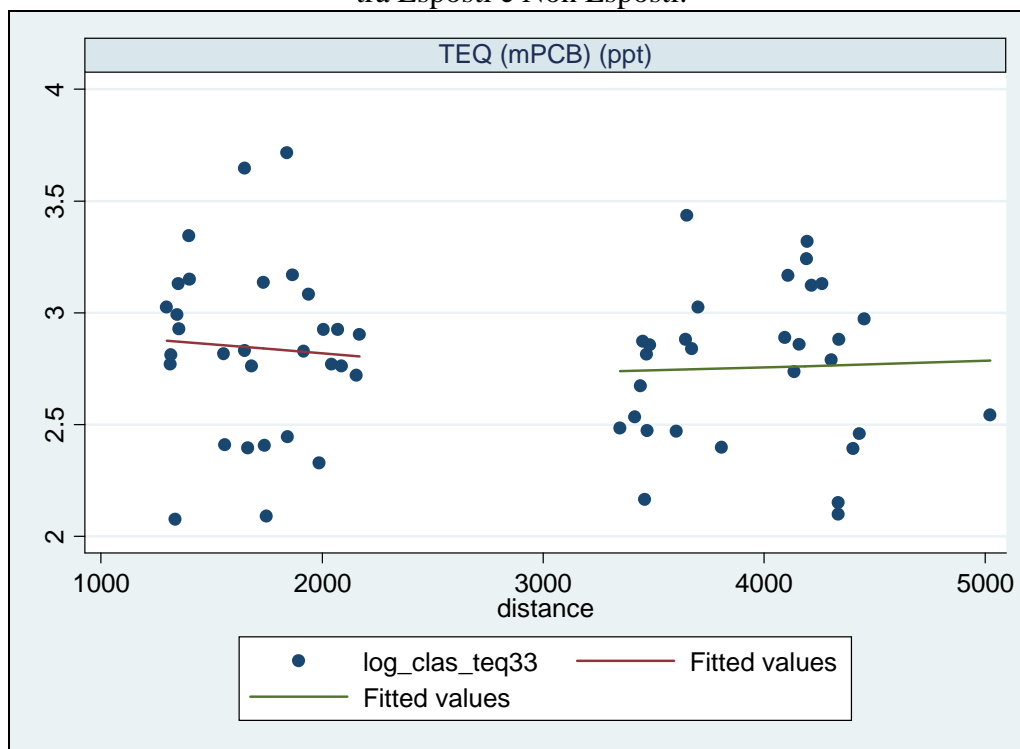


Grafico 8. Relazione tra TEQ Totale e distanza dall'inceneritore, separatamente tra Esposti e Non Esposti.

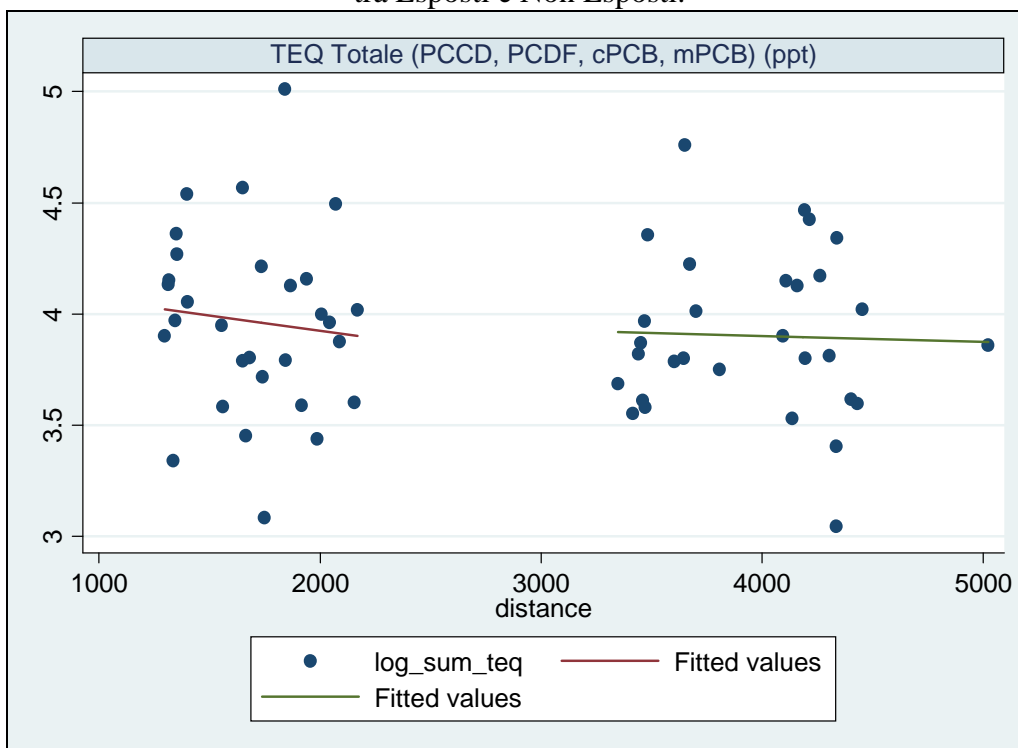
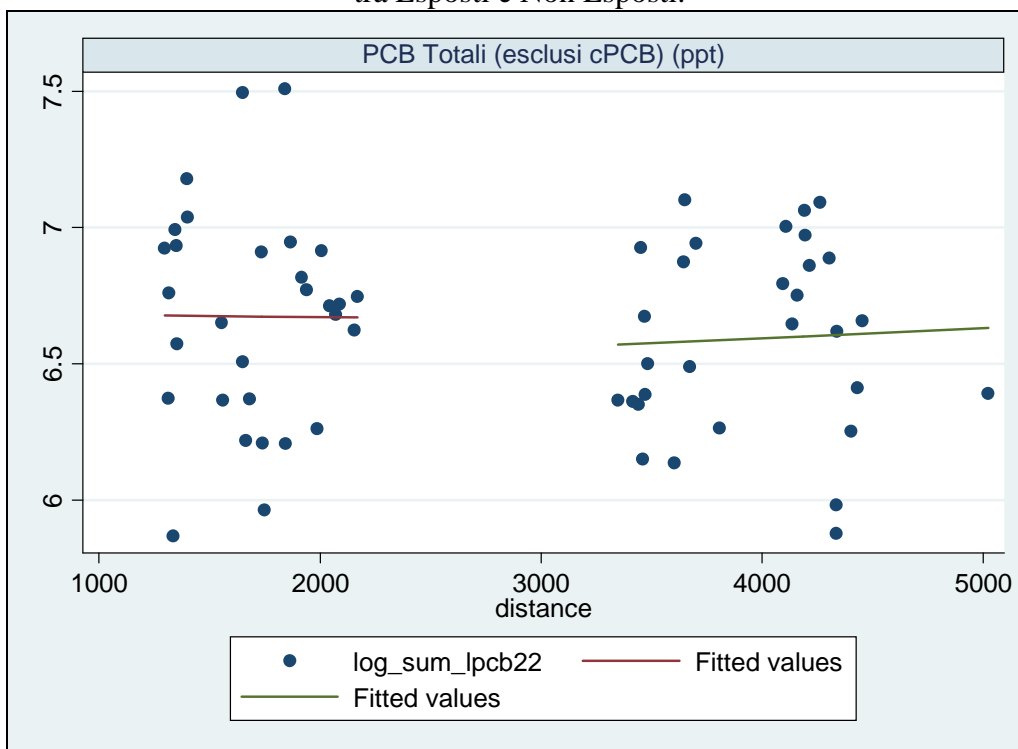


Grafico 9. Relazione tra PCB totali e distanza dall'inceneritore, separatamente tra Esposti e Non Esposti.





Analisi del rapporto maschi-femmine e delle malattie.

Dato che la diossina può alterare il rapporto maschi/femmine nella prole, è stata valutata la proporzione di maschi nei figli dei due gruppi di Esposti e Non Esposti. In entrambi i gruppi la proporzione di maschi è risultata molto vicina al fisiologico 51% (Tabella 10).

Tabella 10. Distribuzione dei figli e delle figlie tra Esposti e Non Esposti.

	N.	%	N.	%	p (chi-quadro)
<b>Figli</b>	25	52.1	31	51.7	>0.50
<b>Figlie</b>	23	47.9	29	48.3	
<b>Totale</b>	48	100.0	60	100.0	

Col questionario sono state raccolte informazioni sintetiche su alcune malattie. Non si evidenziano differenze rilevanti e statisticamente robuste in base alla residenza (Tabella 11).

Tabella 11. Distribuzione di alcune malattie tra Esposti e Non Esposti.

	Non Esposti		Esposti		p (chi-quadro)
	N.	%	N.	%	
<b>Malattie Autoimmuni</b>					
<b>No</b>	25	83.3	23	76.7	0.52
<b>Sì</b>	5	16.7	7	23.3	
<b>Sepsi Ripetute</b>					
<b>No</b>	30	100.0	29	96.7	0.31
<b>Sì</b>	0	0.0	1	3.3	
<b>Diabete</b>					
<b>No</b>	29	96.7	26	86.7	0.16
<b>Sì</b>	1	3.3	4	13.3	
<b>Foruncolosi</b>					
<b>No</b>	29	96.7	30	100.0	0.31
<b>Sì</b>	1	3.3	0	0.0	
<b>Cardiopatie</b>					
<b>No</b>	26	86.7	23	76.7	0.32
<b>Sì</b>	4	13.3	7	23.3	
<b>Polmoniti</b>					
<b>No</b>	22	73.3	22	73.3	>0.50
<b>Sì</b>	8	26.7	8	26.7	
<b>Patologie ginecologiche</b>					
<b>No</b>	28	93.3	26	86.7	0.39
<b>Sì</b>	2	6.7	4	13.3	

### Analisi della durata della residenza in zona contaminata.

Tramite le informazioni raccolte nel corso delle interviste è stata ricostruita la storia residenziale dei soggetti e si è verificato che nessuno dei soggetti residenti in zona centro (Non Esposti) ha mai risieduto in Virgiliana e Frassino. Tra i soggetti residenti vicino al petrolchimico (Esposti) quasi tutti sono stati residenti in zona dal 1974 (anno di inizio di attività dell'inceneritore) al 2005; fanno eccezione un soggetto residente dal 1975, uno dal 1978 e uno fino al 2003. Non è stata quindi ritenuta necessaria una analisi statistica formale della relazione tra livelli plasmatici di diossine e durata della residenza.

### Analisi di regressione multipla.

Per valutare l'influenza sui livelli (log-trasformati) delle varie classi di composti della residenza in area inquinata, al netto di alcune covariate di potenziale interesse, sono state effettuate analisi di regressione multipla. Si evidenzia, come atteso, un chiaro effetto positivo dell'età (Tabella 12) per tutte le classi di composti esaminati (TEQ e PCB); si osserva anche una relazione negativa con BMI per TEQ-cPCB e PCB totali, mentre le altre variabili non appaiono svolgere un ruolo statisticamente rilevante.

Tabella 12. Risultati dell'analisi di regressione multipla (variabili di effetto log-trasformate). Pendenze (b) e relativi Errori Standard (ES) per le diverse covariate inserite nel modello.

	<b>2,3,7,8-TCDD</b>	<b>TEQ (PCDD)</b>	<b>TEQ (PCDF)</b>	<b>TEQ (cPCB)</b>	<b>TEQ (cPCB)</b>	<b>TEQ Totale</b>	<b>PCB Totali</b>
	<b>b (ES)</b>	<b>b (ES)</b>	<b>b (ES)</b>	<b>b (ES)</b>	<b>b (ES)</b>	<b>b (ES)</b>	<b>b (ES)</b>
<b>Età (anni)</b>	0.003 (0.009)	0.022* (0.009)	0.024** (0.007)	0.038** (0.008)	0.028** (0.005)	0.028** (0.005)	22.0** (4.2)
<b>Sesso (F)</b>	0.15 (0.17)	0.30 (0.17)	0.03 (0.14)	0.12 (0.16)	-0.09 (0.10)	0.04 (0.10)	-56.6 (80.5)
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	0.017 (0.014)	0.014 (0.013)	0.006 (0.011)	0.018 (0.013)	-0.016* (0.008)	0.001 (0.08)	-18.9** (6.5)
<b>Esposizione Professionale</b>	0.20 (0.17)	0.07 (0.16)	0.13 (0.14)	0.28 (0.15)	0.06 (0.09)	0.14 (0.10)	5.3 (78.2)
<b>Residenza in area inquinata</b>	-0.01 (0.14)	-0.04 (0.13)	0.08 (0.11)	0.01 (0.13)	0.08 (0.08)	0.04 (0.08)	78.7 (64.1)

\*p<0.05; \*\*p<0.01

## Conclusioni

Sia le analisi grezze sia quelle corrette per co-variate hanno evidenziato concentrazioni di singoli composti e di classi di composti (diossine, furani e PCB) non sistematicamente né significativamente diverse tra Esposti e Non Esposti. Alcuni singoli composti hanno mostrato occasionalmente differenze prossime alla significatività statistica, da considerare tuttavia con cautela, visto l'alto numero di confronti statistici effettuati.

Per quanto riguarda il profilo di esposizione complessivo, si è notata una tendenza per gli Esposti ad avere livelli lievemente superiori di TEQ-PCDF, TEQ-cPCB, TEQ totale, PCB totali. Tali differenze sono tuttavia risultate lontane dalla significatività statistica. Questo potrebbe anche dipendere dalla bassa numerosità del campione (bassa potenza dello studio). Va anche considerato che l'inceneritore del petrolchimico ha di molto ridotto la sua attività dopo il 1991; quindi i livelli plasmatici rifletterebero il pregresso inquinamento per via aerea solo in modo parziale. D'altro canto, è noto che la principale via di contaminazione degli esseri viventi è quella alimentare; per la cui valutazione ben si prestano i composti esaminati caratterizzati da tempi di persistenza nell'ambiente e negli organismi viventi dell'ordine di anni o decenni (Ogura, 2004).

A questo proposito, va infine sottolineato che per una completa valutazione dei presenti risultati occorre fare riferimento anche ai risultati delle diverse analisi condotte in precedenza su matrici ambientali.

Dall'esame dei dati del questionario non sono emerse rilevanti differenze tra soggetti con potenziali esposizioni professionali; le occasionali differenze osservate tra i consumatori di alcuni alimenti non indicavano un ruolo della residenza in zona inquinata.

Non è stata rilevata una relazione dei livelli dei composti con la distanza tra residenza attuale e inceneritore. La durata di residenza in zona inquinata non variava tra i soggetti allo studio in modo sufficiente da consentire un'analisi.

Non sono state rilevate differenze nel rapporto maschi-femmine nella prole né importanti differenze nella prevalenza di alcune malattie, così come raccolte tramite intervista, tra i residenti vicini e lontani dal petrolchimico.

Complessivamente, i risultati di questa indagine non hanno messo in luce differenze di rilievo nei livelli plasmatici di diossine, furani e PCB tra residenti vicino al petrolchimico e residenti nella zona centrale della città di Mantova.

## Bibliografia

- Costani G. Incidenza anomala di sarcomi dei tessuti molli a Mantova. *Epidemiol Prev* 1998;22:1
- Costani G., Rabitti, P, Mambrini A, Bai E, Berrino F. Soft tissue sarcomas in the general population living near a chemical plant in Northern Italy. *Tumori* 2000;86:381-383
- Comba P, Ascoli V, Belli S, Benedetti M, Gatti L, Ricci P, Tieghi A. Risk of soft tissue sarcomas and residence in the neighbourhood of an incinerator of industrial wastes. *Occup Environ Med* 2003;60:680-683
- Comba P, Fazzo L, Berrino F. I sarcomi dei tessuti molli a Mantova: revisione delle evidenze epidemiologiche e prospettive di risanamento ambientale. *Epidemiol Prev* 2004;28:266-271
- Ogura. Half-life of each dioxin and PCB congener in the human body. *Organohalogen Compounds* 2004;66:3376-3384
- Van der Berg M, Birnbaum L, Bosveld ATC, et al. Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs, for humans and wildlife. *Environ Health Perspect* 1998; 106:775-792

*Milano 20 luglio 2006*