

STUDIO CASO-CONTROLLO IN DUE AREE RESIDENZIALI DI VERCELLI : VALUTAZIONE PRELIMINARE DEI RISCHI AMBIENTALI



Ricerca finanziata da:



LILT-SEZIONE PROVINCIALE
DI VERCELLI

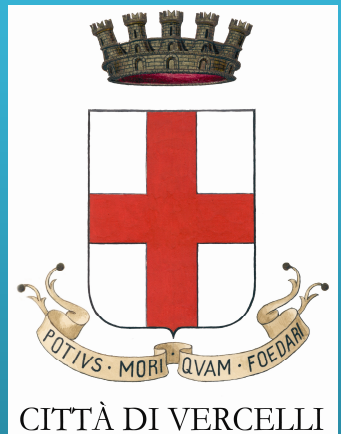


Ordine Medici e Chirurghi
Provincia di Vercelli

Ricercatori:

Prof. Lucio Antonio Palin Dr. Christian Salerno

In collaborazione :



Vercelli, LUGLIO 2016

1 Premessa

Le diverse analisi epidemiologiche condotte nella Provincia e nella Città di Vercelli hanno definito e descritto la salute dei residenti sin dagli anni '90 tramite le osservazioni di eventi negativi di morbosità e di mortalità generali e specifiche oggetto di pubblicazioni su riviste di sanità pubblica.

L'appoggio incondizionato, garantito dalla locale sezione per la lotta contro i tumori diretta dal Dott. A. Barasolo e poi anche dell'Ordine dei Medici, presidente Dott. P.G. Fossale, ha consentito ai ricercatori DRI Lucio A. Palin e Christian Salerno di attivare mirate analisi e di far emergere, negli ultimi periodi, dei risultati interessanti luoghi e cause di danno prevalenti in certe zone motivando così il passaggio dagli studi epidemiologici osservazionali a quelli "inferenziali".

A Vercelli, come in altre città, le malattie e le morti sono variabili e disomogenee tra le aree interurbane; in sostanza, nel settore centrale ad esempio si rilevano rischi sanitari differenti rispetto ad altri luoghi pur vivendo la comunità in un contesto areale circoscritto. Nelle ricerche, condotte negli anni 2010/2012, si sono riscontrate diverse cause di mortalità e morbosità tali da indurci ad aumentare il livello di analisi con monitoraggi più specifici e selettivi verso particolari micro aree per meglio rilevare e conoscere i possibili fattori di pressione e rischio ambientali.

Questa relazione espone le indagini, le valutazioni e i risultati di analisi inferenziali mirati e specifici per cercare di individuare, attraverso uno studio epidemiologico di II° livello, caso-controllo, quali possibili rischi siano maggiormente implicati nei danni di salute per le comunità residenti in due zone di Vercelli nel periodo 2000/2011 mediante una somministrazione di un questionario conoscitivo delle abitudini della comunità.

2 Introduzione

Nelle indagini epidemiologiche precedenti si sono riconosciute a Vercelli delle connessioni, anche se ad oggi solo in parte suffragate da verifiche statistiche, tra gli eventi negativi di salute degli abitanti e la loro residenza probabilmente associati con alcuni fattori di rischio potenziali dispersi nel territorio.

Nella ricerca “ *Prime risultanze epidemiologiche inferenziali e incidenze oncologiche dal 2002 al 2011 a Vercelli e Comuni circondariali a Sud*”, si è osservato, attraverso un approccio inferenziale, con analisi delle relazioni secondo il modello di regressione di Cox dei risultati interessanti limitatamente al capoluogo. In tale analisi si è riscontrato un'incidenza totale tumori significativa per due variabili quali la residenza presso le “case popolari” con un rischio relativo, RR 1.09 e la distanza dalle risaie, RR 1.35 al netto di altri confondenti. La distanza dalle risaie appare correlata anche per il tumore al colon-retto, RR 2.15 e vescica 4.14; anche la residenza nelle case popolari ha dimostrato significatività con i tumori della faringe RR 3.37, dello stomaco RR 1.66. Relativamente anche alle relazioni in altri luoghi con diverse sorgenti di rischio di origine non agricola, ad esempio vicinali al polo industriale in zona Sud, si sono notate potenziali relazioni di danni ematici, quali leucemie, RR 1.24 e mieloma RR, 1.43.

Le possibili considerazioni e conclusioni sono diverse, di non semplice e immediata interpretazione e valutazione, ma divengono spunto di analisi e ricerche ulteriori per indagare più compiutamente il rischio oncogeno locale nella comunità in rapporto ai molti possibili determinanti. Ciò inoltre, ha consentito di acquisire una prima esperienza e informazione di analisi inferenziali ad oggi mai eseguite nel contesto vercellese, dimostrandosi favorevoli concordanze associative tra alcune variabili con alcune cause oncologiche. La relazione riscontrata tra insorgenza di certe neoplasie con la distanza di residenza dalla risaia (al netto del confondente agricolo o non), diviene un fattore importante di controllo. Questo lo diviene ancora di più, sulla base di un regolamento comunale quasi mai osservato, per quanto concerne il rispetto di una distanza di almeno 400 mt dall'abitato, in un'ottica di tutela consolidata di “principio precauzionale”. Nella Provincia di Vercelli, come anche nel capoluogo, esistono ampie zone di coltivazione del riso dove non sempre è osservata tale distanza per prevenire e/o limitare le esposizioni accidentali e involontarie. E' provato come l'esposizione e la manipolazione di alcuni presidi fitosanitari possa rappresentare un rischio per la salute considerate le proprietà d'induzione di malattie croniche degenerative, tumori *in primis*,

non solo nei diretti operatori, agricoltori, ma anche nella popolazione esposta in modo passivo. A partire da queste considerazioni e riflessioni, si è pertanto attivato uno studio caso-controllo retrospettivo in due aree urbane per calcolare il rischio tumorale e non nelle zone cittadine a maggiore presenza di coltivazioni di possibile sviluppo di alcune patologie specifiche rispetto ad aree urbane non interessate. Il periodo di valutazione è compreso tra gli anni 2000 e 2011.

Obiettivo dello studio: la stima del rischio oncogeno e non per alcune cause riconducibili ad esposizioni involontarie a fitofarmaci nei residenti in abitazioni vicinali alle colture risicole rispetto agli abitanti nel centro urbano. L'ipotesi da verificare è il riscontro di un maggior rischio di malattia/morte per le persone residenti nelle zone periferiche rispetto a quelle centro città.

Schematizzando, la nostra ricerca è avviata su un'iniziale (fase esplorativa) analisi di morbosità e mortalità oncologica specifica nelle due zone, per proseguire con una conoscenza delle abitudini personali dei residenti sani e malati, casi e controlli, tramite la distribuzione di un questionario e la valutazione finale del rischio connesso relativo alla residenza, attività lavorativa, alcuni comportamenti soggettivi e di vita mediante analisi specifiche di regressione tra le persone sane e malate.

Tutti i eventi collettivi (economici, demografici, ecc.) come questi sanitari sono strettamente legati ad una complessa rete di relazioni dove risulta quasi sempre insufficiente lo studio della relazione tra due variabili. In queste situazioni, una volta stabilito il carattere dipendente, nel nostro caso i danni alla salute, diviene opportuno studiare come esso varia in media al variare degli altri n caratteri, variabili indipendenti/fattori di rischio, riconosciute e stabilite appunto attraverso le risposte contenute nel questionario mediante applicazioni statistiche di regressione.

Questo studio si avvale di tecniche di regressione multipla e costituisce una generalizzazione della regressione semplice, strumento finale per calcolare il rischio oncogeno nelle due realtà vercellesi.

3. Materiali e Metodi

In questo capitolo sono affrontati e spiegati gli aspetti basilari della ricerca ; i materiali sono gli elementi di osservazione e studio , i metodi, le modalità di analisi per il raggiungimento di risultati.

3,1 MATERIALI

3.1.a-Area di studio

Oggetto di studio: le comunità residenti in aree a differenti pressioni ambientali. Nella Città di Vercelli, alcune zone sono limitrofe a colture risicole soggette a varie pratiche agricole rispetto ad altre più centrali, zona a traffico limitato ZTL, (vedi figura 1) non soggette; nella cartina in alto a sinistra, si nota un'area periferica, dove buona parte delle abitazioni è attigua alle risaie, Zona A, diversamente dalla seconda zona, centro storico e area ZTL, distante da fonti industriali attuali/pregresse e potenzialmente meno esposta a noxae del traffico e di prodotti di trattamento risicolo, Zona B.

La zona A è l'area specifica d'indagine di esposizioni involontarie della comunità residente a prodotti fitosanitari a differenza della zona B, di riferimento e controllo, in assenza di utilizzo di prodotti chimici di controllo e di crescita delle piantagioni risicole.

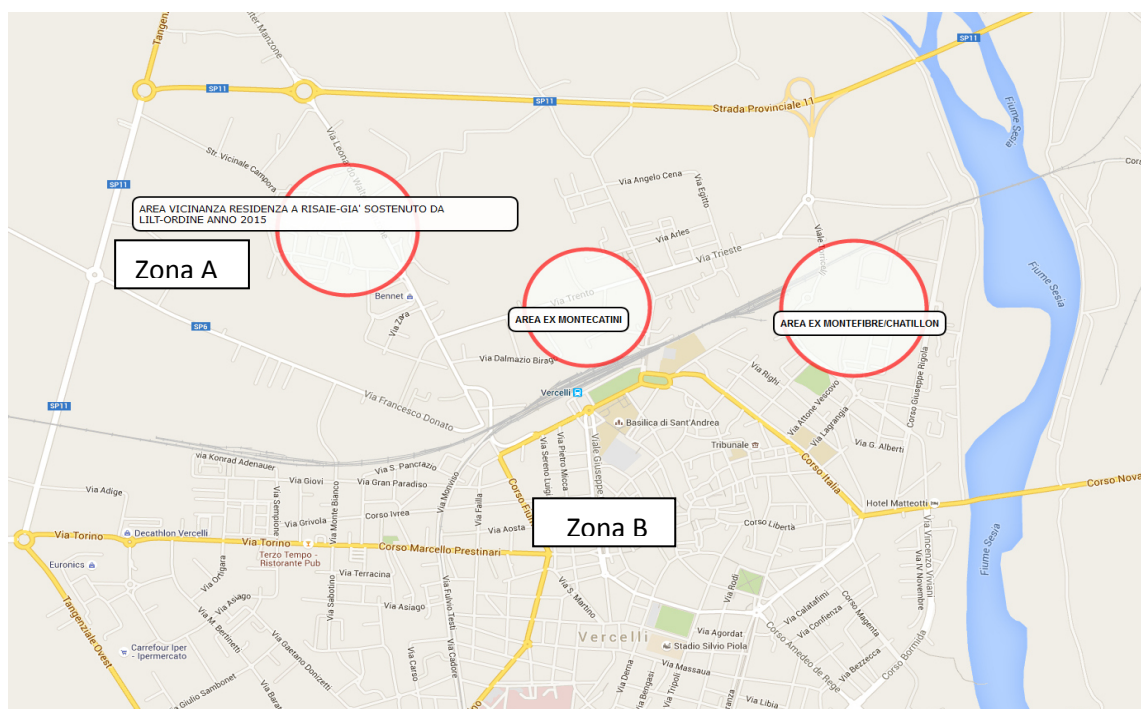


Figura 1: aree in studio e fonti di pregressi rischi industriali

3.1b- Popolazione in studio

Nei due territori la popolazione residente è pari a 2584 persone di cui 959 nella Zona A e 1625 nella Zona B; dato medio del 2006, 63 sono gli individui malati deceduti nella Zona A contro 86 nella Zona B.

In base ai dati di letteratura scientifica, sono ritenuti “ esposti” i residenti entro una distanza pari o inferiore ai 300 metri dalle colture risicole.

3.1.c- Residenza e fonti sanitarie

Ogni evento di danno oncologico e/o degenerativo, caso, è acquisito sia attraverso la consultazione delle schede SDO (schede dimissioni ospedaliera) dal 2002 al 2011 per le malattie in atto sia dalle schede ISTAT di mortalità dal 2000 al 2009 associandovi ai vari casi le relative residenze nelle due zone attraverso l'incrocio dei dati anagrafici forniti dal Comune di Vercelli.

3.1.d- Danni sanitari, campionamento e scelta dei casi

L'esclusività di uno studio C-C è nella selezione della comunità a partire dall'esito; i gruppi a confronto sono formati da soggetti malati e deceduti per le patologie in studio, Casi, e da soggetti senza le patologie in studio, Controlli.

Sulla base di ricerche bibliografiche di danno neoplastico associato all'esposizione e danni da pesticidi, si ricavano specifiche indicazioni di quali organi siano sede tumorale; lo studio di metanalisi di cui si allega la tabella,1, indica il numero di lavori, articoli, che hanno confermato delle associazioni positive con l'uso ed esposizioni ai pesticidi. Da tali disamine si rilevano delle fondate ipotesi causali tra esposizioni a pesticidi e danno oncogeno; le cause tumorali individuate nella tabella sono le stesse valutate nella nostra ricerca.

Table 1 Studies about the association between pesticides exposure and cancer (104 studies were found and 83 were included)

Modified and adapted from: Bassil KL, Wakil C, Sanborn M, Cole DC, Kaur JS, Kerr KJ. Cancer health effects of pesticides: systematic review. *Can Fam Physician*. 2007; 53 (10): 1704-1711.

Type of cancer	No. of studies found	No. of studies included	Summary of results
Lung	4	4	2/4 found positive associations
Breast	12	6	5/6 found positive associations; 1 found decreased risk with exposure
Pancreatic	3	3	All found positive associations
Non-Hodgkin lymphoma	32	27	23/27 found positive associations
Leukemia	23	16	14/16 found positive associations
Brain	11	11	All found positive associations
Prostate	10	8	All found positive associations
Stomach	1	1	Found a positive association
Ovarian	1	1	Failed to find an association
Kidney	7	6	All found positive associations

Tab. 1 Studio di metanalisi : associazione pesticidi e organo bersaglio

3.1.e- Informazioni sui fattori di rischio

Arruolata la popolazione di studio, stabilite le persone malate e sane, casi e controlli, diviene necessario individuare la presenza o meno di alcuni fattori di rischio ritenuti potenzialmente causali, esposizione, per valutare le possibili associazioni, plausibilità, prima dell'esordio delle specifiche malattie. Tale processo d'informazione pregressa può condursi in vari modi più o meno mirati, generalmente è perseguito con la somministrazione di un questionario standardizzato in grado di definire le situazioni di pressione nelle comunità ai fattori ambientali locali e personali. In questo documento sono comprese una serie di domande, anagrafiche, di stato socio-economico e dei fattori di rischio personale e della qualità di vita per delineare e conoscere lo stile di vita e alcuni fattori intrinseci e/o estrinseci a rischio maggiore con i danni personali oggetto di analisi.

Il parametro esposizione "pesticidi", una tra le variabili indipendenti di maggior interesse, è stato legato alla residenza personale all'interno della Zona A, più o meno adiacente ai campi di riso, considerandovi le abitazioni comprese entro 300 dai campi coltivati.

3.2 METODI

3.2.a -Disegno studio caso-controllo

La caratteristica fondamentale dello studio caso-controllo è la misura/conoscenza dell'esposizione pregressa effettuata separatamente in due gruppi diversi di soggetti, denominati appunto casi e controlli. Rispetto agli studi di coorte, permette di valutare l'effetto di diverse esposizioni e quindi l'eventuale presenza d'interazione tra di esse, di avere una più agevole raccolta d'informazioni su diversi possibili confondenti e, infine, in molte situazioni risulta più potente, poiché è in grado di includere un numero di casi molto superiore, specialmente se si tratta di studiare patologie cronico-degenerative rare. Uno studio caso-controllo basato su un'intera popolazione (cioè che campiona casi e controlli da una popolazione generale) ottiene una stima del tasso d'incidenza, più difficilmente ottenibile in un disegno di coorte, in cui alcune categorie si riducono o scompaiono per varie ragioni nel corso dell'indagine.

Infine, contrariamente agli studi descrittivi, lo studio caso-controllo ha valore probante riguardo all'associazione causale tra esposizione e rischio d'insorgenza della patologia in analisi. A fronte degli evidenti vantaggi, lo studio caso-controllo presenta però, specialmente rispetto allo studio di coorte, alcuni limiti che devono essere attentamente presi in considerazione in fase sia di pianificazione dello studio che d'interpretazione dei risultati. In particolare, lo studio caso-controllo non è adatto a valutare l'effetto di esposizioni rare, ma tale limite è presente solo se la prevalenza degli esposti è bassa nel sottogruppo dei casi. Infatti, se l'esposizione presenta un elevato rischio attribuibile (ovvero è responsabile di un'ampia proporzione di casi, come ad esempio l'esposizione ad asbesto quale fattore di rischio per il mesotelioma della pleura), lo studio caso-controllo risulta comunque efficace nel rilevare la sua associazione con la patologia.

Il limite principale dello studio caso-controllo, probabilmente, risiede nella sua suscettibilità a diversi fattori di distorsione (*bias*). Il primo *bias* da considerare è il *bias* di selezione, che può originare dalla scelta inadeguata dei casi o, più comunemente, dei controlli. Infatti se questi ultimi non sono rappresentativi della popolazione generale, l'associazione eventualmente osservata nel campione potrebbe essere diversa da quella presente nella popolazione. Un altro possibile *bias* è rappresentato dalla differenza d'informazione ottenuta dai casi rispetto ai controlli. In particolare, i casi spesso tendono ad attribuire ad avvenute esposizioni l'insorgenza della loro patologia,

per cui possono ricordare meglio o più intensamente l'avvenuta esposizione (*recall bias*, chiamato talvolta *anamnestic bias* o *ruminatioin bias*). Il *bias* di selezione non è caratteristico solo degli studi caso-controllo, ma può essere presente, in modo particolarmente insidioso, anche in altre indagini epidemiologiche sia sperimentali che osservazionali. Il *recall bias* è invece tipico degli studi caso-controllo, in quanto deriva dalla raccolta anamnesticca dell'esposizione. I *bias* da confondimento, per le variabili più importanti, possono essere controllati mediante **appaiamento (*matching*)**. L'effetto delle variabili che non sono oggetto di appaiamento può essere controllato mediante opportuno modellamento statistico.

3.2.b- Il questionario, aspetti metodologici

Il questionario è riconosciuto essere un valido strumento di supporto per lo svolgimento di studi caso-controllo. Il nostro questionario, dal titolo "Conoscere l'ambiente e migliorare la nostra salute", è formato da 50 item distribuiti in 5 settori con prevalenza di risposte chiuse e di brevi risposte scritte al fine di ricostruire la storia espositiva e lo stile di vita sia dei casi sia dei controlli. Il questionario è stato distribuito in supporto cartaceo a tutti i residenti maggiorenni delle due zone per un totale di 2400 copie.

Le sezioni comprendono i seguenti argomenti :

- Q1, Dati generali
- Q2, Occupazione, lavoro
- Q3, Salute
- Q4, Alimentazione
- Q5, Sport

Nella sezione Q1 si includono i dati generali , età, genere, residenza , nella sezione Q2 l'attività specifica lavorativa e rischi percepiti, nel Q3 la percezione del proprio benessere o invece l'esistenza di una malattia più o meno invalidante. Nei punti Q4 e Q5 rientrano tutte quelle principali informazioni relative alle abitudini alimentari e alle attività extra lavorative che possono concorrere a migliorare o a peggiorare lo stato di vita e di salute delle persone.

Tra i limiti insiti di ogni questionario collegato agli studi Caso-Controllo, si comprendono quelli della storia espositiva delle persone arruolate che viene ricostruita dopo la diagnosi della malattia o dell'avvenuto decesso da parte dei famigliari più o meno diretti. Ciò può indurre a imprecisioni data l'assenza di prova "oggettiva" che attesti l'esposizione precedente, l'esito e che prevalga mediamente una memoria storica maggiore dei casi rispetto i controlli non sempre corretta.

3.2.c-Modello di analisi

Il modello di analisi prevalentemente impiegato negli studi caso-controllo è quello della regressione multipla; a fronte dell'analisi della regressione multipla vi è l'approccio statistico per analizzare la relazione tra una variabile dipendente (nel nostro caso la frequenza nota di una certa malattia/causa di decesso) verso le diverse variabili indipendenti (come ad esempio il fumo, l'alcool ecc).

L'eventuale incremento di rischio della variabile dipendente al netto delle variabili indipendenti, in questo modello è misurato come OR (Odds Ratio); per verificare la significatività si calcola l'intervallo di confidenza (IC) e p-value entrambi al 90% con un rischio pari allo 0,10%. (valori minimi di significatività accettabile)

3.2.d-Definizione del campione rispondente al questionario

A termine del periodo di compilazione previsto, sono risultati acquisiti solo 145 documenti; sulla base di tali evidenze si è proceduto a stimare la validità dell'intervento. Nella tabella n°3, (pagina seguente) si nota che, a fronte di un livello di confidenza pari al 90% con una popolazione di riferimento equivalente alla nostra di circa 2000 soggetti, in base al nostro campione rispondente, si può ipotizzare un margine di errore del 7%.

TABELLA PER LA DEFINIZIONE DEL CAMPIONE

livello di confidenza	85,0%				90,0%			
Margine d'errore (ϵ)	3%	5%	7%	10%	3%	5%	7%	10%
Numerosità Popolazione (N)								
2.000	447	188	100	51	546	238	129	65
3.000	483	194	102	51	601	248	132	66

Tab. 3: livello di confidenza, margine di errore in base al campione rispondente.

Stante la scarsa adesione e raccolta, si è osservata una risposta superiore tra le persone residenti in Zona A e ciò, come già accreditato, rientra tra i fattori comportamentali maggiori per le persone dove esiste un problema di rischio ambientale rispetto a zone invece dove è ridotto e/o assente. Da tali evidenze, si è provveduto a eseguire un accorpamento (matching) con un rapporto 1:1 dove ad ogni caso si è collegato un controllo affine per età e genere al fine di ridurre per quanto possibile delle eventuali distorsioni tipiche dello studio caso-controllo.

RISULTATI

I risultati conseguiti sono modulari e relativi a tre specifici interventi quali :

- A. Analisi preliminare e di fattibilità
- B. Risultati descrittivi dei partecipanti allo studio
- C. Risultati analisi inferenziale

A. Analisi preliminari

Le analisi preliminari comprendono tutti gli accertamenti per conoscere le differenze causali tra malati/morti corretti per età e genere nelle due zone in studio; le prove di fattibilità, tutti quegli accertamenti utili per stabilire se le due aree sono valide per la conduzione di uno studio caso-controllo, ossia se esistono e quali sono le criticità sanitarie, e quindi meritevoli di approfondimenti e di somministrazione di un questionario.

A tal fine sono stati considerati tre modelli :

- Primo modello, zona a maggior vicinanza risaie ;
- Secondo modello area di estensione maggiore ;
- Terzo modello, la sommatoria dei due precedenti.

Tutti questi modelli sono poi confrontati con l'area di controllo ZTL.

Le persone residenti in questi ambiti sono indicati nella tabella 4.

TAB. 4	Non esposti	Malati	Esposti	Malati
Primo modello	1626	67	704	54
Secondo modello	1626	67	959	54
Terzo Modello	1626	86 (comprehensive deceduti)	959	63 (comprehensive deceduti)

Da tali elementi si è sviluppata e incardinata l'analisi di Cox per stimare le differenze di rischio oncogeno nei tre scenari stabiliti. Inoltre si è optato per una distribuzione

allargata del questionario a tutti i maggiorenni del terzo modello comprensiva anche ai parenti dei deceduti per cause oncologiche e non.

Da questo riscontro si sono accertate delle criticità per le seguenti neoplasie :

- onco ematologiche, in particolare per le forme leucemiche, con rischi variabili, HR, tra le 2 e le 5 volte superiori nell'area esposti rispetto al centro storico;
- tumore del colon-retto, situazione unica, si nota un incremento nei controlli rispetto ai casi, tab.5.

La non significatività riscontrata per alcune cause, quali le neoplasie al polmone e la vescica, è da ricordarsi relativa solo verso le nostre variabili. Infatti potrebbero esistere dei fattori personali, oltre fumo di sigaretta ed eventuale occupazione, al momento non controllati in questa fase ma oggetto di verifica nel successivo intervento inferenziale di regressione.

NEOPLASIA	PRIMO MODELLO (HR)	P-VALUE	SECONDO MODELLO (HR)	P-VALUE	TERZO MODELLO (HR)	P-VALUE
TOTALE TUMORI	1,03	0,86	0,99	0,98	NON CONVERGE	---
LEUCEMIA	4,42	0,07*	5,24	0,03**	5,98	0,02**
ONCOEMATOL	2,45	0,12	2,78	0,05*	3,00	0,02**
POLMONE	1,93	0,25	1,72	0,31	1,62	0,30
VESCICA	2,98	0,23	2,08	0,42	2,08	0,42
COLON-RETTO	0,39	0,25	0,58	0,38	0,36	0,07*
UTERO	1,69	0,51	1,20	0,82	1,20	0,82
STOMACO	---	----	---	---	4,22	0,21
TUMORI ASS.PESTICIDI	0,91	0,70	0,95	0,81	1,11	0,68

Tab.5 : principali risultati relativi al modello di Cox nelle analisi preliminari

B. Risposte questionario, analisi descrittiva

L'analisi delle risposte alle domande comprese nelle 5 sezioni del questionario sono state riportate in forma grafica e comprendono i 145 soggetti rispondenti al questionario. Nei grafici si vogliono evidenziare le condizioni, concordanti o discordanti, tra i due gruppi che potrebbero aver contribuito in maniera più o meno forte al determinismo di alcune patologie.

DATI GENERALI

DISTRIBUZIONE PER F.ETA ADERENTI			
F.ETA	NON	ESPOSTI	Totale
15-19'	--	1	1
20-24'	1	3	4
25-29	1	1	2
30-34'	1	3	4
35-39'	1	--	1
40-44'	8	2	10
45-49	4	8	12
50-54'	4	8	12
55-59'	8	11	19
60-64	5	6	11
65-69'	9	16	25
70-74	5	7	12
75-79'	5	14	19
80-84'	1	8	9
85+	3	1	4
Totale	56	89	145

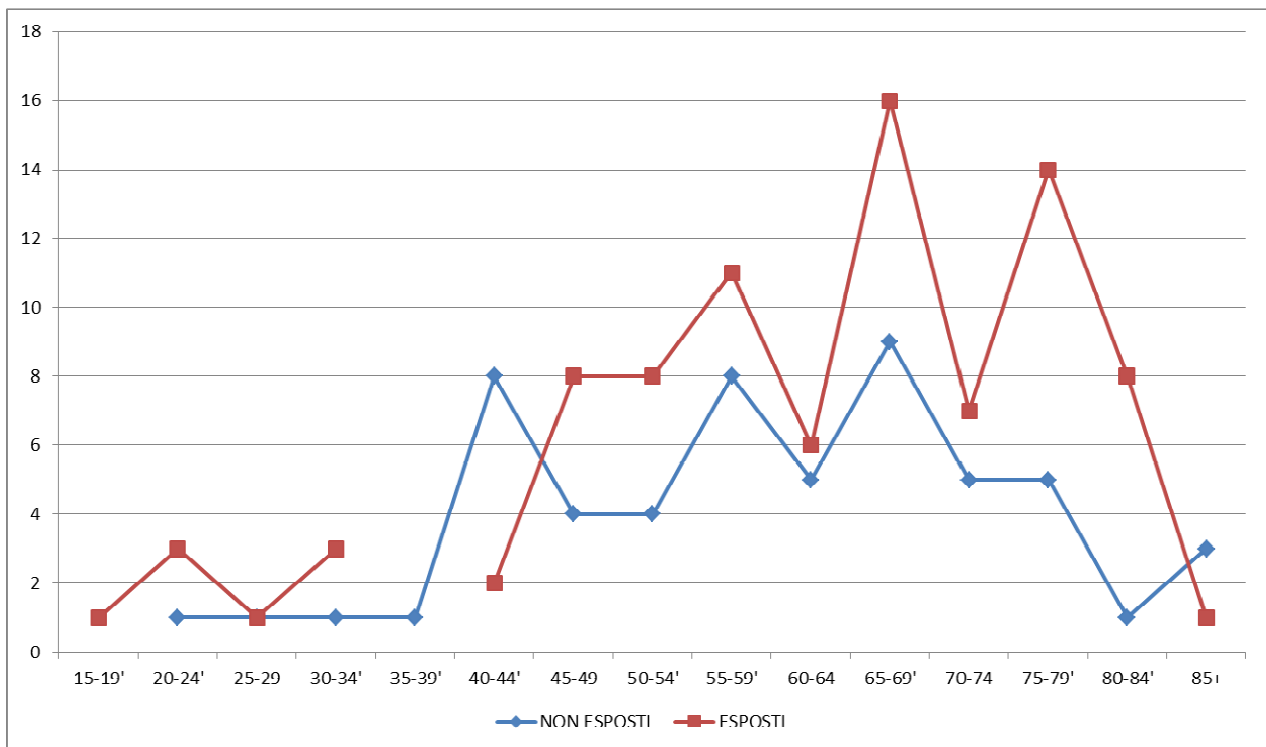


Grafico n°1 : fasce di età esposti e no

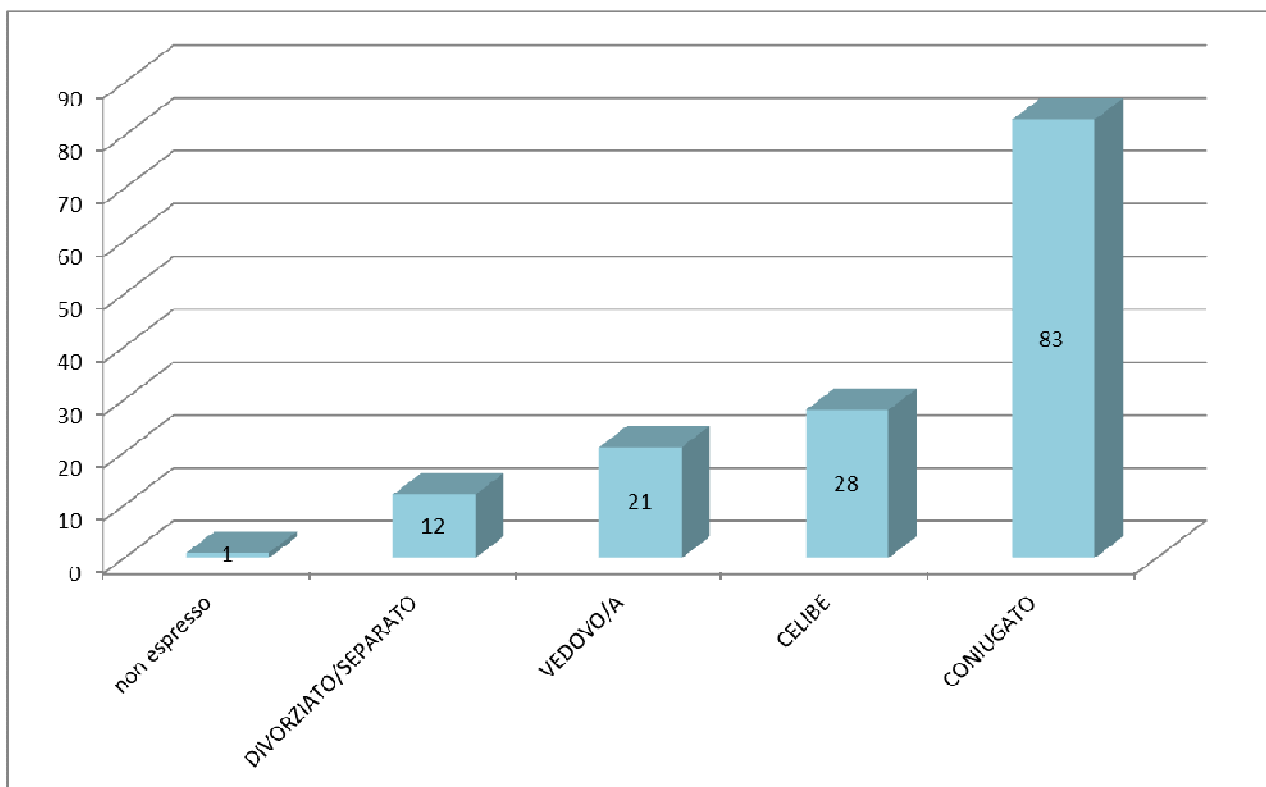


Grafico n°2 : Stato civile

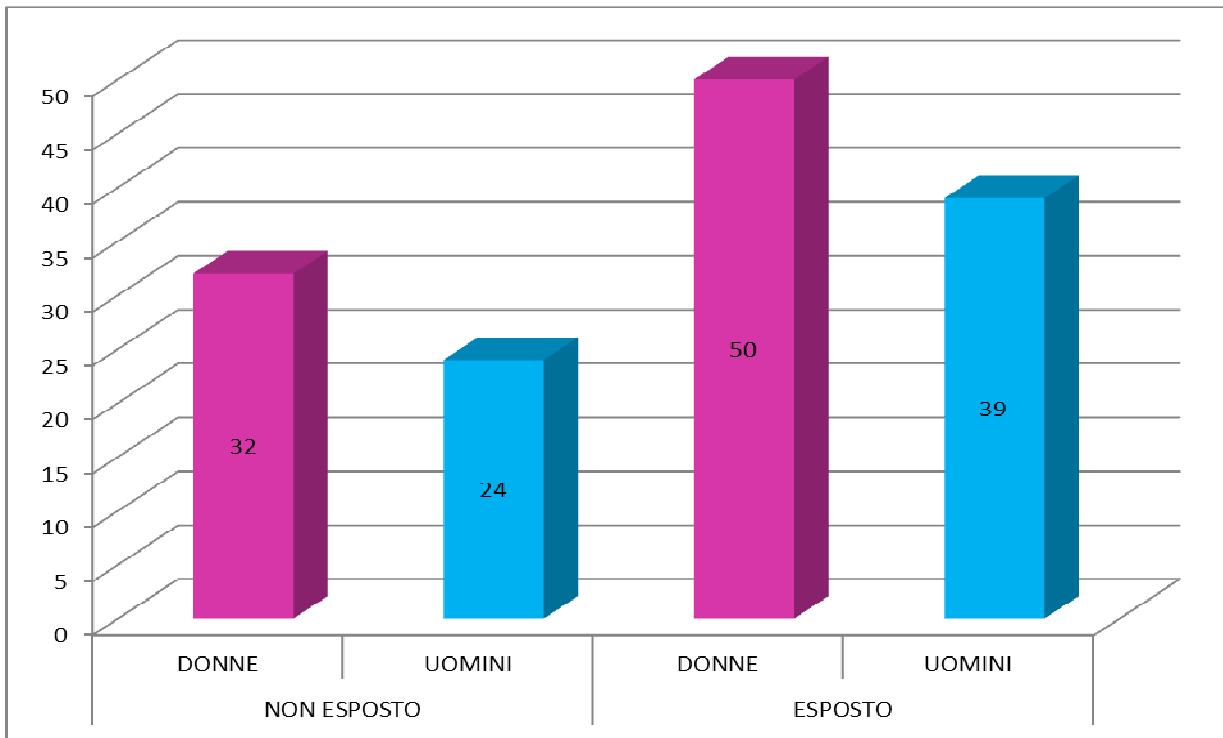


Grafico n° 3: rispondenti al questionario, per genere ed residenza

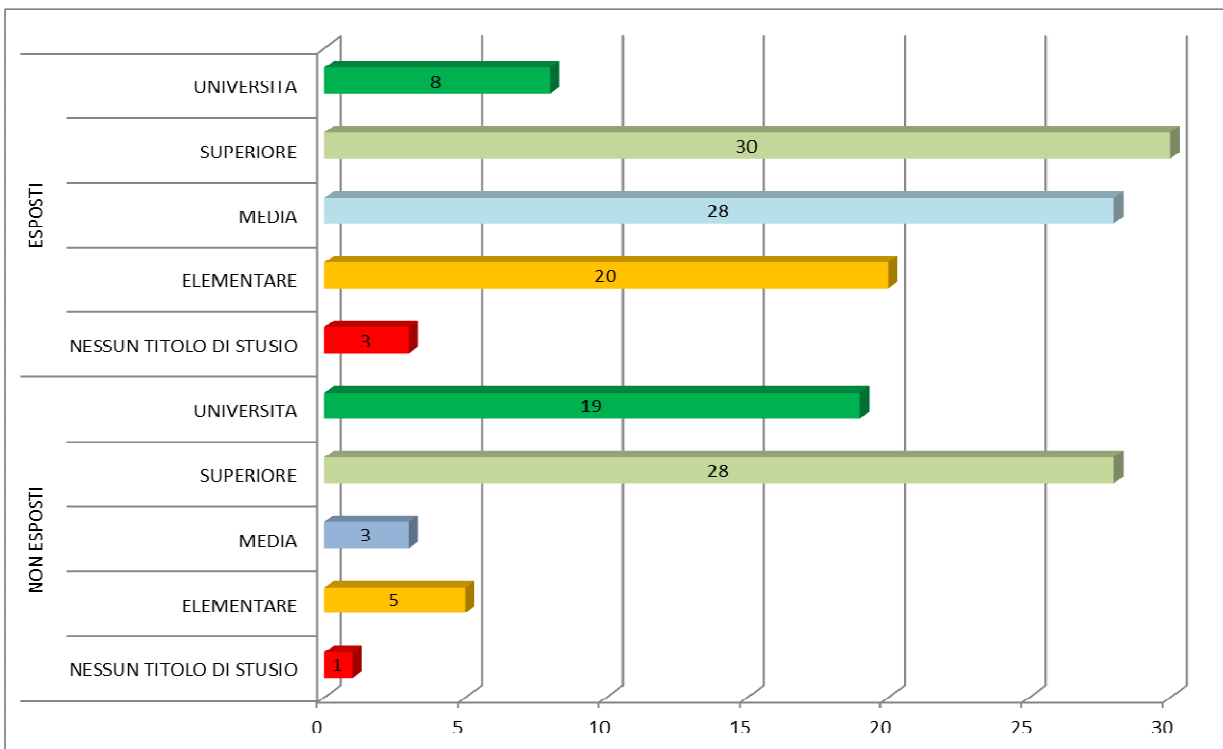


Grafico n° 4 : Livello d'istruzione tra gli aderenti

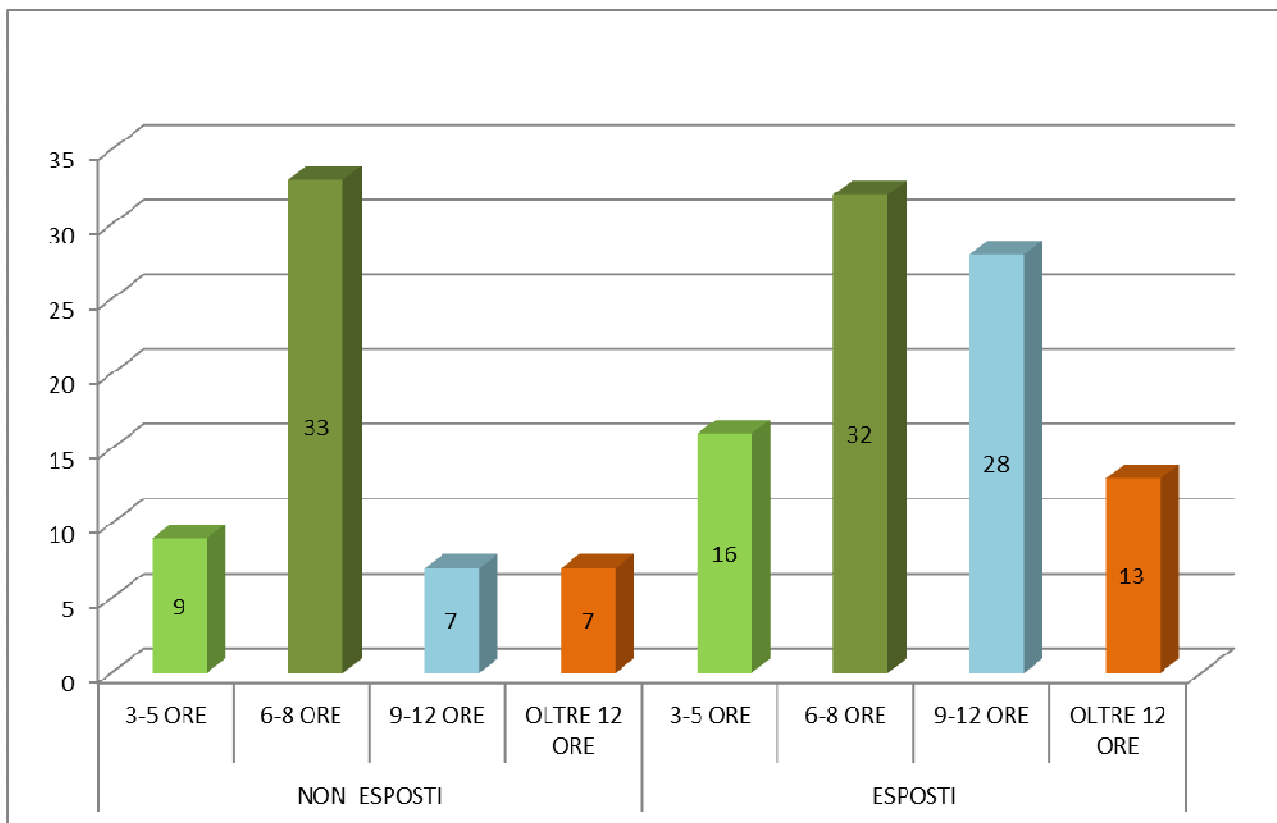


Grafico n° 5: tempo di permanenza domestica, ore die

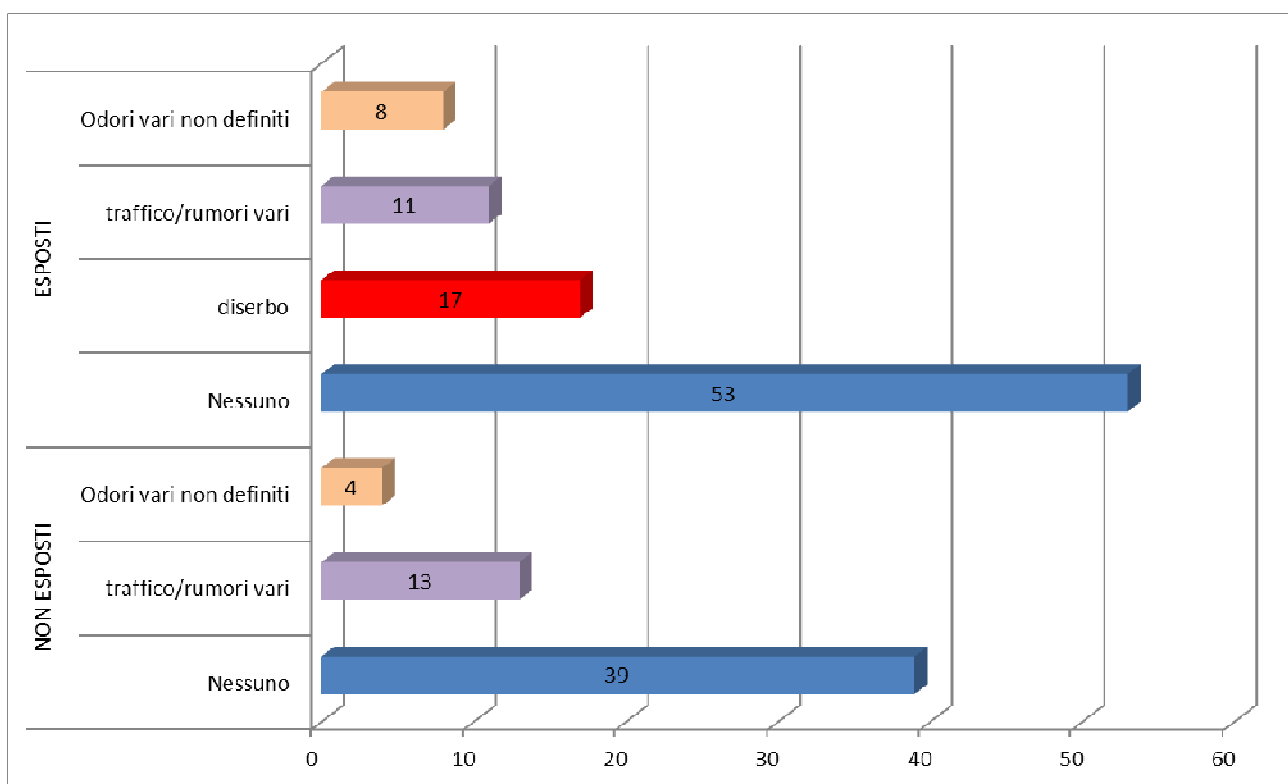


Grafico n° 6 : Rumori e odori molesti indoor nelle due zone.

LAVORO

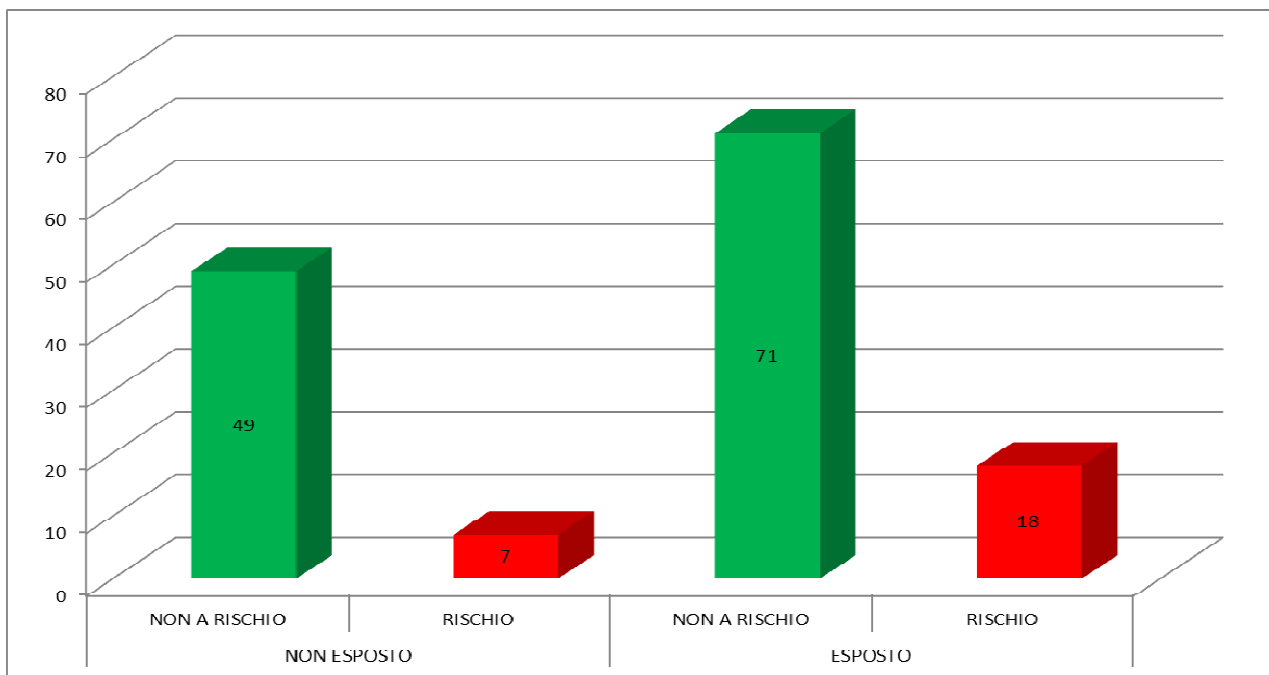


Grafico n°7: Attività occupazionale a rischio e/o a contatto con sostanze tossicologiche nei due gruppi.

SALUTE

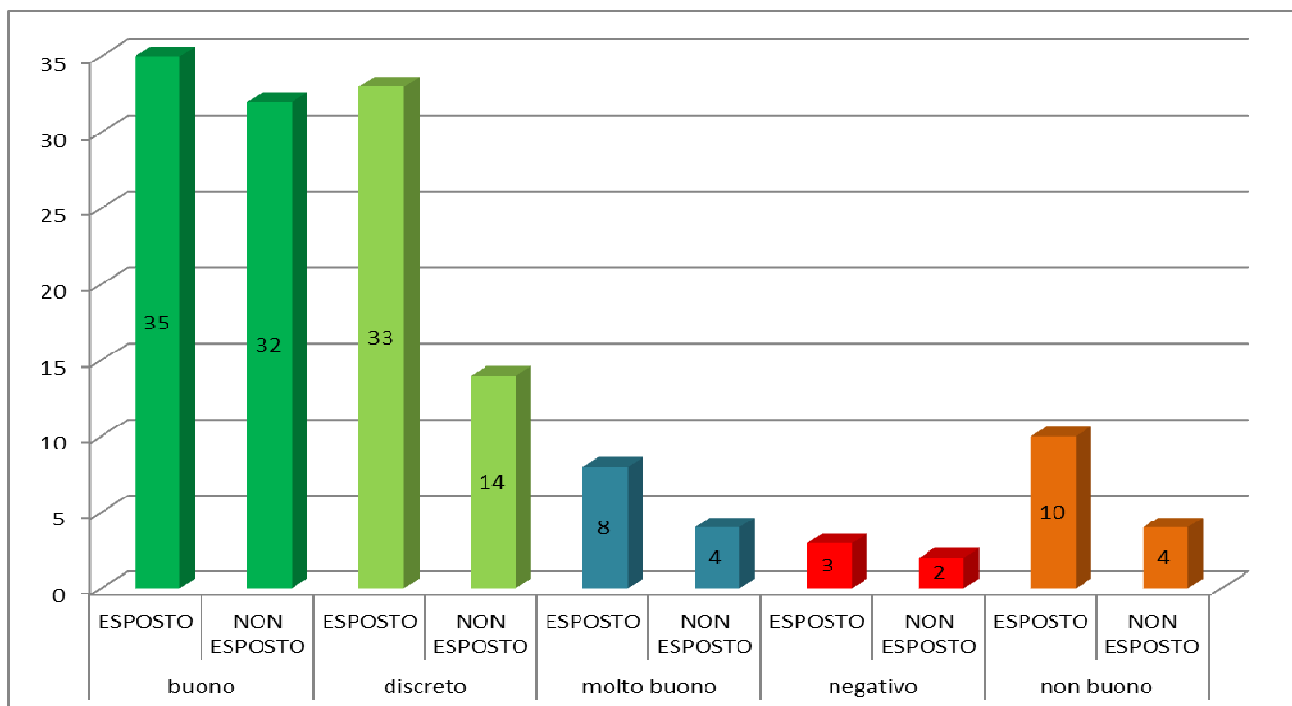


Grafico n°8: Percezione della propria salute

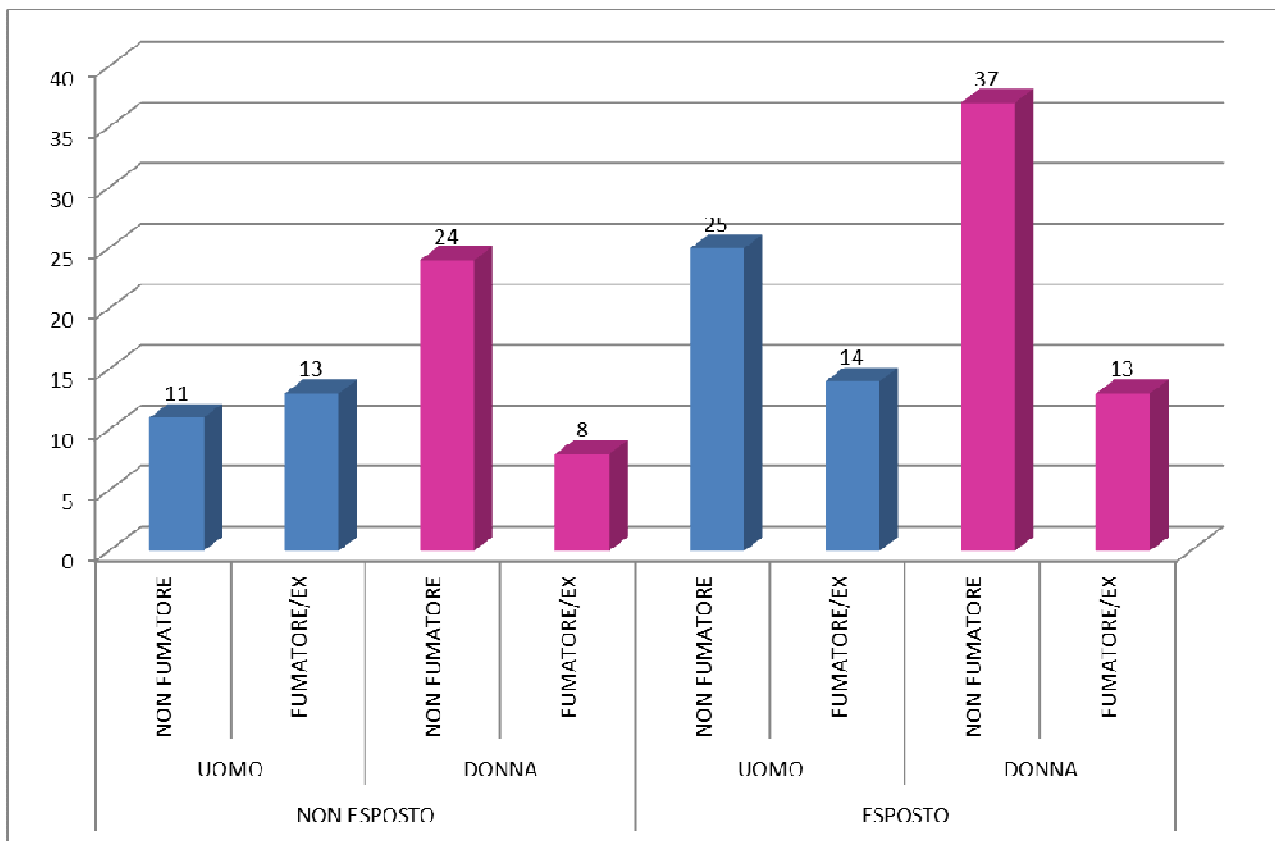


Grafico n° 9: Abitudine al fumo nei due gruppi

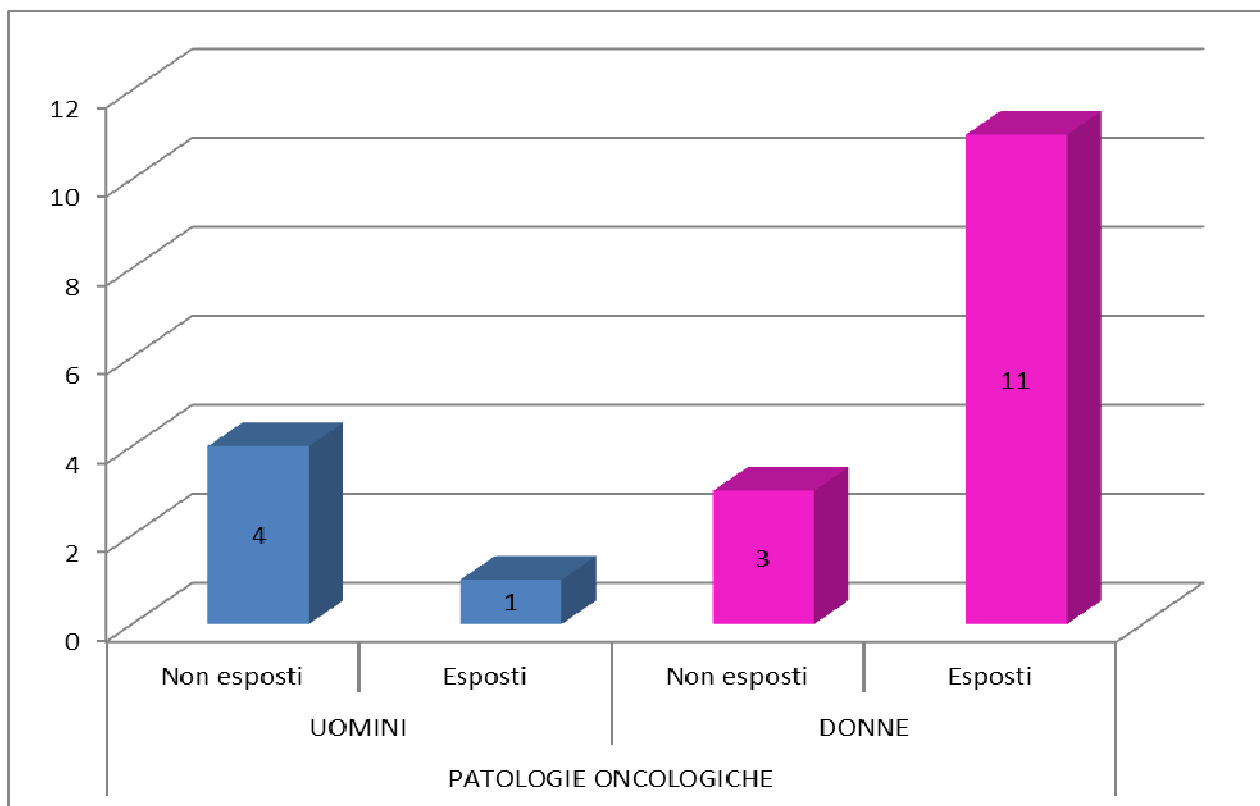


Grafico n° 10: Malattie neoplastiche nei due gruppi

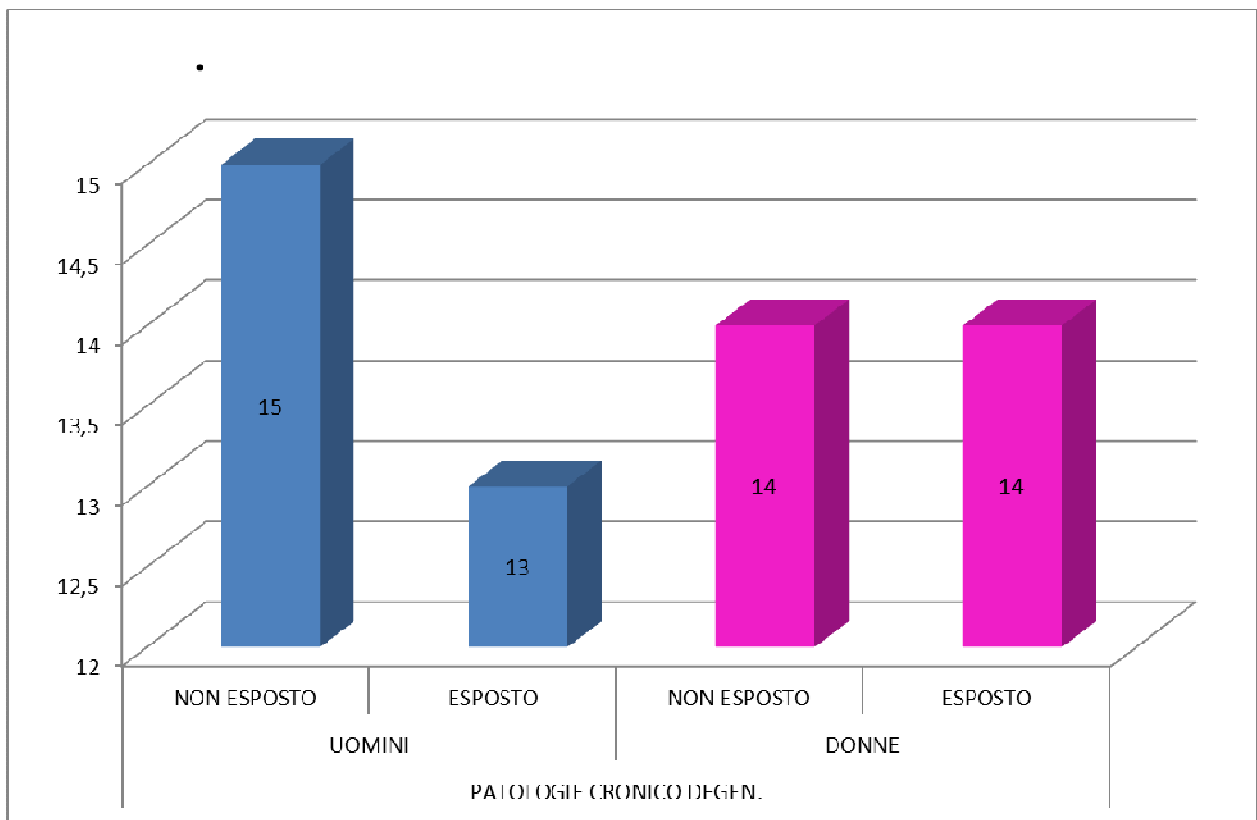


Grafico n° 11: Malattie cronic degenerative per genere nei due gruppi

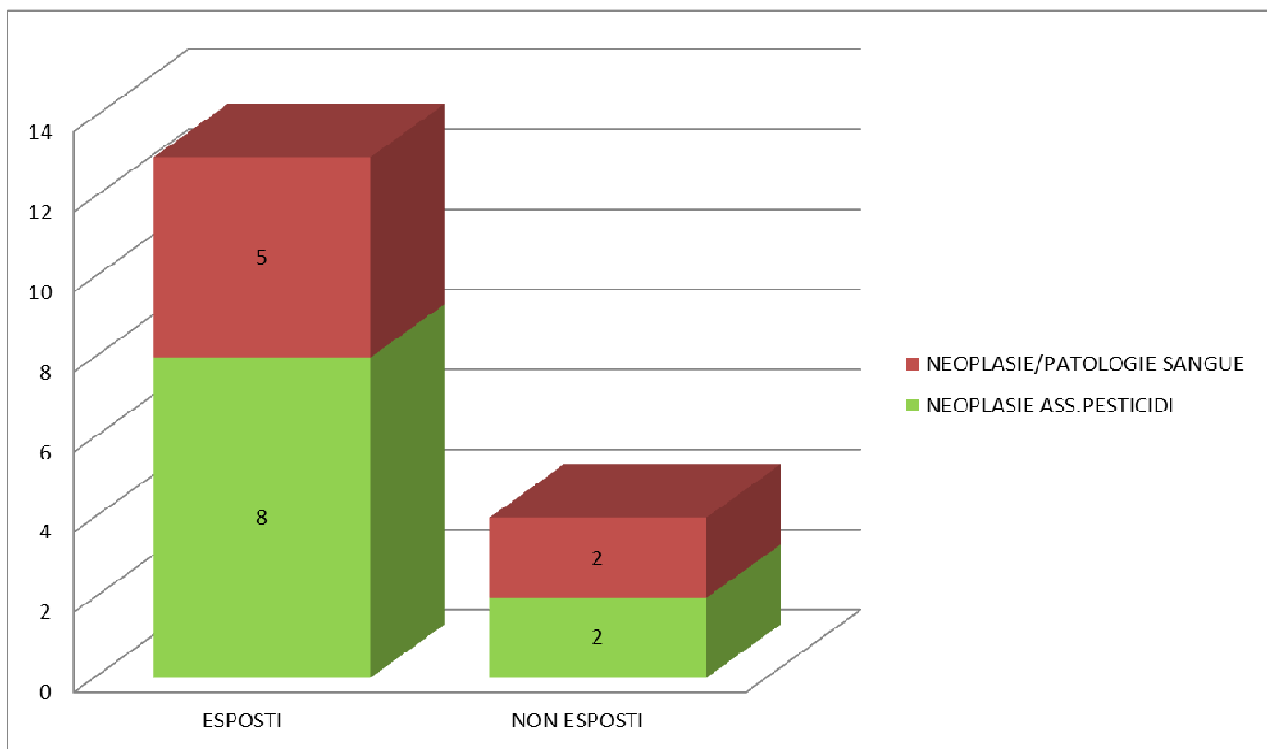


Grafico n° 12: Distribuzioni per macrogruppi di neoplasie del sangue e correlate ad uso/esposizione dei pesticidi

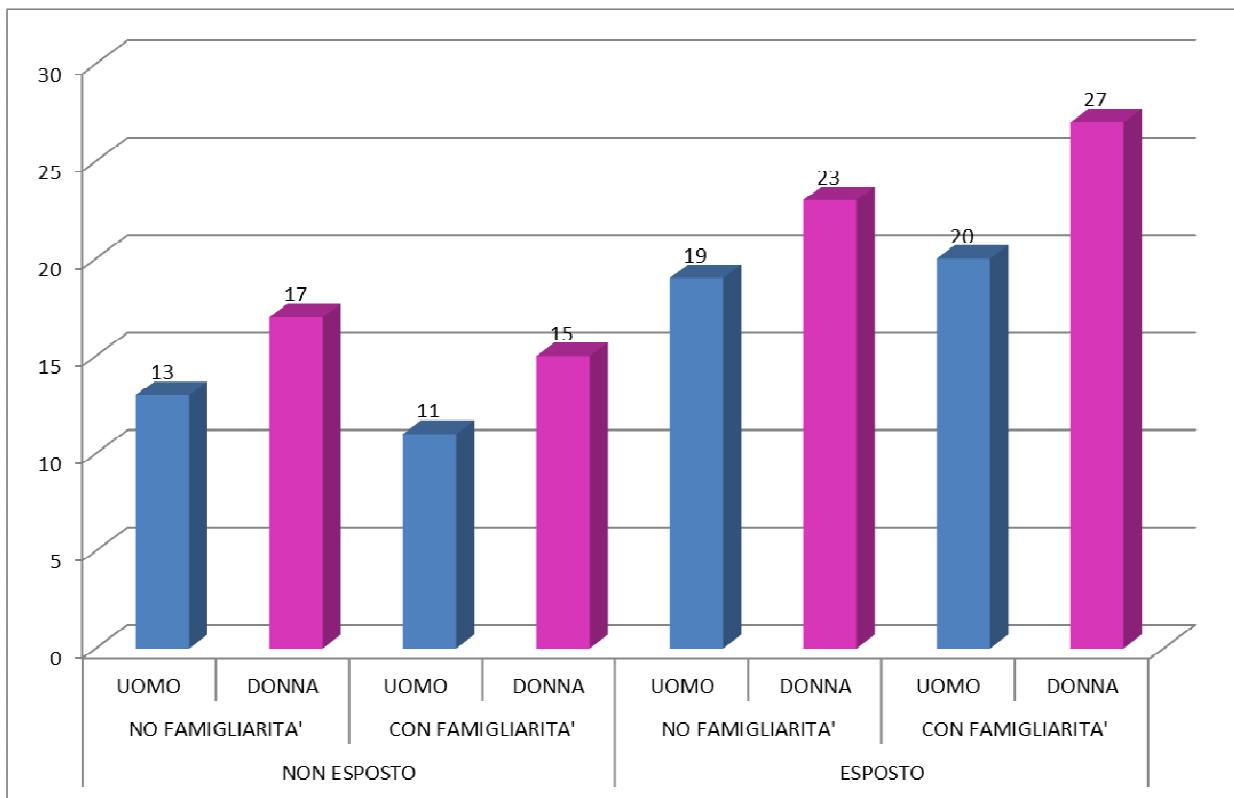


Grafico n° 13: Famigliarità oncologica esposti e non

SEZIONE ALIMENTAZIONE E SPORT

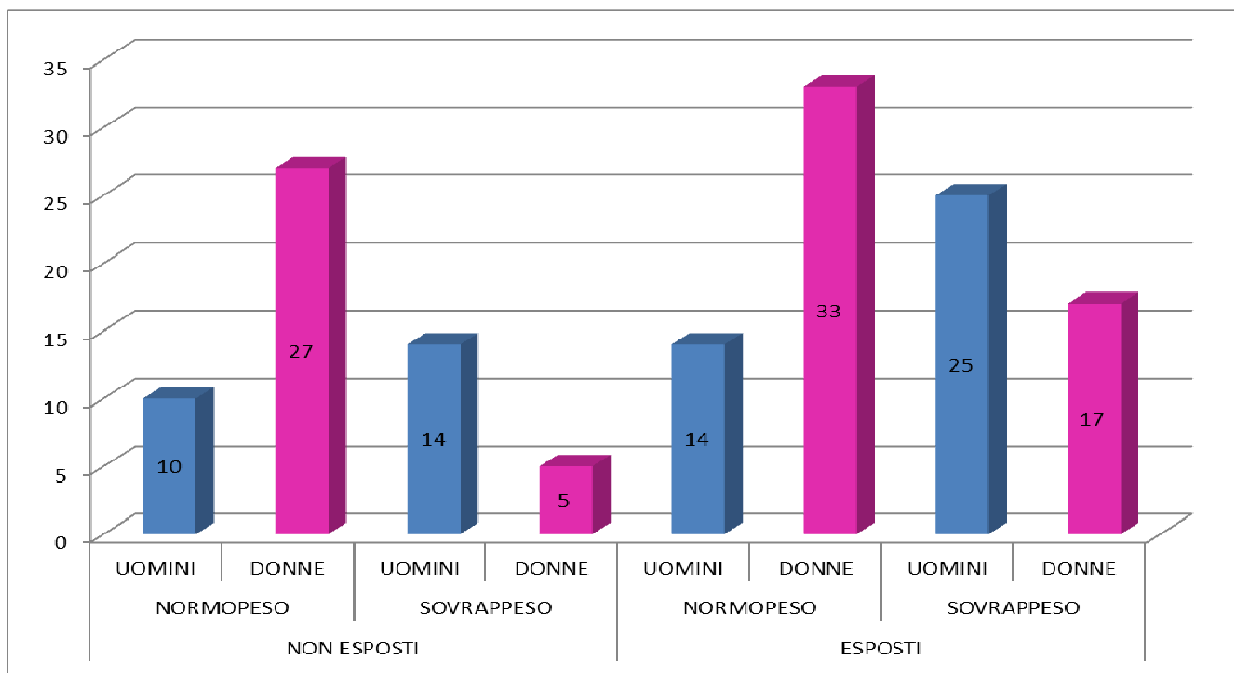


Grafico n° 14: Percezione del proprio peso corporeo

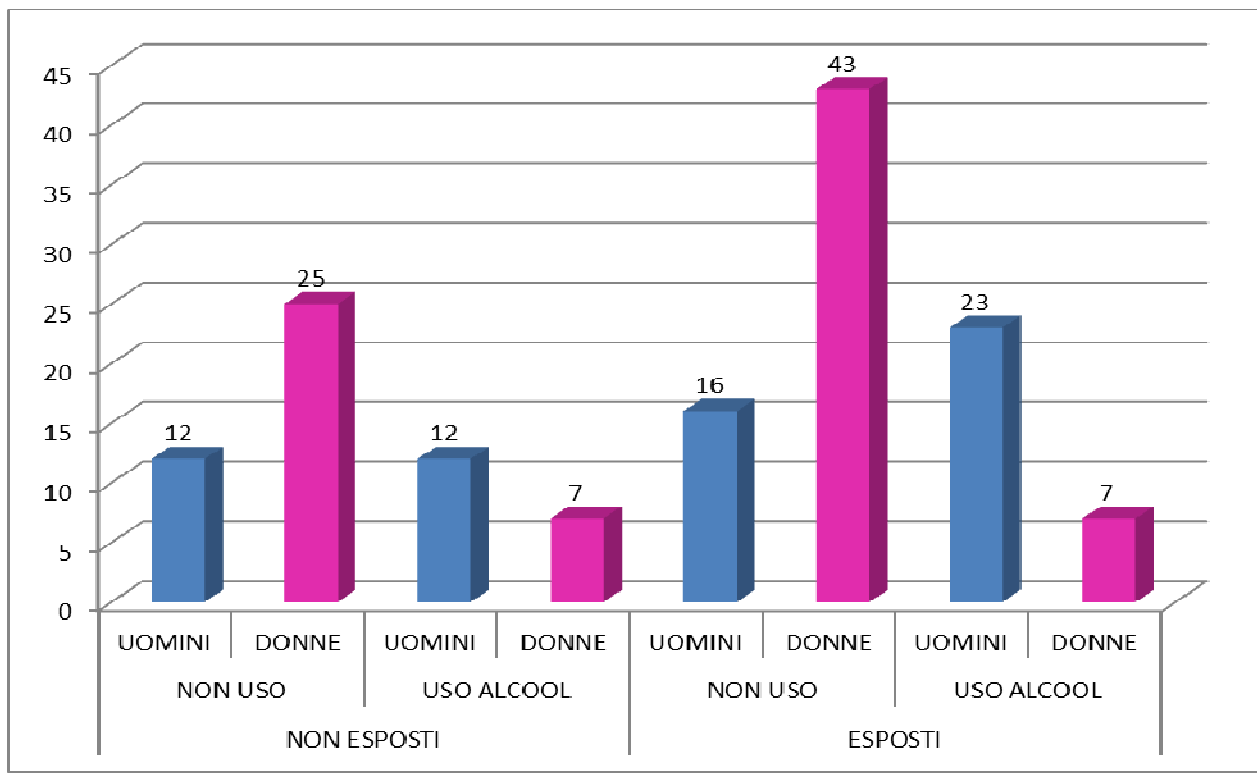


Grafico n°15: Abitudine consumo alcoolici

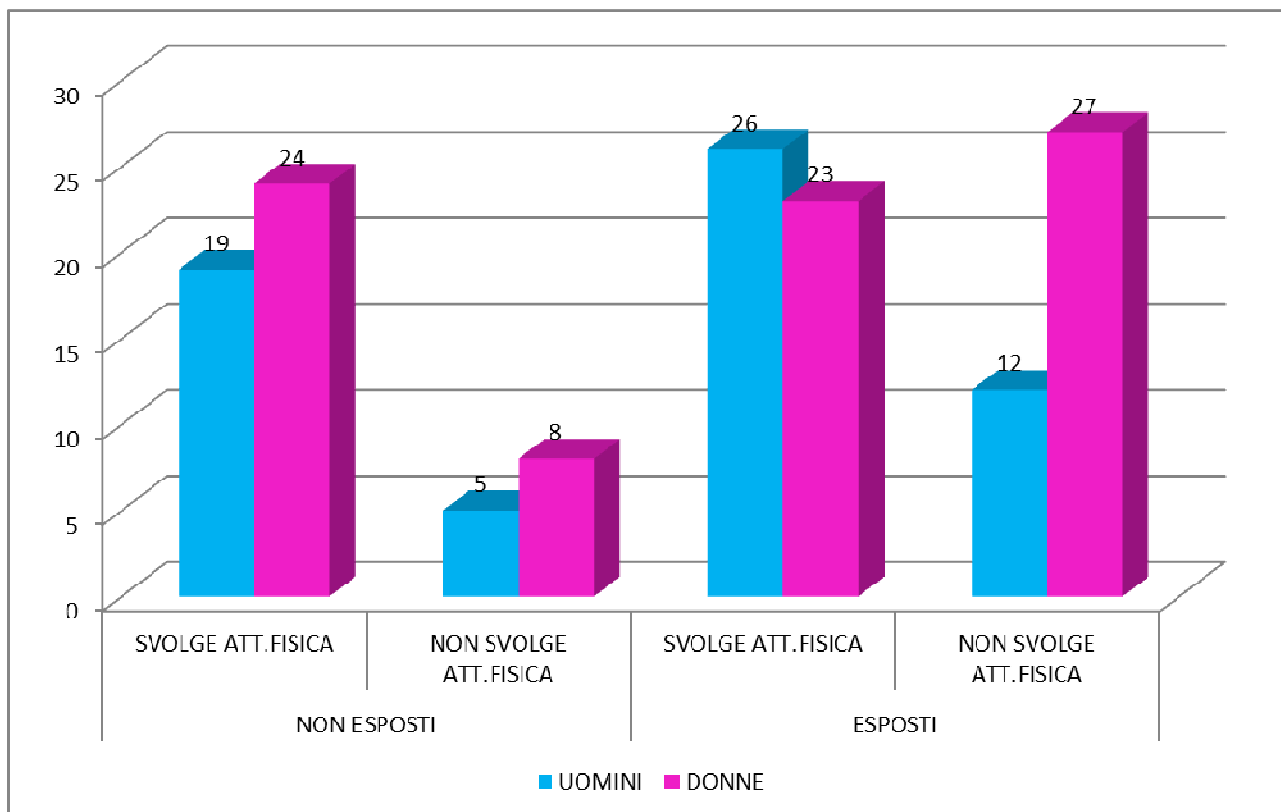


Grafico n° 16: Attività fisica nei due gruppi

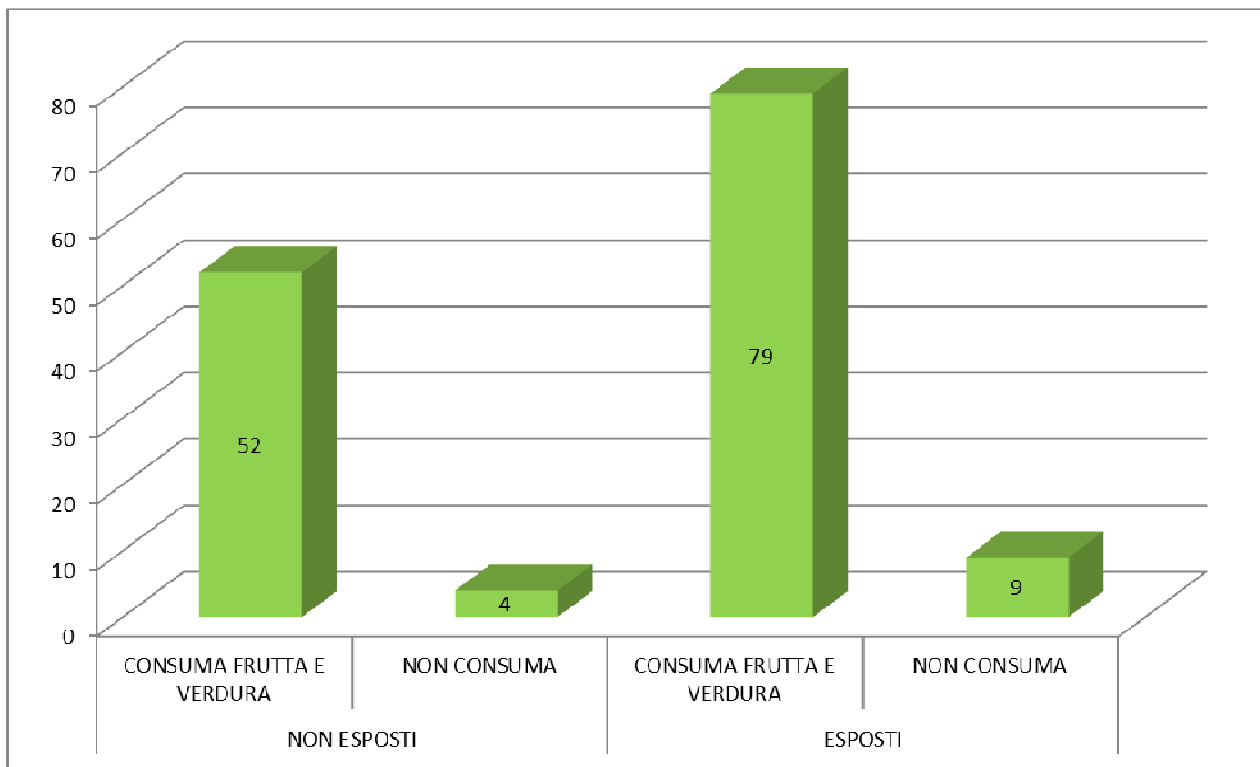


Grafico n°17: consumo di frutta e vegetali tra i due gruppi

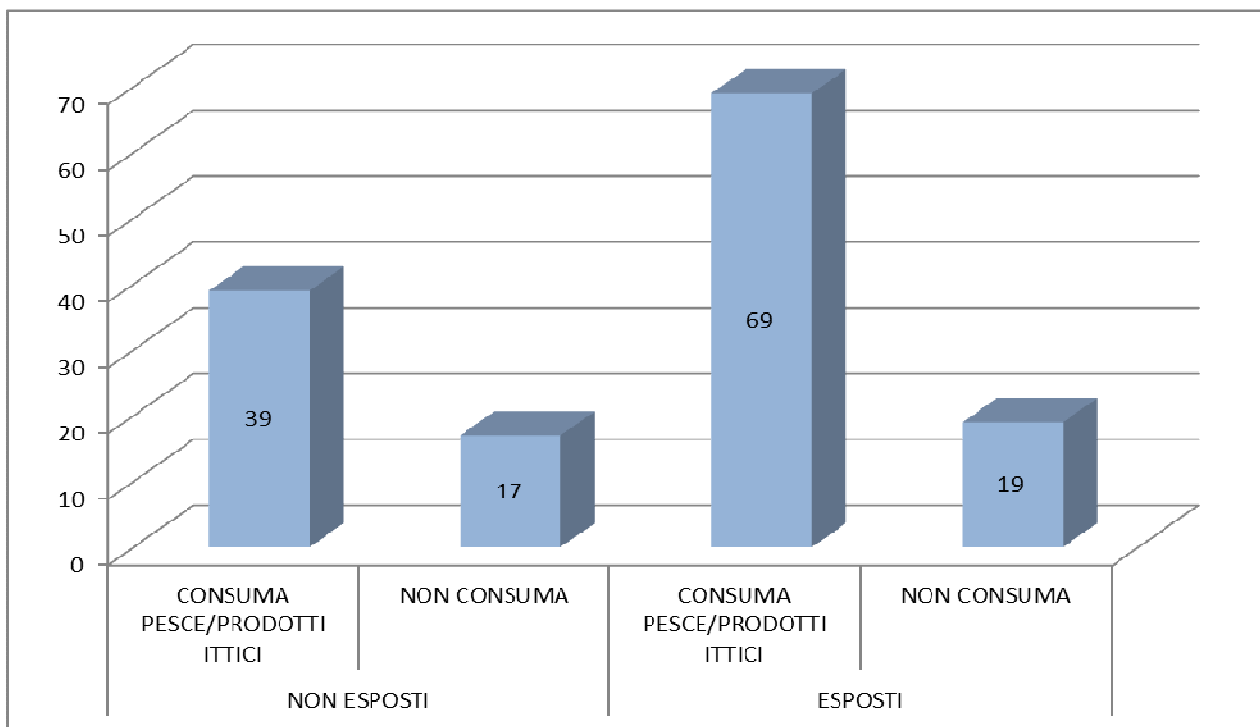


Grafico n° 18: consumi di prodotti ittici tra i due gruppi

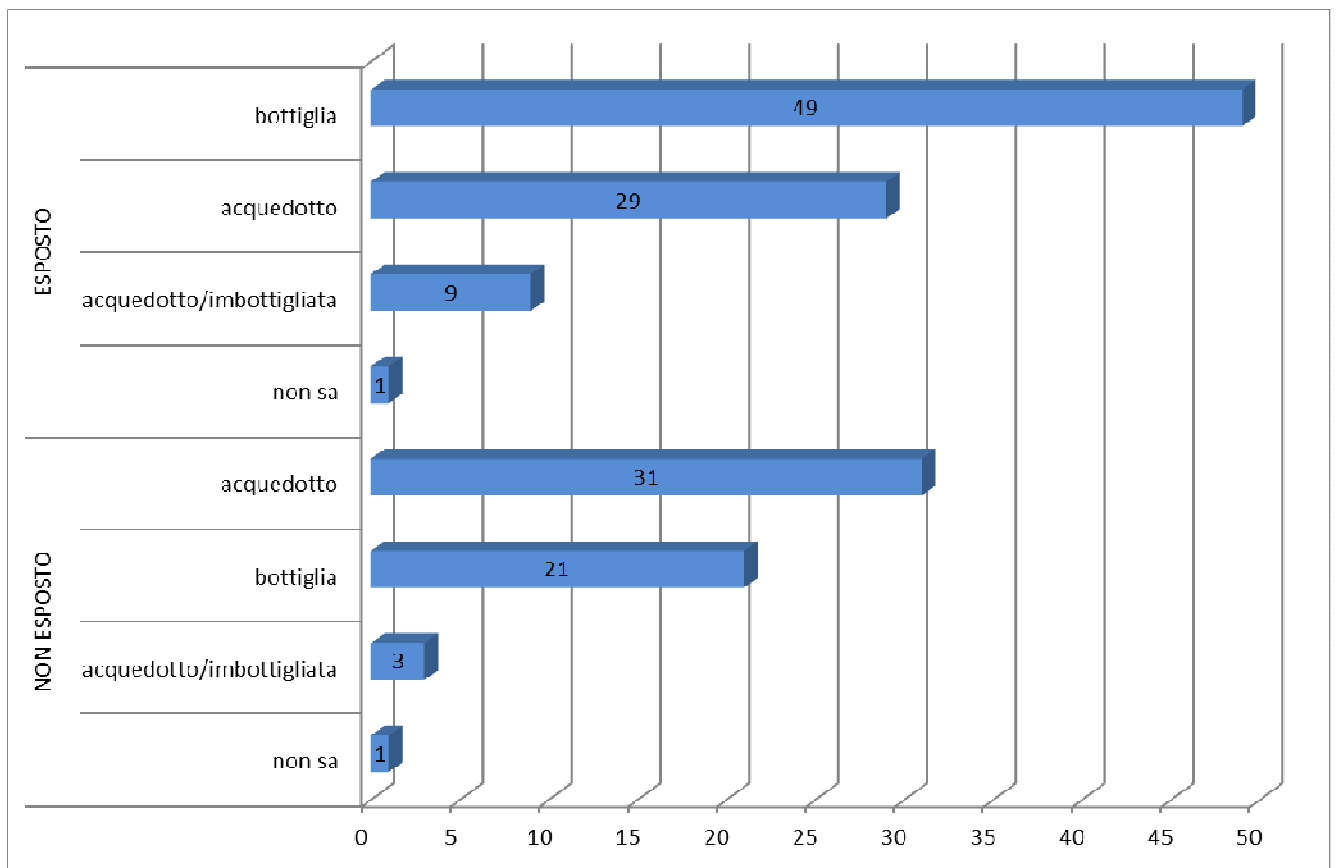


Grafico n° 19: fonte di approvvigionamento dell'acqua

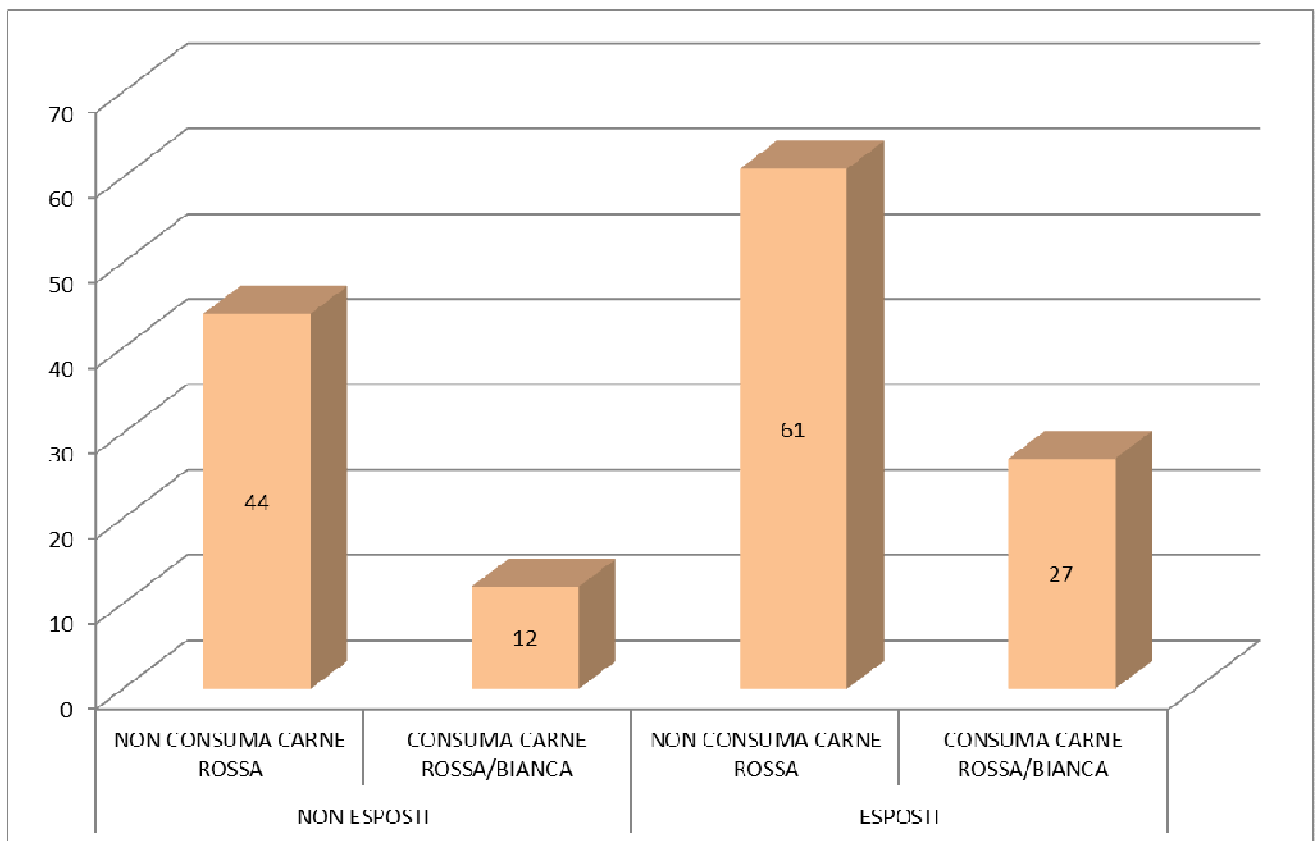


Grafico n° 20 : Alimenti, fonti proteiche

C. Analisi inferenziale

I risultati del modello di regressione multipla, a differenza di quelli della parte descrittiva, sono attinenti solo ai rispondenti al questionario previo appaiamento (matching) caso-controllo, escludendo gli esposti non appaiati.

Questa associazione ha permesso un "linkage" di 103 coppie, 51 casi e 52 controlli. Dalle analisi statistiche di regressione tra le variabili dipendenti, le differenti malattie e cause di morti oncologiche, con quelle indipendenti, i vari items, i vari fattori di rischio riportati nelle domande del questionario, si sono ricavati i risultati sotto forma di Odds ratio.

Gli odds esprimono un valore relativo al rapporto fra il numero di volte in cui l'evento si verifica (o si è verificato) ed il numero di volte in cui l'evento non si verifica (o si è verificato).

Di seguito sono presentate le tabelle con i risultati, OR, malattie e mortalità specifiche versus i diversi fattori di rischio, RF, esaminati.

ANALISI PER TOTALE CAUSE (CD+NEOPLASIE)				
FATTORI DI RISCHIO	Odds Ratio	90%	C.I.	P-Value
ALIMENTAZIONE	2,3927	0,8695	6,5842	0,1563
ATTIVITA FISICA	1,5618	0,6870	3,5506	0,3719
ETA	0,9902	0,9618	1,0193	0,5755
FUMO	0,5340	0,2379	1,1986	0,2018
LAVORO_A_RISCHIO_	0,7723	0,2265	2,6337	0,7291
_TITOLO_STUDIO	<u>0,4117</u>	<u>0,2663</u>	<u>0,6365</u>	<u>0,0008</u>
SESSO	0,7233	0,3207	1,6316	0,5125
TOTALE_CAUSE	<u>0,3151</u>	<u>0,1320</u>	<u>0,7519</u>	<u>0,0290</u>
CONSTANT	*	*	*	0,0167

Dalle risultanze con le analisi dei questionari appaiono indicazioni di causa per le malattie totali che si collegano con approcci alimentari non opportuni, diete non differenziate, abusi di carni rosse rispetto a consumi di prodotti vegetali e ittici, di alcool ecc. con un rischio doppio rispetto ad alimentazioni equilibrate.

Altro punto interessante è la situazione socio economica dove ad un basso livello d'istruzione ne consegue un rischio aumentato del 60% (significativo al 99%) ; in queste situazioni l'analisi si complica in quanto diviene doveroso e fondamentale verificare non solo il livello scolastico ma tutta la componente socio-economica relativa che provoca pesantemente le situazioni di esclusione e disagio note come disuguaglianze e deprivazioni.

Infine si osserva nei soggetti non esposti un rischio quasi del 70% maggiore rispetto agli esposti; tale incremento si può prevedere al netto dei vari confondenti considerati quali fumo, età e attività fisica.

ANALISI PATOLOGIE ONCO E NON EMATICHE				
FATTORI DI RISCHIO	Odds Ratio	90%	C.I.	P-Value
ETA	0,9874	0,9622	1,0132	0,4192
FAMIGLIARITA_ONCO	0,8608	0,4318	1,7162	0,7209
FUMO_	0,5155	0,2471	1,0753	0,1382
LAVORO_A_RISCHIO_	0,8852	0,2984	2,6258	0,8536
ORE_TRASCORSE_IN_CASA	1,6559	1,0351	2,6491	0,0775
PATOLOGIE ONCO E NON SANGUE	2,3658	0,5452	10,2665	0,3345
SESSO	0,8171	0,3929	1,6994	0,6500
CONSTANT	*	*	*	0,8687

Dall'analisi delle patologie neoplastiche e non a carico del sangue, risulta un eccesso più del doppio (anche se non significativo) nella popolazione esposta a conferma dei diversi fattori di rischio presenti, dove già dai risultati preliminari si è notato l'incidenza maggiore per tali malattie.

Infine un fattore ambientale interessante di rischio è l'incremento pari al 65% (significativo al 90%) con l'aumentare del tempo, ore, trascorso presso la propria

abitazione: in pratica il rischio tra gli esposti della zona A è maggiore quando le persone vivono in casa per oltre 8 ore, riposo notturno escluso.

ANALISI NEOPLASIE CORRELATE PESTICIDI				
FATTORI DI RISCHIO	Odds Ratio	90%	C.I.	P-Value
ALIMENTAZIONE	2,0938	0,7864	5,5752	0,2145
ATTIVITA FISICA	1,9511	0,8585	4,4341	0,1805
ETA	<u>0,9624</u>	<u>0,9319</u>	<u>0,9939</u>	<u>0,0501</u>
FAMIGLIARITA_ONCO	0,7931	0,3684	1,7076	0,6191
FUMO_	0,5319	0,2386	1,1859	0,1953
LAVORO_A_RISCHIO	0,7105	0,1990	2,5373	0,6587
TITOLO_STUDIO	<u>0,4356</u>	<u>0,2818</u>	<u>0,6731</u>	<u>0,0017</u>
ORE_TRASCORSE_IN_CASA	1,3527	0,7999	2,2875	0,3442
SESSO	0,6248	0,2683	1,4549	0,3601
TUMORI_ASS_PESTICIDI	<u>5,3919</u>	<u>1,0467</u>	<u>27,7759</u>	<u>0,0909</u>
CONSTANT	*	*	*	<u>0,0128</u>

L'analisi per neoplasie associate a esposizione di pesticidi (vedi materiali e metodi) segnala degli incrementi tra i residenti esposti oltre 5 volte superiori rispetto ai controlli con una significatività al 90%.

Altri fattori di rischio, in linea con la letteratura scientifica, sono gli aumenti legati ad altri determinanti quali : una scorretta alimentazione (rischio doppio non significativo), persone a scarsa attività fisica (rischio quasi doppio ma non significativo) e soggetti di livello d'istruzione medio/basso (+57% con significatività al 99%) . Il fattore età è molto interessante con significatività pari al 95%, di una riduzione del 4% di rischio di tali neoplasie all'aumentare dell'età a testimonianza di un maggiore esposizione tra soggetti giovani che con l'invecchiamento (tra il gruppo degli esposti) hanno una riduzione del rischio.

ANALISI TOTALE TUMORI				
FATTORI DI RISCHIO	Odds Ratio	90%	C.I.	P-Value
ALIMENTAZIONE__	2,0598	0,7775	5,4568	0,2225
ATTIVITA FISICA	1,8506	0,8255	4,1486	0,2098
ETA	<u>0,9683</u>	<u>0,9389</u>	<u>0,9986</u>	<u>0,0857</u>
FAMIGLIARITA_ONCO	0,7566	0,3543	1,6157	0,5454
FUMO_SI_NO	0,4898	0,2206	1,0873	0,1410
LAVORO_A_RISCHIO	0,6721	0,1943	2,3244	0,5983
TITOLO_STUDIO	<u>0,4423</u>	<u>0,2889</u>	<u>0,6770</u>	<u>0,0016</u>
ORE_TRASCORSE_IN_CASA	1,2738	0,7608	2,1326	0,4399
SESSO	0,6699	0,2925	1,5344	0,4265
TUTTI TUMORI	1,4168	0,4903	4,0941	0,5892
CONSTANT	*	*	*	<u>0,0148</u>

L'analisi totale tumori per i singoli fattori di rischio è praticamente sovrapponibile a quella precedente limitata alle sole neoplasie correlate all'esposizione dei pesticidi. In questo caso si manifesta un incremento del 41% negli esposti ma non significativo; auspicabile è verificare ulteriormente tale eccesso attraverso una valutazione più allargata di rispondenti al questionario.

Ribadiamo ancora il dato interessante dell'età, dove il rischio di ammalarsi di patologie oncologiche si riduce tra gli esposti con l'età, con una netta inversione.

FOCUS SOLO DONNE

ANALISI TOTALE TUMORI –SOLO DONNE				
FATTORI DI RISCHIO	Odds Ratio	90%	C.I.	P-Value
ALIMENTAZIONE__	4,2613	0,8808	20,6160	0,1304
ATTIVITA FISICA	2,0569	0,6968	6,0721	0,2731
ETA	0,9873	0,9472	1,0292	0,6138
FAMIGLIARITA_ONCO	1,1772	0,4170	3,3233	0,7959
FUMO_SI_NO	0,7504	0,2286	2,4632	0,6911
LAVORO_A_RISCHIO	0,4845	0,0570	4,1174	0,5775
TITOLO_STUDIO	<u>0,5419</u>	<u>0,3039</u>	<u>0,9663</u>	<u>0,0815</u>
ORE_TRASCORSE_IN_CASA	0,9002	0,4692	1,7270	0,7907
TUMORI	3,6031	0,9260	14,0202	0,1207
CONSTANT	*	*	*	0,2836

Analizzando il totale tumori solo nelle donne, si presenta un quadro statistico ed epidemiologico sensibilmente diverso dall'aggregato per generi. Prima di tutto si segnala il rischio alimentazione con un ODDS pari a 4 volte a differenza dell'attività fisica in linea con l'analisi uomini/donne; anche il basso livello d'istruzione si conferma come fattore di rischio +46%. Infine nel genere femminile il dato più rilevante è l'incremento delle patologie tumorali dove, tra quelle esposte, è maggiore di oltre 3 volte.

CONCLUSIONI

Dalle osservazioni delle risposte al questionario si confermano realtà differenti tra l'area centrale urbana rispetto a quella periferica che possono compatibilmente concorrere ad aumentare il rischio salute in periferia rispetto alle aree centrali per una serie di fattori intrinseci e estrinseci.

Ad esempio nella zona A risiede una comunità con una situazione socio-economica più sfavorevole unitamente a possibili esposizioni involontarie di prodotti pericolosi con un rischio osservato di malattie tumorali superiori come conseguito nei risultati.

Nel dettaglio, l'analisi di Cox impiegata per verificare essenzialmente le differenze di salute tra i due gruppi ha attestato tra gli esposti, zona A, un rischio maggior di malattia/morte per leucemie e patologie onco ematologiche comprensive delle leucemie stesse, linfomi e mielomi multiplo.

Da queste realtà, l'analisi di regressione logistica conseguente, basata sulle risposte dei vari items del questionario, ha comprovato la sussistenza di tali problematiche al netto dei vari fattori di rischio. Per le patologie onco ematologiche e non, si nota un eccesso più del doppio (anche se non significativo) nella popolazione esposta a conferma dei diversi fattori di rischio, dove sin dai risultati preliminari si intravedeva tale caratteristica.

Il solo fattore ambientale significativo al 90 % è quello di un incremento del rischio del 65% quando aumenta il tempo trascorso presso la propria abitazione oltre alle ore notturne; il rischio tra gli esposti si amplifica quando le persone permangono in casa oltre le 8 ore.

Diversamente è da ricordare il rischio più alto nei controlli per le cause totali, cronico-degenerative e neoplasie, che si può presumere in un insieme di fattori sia intrinseci ed estrinseci come l'età avanzata, un maggior numero d'interventi preventivi diagnostici legato alle maggiori risorse economiche (ticket) e delle conoscenze preventive.

La questione centrale connessa all'esposizione o meno di pesticidi zona A ha indicato poi un rischio particolarmente elevato, oltre 5 volte rispetto alla zona ZTL, che si può ben pronosticare nella distanza dalle colture risicole e dalle pratiche prodotte rispetto al proprio domicilio. Ciò dovrebbe servire a stimolare nell'amministrazione comunale un'attenzione mirata durante tali eventi sia imponendo, se possibile, un rispetto della distanza precauzionale oltre anche forse con un divieto di trattamento qualora le situazioni meteo locali siano favorevoli a ricadute sulle abitazioni e sui loro abitanti.

Ultimo aspetto interessante è quello del maggior rischio tra le donne esposte, tre volte, rispetto il totale tumori. Considerato che in tale macro gruppo la neoplasia alla mammella è prevalente tra gli esposti, è verosimile che le esposizioni a molecole xenobiotiche siano in grado di colpire gli ormoni femminili alterandovi il relativo sistema endocrino e concorrendo al danno neoplastico finale.

A termine di questi risultati e considerazioni, non resta che il rammarico di non aver avuto una più alta rispondenza nei questionari che avrebbe sicuramente aumentato la base di analisi e di raffronto specialmente tra il gruppo di controllo della zona ZTL; questo avrebbe determinato delle indubbie maggiori ricadute di potenza statistica e di conseguenza, anche una migliore conoscenza dei nessi e legami dei rapporti causa/effetto indispensabili in questi tipi di ricerche.

Si confida ugualmente in questa ricerca in quanto ha aperto un problema rilevante circa le relazioni ambientali e sanitarie in comunità indirettamente esposte ai fitofarmaci. La tutela della salute pubblica, come sempre affermato, si sviluppa solo con una rete di collaborazioni tra la maggior parte dei gestori pubblici aumentando il livello di conoscenza del territorio con un'efficace ed efficiente attività preventiva primaria e secondaria facendo parte integrante di ogni scelta le comunità locali.

I Ricercatori ringraziano per la collaborazione a vario titolo il Comune di Vercelli, in particolare l'Assessore A.Raineri per aver incentivato un'ulteriore fase di raccolta questionari e sensibilizzazione della ricerca nelle aree in studio; grazie anche al Signor Sindaco, Prof.ssa Maura Forte, per aver organizzato diverse occasioni d'incontro con la popolazione al fine di pubblicizzare l'iniziativa.

Un particolare e sentito ringraziamento all'Ordine dei Medici e Chirurghi di Vercelli e al suo Presidente Dr. P.G.Fossale per aver sostenuto lo studio finanziando anche la stampa dei questionari in Tipografia; sempre in termini di sostegno economico va ringraziato la locale sezione LILT di Vercelli e il Presidente Dott. Ezio Barasolo.

STUDIO CASO-CONTROLLO IN DUE AREE RESIDENZIALI DI VERCELLI : VALUTAZIONE PRELIMINARE DEI RISCHI AMBIENTALI



Ricerca finanziata da:



LILT-SEZIONE PROVINCIALE
DI VERCELLI

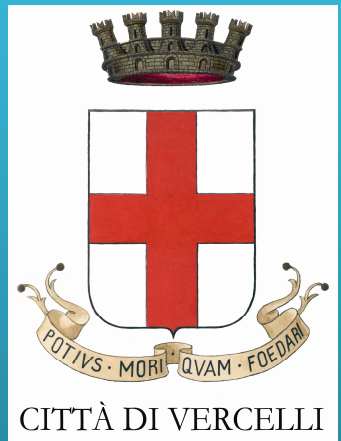


Ordine Medici e Chirurghi
Provincia di Vercelli

Ricercatori:

Prof. Lucio Antonio Palin Dr. Christian Salerno

In collaborazione :



Vercelli, LUGLIO 2016

1 Premessa

Le diverse analisi epidemiologiche condotte nella Provincia e nella Città di Vercelli hanno definito e descritto la salute dei residenti sin dagli anni '90 tramite le osservazioni di eventi negativi di morbosità e di mortalità generali e specifiche oggetto di pubblicazioni su riviste di sanità pubblica.

L'appoggio incondizionato, garantito dalla locale sezione per la lotta contro i tumori diretta dal Dott. A. Barasolo e poi anche dell'Ordine dei Medici, presidente Dott. P.G. Fossale, ha consentito ai ricercatori DRI Lucio A. Palin e Christian Salerno di attivare mirate analisi e di far emergere, negli ultimi periodi, dei risultati interessanti luoghi e cause di danno prevalenti in certe zone motivando così il passaggio dagli studi epidemiologici osservazionali a quelli "inferenziali".

A Vercelli, come in altre città, le malattie e le morti sono variabili e disomogenee tra le aree interurbane; in sostanza, nel settore centrale ad esempio si rilevano rischi sanitari differenti rispetto ad altri luoghi pur vivendo la comunità in un contesto areale circoscritto. Nelle ricerche, condotte negli anni 2010/2012, si sono riscontrate diverse cause di mortalità e morbosità tali da indurci ad aumentare il livello di analisi con monitoraggi più specifici e selettivi verso particolari micro aree per meglio rilevare e conoscere i possibili fattori di pressione e rischio ambientali.

Questa relazione espone le indagini, le valutazioni e i risultati di analisi inferenziali mirati e specifici per cercare di individuare, attraverso uno studio epidemiologico di II° livello, caso-controllo, quali possibili rischi siano maggiormente implicati nei danni di salute per le comunità residenti in due zone di Vercelli nel periodo 2000/2011 mediante una somministrazione di un questionario conoscitivo delle abitudini della comunità.

2 Introduzione

Nelle indagini epidemiologiche precedenti si sono riconosciute a Vercelli delle connessioni, anche se ad oggi solo in parte suffragate da verifiche statistiche, tra gli eventi negativi di salute degli abitanti e la loro residenza probabilmente associati con alcuni fattori di rischio potenziali dispersi nel territorio.

Nella ricerca “ *Prime risultanze epidemiologiche inferenziali e incidenze oncologiche dal 2002 al 2011 a Vercelli e Comuni circondariali a Sud*”, si è osservato, attraverso un approccio inferenziale, con analisi delle relazioni secondo il modello di regressione di Cox dei risultati interessanti limitatamente al capoluogo. In tale analisi si è riscontrato un'incidenza totale tumori significativa per due variabili quali la residenza presso le “case popolari” con un rischio relativo, RR 1.09 e la distanza dalle risaie, RR 1.35 al netto di altri confondenti. La distanza dalle risaie appare correlata anche per il tumore al colon-retto, RR 2.15 e vescica 4.14; anche la residenza nelle case popolari ha dimostrato significatività con i tumori della faringe RR 3.37, dello stomaco RR 1.66. Relativamente anche alle relazioni in altri luoghi con diverse sorgenti di rischio di origine non agricola, ad esempio vicinali al polo industriale in zona Sud, si sono notate potenziali relazioni di danni ematici, quali leucemie, RR 1.24 e mieloma RR, 1.43.

Le possibili considerazioni e conclusioni sono diverse, di non semplice e immediata interpretazione e valutazione, ma divengono spunto di analisi e ricerche ulteriori per indagare più compiutamente il rischio oncogeno locale nella comunità in rapporto ai molti possibili determinanti. Ciò inoltre, ha consentito di acquisire una prima esperienza e informazione di analisi inferenziali ad oggi mai eseguite nel contesto vercellese, dimostrandosi favorevoli concordanze associative tra alcune variabili con alcune cause oncologiche. La relazione riscontrata tra insorgenza di certe neoplasie con la distanza di residenza dalla risaia (al netto del confondente agricolo o non), diviene un fattore importante di controllo. Questo lo diviene ancora di più, sulla base di un regolamento comunale quasi mai osservato, per quanto concerne il rispetto di una distanza di almeno 400 mt dall'abitato, in un'ottica di tutela consolidata di “principio precauzionale”. Nella Provincia di Vercelli, come anche nel capoluogo, esistono ampie zone di coltivazione del riso dove non sempre è osservata tale distanza per prevenire e/o limitare le esposizioni accidentali e involontarie. E' provato come l'esposizione e la manipolazione di alcuni presidi fitosanitari possa rappresentare un rischio per la salute considerate le proprietà d'induzione di malattie croniche degenerative, tumori *in primis*,

non solo nei diretti operatori, agricoltori, ma anche nella popolazione esposta in modo passivo. A partire da queste considerazioni e riflessioni, si è pertanto attivato uno studio caso-controllo retrospettivo in due aree urbane per calcolare il rischio tumorale e non nelle zone cittadine a maggiore presenza di coltivazioni di possibile sviluppo di alcune patologie specifiche rispetto ad aree urbane non interessate. Il periodo di valutazione è compreso tra gli anni 2000 e 2011.

Obiettivo dello studio: la stima del rischio oncogeno e non per alcune cause riconducibili ad esposizioni involontarie a fitofarmaci nei residenti in abitazioni vicinali alle colture risicole rispetto agli abitanti nel centro urbano. L'ipotesi da verificare è il riscontro di un maggior rischio di malattia/morte per le persone residenti nelle zone periferiche rispetto a quelle centro città.

Schematizzando, la nostra ricerca è avviata su un'iniziale (fase esplorativa) analisi di morbosità e mortalità oncologica specifica nelle due zone, per proseguire con una conoscenza delle abitudini personali dei residenti sani e malati, casi e controlli, tramite la distribuzione di un questionario e la valutazione finale del rischio connesso relativo alla residenza, attività lavorativa, alcuni comportamenti soggettivi e di vita mediante analisi specifiche di regressione tra le persone sane e malate.

Tutti i eventi collettivi (economici, demografici, ecc.) come questi sanitari sono strettamente legati ad una complessa rete di relazioni dove risulta quasi sempre insufficiente lo studio della relazione tra due variabili. In queste situazioni, una volta stabilito il carattere dipendente, nel nostro caso i danni alla salute, diviene opportuno studiare come esso varia in media al variare degli altri n caratteri, variabili indipendenti/fattori di rischio, riconosciute e stabilite appunto attraverso le risposte contenute nel questionario mediante applicazioni statistiche di regressione.

Questo studio si avvale di tecniche di regressione multipla e costituisce una generalizzazione della regressione semplice, strumento finale per calcolare il rischio oncogeno nelle due realtà vercellesi.

3. Materiali e Metodi

In questo capitolo sono affrontati e spiegati gli aspetti basilari della ricerca ; i materiali sono gli elementi di osservazione e studio , i metodi, le modalità di analisi per il raggiungimento di risultati.

3,1 MATERIALI

3.1.a-Area di studio

Oggetto di studio: le comunità residenti in aree a differenti pressioni ambientali. Nella Città di Vercelli, alcune zone sono limitrofe a colture risicole soggette a varie pratiche agricole rispetto ad altre più centrali, zona a traffico limitato ZTL, (vedi figura 1) non soggette; nella cartina in alto a sinistra, si nota un'area periferica, dove buona parte delle abitazioni è attigua alle risaie, Zona A, diversamente dalla seconda zona, centro storico e area ZTL, distante da fonti industriali attuali/pregresse e potenzialmente meno esposta a noxae del traffico e di prodotti di trattamento risicolo, Zona B.

La zona A è l'area specifica d'indagine di esposizioni involontarie della comunità residente a prodotti fitosanitari a differenza della zona B, di riferimento e controllo, in assenza di utilizzo di prodotti chimici di controllo e di crescita delle piantagioni risicole.

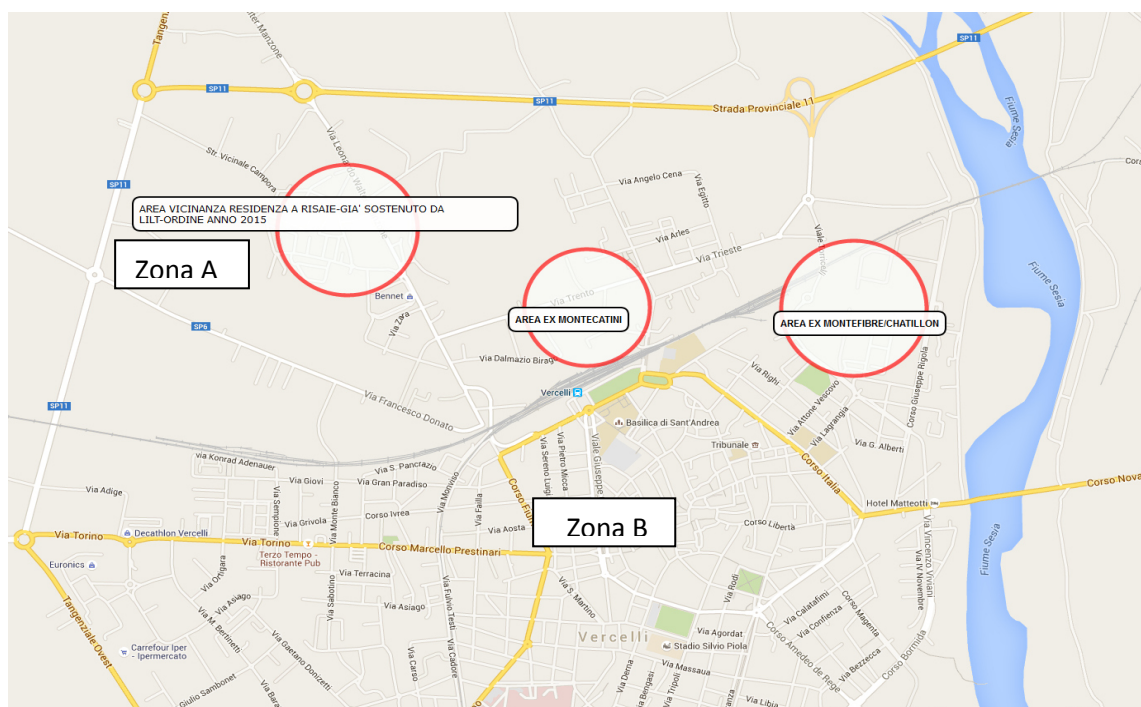


Figura 1: aree in studio e fonti di pregressi rischi industriali

3.1b- Popolazione in studio

Nei due territori la popolazione residente è pari a 2584 persone di cui 959 nella Zona A e 1625 nella Zona B; dato medio del 2006, 63 sono gli individui malati deceduti nella Zona A contro 86 nella Zona B.

In base ai dati di letteratura scientifica, sono ritenuti “ esposti” i residenti entro una distanza pari o inferiore ai 300 metri dalle colture risicole.

3.1.c- Residenza e fonti sanitarie

Ogni evento di danno oncologico e/o degenerativo, caso, è acquisito sia attraverso la consultazione delle schede SDO (schede dimissioni ospedaliera) dal 2002 al 2011 per le malattie in atto sia dalle schede ISTAT di mortalità dal 2000 al 2009 associandovi ai vari casi le relative residenze nelle due zone attraverso l'incrocio dei dati anagrafici forniti dal Comune di Vercelli.

3.1.d- Danni sanitari, campionamento e scelta dei casi

L'esclusività di uno studio C-C è nella selezione della comunità a partire dall'esito; i gruppi a confronto sono formati da soggetti malati e deceduti per le patologie in studio, Casi, e da soggetti senza le patologie in studio, Controlli.

Sulla base di ricerche bibliografiche di danno neoplastico associato all'esposizione e danni da pesticidi, si ricavano specifiche indicazioni di quali organi siano sede tumorale; lo studio di metanalisi di cui si allega la tabella,1, indica il numero di lavori, articoli, che hanno confermato delle associazioni positive con l'uso ed esposizioni ai pesticidi. Da tali disamine si rilevano delle fondate ipotesi causali tra esposizioni a pesticidi e danno oncogeno; le cause tumorali individuate nella tabella sono le stesse valutate nella nostra ricerca.

Table 1 Studies about the association between pesticides exposure and cancer (104 studies were found and 83 were included)

Modified and adapted from: Bassil KL, Wakil C, Sanborn M, Cole DC, Kaur JS, Kerr KJ. Cancer health effects of pesticides: systematic review. *Can Fam Physician*. 2007; 53 (10): 1704-1711.

Type of cancer	No. of studies found	No. of studies included	Summary of results
Lung	4	4	2/4 found positive associations
Breast	12	6	5/6 found positive associations; 1 found decreased risk with exposure
Pancreatic	3	3	All found positive associations
Non-Hodgkin lymphoma	32	27	23/27 found positive associations
Leukemia	23	16	14/16 found positive associations
Brain	11	11	All found positive associations
Prostate	10	8	All found positive associations
Stomach	1	1	Found a positive association
Ovarian	1	1	Failed to find an association
Kidney	7	6	All found positive associations

Tab. 1 Studio di metanalisi : associazione pesticidi e organo bersaglio

3.1.e- Informazioni sui fattori di rischio

Arruolata la popolazione di studio, stabilite le persone malate e sane, casi e controlli, diviene necessario individuare la presenza o meno di alcuni fattori di rischio ritenuti potenzialmente causali, esposizione, per valutare le possibili associazioni, plausibilità, prima dell'esordio delle specifiche malattie. Tale processo d'informazione pregressa può condursi in vari modi più o meno mirati, generalmente è perseguito con la somministrazione di un questionario standardizzato in grado di definire le situazioni di pressione nelle comunità ai fattori ambientali locali e personali. In questo documento sono comprese una serie di domande, anagrafiche, di stato socio-economico e dei fattori di rischio personale e della qualità di vita per delineare e conoscere lo stile di vita e alcuni fattori intrinseci e/o estrinseci a rischio maggiore con i danni personali oggetto di analisi.

Il parametro esposizione "pesticidi", una tra le variabili indipendenti di maggior interesse, è stato legato alla residenza personale all'interno della Zona A, più o meno adiacente ai campi di riso, considerandovi le abitazioni comprese entro 300 dai campi coltivati.

3.2 METODI

3.2.a -Disegno studio caso-controllo

La caratteristica fondamentale dello studio caso-controllo è la misura/conoscenza dell'esposizione pregressa effettuata separatamente in due gruppi diversi di soggetti, denominati appunto casi e controlli. Rispetto agli studi di coorte, permette di valutare l'effetto di diverse esposizioni e quindi l'eventuale presenza d'interazione tra di esse, di avere una più agevole raccolta d'informazioni su diversi possibili confondenti e, infine, in molte situazioni risulta più potente, poiché è in grado di includere un numero di casi molto superiore, specialmente se si tratta di studiare patologie cronico-degenerative rare. Uno studio caso-controllo basato su un'intera popolazione (cioè che campiona casi e controlli da una popolazione generale) ottiene una stima del tasso d'incidenza, più difficilmente ottenibile in un disegno di coorte, in cui alcune categorie si riducono o scompaiono per varie ragioni nel corso dell'indagine.

Infine, contrariamente agli studi descrittivi, lo studio caso-controllo ha valore probante riguardo all'associazione causale tra esposizione e rischio d'insorgenza della patologia in analisi. A fronte degli evidenti vantaggi, lo studio caso-controllo presenta però, specialmente rispetto allo studio di coorte, alcuni limiti che devono essere attentamente presi in considerazione in fase sia di pianificazione dello studio che d'interpretazione dei risultati. In particolare, lo studio caso-controllo non è adatto a valutare l'effetto di esposizioni rare, ma tale limite è presente solo se la prevalenza degli esposti è bassa nel sottogruppo dei casi. Infatti, se l'esposizione presenta un elevato rischio attribuibile (ovvero è responsabile di un'ampia proporzione di casi, come ad esempio l'esposizione ad asbesto quale fattore di rischio per il mesotelioma della pleura), lo studio caso-controllo risulta comunque efficace nel rilevare la sua associazione con la patologia.

Il limite principale dello studio caso-controllo, probabilmente, risiede nella sua suscettibilità a diversi fattori di distorsione (*bias*). Il primo *bias* da considerare è il *bias* di selezione, che può originare dalla scelta inadeguata dei casi o, più comunemente, dei controlli. Infatti se questi ultimi non sono rappresentativi della popolazione generale, l'associazione eventualmente osservata nel campione potrebbe essere diversa da quella presente nella popolazione. Un altro possibile *bias* è rappresentato dalla differenza d'informazione ottenuta dai casi rispetto ai controlli. In particolare, i casi spesso tendono ad attribuire ad avvenute esposizioni l'insorgenza della loro patologia,

per cui possono ricordare meglio o più intensamente l'avvenuta esposizione (*recall bias*, chiamato talvolta *anamnestic bias* o *ruminatio**n bias***). Il *bias* di selezione non è caratteristico solo degli studi caso-controllo, ma può essere presente, in modo particolarmente insidioso, anche in altre indagini epidemiologiche sia sperimentali che osservazionali. Il *recall bias* è invece tipico degli studi caso-controllo, in quanto deriva dalla raccolta anamnestic**a** dell'esposizione. I *bias* da confondimento, per le variabili più importanti, possono essere controllati mediante **appaiamento (*matching*)**. L'effetto delle variabili che non sono oggetto di appaiamento può essere controllato mediante opportuno modellamento statistico.

3.2.b- Il questionario, aspetti metodologici

Il questionario è riconosciuto essere un valido strumento di supporto per lo svolgimento di studi caso-controllo. Il nostro questionario, dal titolo "Conoscere l'ambiente e migliorare la nostra salute", è formato da 50 item distribuiti in 5 settori con prevalenza di risposte chiuse e di brevi risposte scritte al fine di ricostruire la storia espositiva e lo stile di vita sia dei casi sia dei controlli. Il questionario è stato distribuito in supporto cartaceo a tutti i residenti maggioren**n**i delle due zone per un totale di 2400 copie.

Le sezioni comprendono i seguenti argomenti :

- Q1, Dati generali
- Q2, Occupazione, lavoro
- Q3, Salute
- Q4, Alimentazione
- Q5, Sport

Nella sezione Q1 si includono i dati generali , età, genere, residenza , nella sezione Q2 l'attività specifica lavorativa e rischi percepiti, nel Q3 la percezione del proprio benessere o invece l'esistenza di una malattia più o meno invalidante. Nei punti Q4 e Q5 rientrano tutte quelle principali informazioni relative alle abitudini alimentari e alle attività extra lavorative che possono concorrere a migliorare o a peggiorare lo stato di vita e di salute delle persone.

Tra i limiti insiti di ogni questionario collegato agli studi Caso-Controllo, si comprendono quelli della storia espositiva delle persone arruolate che viene ricostruita dopo la diagnosi della malattia o dell'avvenuto decesso da parte dei famigliari più o meno diretti. Ciò può indurre a imprecisioni data l'assenza di prova "oggettiva" che attesti l'esposizione precedente, l'esito e che prevalga mediamente una memoria storica maggiore dei casi rispetto i controlli non sempre corretta.

3.2.c-Modello di analisi

Il modello di analisi prevalentemente impiegato negli studi caso-controllo è quello della regressione multipla; a fronte dell'analisi della regressione multipla vi è l'approccio statistico per analizzare la relazione tra una variabile dipendente (nel nostro caso la frequenza nota di una certa malattia/causa di decesso) verso le diverse variabili indipendenti (come ad esempio il fumo, l'alcool ecc).

L'eventuale incremento di rischio della variabile dipendente al netto delle variabili indipendenti, in questo modello è misurato come OR (Odds Ratio); per verificare la significatività si calcola l'intervallo di confidenza (IC) e p-value entrambi al 90% con un rischio pari allo 0,10%. (valori minimi di significatività accettabile)

3.2.d-Definizione del campione rispondente al questionario

A termine del periodo di compilazione previsto, sono risultati acquisiti solo 145 documenti; sulla base di tali evidenze si è proceduto a stimare la validità dell'intervento. Nella tabella n°3, (pagina seguente) si nota che, a fronte di un livello di confidenza pari al 90% con una popolazione di riferimento equivalente alla nostra di circa 2000 soggetti, in base al nostro campione rispondente, si può ipotizzare un margine di errore del 7%.

TABELLA PER LA DEFINIZIONE DEL CAMPIONE

livello di confidenza	85,0%				90,0%			
Margine d'errore (ϵ)	3%	5%	7%	10%	3%	5%	7%	10%
Numerosità Popolazione (N)								
2.000	447	188	100	51	546	238	129	65
3.000	483	194	102	51	601	248	132	66

Tab. 3: livello di confidenza, margine di errore in base al campione rispondente.

Stante la scarsa adesione e raccolta, si è osservata una risposta superiore tra le persone residenti in Zona A e ciò, come già accreditato, rientra tra i fattori comportamentali maggiori per le persone dove esiste un problema di rischio ambientale rispetto a zone invece dove è ridotto e/o assente. Da tali evidenze, si è provveduto a eseguire un accorpamento (matching) con un rapporto 1:1 dove ad ogni caso si è collegato un controllo affine per età e genere al fine di ridurre per quanto possibile delle eventuali distorsioni tipiche dello studio caso-controllo.

RISULTATI

I risultati conseguiti sono modulari e relativi a tre specifici interventi quali :

- A. Analisi preliminare e di fattibilità
- B. Risultati descrittivi dei partecipanti allo studio
- C. Risultati analisi inferenziale

A. Analisi preliminari

Le analisi preliminari comprendono tutti gli accertamenti per conoscere le differenze causali tra malati/morti corretti per età e genere nelle due zone in studio; le prove di fattibilità, tutti quegli accertamenti utili per stabilire se le due aree sono valide per la conduzione di uno studio caso-controllo, ossia se esistono e quali sono le criticità sanitarie, e quindi meritevoli di approfondimenti e di somministrazione di un questionario.

A tal fine sono stati considerati tre modelli :

- Primo modello, zona a maggior vicinanza risaie ;
- Secondo modello area di estensione maggiore ;
- Terzo modello, la sommatoria dei due precedenti.

Tutti questi modelli sono poi confrontati con l'area di controllo ZTL.

Le persone residenti in questi ambiti sono indicati nella tabella 4.

TAB. 4	Non esposti	Malati	Esposti	Malati
Primo modello	1626	67	704	54
Secondo modello	1626	67	959	54
Terzo Modello	1626	86 (comprehensive deceduti)	959	63 (comprehensive deceduti)

Da tali elementi si è sviluppata e incardinata l'analisi di Cox per stimare le differenze di rischio oncogeno nei tre scenari stabiliti. Inoltre si è optato per una distribuzione

allargata del questionario a tutti i maggiorenni del terzo modello comprensiva anche ai parenti dei deceduti per cause oncologiche e non.

Da questo riscontro si sono accertate delle criticità per le seguenti neoplasie :

- onco ematologiche, in particolare per le forme leucemiche, con rischi variabili, HR, tra le 2 e le 5 volte superiori nell'area esposti rispetto al centro storico;
- tumore del colon-retto, situazione unica, si nota un incremento nei controlli rispetto ai casi, tab.5.

La non significatività riscontrata per alcune cause, quali le neoplasie al polmone e la vescica, è da ricordarsi relativa solo verso le nostre variabili. Infatti potrebbero esistere dei fattori personali, oltre fumo di sigaretta ed eventuale occupazione, al momento non controllati in questa fase ma oggetto di verifica nel successivo intervento inferenziale di regressione.

NEOPLASIA	PRIMO MODELLO (HR)	P-VALUE	SECONDO MODELLO (HR)	P-VALUE	TERZO MODELLO (HR)	P-VALUE
TOTALE TUMORI	1,03	0,86	0,99	0,98	NON CONVERGE	---
LEUCEMIA	4,42	0,07*	5,24	0,03**	5,98	0,02**
ONCOEMATOL	2,45	0,12	2,78	0,05*	3,00	0,02**
POLMONE	1,93	0,25	1,72	0,31	1,62	0,30
VESCICA	2,98	0,23	2,08	0,42	2,08	0,42
COLON-RETTO	0,39	0,25	0,58	0,38	0,36	0,07*
UTERO	1,69	0,51	1,20	0,82	1,20	0,82
STOMACO	---	----	---	---	4,22	0,21
TUMORI ASS.PESTICIDI	0,91	0,70	0,95	0,81	1,11	0,68

Tab.5 : principali risultati relativi al modello di Cox nelle analisi preliminari

B. Risposte questionario, analisi descrittiva

L'analisi delle risposte alle domande comprese nelle 5 sezioni del questionario sono state riportate in forma grafica e comprendono i 145 soggetti rispondenti al questionario. Nei grafici si vogliono evidenziare le condizioni, concordanti o discordanti, tra i due gruppi che potrebbero aver contribuito in maniera più o meno forte al determinismo di alcune patologie.

DATI GENERALI

DISTRIBUZIONE PER F.ETA ADERENTI			
F.ETA	NON	ESPOSTI	Totale
15-19'	--	1	1
20-24'	1	3	4
25-29	1	1	2
30-34'	1	3	4
35-39'	1	--	1
40-44'	8	2	10
45-49	4	8	12
50-54'	4	8	12
55-59'	8	11	19
60-64	5	6	11
65-69'	9	16	25
70-74	5	7	12
75-79'	5	14	19
80-84'	1	8	9
85+	3	1	4
Totale	56	89	145

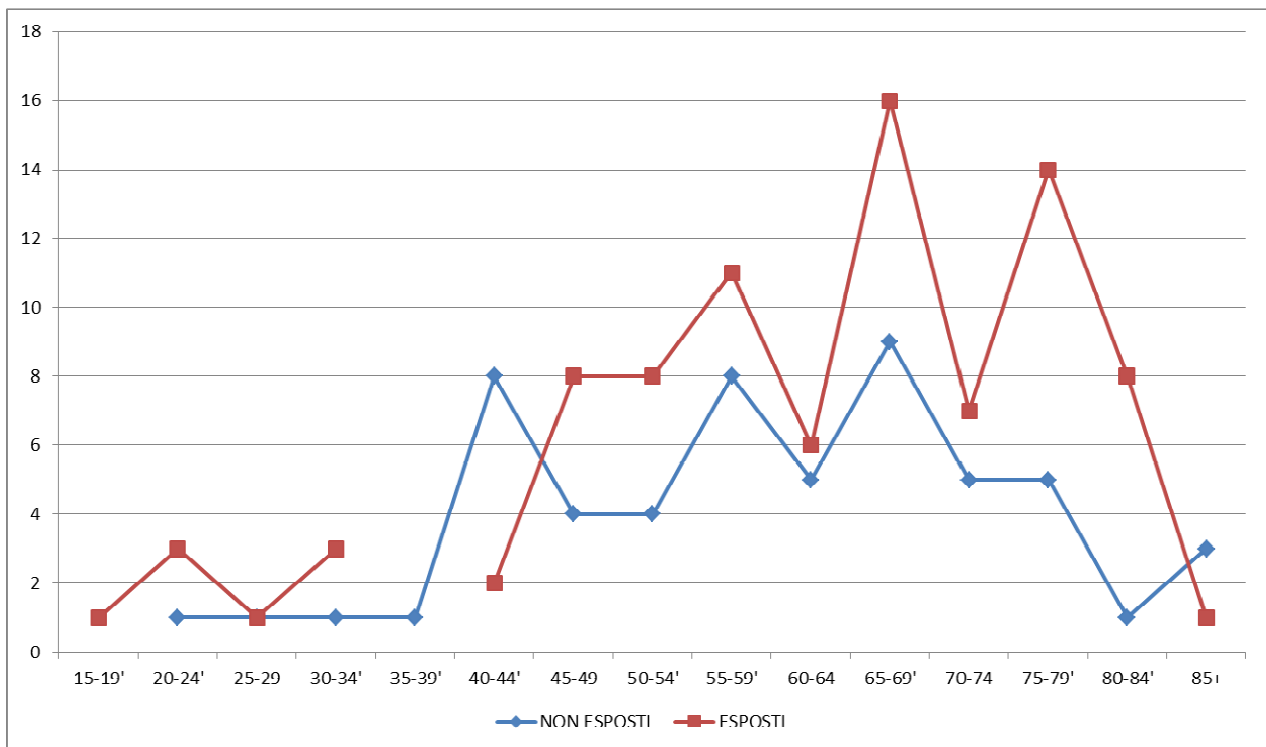


Grafico n°1 : fasce di età esposti e no

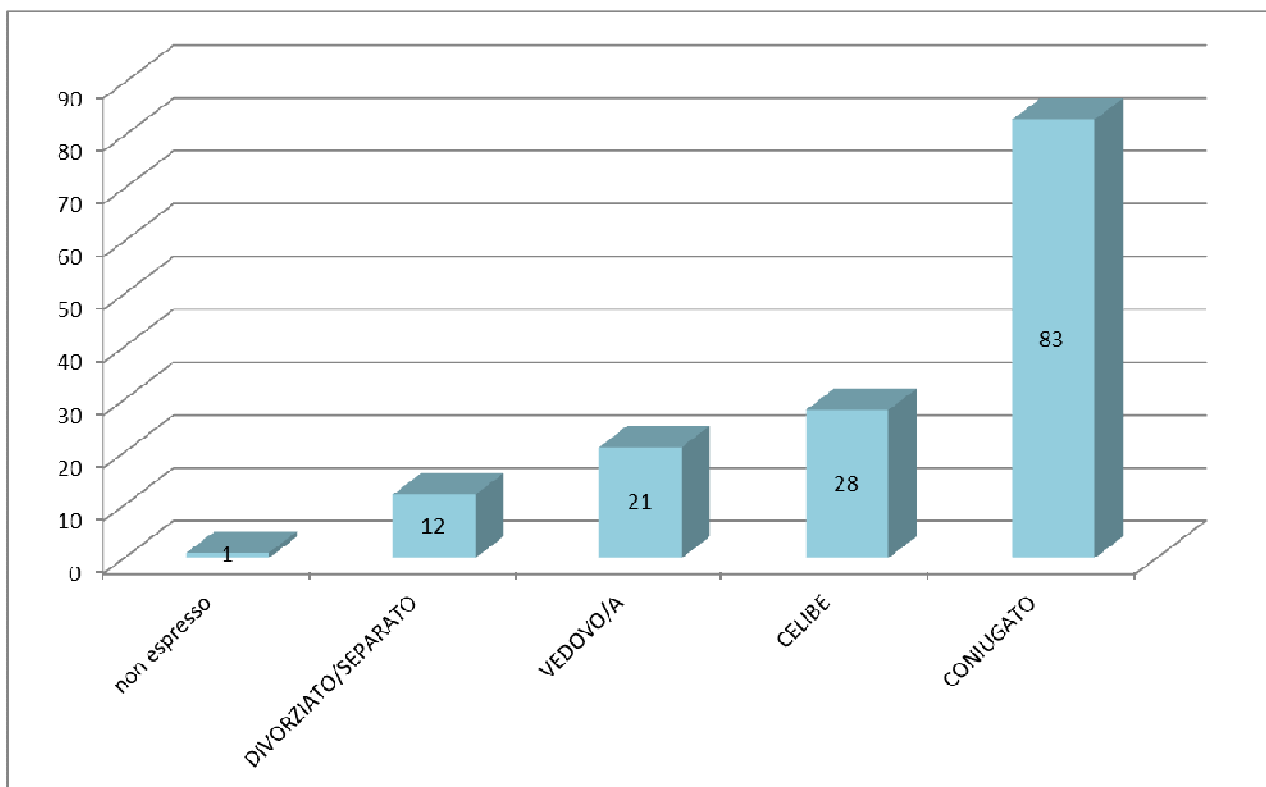


Grafico n°2 : Stato civile

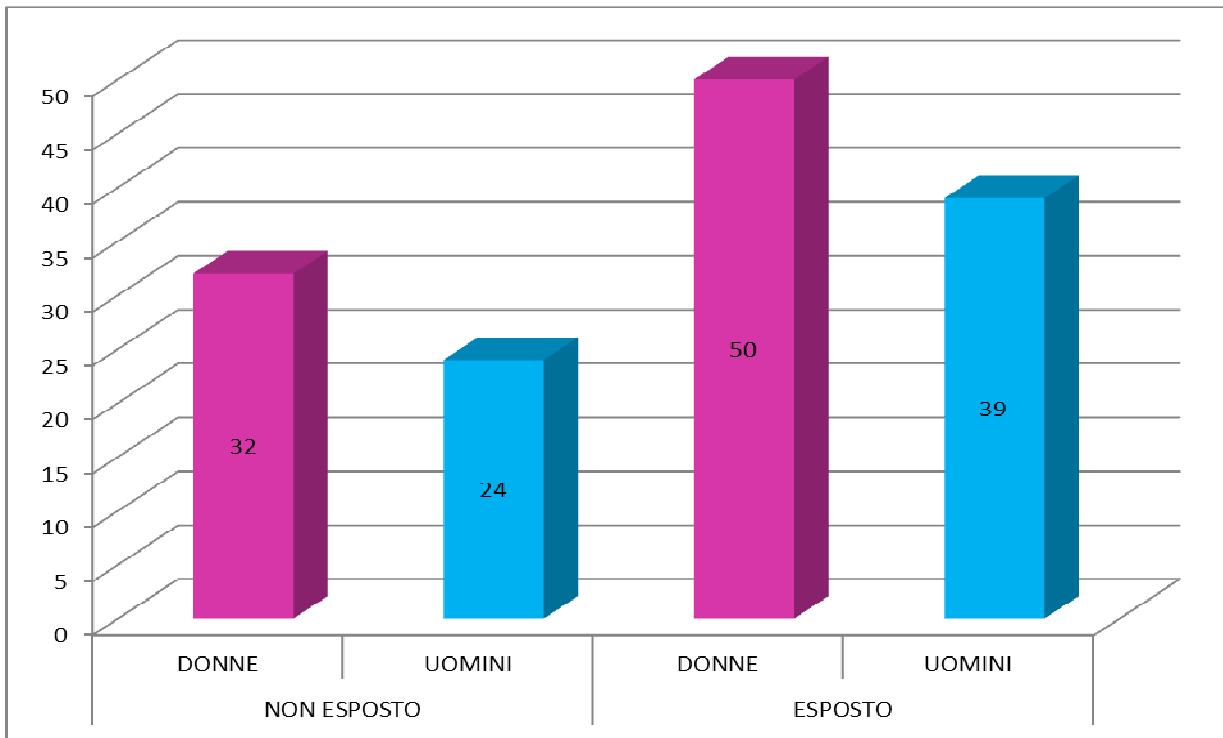


Grafico n° 3: rispondenti al questionario, per genere ed residenza

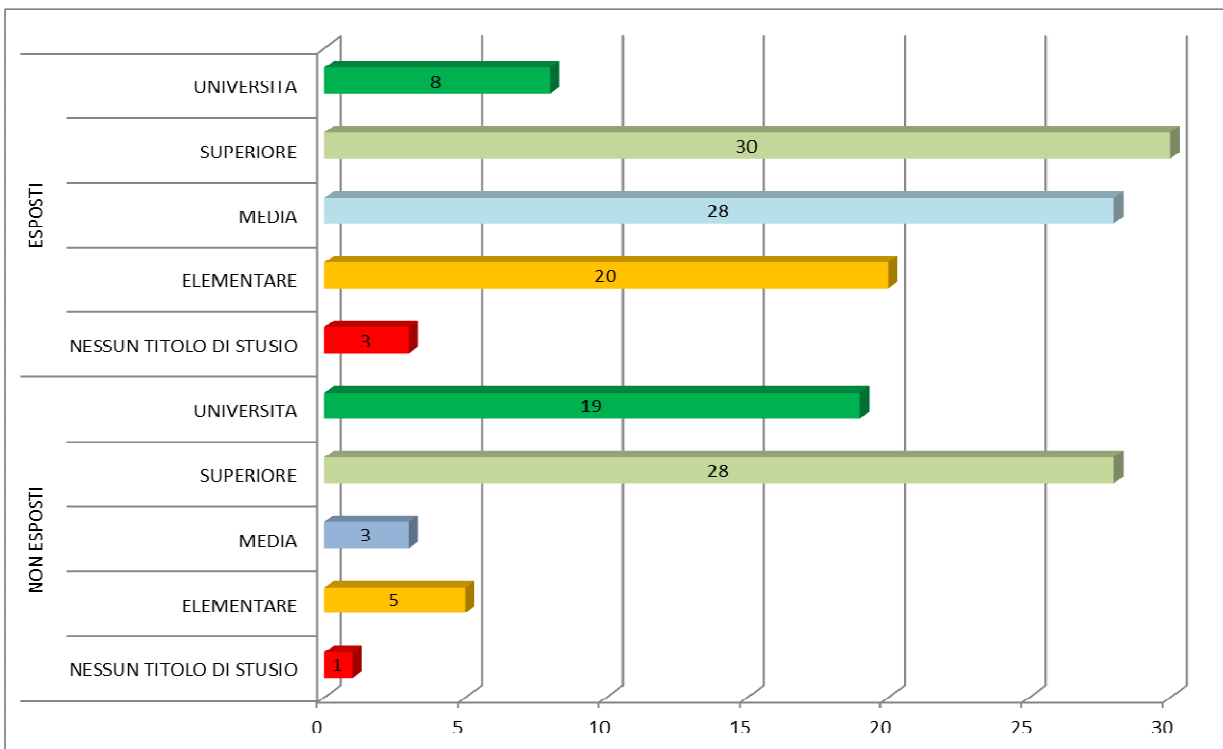


Grafico n° 4 : Livello d'istruzione tra gli aderenti

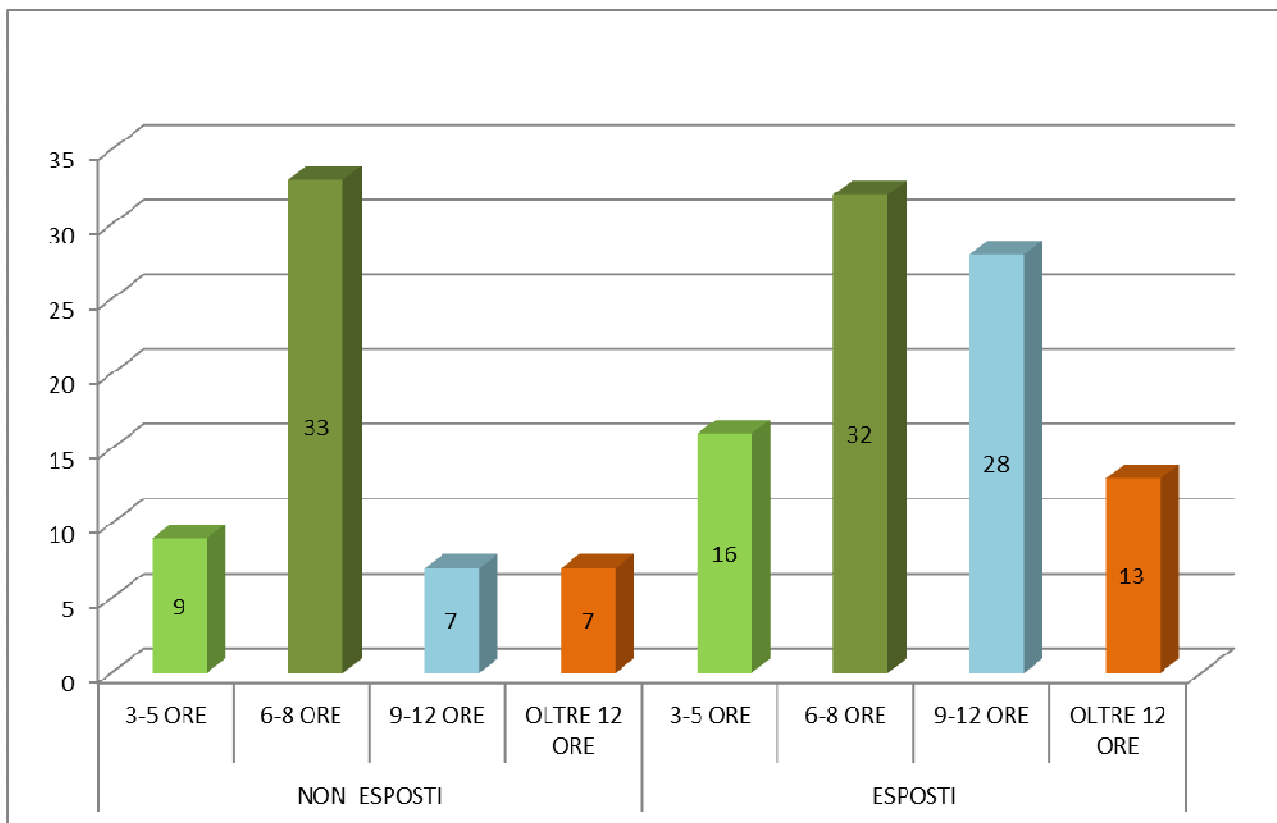


Grafico n° 5: tempo di permanenza domestica, ore die

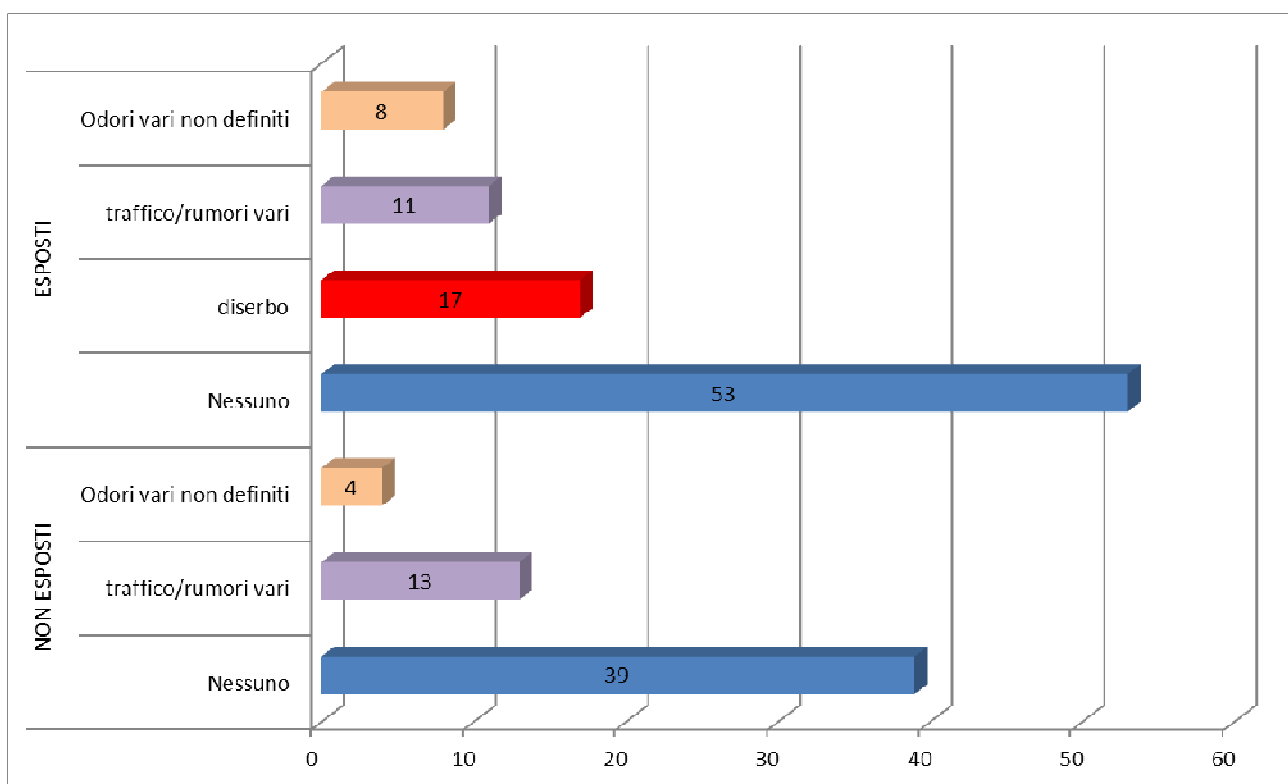


Grafico n° 6 : Rumori e odori molesti indoor nelle due zone.

LAVORO

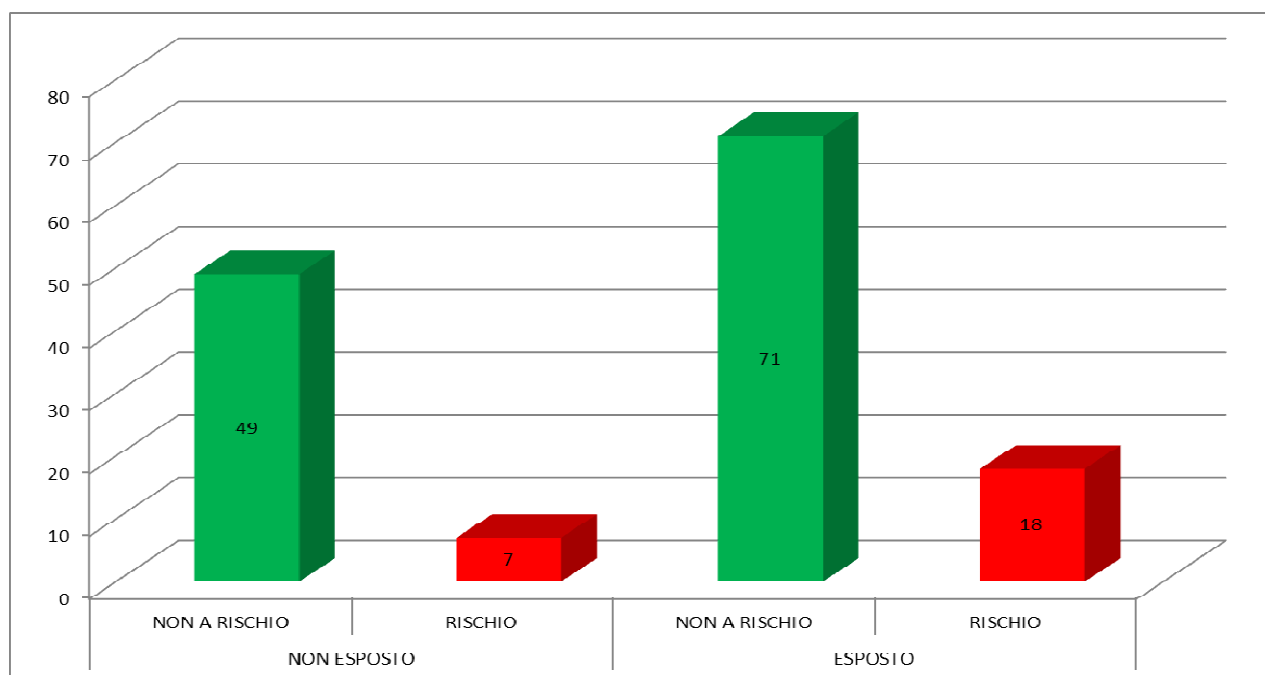


Grafico n°7: Attività occupazionale a rischio e/o a contatto con sostanze tossicologiche nei due gruppi.

SALUTE

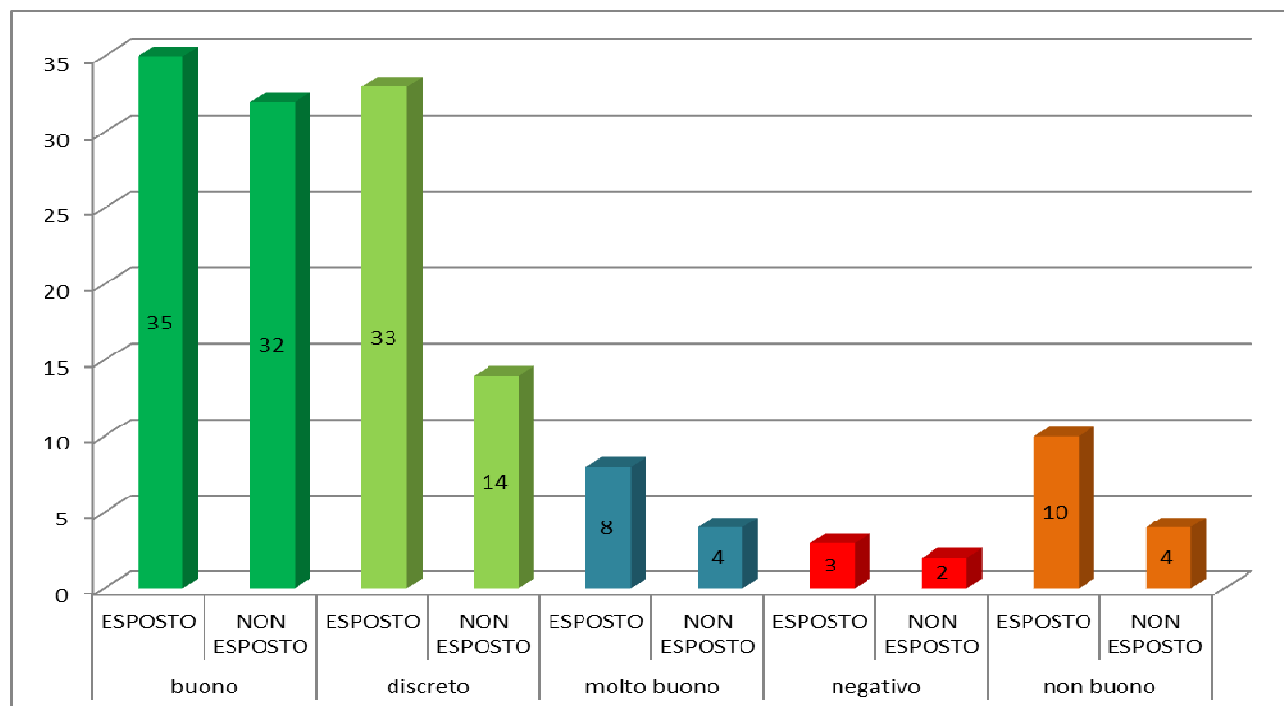


Grafico n°8: Percezione della propria salute

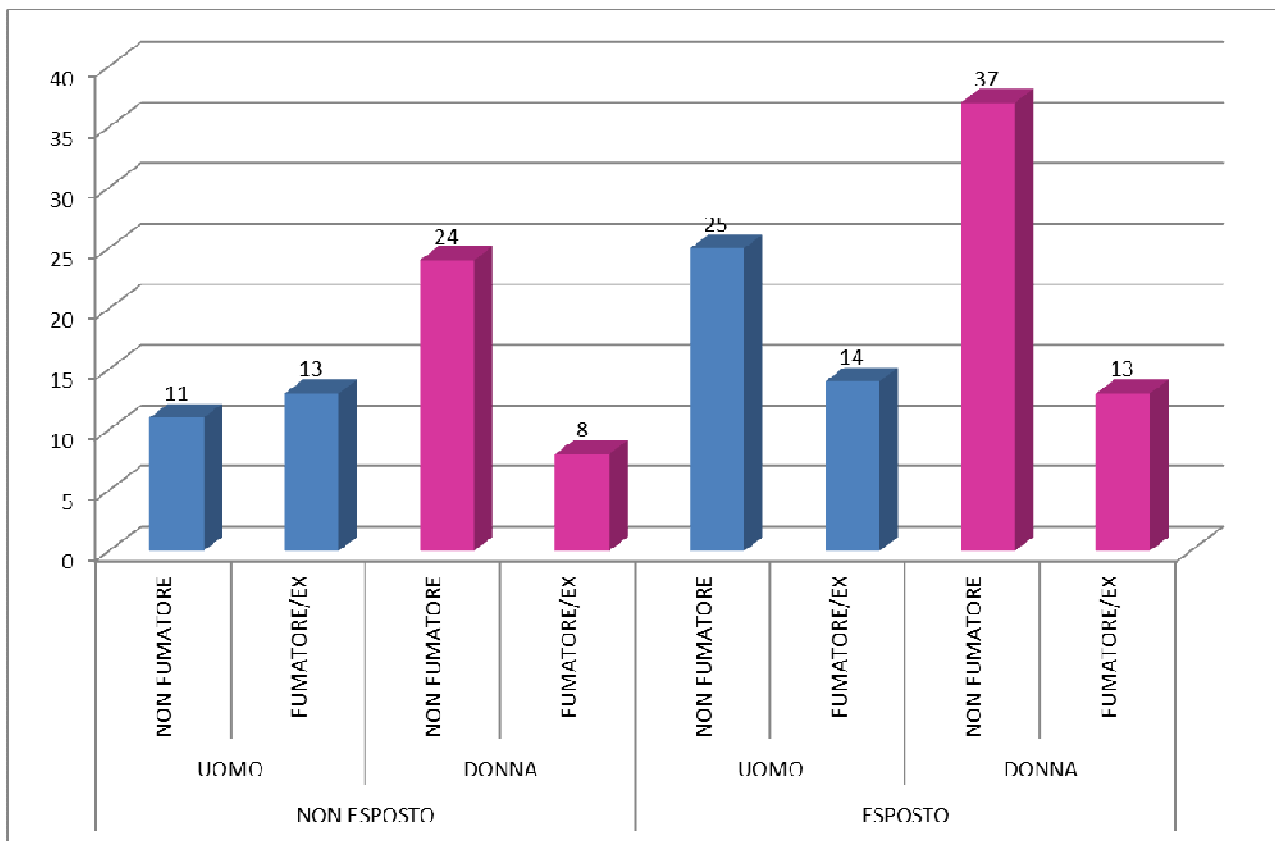


Grafico n° 9: Abitudine al fumo nei due gruppi

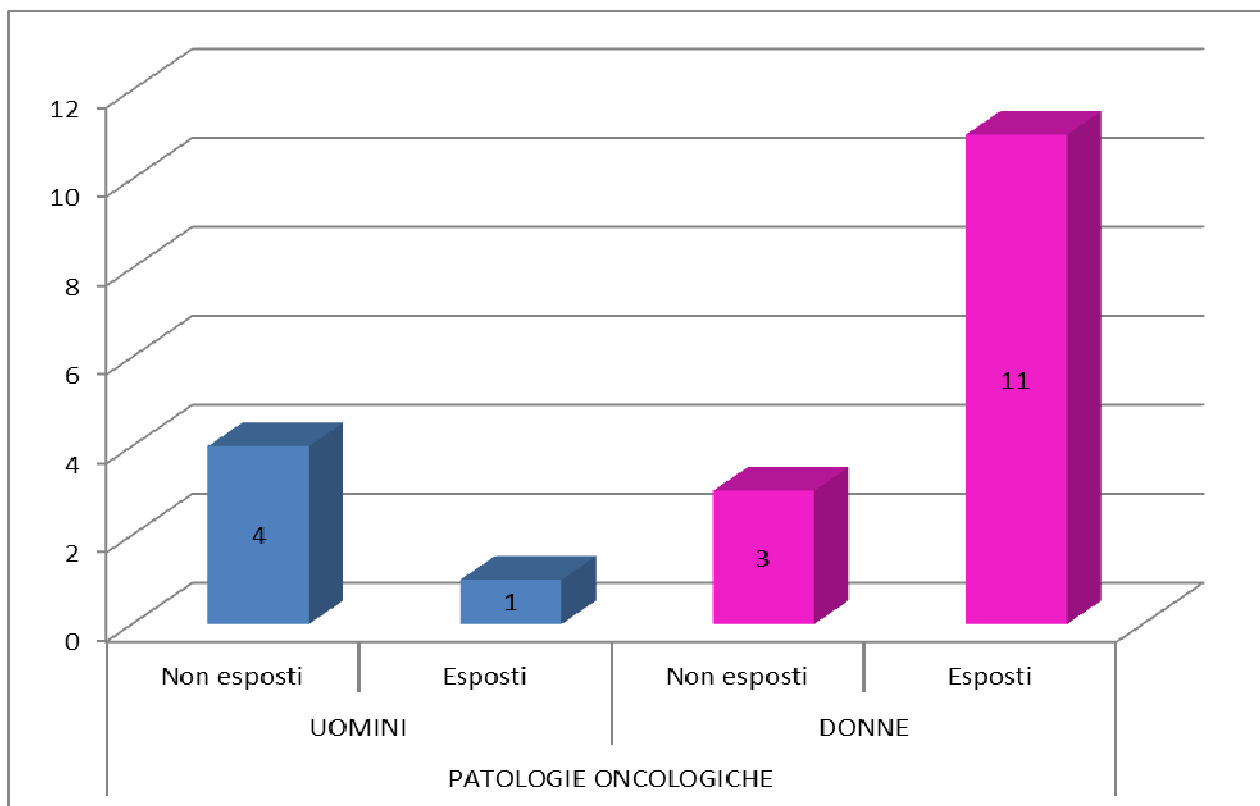


Grafico n° 10: Malattie neoplastiche nei due gruppi

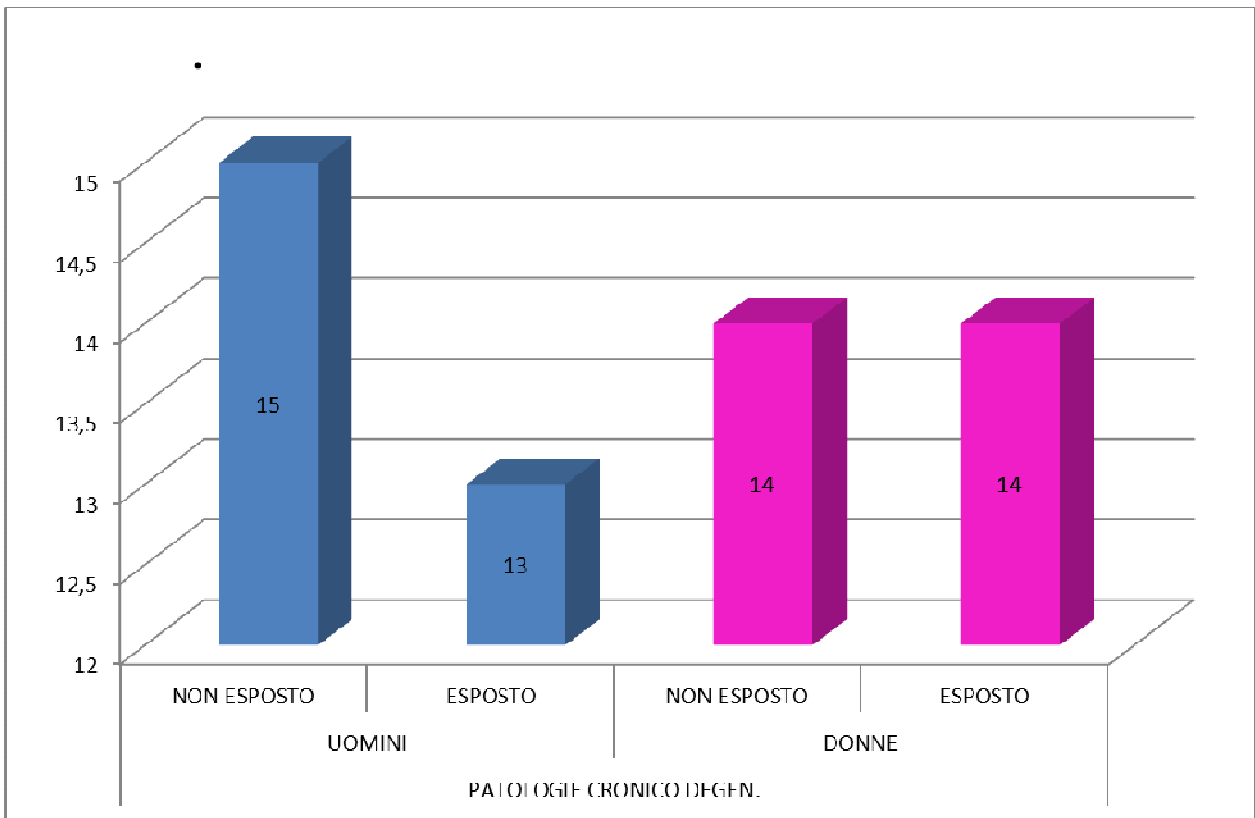


Grafico n° 11: Malattie cronic degenerative per genere nei due gruppi

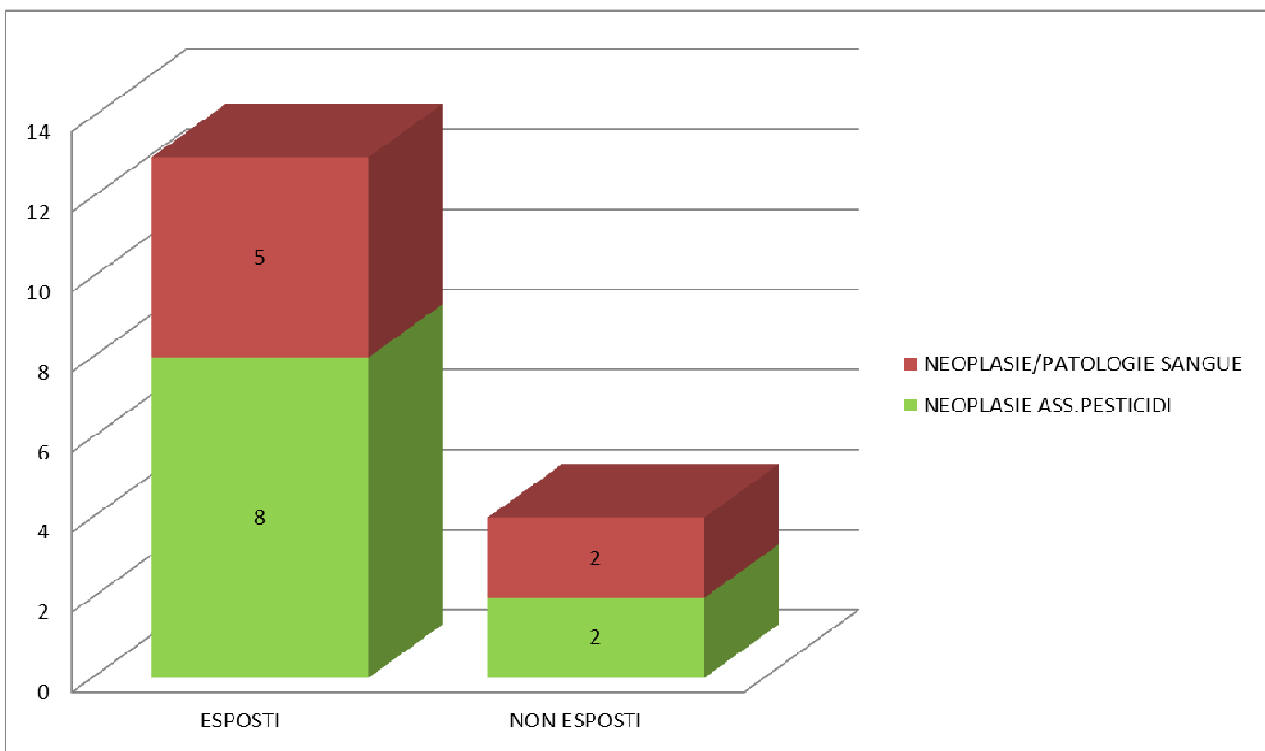


Grafico n° 12: Distribuzioni per macrogruppi di neoplasie del sangue e correlate ad uso/esposizione dei pesticidi

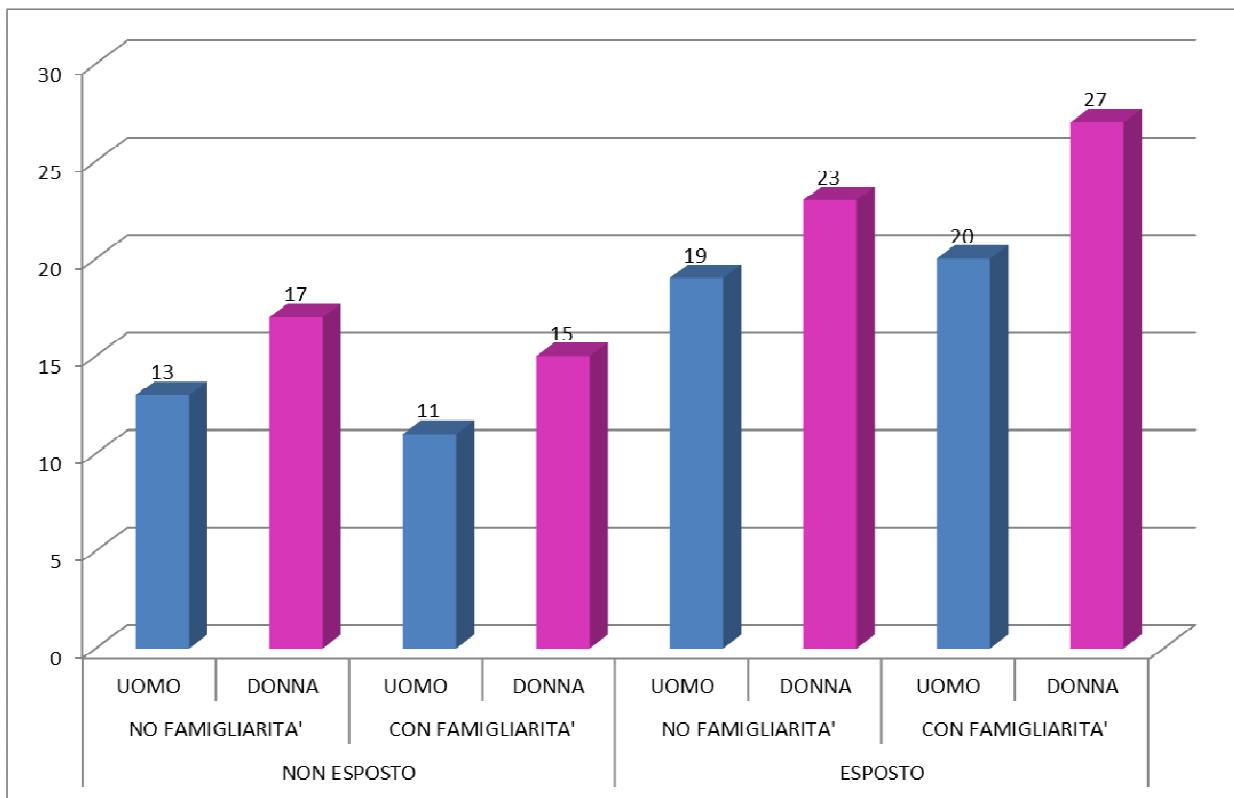


Grafico n° 13: Famigliarità oncologica esposti e non

SEZIONE ALIMENTAZIONE E SPORT

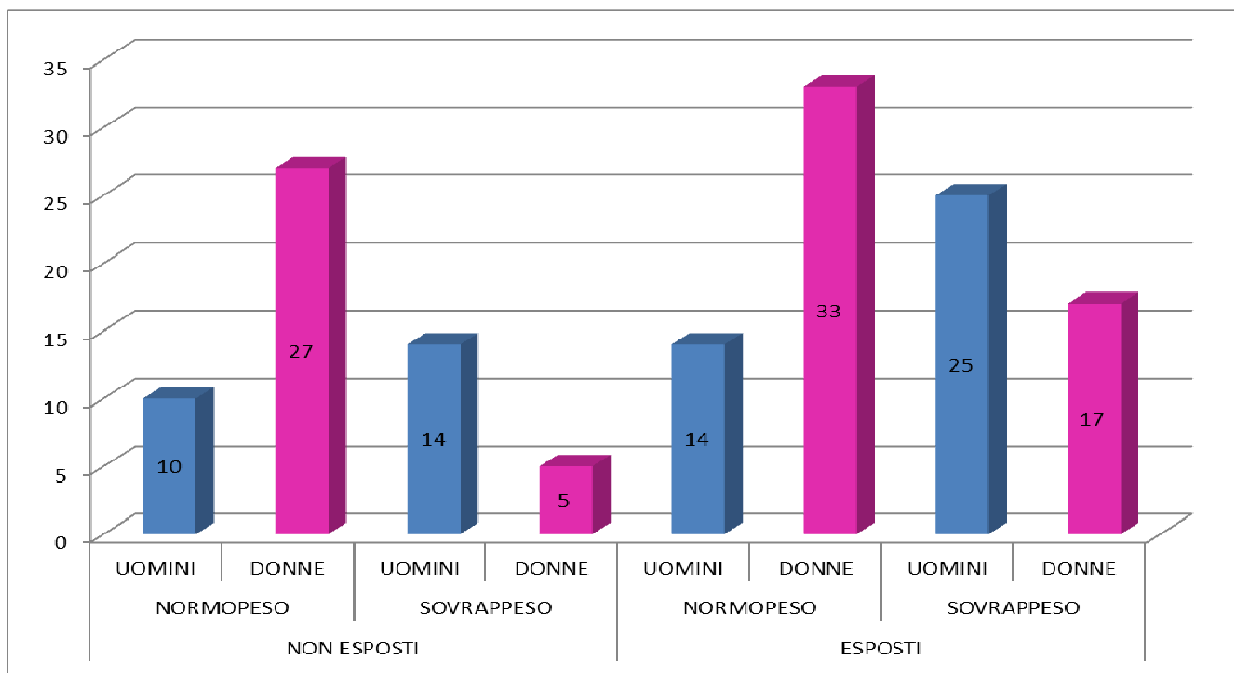


Grafico n° 14: Percezione del proprio peso corporeo

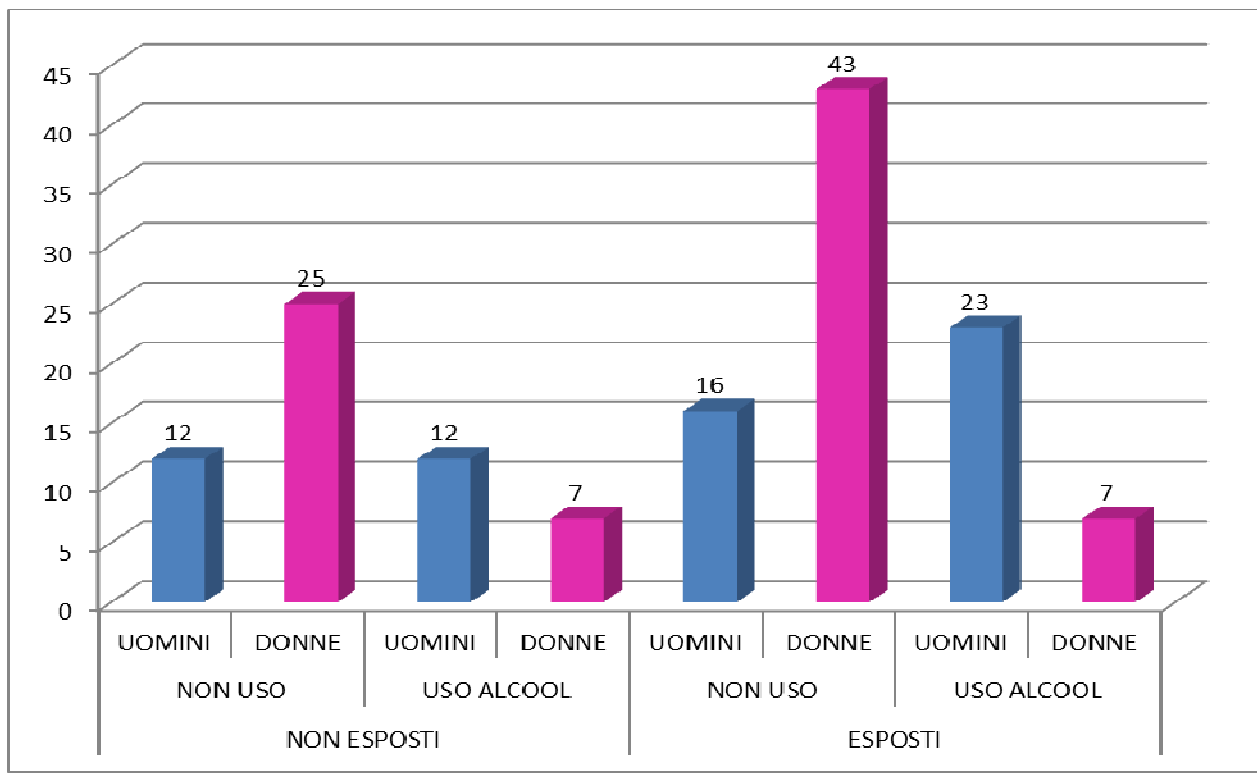


Grafico n°15: Abitudine consumo alcoolici

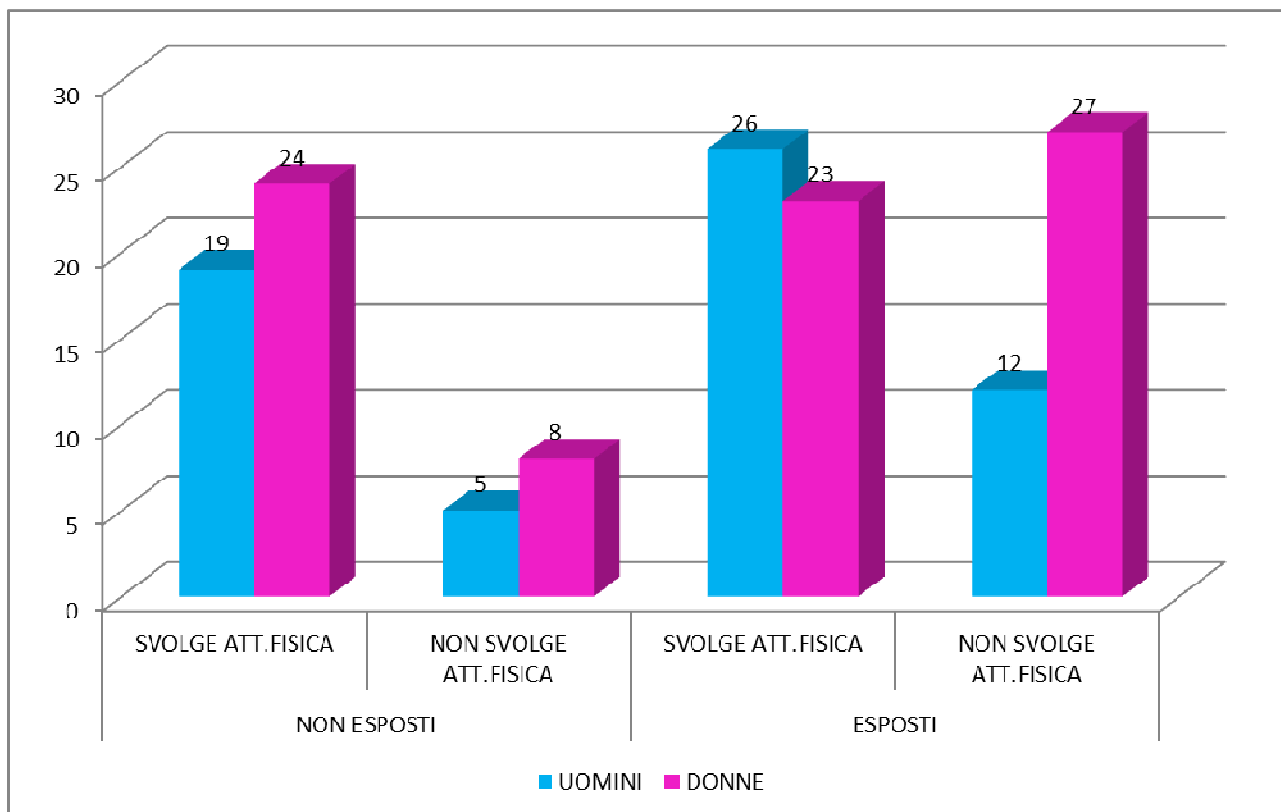


Grafico n° 16: Attività fisica nei due gruppi

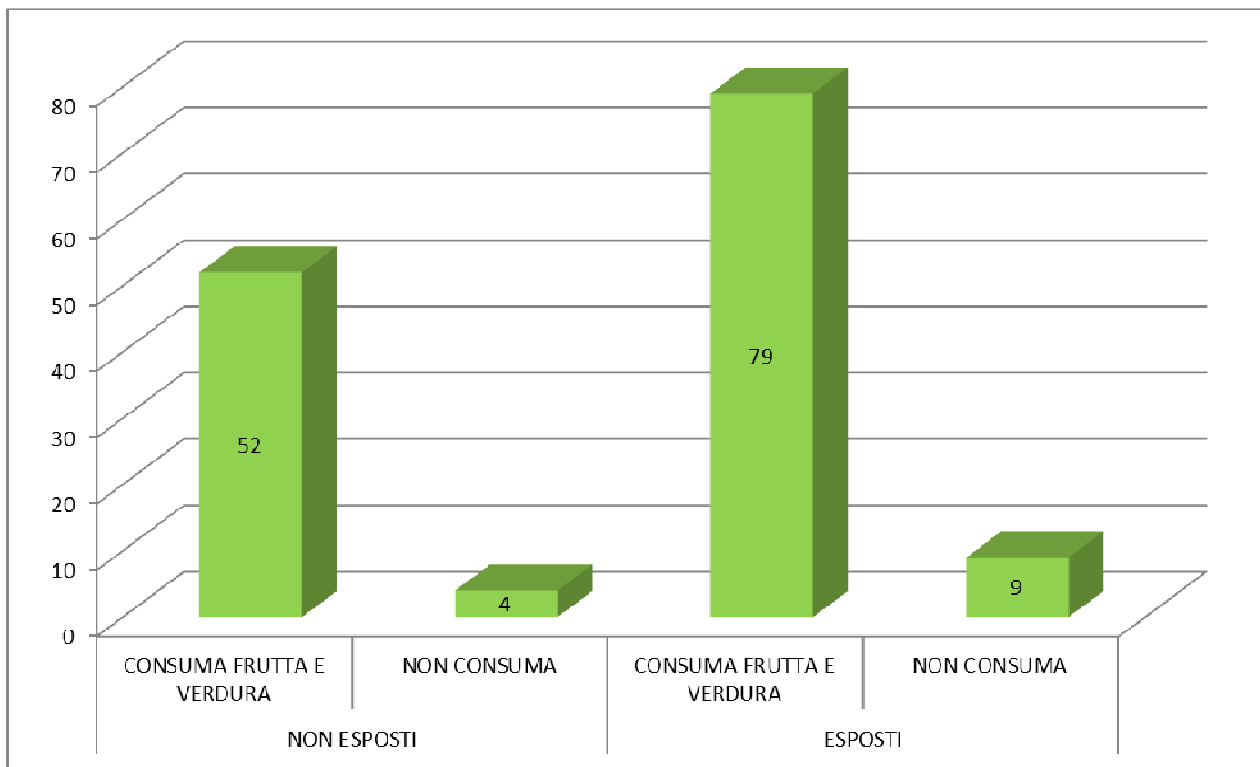


Grafico n°17: consumo di frutta e vegetali tra i due gruppi

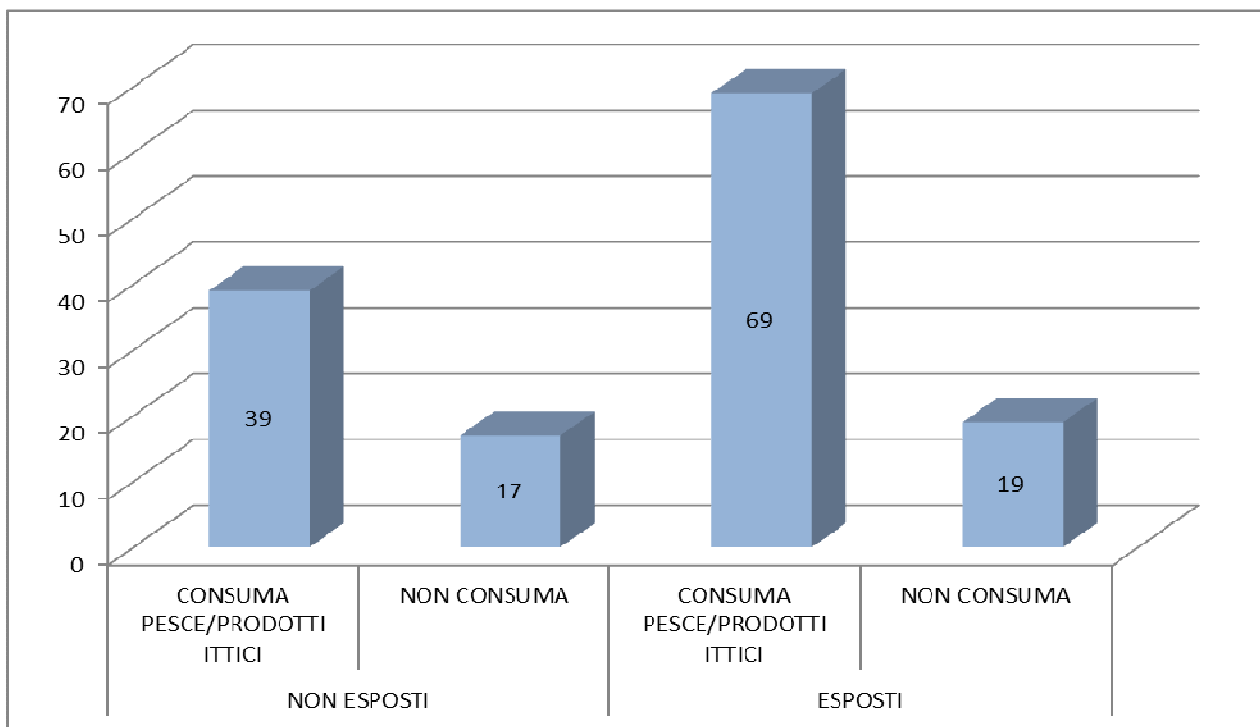


Grafico n° 18: consumi di prodotti ittici tra i due gruppi

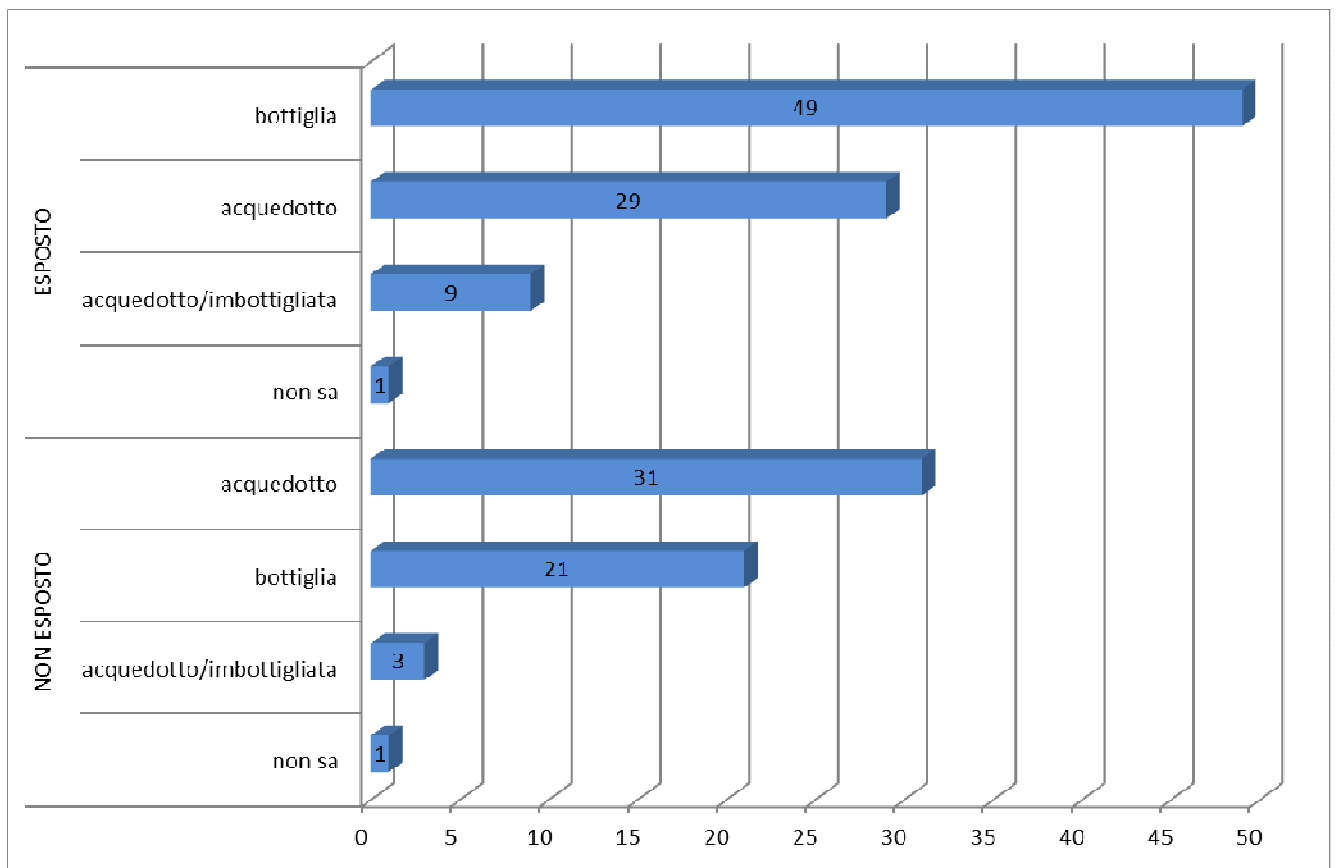


Grafico n° 19: fonte di approvvigionamento dell'acqua

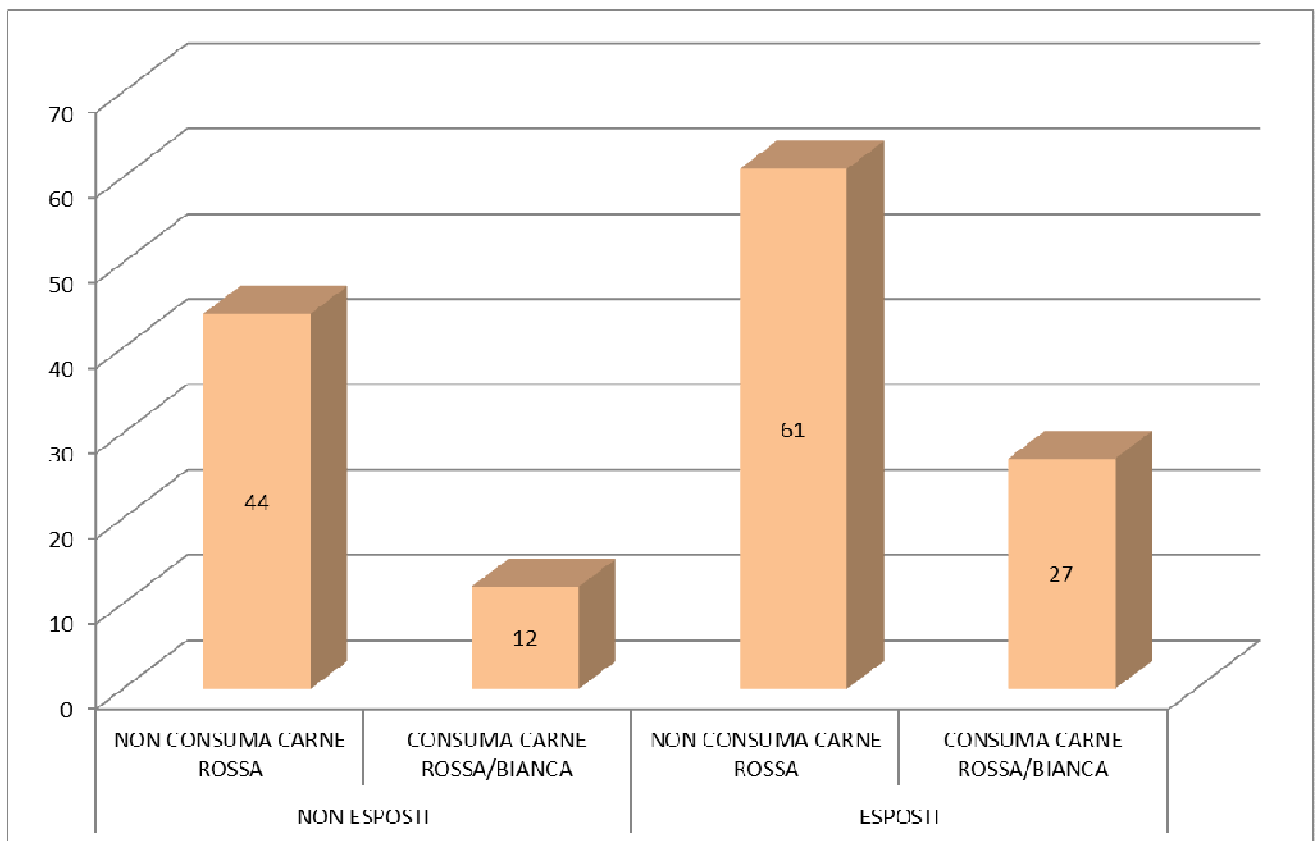


Grafico n° 20 : Alimenti, fonti proteiche

C. Analisi inferenziale

I risultati del modello di regressione multipla, a differenza di quelli della parte descrittiva, sono attinenti solo ai rispondenti al questionario previo appaiamento (matching) caso-controllo, escludendo gli esposti non appaiati.

Questa associazione ha permesso un "linkage" di 103 coppie, 51 casi e 52 controlli. Dalle analisi statistiche di regressione tra le variabili dipendenti, le differenti malattie e cause di morti oncologiche, con quelle indipendenti, i vari items, i vari fattori di rischio riportati nelle domande del questionario, si sono ricavati i risultati sotto forma di Odds ratio.

Gli odds esprimono un valore relativo al rapporto fra il numero di volte in cui l'evento si verifica (o si è verificato) ed il numero di volte in cui l'evento non si verifica (o si è verificato).

Di seguito sono presentate le tabelle con i risultati, OR, malattie e mortalità specifiche versus i diversi fattori di rischio, RF, esaminati.

ANALISI PER TOTALE CAUSE (CD+NEOPLASIE)				
FATTORI DI RISCHIO	Odds Ratio	90%	C.I.	P-Value
ALIMENTAZIONE	2,3927	0,8695	6,5842	0,1563
ATTIVITA FISICA	1,5618	0,6870	3,5506	0,3719
ETA	0,9902	0,9618	1,0193	0,5755
FUMO	0,5340	0,2379	1,1986	0,2018
LAVORO_A_RISCHIO_	0,7723	0,2265	2,6337	0,7291
_TITOLO_STUDIO	<u>0,4117</u>	<u>0,2663</u>	<u>0,6365</u>	<u>0,0008</u>
SESSO	0,7233	0,3207	1,6316	0,5125
TOTALE_CAUSE	<u>0,3151</u>	<u>0,1320</u>	<u>0,7519</u>	<u>0,0290</u>
CONSTANT	*	*	*	0,0167

Dalle risultanze con le analisi dei questionari appaiono indicazioni di causa per le malattie totali che si collegano con approcci alimentari non opportuni, diete non differenziate, abusi di carni rosse rispetto a consumi di prodotti vegetali e ittici, di alcool ecc. con un rischio doppio rispetto ad alimentazioni equilibrate.

Altro punto interessante è la situazione socio economica dove ad un basso livello d'istruzione ne consegue un rischio aumentato del 60% (significativo al 99%) ; in queste situazioni l'analisi si complica in quanto diviene doveroso e fondamentale verificare non solo il livello scolastico ma tutta la componente socio-economica relativa che provoca pesantemente le situazioni di esclusione e disagio note come disuguaglianze e deprivazioni.

Infine si osserva nei soggetti non esposti un rischio quasi del 70% maggiore rispetto agli esposti; tale incremento si può prevedere al netto dei vari confondenti considerati quali fumo, età e attività fisica.

ANALISI PATOLOGIE ONCO E NON EMATICHE				
FATTORI DI RISCHIO	Odds Ratio	90%	C.I.	P-Value
ETA	0,9874	0,9622	1,0132	0,4192
FAMIGLIARITA_ONCO	0,8608	0,4318	1,7162	0,7209
FUMO_	0,5155	0,2471	1,0753	0,1382
LAVORO_A_RISCHIO_	0,8852	0,2984	2,6258	0,8536
ORE_TRASCORSE_IN_CASA	1,6559	1,0351	2,6491	0,0775
PATOLOGIE ONCO E NON SANGUE	2,3658	0,5452	10,2665	0,3345
SESSO	0,8171	0,3929	1,6994	0,6500
CONSTANT	*	*	*	0,8687

Dall'analisi delle patologie neoplastiche e non a carico del sangue, risulta un eccesso più del doppio (anche se non significativo) nella popolazione esposta a conferma dei diversi fattori di rischio presenti, dove già dai risultati preliminari si è notato l'incidenza maggiore per tali malattie.

Infine un fattore ambientale interessante di rischio è l'incremento pari al 65% (significativo al 90%) con l'aumentare del tempo, ore, trascorso presso la propria

abitazione: in pratica il rischio tra gli esposti della zona A è maggiore quando le persone vivono in casa per oltre 8 ore, riposo notturno escluso.

ANALISI NEOPLASIE CORRELATE PESTICIDI				
FATTORI DI RISCHIO	Odds Ratio	90%	C.I.	P-Value
ALIMENTAZIONE	2,0938	0,7864	5,5752	0,2145
ATTIVITA FISICA	1,9511	0,8585	4,4341	0,1805
ETA	<u>0,9624</u>	<u>0,9319</u>	<u>0,9939</u>	<u>0,0501</u>
FAMIGLIARITA_ONCO	0,7931	0,3684	1,7076	0,6191
FUMO_	0,5319	0,2386	1,1859	0,1953
LAVORO_A_RISCHIO	0,7105	0,1990	2,5373	0,6587
TITOLO_STUDIO	<u>0,4356</u>	<u>0,2818</u>	<u>0,6731</u>	<u>0,0017</u>
ORE_TRASCORSE_IN_CASA	1,3527	0,7999	2,2875	0,3442
SESSO	0,6248	0,2683	1,4549	0,3601
TUMORI_ASS_PESTICIDI	<u>5,3919</u>	<u>1,0467</u>	<u>27,7759</u>	<u>0,0909</u>
CONSTANT	*	*	*	<u>0,0128</u>

L'analisi per neoplasie associate a esposizione di pesticidi (vedi materiali e metodi) segnala degli incrementi tra i residenti esposti oltre 5 volte superiori rispetto ai controlli con una significatività al 90%.

Altri fattori di rischio, in linea con la letteratura scientifica, sono gli aumenti legati ad altri determinanti quali : una scorretta alimentazione (rischio doppio non significativo), persone a scarsa attività fisica (rischio quasi doppio ma non significativo) e soggetti di livello d'istruzione medio/basso (+57% con significatività al 99%) . Il fattore età è molto interessante con significatività pari al 95%, di una riduzione del 4% di rischio di tali neoplasie all'aumentare dell'età a testimonianza di un maggiore esposizione tra soggetti giovani che con l'invecchiamento (tra il gruppo degli esposti) hanno una riduzione del rischio.

ANALISI TOTALE TUMORI				
FATTORI DI RISCHIO	Odds Ratio	90%	C.I.	P-Value
ALIMENTAZIONE__	2,0598	0,7775	5,4568	0,2225
ATTIVITA FISICA	1,8506	0,8255	4,1486	0,2098
ETA	<u>0,9683</u>	<u>0,9389</u>	<u>0,9986</u>	<u>0,0857</u>
FAMIGLIARITA_ONCO	0,7566	0,3543	1,6157	0,5454
FUMO_SI_NO	0,4898	0,2206	1,0873	0,1410
LAVORO_A_RISCHIO	0,6721	0,1943	2,3244	0,5983
TITOLO_STUDIO	<u>0,4423</u>	<u>0,2889</u>	<u>0,6770</u>	<u>0,0016</u>
ORE_TRASCORSE_IN_CASA	1,2738	0,7608	2,1326	0,4399
SESSO	0,6699	0,2925	1,5344	0,4265
TUTTI TUMORI	1,4168	0,4903	4,0941	0,5892
CONSTANT	*	*	*	<u>0,0148</u>

L'analisi totale tumori per i singoli fattori di rischio è praticamente sovrapponibile a quella precedente limitata alle sole neoplasie correlate all'esposizione dei pesticidi. In questo caso si manifesta un incremento del 41% negli esposti ma non significativo; auspicabile è verificare ulteriormente tale eccesso attraverso una valutazione più allargata di rispondenti al questionario.

Ribadiamo ancora il dato interessante dell'età, dove il rischio di ammalarsi di patologie oncologiche si riduce tra gli esposti con l'età, con una netta inversione.

FOCUS SOLO DONNE

ANALISI TOTALE TUMORI –SOLO DONNE				
FATTORI DI RISCHIO	Odds Ratio	90%	C.I.	P-Value
ALIMENTAZIONE__	4,2613	0,8808	20,6160	0,1304
ATTIVITA FISICA	2,0569	0,6968	6,0721	0,2731
ETA	0,9873	0,9472	1,0292	0,6138
FAMIGLIARITA_ONCO	1,1772	0,4170	3,3233	0,7959
FUMO_SI_NO	0,7504	0,2286	2,4632	0,6911
LAVORO_A_RISCHIO	0,4845	0,0570	4,1174	0,5775
TITOLO_STUDIO	<u>0,5419</u>	<u>0,3039</u>	<u>0,9663</u>	<u>0,0815</u>
ORE_TRASCORSE_IN_CASA	0,9002	0,4692	1,7270	0,7907
TUMORI	3,6031	0,9260	14,0202	0,1207
CONSTANT	*	*	*	0,2836

Analizzando il totale tumori solo nelle donne, si presenta un quadro statistico ed epidemiologico sensibilmente diverso dall'aggregato per generi. Prima di tutto si segnala il rischio alimentazione con un ODDS pari a 4 volte a differenza dell'attività fisica in linea con l'analisi uomini/donne; anche il basso livello d'istruzione si conferma come fattore di rischio +46%. Infine nel genere femminile il dato più rilevante è l'incremento delle patologie tumorali dove, tra quelle esposte, è maggiore di oltre 3 volte.

CONCLUSIONI

Dalle osservazioni delle risposte al questionario si confermano realtà differenti tra l'area centrale urbana rispetto a quella periferica che possono compatibilmente concorrere ad aumentare il rischio salute in periferia rispetto alle aree centrali per una serie di fattori intrinseci e estrinseci.

Ad esempio nella zona A risiede una comunità con una situazione socio-economica più sfavorevole unitamente a possibili esposizioni involontarie di prodotti pericolosi con un rischio osservato di malattie tumorali superiori come conseguito nei risultati.

Nel dettaglio, l'analisi di Cox impiegata per verificare essenzialmente le differenze di salute tra i due gruppi ha attestato tra gli esposti, zona A, un rischio maggior di malattia/morte per leucemie e patologie onco ematologiche comprensive delle leucemie stesse, linfomi e mielomi multiplo.

Da queste realtà, l'analisi di regressione logistica conseguente, basata sulle risposte dei vari items del questionario, ha comprovato la sussistenza di tali problematiche al netto dei vari fattori di rischio. Per le patologie onco ematologiche e non, si nota un eccesso più del doppio (anche se non significativo) nella popolazione esposta a conferma dei diversi fattori di rischio, dove sin dai risultati preliminari si intravedeva tale caratteristica.

Il solo fattore ambientale significativo al 90 % è quello di un incremento del rischio del 65% quando aumenta il tempo trascorso presso la propria abitazione oltre alle ore notturne; il rischio tra gli esposti si amplifica quando le persone permangono in casa oltre le 8 ore.

Diversamente è da ricordare il rischio più alto nei controlli per le cause totali, cronico-degenerative e neoplasie, che si può presumere in un insieme di fattori sia intrinseci ed estrinseci come l'età avanzata, un maggior numero d'interventi preventivi diagnostici legato alle maggiori risorse economiche (ticket) e delle conoscenze preventive.

La questione centrale connessa all'esposizione o meno di pesticidi zona A ha indicato poi un rischio particolarmente elevato, oltre 5 volte rispetto alla zona ZTL, che si può ben pronosticare nella distanza dalle colture risicole e dalle pratiche prodotte rispetto al proprio domicilio. Ciò dovrebbe servire a stimolare nell'amministrazione comunale un'attenzione mirata durante tali eventi sia imponendo, se possibile, un rispetto della distanza precauzionale oltre anche forse con un divieto di trattamento qualora le situazioni meteo locali siano favorevoli a ricadute sulle abitazioni e sui loro abitanti.

Ultimo aspetto interessante è quello del maggior rischio tra le donne esposte, tre volte, rispetto il totale tumori. Considerato che in tale macro gruppo la neoplasia alla mammella è prevalente tra gli esposti, è verosimile che le esposizioni a molecole xenobiotiche siano in grado di colpire gli ormoni femminili alterandovi il relativo sistema endocrino e concorrendo al danno neoplastico finale.

A termine di questi risultati e considerazioni, non resta che il rammarico di non aver avuto una più alta rispondenza nei questionari che avrebbe sicuramente aumentato la base di analisi e di raffronto specialmente tra il gruppo di controllo della zona ZTL; questo avrebbe determinato delle indubbie maggiori ricadute di potenza statistica e di conseguenza, anche una migliore conoscenza dei nessi e legami dei rapporti causa/effetto indispensabili in questi tipi di ricerche.

Si confida ugualmente in questa ricerca in quanto ha aperto un problema rilevante circa le relazioni ambientali e sanitarie in comunità indirettamente esposte ai fitofarmaci. La tutela della salute pubblica, come sempre affermato, si sviluppa solo con una rete di collaborazioni tra la maggior parte dei gestori pubblici aumentando il livello di conoscenza del territorio con un'efficace ed efficiente attività preventiva primaria e secondaria facendo parte integrante di ogni scelta le comunità locali.

I Ricercatori ringraziano per la collaborazione a vario titolo il Comune di Vercelli, in particolare l'Assessore A.Raineri per aver incentivato un'ulteriore fase di raccolta questionari e sensibilizzazione della ricerca nelle aree in studio; grazie anche al Signor Sindaco, Prof.ssa Maura Forte, per aver organizzato diverse occasioni d'incontro con la popolazione al fine di pubblicizzare l'iniziativa.

Un particolare e sentito ringraziamento all'Ordine dei Medici e Chirurghi di Vercelli e al suo Presidente Dr. P.G.Fossale per aver sostenuto lo studio finanziando anche la stampa dei questionari in Tipografia; sempre in termini di sostegno economico va ringraziato la locale sezione LILT di Vercelli e il Presidente Dott. Ezio Barasolo.