



STUDIO DI FATTIBILITÀ SIN (Lazio e Friuli Venezia Giulia)

MARZO 2021

A cura del gruppo di lavoro “**I primi 1000 giorni**”

Questo documento nasce nell'ambito del progetto Coorti di nuovi nati, esposizioni ambientali e promozione della salute nei primi 1000 giorni di vita: integrazione dei dati di esposizione con dati molecolari ed epigenetici (CUP: C92F17003030001), **un progetto esecutivo del programma Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie (CCM) 2017, realizzato con il supporto finanziario del CCM-Ministero della Salute**



PREMESSA

L'ampio sviluppo delle attività industriali nel territorio italiano ha determinato, a partire dal dopoguerra, un rilevante e complesso fenomeno di contaminazione ambientale con effetti diretti ed indiretti sulla salute dell'uomo. Conciliare la tutela dei livelli occupazionali produttivi, ed i benefici economici ad essi connessi, con la salvaguardia della salute delle popolazioni residenti impone un approccio multi ed interdisciplinare ed una politica scientifica basata sulla "Valutazione del Danno Sanitario" finalizzata sia alla valutazione dell'esposizione e alla caratterizzazione della contaminazione delle matrici ambientali, sia allo studio della frequenza di eventi di rilevanza sanitaria nella popolazione. Lo studio SENTIERI (Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento) ha investigato le cause di morte e le ospedalizzazioni per le quali le esposizioni ambientali sono ritenute svolgere un ruolo eziologico certo o sospetto. I dati analizzati dallo studio SENTIERI sono stati estrapolati dal SIO (Sistema Informativo Ospedaliero) e confrontati con approccio di tipo ecologico. Per alcuni Siti di Interesse Nazionale (SIN), soprattutto quando ad insistere sull'area di studio vi è un'unica fonte di inquinamento, l'approccio di SENTIERI fornisce dati sufficientemente attendibili ed utilizzabili per azioni di bonifica. In siti più complessi, caratterizzati da diverse fonti di inquinanti nelle matrici ambientali, l'approccio ecologico può fornire indicazioni limitate che possono essere arricchite da dati di biomonitoraggio e da studi scientifici mirati alla caratterizzazione dell'esposizione.

Numerosi studi condotti su modelli animali e sull'uomo hanno dimostrato come molte patologie multifattoriali possono originare in utero, quando, a seguito di alterazioni dell'ambiente intrauterino, si generano cambiamenti irreversibili sul feto che possono predisporre allo sviluppo di patologie nella vita adulta. In questo contesto l'influenza dell'inquinamento ambientale e degli stili di vita adottati in gravidanza sulle donne residenti in aree ad elevato rischio ambientale è di particolare interesse.

In Italia non esistono dati riguardanti gli effetti degli inquinanti sulla gravidanza condotti in aree di interesse nazionale per la bonifica. Le coorti di nascita rappresentano un modello di studio estremamente utile, ma allo stesso tempo necessitano di una progettazione preliminare molto complessa e di un ingente impegno economico.



PRIMI
1000
GIORNI

LE AREE INTERESSATE

Le aree interessate sono collocate in 2 Regioni Italiane: Lazio e Friuli Venezia Giulia (FVG). In Allegato si presentano 3 schede relative ai SIN interessati nelle due regioni suddivise nelle seguenti sezioni:

- profilo di esposizione come descritto nel progetto SENTIERI e successiva ripermimetrazione per il SIN valle del Sacco.
- Identificazione delle aree di confronto locale, sulla base dei dati di nascita desunti da CeDAP (possibilità di identificare un punto nascita di riferimento per le aree identificate; numero di bambini nati nelle aree identificate vs nati nelle aree in studio) e sul criterio dei comuni limitrofi. Le aree di controllo sono quindi quelle che si trovano in un raggio di massimo 50 km rispetto al SIN, con un numero di nati sufficienti a fungere da popolazione di controllo e con una sufficiente concentrazione di nati/anno nei punti nascita identificati come riferimento. Si è scelto di utilizzare un criterio spaziale per la definizione delle aree di controllo per garantire condizioni socio-economiche e stili di vita confrontabili con quelli delle aree in studio. Nel caso della valle del Sacco si farà un confronto interno in quanto solo piccole parti di ogni comune sono inserite nel perimetro del SIN e comunque i livelli di esposizione sono diversi a seconda dei comuni. È da notare come la definizione di aree di confronto locale non identifichi necessariamente aree nelle quali è esclusa a priori la presenza di inquinanti.
- Definizione delle caratteristiche demografiche delle aree (popolazione, nati) e identificazione delle strutture ospedaliere locali da coinvolgere nello studio.

DEFINIZIONE DEI CRITERI DI INCLUSIONE NELLO STUDIO DI COORTE

Al fine di creare questa coorte di nascita longitudinale si è deciso di utilizzare criteri di selezione stringenti.

Un primo criterio di selezione è rappresentato dalla residenza della madre in uno dei Comuni selezionati da almeno un anno. È stato dimostrato, infatti, che i tossicanti, soprattutto gli inquinanti organici, possono accumularsi in diversi organi e tessuti del corpo umano. Ciò può influenzare gli esiti della gravidanza in maniera determinante. Inoltre, studi recenti mostrano come la funzione placentare e degli altri annessi embrionali risenta notevolmente dell'età materna. Per tale motivo le donne arruolate dovranno avere un'età compresa tra i 18 ed i 40 anni. Analogamente saranno escluse le gravidanze multiple e le gravidanze ottenute attraverso percorsi di riproduzione assistita.

Al momento dell'arruolamento (volontario e compreso tra la 32^a settimana di gestazione ed il parto) sarà effettuata una anamnesi della gravidanza in corso al fine di escludere gravidanze a rischio e/o condizioni patologiche che possano interferire a priori sulla fisiologia placentare (diabete gestazionale, distacchi placentari, minacce di aborto e anomalie fetali).



I criteri generali per l'inclusione delle donne in gravidanza nello studio sono quindi:

- La residenza nelle aree di studio da almeno un anno.
- Avere un'età compresa tra i 18 ei 40 anni.
- Non aver seguito un programma di riproduzione assistita.

La dimensione campionaria, stimata sulla base dei dati CeDAP, prevede l'arruolamento complessivo di circa 500 soggetti per ogni area in studio, da arruolare nell'arco di 12-24 mesi a seconda della numerosità di parti annuali del centro nascita prescelto e del tasso di partecipazione delle mamme. Le donne arruolate saranno informate sulle finalità del progetto e della sua durata da personale medico delle strutture selezionate e saranno invitate ad aderire allo studio. Alla firma del consenso informato alle donne sarà chiesto di rispondere a domande riguardanti la storia clinica precedente la gravidanza, lo stato socioeconomico, lo stile di vita, la dieta, le eventuali esposizioni ambientali (domestiche e lavorative). Saranno inoltre raccolte informazioni relative al decorso della gravidanza attuale, alla percezione del rischio ambientale e sul partner. Il protocollo dettagliato è stato sviluppato nell'ambito di questo stesso progetto ed è quindi disponibile.

SCELTA DELLE ESPOSIZIONI DA DETERMINARE

Dipende da area, costi e quindi dalle risorse disponibili.

La Tabella comparativa mostra come le esposizioni siano solo parzialmente sovrapponibili nelle aree in studio.

Tabella. Esposizioni presenti nei 3 SIN oggetto del presente studio di fattibilità (modificata da SENTIERI)

SIN	TIPOLOGIA IMPIANTI	DISCARICA		COMPARTO E CONTAMINANTI							
		Tipo	Abusivo	Suolo	Sottosuolo	Acque superficiali	Acque di falda	Acque marine	Sedimenti	Aria	Argine fluviale
Trieste	chimico, raffineria, siderurgico, area portuale	deposito e stoccaggio di oli minerali e prodotti petroliferi raffinati	piombo, rame, zinco, idrocarburi C>12 C<12, IPA, diossine, mercurio, PCB, fitofarmaci, fenolo, amianto	piombo, rame, zinco, idrocarburi C>12 C<12, IPA, diossine, mercurio, PCB, fitofarmaci, fenolo, amianto		arsenico, alluminio, ferro, cromo, manganese, piombo, boro, nichel, solfati, cloruri, idrocarburi totali, BTEXS, IPA, composti alifatici clorurati cancerogeni (tribromometano, bromodichlorometano, 1,2-dichloroetano, triclorometano, tricloroetilene, esaclorobutadiene, cloruro di vinile		metalli (arsenico, cadmio, cromo totale, mercurio, nichel, piombo), PCB, IPA, idrocarburi totali			



PRIMI
1000
GIORNI

Laguna di Grado e Marano	chimico (produzione di cellulosa), area portuale			metalli pesanti (mercurio, cromo, arsenico, piombo, zinco), idrocarburi, diossina, amianto, cloruro di vinile			metalli pesanti (ferro, manganese, mercurio, cromo totale, cobalto, selenio, alluminio, arsenico, boro, nichel), composti organici (benzene, etilbenzene, toluene, (m,p)-xilene, anilina, toluidina, idrocarburi totali, cloroformio, bromodichlorometano, 1,1 dicloroetilene)		mercurio		
Bacino del Fiume Sacco	Chimico									Inquinamento atmosferico	Esacloro-cicloesano

RACCOLTA E CONSERVAZIONE DEI MATERIALI BIOLOGICI

La natura prospettica dello studio di coorte di nascita e la possibile valutazione di outcome a medio e lungo termine impone la necessità della conservazione stabile dei campioni biologici. Spesso infatti studi epidemiologici possono condurre a nuove ipotesi per le quali è necessario utilizzare nuovamente lo stesso materiale biologico per nuove analisi.

A tale scopo si ritiene fondamentale la costituzione di biorepository/biobanche per la conservazione dei campioni, senza scopo di lucro e con esclusiva finalità di ricerca. Sulla base dei requisiti previsti dalla normativa italiana, sono state identificate come possibili sedi di Biobanca:

- Friuli Venezia Giulia e Lazio: Centro nazionale di epidemiologia sorveglianza e promozione della salute (Cnesps) dell'Istituto superiore di sanità.

I campioni biologici, che potranno riguardare sia i genitori che il bambino e che saranno conservati per 18 anni dall'inizio dello studio, dipenderanno dal disegno finale, dalle esposizioni da determinare nelle diverse zone e dai finanziamenti disponibili (si veda il paragrafo relativo alla stima dei costi) e potranno includere:



- 1) Sangue materno prelevato al momento dell'arruolamento
- 2) Sangue materno prelevato al parto
- 3) Sangue cordonale
- 4) Tessuto cordonale
- 5) Tessuto placentare
- 6) Latte materno
- 7) Capelli
- 8) Unghie
- 9) Denti da latte
- 10) Urine
- 11) Liquido spermatico

L'arruolamento volontario avverrà tra la 32^a settimana di gestazione ed il parto, previa lettura della nota informativa e firma di consenso informato relativo al trattamento dei dati personali, entrambi in linea con i principi della Dichiarazione di Helsinki (WMA, 2013.). Seguirà la raccolta, conservazione e utilizzo del materiale biologico per soli fini di ricerca nei diversi momenti di follow-up. Le donne saranno informate delle finalità del progetto e della sua durata dal personale medico delle strutture ospedaliere selezionate e saranno invitate ad aderire allo studio. Subito dopo il prelievo, i campioni saranno temporaneamente stoccati presso il punto nascita a -20°C, per un tempo massimo di 35 giorni dal prelievo. Il materiale biologico, così conservato, sarà periodicamente trasferito, in condizioni controllate ed in ghiaccio secco, alla biobanca, dove verranno conservati a -80°C o in azoto liquido sino al momento delle analisi. I campioni saranno conservati in forma anonima, etichettati e registrati in un archivio gestionale informatizzato che ne consentirà la tracciabilità.

VALUTAZIONE DEI COSTI PER AVVIARE E RECLUTARE LA COORTE PER 1 SIN (500 SOGGETTI ARRUOLATI, TEMPO DI ARRUOLAMENTO 18 MESI, DURATA COMPLESSIVA DEL PROGETTO 2 ANNI)

Personale	Euro
Coordinamento delle attività (1 persona senior per 2 anni); arruolamento della coorte, raccolta dei campioni biologici, inserimento dei dati raccolti in database elettronico (1 persona per punto nascita per 18 mesi); gestione del database elettronico e analisi statistica (1 statistico part-time per 2 anni); processamento dei campioni dopo la raccolta (tecnici di laboratorio a forfait); esecuzione dei prelievi (infermieri/ostetriche a forfait)	165.000
SERVIZI	
Servizi IT, creazione di sito web e piattaforma inserimento dati, e loro mantenimento	30.000
Servizio di biobanca (se necessità di appoggio esterno)	
- Costo accettazione (2 euro/aliquota)	10.000*
- Costo stoccaggio/anno (0,50 euro/aliquota)	2.500*
- Costo per estrazione (2,50 euro per 1 aliquota)	12.500*
Servizio di analisi dei campioni (se necessità di appoggio esterno)	35.000
Stampa materiali informativi e questionari	10.000
Assicurazione	10.000
EQUIPAGGIAMENTO	
	15.000
MATERIALI DI CONSUMO	
	25.000** 20.000** 50.000**

	30.000
SPESE DI MISSIONE	2.000
SPESE DI SPEDIZIONE DEI CAMPIONI	10.000

* costi calcolati per 10 aliquote, per 500 soggetti

** costi calcolati per l'analisi di 500 campioni

Il costo totale stimato è di 427.000 euro in caso di necessità di attivazione di servizi esterni per biobanca e analisi dei campioni (con relative spese di spedizione), oppure di 357.000 euro.

ALLEGATO. SCHEDE SINTETICHE DELLE AREE INTERESSATE DAL PROGETTO

1. Friuli Venezia Giulia. Trieste

Profilo di esposizione

NORMA PERIMETRAZIONE	DECRETO 24 FEBBRAIO 2003
Superficie	
Terra	502 ha
Mare	1196 ha
Tipologia impianti	chimico, raffineria, siderurgico, area portuale
Denominazione impianti	ex Esso, ex Aquila
Discarica	
Abusivo	deposito e stoccaggio di oli minerali e prodotti petroliferi raffinati
Comparto e contaminanti	
Suolo	piombo, rame, zinco, idrocarburi C>12 C<12, IPA, diossine, mercurio, PCB, fitofarmaci, fenolo, amianto



Sottosuolo	piombo, rame, zinco, idrocarburi C>12 C<12, IPA, diossine, mercurio, PCB, fitofarmaci, fenolo, amianto
Acque di falda	arsenico, alluminio, ferro, cromo, manganese, piombo, boro, nichel, solfati, cloruri, idrocarburi totali, BTEXS, IPA, composti alifatici clorurati cancerogeni (tribromometano, bromodichlorometano, 1,2-dicloroetano, trichlorometano, trichloroetilene, esaclorobutadiene, cloruro di vinile)
Sedimenti	metalli (arsenico, cadmio, cromo totale, mercurio, nichel, piombo), PCB, IPA, idrocarburi totali

b) Aree di confronto locale

COMUNI AREA DI STUDIO	COMUNI AREA DI CONFRONTO LOCALE
Trieste	Monfalcone Duino-Aurisina Sgonico Monrupino San Dorligo della Valle Muggia

c) Caratteristiche demografiche e identificazione delle strutture ospedaliere locali

Popolazione complessiva di 202.123 abitanti al Censimento 2011.

La selezione dei presidi ospedalieri da coinvolgere è stata eseguita analizzando i dati delle schede di dimissione ospedaliera per gli eventi "parto" della Regione FVG per l'anno 2018. Sono state selezionate le madri residenti nel comune di Trieste e si è analizzata la frequenza di accesso nelle diverse strutture ospedaliere.

Come punto nascita di riferimento per il SIN di Trieste è stata identificata l'Azienda "IRCCS Burlo Garofolo", mentre per l'area di controllo le Aziende "IRCCS Burlo Garofolo" e il Presidio Ospedaliero (PO) di Monfalcone.

Tabella. Parti 2018 di donne residenti nel SIN di Trieste e nell'area di confronto locale identificata

COMUNE DI RESIDENZA	PARTI 2018	PARTI 2018 NELLE STRUTTURE SELEZIONATE	IRCCS BURLO GAROFOLO	P.O. MONFALCONE
Trieste	1223	1197 (98%)	1184	13
TOT comuni esposti	1223	1197 (98%)	1184	13
Monfalcone	242	236 (98%)	29	207
Duino-Aurisina	33	33 (100%)	30	3
Sgonico	9	9 (100%)	9	0
Monrupino	6	6 (100%)	6	0
San Dorligo della Valle	31	31 (100%)	31	0
Muggia	56	56 (100%)	54	2
TOT comuni confronto	377	371 (98%)	159	212

2. Friuli Venezia Giulia. Laguna di Grado e Marano

Profilo di esposizione

Legge istitutiva	D.M. 468/01
Norma perimetrazione	Decreto 24 febbraio 2003
Superficie	
Terra	4198 ha
Mare	6831 ha
Tipologia impianti	chimico (produzione di cellulosa), area portuale
Denominazione impianti	Caffaro, Saint Gobain
Comparto e contaminanti	
Suolo	metalli pesanti (mercurio, cromo, arsenico, piombo, zinco), idrocarburi, diossina, amianto, cloruro di vinile
Acque di falda	metalli pesanti (ferro, manganese, mercurio, cromo totale, cobalto, selenio, alluminio, arsenico, boro, nichel), composti organici (benzene, etilbenzene, toluene, (m,p)-xilene, anilina, toluidina, idrocarburi totali, cloroformio, bromodichlorometano, 1,1 dicloroetilene)
Sedimenti	mercurio

b) Aree di confronto locale

COMUNI AREA DI STUDIO	COMUNI AREA DI CONFRONTO LOCALE
<p>Carlino Cervignano del Friuli Marano Lagunare San Giorgio di Nogaro Terzo d'Aquileia Torviscosa</p>	<p>Muzzana del Turgnano Castions di Strada Porpetto Gonars Bagnaria Arsa Aiello del Friuli Ruda Fiumicello / Villa Vicentina Aquileia Grado San Canzian d'Isonzo</p>

c) Caratteristiche demografiche e identificazione delle strutture ospedaliere locali

Popolazione complessiva di 31.693 abitanti al Censimento 2011

La selezione dei presidi ospedalieri da coinvolgere è stata eseguita analizzando i dati delle schede di dimissione ospedaliera per gli eventi “parto” della Regione FVG per l’anno 2018 (dati parziali relativi ai primi 11 mesi). Sono state selezionate le madri residenti nei comuni del SIN Laguna di Grado e Marano e si è analizzata la frequenza di accesso nelle diverse strutture ospedaliere.

Come punto nascita di riferimento è stata identificata il PO di Palmanova, mentre per l’area di controllo sempre il PO di Palmanova e il PO di Monfalcone.

Tabella. Parti 2018 di donne residenti nei comuni del SIN Laguna di Grado e Marano

COMUNE DI RESIDENZA	PARTI 2018	PARTI 2018 NELLE STRUTTURE SELEZIONATE	P.O. PALMANOVA	P.O. MONFALCONE
Cervignano	88	79 (90%)	71	8
San Giorgio Di Nogaro	42	34 (81%)	31	3
Carlino	24	22 (92%)	20	2
Terzo d'Aquileia	18	18 (100%)	15	3
Torviscosa	15	14 (93%)	14	0
Marano Lagunare	13	8 (62%)	8	0
TOT comuni esposti	200	175 (88%)	159	16
Muzzana del Turignano	11	10 (91%)	9	1
Castions di Strada	27	13 (48%)	13	0
Porpetto	7	6 (86%)	6	0
Gonars	18	13 (72%)	13	0
Bagnaria Arsa	15	14 (93%)	12	2
Aiello del Friuli	9	9 (100%)	8	1
Ruda	19	16 (84%)	10	6
Fiumicello/Villa Vicentina	16	15 (94%)	6	9
Aquileia	7	6 (86%)	6	0

Grado	34	25 (74%)	1	24
San Canzian d'Isongo	43	36 (84%)	2	34
TOT comuni confronto	206	163 (79%)	86	77

3. Lazio. Bacino del Fiume Sacco

Profilo di esposizione

LEGGE ISTITUTIVA	LEGGE 266/05
Norma perimetrazione	Decreto 22 Novembre 2016
Superficie	
Terra	117086 ha
Tipologia impianti	Chimico, farmaceutico,...
Comparto e contaminanti	
Argine fluviale	Esaclorocicloesano
Aria	Inquinamento atmosferico



PRIMI
1000
GIORNI

b) Aree di confronto locale

COMUNI AREA DI STUDIO	COMUNI AREA DI CONFRONTO LOCALE
<p>Anagni Arce Artena Castro dei Volsci Ceccano Ceprano Colleferro Falvaterra Ferentino Frosinone Gavignano Morolo Paliano Pastena Patrica Pofi Segni Sgurgola Supino</p>	<p>Confronto interno tra i comuni perché solo una parte di ogni comuni è compresa nel perimetro del SIN e i livelli di esposizione sono diversi a seconda dei comuni</p>

c) Caratteristiche demografiche e identificazione delle strutture ospedaliere locali

Popolazione complessiva di 101,068 abitanti al Censimento 2001. Questa popolazione è riferita ai comuni presi per intero, mentre la popolazione che rientra nel perimetro del SIN è minore.

La selezione dei presidi ospedalieri da coinvolgere è stata eseguita analizzando i dati delle schede di dimissione ospedaliera per gli eventi “parto” della Regione Lazio per l’anno 2018. Sono state selezionate le madri residenti nei 19 comuni del SIN e si è analizzata la frequenza di accesso nelle strutture ospedaliere con i principali reparti di maternità dell’area.

I punti nascita di riferimento individuati sono l’ospedale di Palestrina e Colferro per i comuni in provincia di Roma e quello di Frosinone e Sora per i comuni della provincia di Frosinone, che accolgono il 63% del totale dei nati nell’area del SIN. Data la difficoltà di organizzare l’arruolamento in 4 ospedali si valuterà l’opportunità, in relazione anche alle risorse disponibili, di considerare solo gli ospedali di Palestrina e di Frosinone, con una possibile perdita di parti pari a circa il 20%. Per l’arruolamento della coorte di 500 bambini sarà necessario un periodo di 18-24 mesi.

Tabella. Parti 2018 di donne residenti nei comuni del SIN Bacino del Fiume Sacco.

	PALESTRINA		FROSINONE		TOTALE		TOTALE NATI
	N	%	N	%	N	%	N
Anagni	4	3.0	40	29.6	44	32.6	135
Arce			10	33.3	10	33.3	30
Artena	19	18.3	1	1.0	20	19.2	104
Castro dei Volsci			18	60.0	18	60.0	30
Ceccano			80	55.2	80	55.2	145
Ceprano			16	38.1	16	38.1	42
Colferro	32	23.9	3	2.2	35	26.1	134
Falvaterra			2	66.7	2	66.7	3



PRIMI
1000
GIORNI

Ferentino	1	0.8	80	61.5	81	62.3	130
Frosinone			214	65.8	214	65.8	325
Gavignano	1	7.7			1	7.7	13
Morolo			5	38.5	5	38.5	13
Paliano	16	34.0	5	10.6	21	44.7	47
Pastena			4	44.4	4	44.4	9
Patrica			10	55.6	10	55.6	18
Pofi			14	60.9	14	60.9	23
Segni	15	28.8			15	28.8	52
Sgurgola	3	25.0	2	16.7	5	41.7	12
Supino			25	96.2	25	96.2	26
Totale	91	7.0	529	41.0	620	48.0	1291