

“Inquinamento ambientale e salute riproduttiva a Mantova”, a cura di Ricci P*, Guarda L*, Pironi V*.

*Osservatorio Epidemiologico ASL Mantova

Introduzione

Viene riportata la sintesi della registrazione della relazione presentata al convegno del 1^ottobre tenutosi al MAMU di Mantova organizzato dalla Associazione “Alessandro Dotti” in collaborazione con Azienda Ospedaliera Poma e ASL di Mantova, che ha già avviato il proprio percorso di condivisione scientifica. Ne è stata infatti accolta la presentazione come relazione orale dai referee sia del XXXV Congresso della Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE) che si terrà a Torino nei giorni 7-9 novembre 2011, sia del Convegno organizzato dall’Istituto Superiore di Sanità (ISS) “Prevenzione primaria delle Malformazioni Congenite -Network Promozione Acido Folico” che si terrà a Roma il 23 novembre 2011. Il lavoro si tradurrà poi in una pubblicazione scientifica prodotta in collaborazione con l’Unità di Ricerca di Epidemiologia Ambientale del CNR di Pisa, maggiormente accreditata in materia specifica a livello nazionale.

Il contesto

L’indagine si pone in continuità con quanto previsto dall’Accordo di Programma inter-istituzionale e con le risultanze scientifiche del *Consensus Report 2007* (sito web ASL Mantova) che stabilisce la presenza di una associazione causale definita “ragionevole” tra concentrazioni plasmatiche di diossine, incidenza di alcuni tipi di tumore (sarcomi dei tessuti molli) e vicinanza della residenza alle fonti inquinanti del Sito di interesse nazionale (SIN) “Polo Chimico – Laghi di Mantova”. L’inclusione tra i SIN di questo territorio appartenente alla zona industriale del comune di Mantova dipende essenzialmente dalla presenza in proprietà Syndial del gruppo ENI di una mega-discarica, denominata area Collina, contenente sostanze tossiche e cancerogene sedimentate in mezzo secolo di produzione chimica e che costituisce ancora una fonte di inquinamento attiva per tutte le matrici ambientali.

Il monitoraggio sanitario previsto dall’Accordo di Programma consiste nella ricostruzione della coorte storica dei residenti mantovani per un’analisi comparativa della mortalità ancora in corso. A questo target si potrà aggiungere anche quello dei lavoratori del comparto della chimica mantovana inclusa nel SIN, in parte già oggetto di un precedente studio di coorte occupazionale aggiornato e perfezionato in altra sede. Di seguito si esplicitano le ragioni che hanno indotto ad arricchire questo puzzle con lo studio degli EAR.

Gli eventi avversi della riproduzione (EAR)

Gli EAR studiati sono quelli indicati dall'*Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)*¹ a cui è stato attribuito il valore di condizioni di salute prioritarie in termini di sanità pubblica.

Si possono riportare secondo una sequenza ordinata per radicalità dell'effetto biologico indotto dai possibili agenti causali:

1. **abortività spontanea**
2. **nati-mortalità** (nato morto)
3. **malformazioni congenite**
4. **nati sotto peso** (peso alla nascita <2500 gr);
5. **nati pre-termine** (epoca gestazionale <37 settimane);
6. **sex ratio** alterato (rapporto nati M/F)

L'interesse per gli EAR è motivato da quattro ragioni fondamentali.

1. Una maggiore suscettibilità agli insulti ambientali da parte del processo della organogenesi, embrionale e fetale, oltre che dalle stesse cellule germinali (della riproduzione), quindi anche in fase pre-concezionale. Questa caratteristica conferisce agli EAR il ruolo di allarmi precoci di un rischio ambientale, in grado quindi di stimolare l'attuazione di misure preventive per la popolazione orientate a ripristinare l'equilibrio del sistema.
2. Minore presenza di fattori di confondimento che agiscono sulla popolazione adulta, quali abitudini al fumo di tabacco, consumo di bevande alcoliche ed esposizioni occupazionali.
3. Gli EAR gettano luce su quello che potrebbe essere il destino sanitario della futura popolazione generale sotto determinate condizioni ambientali, acquisendo quindi un significato preventivo particolarmente anticipato.
4. Gli EAR presentano un periodo di induzione-latenza, cioè il tempo intercorrente tra inizio della esposizione efficace a produrre gli eventi in questione e la loro comparsa, particolarmente breve, collocabile sostanzialmente nella finestra temporale dell'anno, a fronte di altri output, quali i tumori e le patologie croniche, che invece riconoscono latenze in termini di anni, anche misurati in decine.

¹ La ATSDR è la principale agenzia federale degli USA per lo studio degli effetti sulla salute da parte di sostanze tossiche presenti nei siti contaminati. Lavora in stretta sinergia con l'EPA e con il CDC di Atlanta che ha effettuato l'analisi delle diossine nel plasma del campione di popolazione mantovana (*Consensus Report*).

L'esposizione ambientale del SIN

Dalla metà degli anni '50 fino all'inizio degli anni '90, la storia del Petrolchimico mantovano (ex-Montedison e ICIP) ha prodotto quel grave inquinamento di tutte le matrici ambientali che ne ha comportato l'inclusione tra i SIN (L.179/2002).

Solo all'inizio degli anni '90 si sono avviate importanti interventi di contenimento dell'inquinamento, quali l'interdizione dell'incenerimento per tutti i rifiuti provenienti da stabilimenti chimici dell'Italia Settentrionale che costituivano circa i 2/3 dei rifiuti inceneriti in loco, l'eliminazione della "chimica del cloro" che favorisce la produzione di diossine per azione combinata di calore e altre sostanze organiche, la costruzione dell'impianto di depurazione delle acque di processo, l'adozione di circuiti chiusi con recupero vapori per la distribuzione dei prodotti chimici allo stato liquido, l'adeguamento delle tenute dei serbatoi a tetto galleggiante, il convogliamento e l'abbattimento catalitico delle emissioni puntuali in atmosfera, la bonifica degli impianti coibentati con amianto, la ristrutturazione del Laboratori Analisi e Ricerca dello stabilimento chimico ex-Montedison.

L'esposizione ambientale per la popolazione generale, oltre che per i lavoratori, si è quindi progressivamente ridotta negli anni '90, ma il processo di risanamento del SIN e degli impianti chimici ancora ivi attivi, soprattutto per quanto concerne la Raffineria, non è stato ancora completato, talchè permangono condizioni di esposizioni a rischio che devono essere eliminate.

Gli effetti di questa esposizione ambientale, sulla base dei risultati di indagini epidemiologiche, del monitoraggio biologico e della individuazione delle aree di ricaduta degli inquinanti di origine industriale, approntata con modelli di dispersione a cura dello ISS in occasione dello studio sui sarcomi dei tessuti molli (STM), possono potenzialmente estendersi oltre i confini del SIN per raggiungere i quartieri limitrofi del comune di Mantova (Lunetta, Frassino, Virgiliana, Valletta Valsecchi) e San Giorgio (Mottella).

Il monitoraggio dello stato di salute della popolazione ad impatto SIN

Gli output utilizzati per studiare gli effetti di questa esposizione ambientale sono stati fino ad ora la mortalità, l'incidenza dei tumori e i ricoveri ospedalieri per alcune patologie croniche.

Si tratta di dati certamente molto robusti, ma che presentano il limite di fornire informazioni su determinanti causali collocati in un passato remoto o prossimo e che quindi potrebbero non essere più attuali, nella misura in cui i processi di trasformazione socio-economica o di risanamento ambientale li abbiano sostituiti, eliminati o ridotti in modo consistente.

Per tale ragione, le frontiere della più moderna epidemiologia si spingono alla ricerca di effetti biologici forse meno specifici, ma certamente a minor latenza come gli EAR di cui sopra. L'integrazione dei due approcci si rivela sinergica nella comprensione di questi fenomeni.

Gli EAR analizzati si riferiscono al quinquennio 2002-2006. Il successivo quinquennio 2007-2011 rappresenta una finestra temporale in cui la condizione tecnologica del Polo Chimico si è indubbiamente evoluta, ma certamente non con quel passo che ha caratterizzato gli anni '90. Ne consegue che i determinanti causali che hanno agito nel quinquennio precedente mantengono ancora una indubbia attualità.

Esiste un'abbondante letteratura sui fattori di rischio degli EAR, alcuni noti da tempo, come l'età materna avanzata, l'inadeguatezza alimentare quali-quantitativa (es. folati), le malattie e infezioni materne (rosolia e diabete), le radiazioni ionizzanti, alcuni farmaci, l'esposizione a sostanze chimiche di origine industriale o voluttuarie (fumo di tabacco, alcol). Più recentemente la ricerca si è orientata allo studio dei cosiddetti interferenti endocrini e dell'esposizione ambientale da discariche, inceneritori o impianti assimilabili.

Materiali e metodi

Sono stati individuati gli EAR sopra riportati riferiti al quinquennio 2002-2006 avvalendosi delle seguenti fonti:

- anagrafe assistiti relative a ciascun anno del quinquennio 2002-2006
- flusso regionale dei certificati di assistenza al parto (CeDAP) 2002-2006
- schede di dimissione ospedaliera (SDO) 2002-2006
- Registro ASL Mantova delle Malformazioni Congenite 2002-2006

I flussi informativi sono sottoposti ad uno specifico processo di validazione istituzionale, a cui si aggiunge la buona valutazione di concordanza ottenuta dall'esperienza di *record-linkage* sistematicamente effettuata nella costruzione dei Registri di patologia dell'Osservatorio Epidemiologico..

I casi e la popolazione da cui provengono sono stati georeferenziati al fine di collocarli correttamente nelle aree a confronto.

I confronti sono stati condotti tra la zona a impatto SIN (Mottella di San Giorgio, Lunetta, Frassine, Virgiliana e Valletta Valsecchi) e la zona confinante non a impatto SIN (Mantova e San Giorgio, eccetto i quartieri a impatto SIN, Curtatone, Virgilio e Porto Mantovano).

Quando la numerosità degli eventi lo ha consentito, si è operato un confronto all'interno del solo comune di Mantova.

Per l'analisi statistica si sono usati modelli di regressione logistica attraverso l'applicativo STATA.

Risultati

La tabella seguente riporta i numeri assoluti degli eventi analizzati, al solo scopo di esplicitare l'ordine di grandezza del fenomeno esaminato.

END POINT (2002-2006)	SIN	non SIN
	numero assoluto	
NATI VIVI	413	3658
Aborto spontaneo	68	492
Natimortalità	4	13
Malformazioni Congenite	24	165
Nati sottopeso <2500	34	186
Nati pretermine	35	213

La tabella successiva riporta invece dei valori di rischio espressi in termini di Odds Ratio (OR).

END POINT (2002-2006)	SIN <i>versus</i> non-SIN		focus Comune Mantova SIN <i>versus</i> non-SIN	
	OR*	IC95%	OR*	IC95%
Aborto spontaneo	1,32	0.99-1.76	1,63	1,14-2,34
Natimortalità	2,55	0.94-9.24	non calcolato	
Malformazioni Congenite	1,47	0,77-1,82	1,44	0,69-1,99
Nati sottopeso <2500	1,73	1.14-2.62	2,64	1,60-4,37
Nati sottopeso <1500	1,89	0.78-4.60	non calcolato	
Nati pretermine	1,49	1.01-2.19	1,88	1,16-3,02
Sex ratio (M/F)	0,81 <i>versus</i> 1,05		0,78 <i>versus</i> 1.1	
<i>*OR aggiustati per epoca gestazionale, età, nazionalità, scolarità della madre</i>				

La quota eccedente l'unità dell'OR indica la percentuale di rischio "in più" che un evento avverso si verifichi nella area ad impatto SIN rispetto a quella non SIN. Un OR=1,32 significa che l'evento corrispondente, aborto spontaneo, ha il 32% "in più" di probabilità di manifestarsi nell'area ad

impatto SIN rispetto a quella non raggiunta da quel medesimo impatto ambientale. Analogamente gli altri OR maggiori di 1.

Il confronto è tanto più appropriato quanto meno la popolazione in studio (SIN) differisce sotto il profilo geografico, socio-economico ed etnico da quella di confronto. L'ideale sarebbe che l'unica differenza consistesse nel *essere o non-essere esposta* al fattore di rischio ambientale in studio, come accade nel modello sperimentale in cui le cavie, esposte e non-esposte, sono scelte con caratteristiche biologiche uguali tra loro.

Il modello osservazionale, nella fattispecie epidemiologico, che viene applicato sugli esseri umani dovrebbe quindi approssimarsi il più possibile a quello sperimentale, attraverso un disegno dello studio appropriato. Per tale ragione la popolazione dei quartieri esposti è stata confrontata con quella dei quartieri e dei comuni confinanti non-esposti (o meno esposti). In tale modo, risulta difficile ipotizzare che le due popolazioni a confronto siano condizionate da habitat diversi o da diversi stili di vita che potrebbero rappresentare dei fattori di rischio per gli eventi in studio.

In ogni caso, attraverso il modello di regressione logistica applicato, gli OR sono stati corretti per epoca gestazionale, età anagrafica, nazionalità ed istruzione della madre, assunta quest'ultima come *proxy* (surrogato prossimo) dello status sociale. Cioè nel confronto “si è fatto pari” di queste differenze, allo scopo di evitare che le medesime potessero pesare nel calcolo degli OR.

La significatività statistica si può valutare attraverso l'analisi degli indici di confidenza (IC95%): se il limite inferiore raggiunge o supera l'unità si può ragionevolmente escludere che l'eccesso di rischio dipenda dal caso. Questa evidenza si ottiene tanto più facilmente quanto maggiore è la numerosità delle osservazioni, a parità di forza dell'associazione causale. Con piccoli numeri può risultare statisticamente significativo solo un OR che misura una forza dell'associazione molto elevata.

Ne consegue che la mancata significatività statistica di un OR non particolarmente elevato (<2) in presenza di piccoli numeri potrebbe rappresentare un “falso negativo”.

In questo studio, tutti gli OR sono risultati maggiori di 1 con una significatività statistica che solo per le Malformazioni Congenite non viene raggiunta. La Sex Ratio (M/F) si è dimostrata in linea con la letteratura nell'area non SIN ed invertita nell'area SIN.

Si osservi comunque come nella tabella che disaggrega gli OR delle Malformazioni Congenite per quartieri, i valori siano maggiori a Frassine ed ancor più a Virgiliana, dove la concentrazione delle diossine plasmatiche era risultata più elevata, come pure la frequenza dei sarcomi dei tessuti molli (*ved. Consensus Report*). Valletta Valsecchi è rimasta esclusa dal monitoraggio biologico per ragioni di semplificazione dicotomica dello studio che intendeva confrontare i soggetti più lontani dalla fonte inquinante con quelli più vicini. E' vero però che Valletta Valsecchi per distanza in linea

d'aria e direzione dei venti è più facilmente raggiungibile dalle ricadute del Polo Chimico rispetto ad altri quartieri della città.

Inoltre, escludendo dall'analisi i casi cromosomici, meno correlabili a fattori ambientali esterni, i rischi relativi (RR) tendono ad aumentare, evidenziando quindi una relazione tra malformazioni congenite e ambiente esterno.

Focus Malformazioni Congenite: SIN vs non SIN				
QUARTIERI	CASI TOTALI		CASI NON CROMOSOMICI	
	RR	IC95%	RR	IC95%
Lunetta	0,9	0,44-2,01	1,0	0,47-2,13
Frassine	1,1	0,14-7,31	1,2	0,15-7,74
Mottella	1,3	0,53-2,41	1,5	0,56-2,55
Virgiliana	1,6	0,31-5,00	1,9	0,33-5,30
Valletta Valsecchi	2,5	0,73-3,03	2,8	0,77-3,21

Questi elementi di coerenza con valutazioni pregresse, congiuntamente al limite intrinseco dei piccoli numeri, in ragione della rarità di questi eventi rispetto ad abortività spontanea, nati basso peso e nati pre-termine, vanno a compensazione, in termini di evidenza, del mancato raggiungimento della significatività statistica.

Conclusioni

Nonostante i numeri relativamente piccoli in gioco, questo studio ha evidenziato rischi più elevati di EAR nei residenti dei quartieri ad impatto SIN rispetto alla popolazione mantovana limitrofa ma più distante e non (o meno) esposta all'impatto SIN.

Ciò che appare maggiormente rilevante nell'interpretazione dei risultati è che tutti gli indici (6/6) si muovono nella medesima direzione, cioè eccedono sempre l'unità pur in diversa misura.

Questo dato di insieme, congiuntamente agli studi già precedentemente condotti e confortato da una letteratura recente che riporta risultati coerenti con queste osservazioni, consente di stabilire la permanenza di un rischio apprezzabile di origine ambientale per la popolazione residente nei quartieri di Mottella di S.Giorgio, Lunetta, Frassino, Virgiliana e Valletta Valsecch.

Si rende quindi necessaria l'attuazione di misure di prevenzione primaria che vanno dalla rapida messa in sicurezza del SIN, alla bonifica del medesimo, a partire dalla discarica in area di proprietà ENI, all'adeguamento tecnologico degli impianti a partire da quelli più vetusti e, più in generale, dal recupero di un territorio che soffre di una particolare fragilità, attraverso un processo di

riconversione industriale che favorisca l'insediamento di aziende a basso impatto ambientale, privilegiando la ricerca di nuove tecnologie eco-compatibili.

Il comitato scientifico di Ambiente e Sviluppo

P.s. a conferma di quanto sopra esposto il direttore generale dell'Asl di Mantova in data 30 settembre 2011 ha sottoscritto verbale dell'incontro con le associazioni ambientaliste mantovane con il quale auspica per il polo industriale di Mantova interventi che favoriscano l'insediamento di aziende a basso impatto ambientale, privilegiando la ricerca di tecnologie eco-compatibili.