

Epidemiology 2002;13:9-20

Uno Studio Prospettico di Coorte su Popolazione su Esposizione Personale ai Campi Magnetici Durante la Gravidanza ed il Rischio di Aborto Spontaneo.

De-Kun Li¹; Roxana Odouli¹; Soora Wi¹; Teresa Janevic¹; Ira Golditch²; T. Dan Bracken³; Russell Senior³; Richard Rankin⁴; Richard Iriye⁵

¹Division of Research, Kaiser Foundation Research Institute, Kaiser Permanente, Oakland, CA;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Kaiser San Francisco, San Francisco, CA;

³T. Dan Bracken, Inc, Portland, OR;

⁴Oregon Applied Research Services, Lake Oswego, OR; and

⁵Enertech Consultants Inc, Campbell, CA.

RIASSUNTO

Cenni storici. L'effetto dei campi magnetici (MF) sul rischio di aborto spontaneo (SAB) è in gran parte sconosciuto. La maggior parte degli studi noti sono stati basati sulle misure indirette di MF che spesso sono state misclassificate e stimate in modo retrospettivo.

Metodi. Abbiamo condotto uno studio prospettico di coorte su popolazione umana fra le donne gravide all'interno di un grande HMO. Tutte le donne con un test di gravidanza positivo a meno di 10 settimane di gestazione e abitanti nella zona di San Francisco sono state contattate per la partecipazione allo studio. Abbiamo condotto di persona le interviste per ottenere informazioni sui fattori di rischio per SAB ed altri potenziali confondenti. A tutte le partecipanti è stato richiesto di portare un misuratore di MF per 24 ore e di tenere un diario delle loro attività. Gli esiti delle gravidanze sono stati ottenuti per tutti i partecipanti mediante ricerca nel database del HMO, riesaminando le cartelle cliniche e tramite controllo telefonico. Per studiare la correlazione MF-SAB è stato impiegato il modello Cox di rischio proporzionale.

Risultati. Fra i 969 soggetti inclusi nelle analisi finali, il rischio di SAB è aumentato con l'aumentare del livello di esposizione massima a MF (MMF) con una soglia intorno a 16 milligauss (mG): Il valore del rischio relativo (RR) associato con MMF ≥ 16 mG (VS < 16 mG) è stato 1,8 (95% C.I. 1.2-2.7).

Il rischio è rimasto elevato per tutti i livelli di MMF ≥ 16 mG. L'associazione era più forte per SABs iniziali (< 10 settimane di gestazione) (RR=2.2, 1.2-4.0) e fra le donne "predisposte" con aborti precoci multipli o subfertilità (RR=3.1, 1.3-7.7). Escludendo le donne che hanno indicato che il loro tipo di attività quotidiana durante le misure non era rappresentativo della loro attività quotidiana tipica durante la gravidanza, l'associazione è risultata rinforzata: RR=2.9 (1.6-5.3) per MMF ≥ 16 mG, RR=5.7 (2.1-15.7) per SAB iniziale e RR=4.0 (1.4-11.5) fra le donne predisposte.

Conclusioni. I nostri risultati forniscono per la prima volta evidenza forte e probabile che l'esposizione prenatale a MMF sopra un determinato livello (approssimativamente intorno a 16 mG) può essere associata con il rischio di SAB. E' improbabile che questa associazione osservata possa essere dovuta a errori incontrollati o a fattori di confondimento non calcolati.

Parole chiave EMF, aborto spontaneo, epidemiologia, studio di coorte.

INTRODUZIONE

L'effetto sulla salute dei campi magnetici (MF) a frequenza estremamente bassa è rimasto controverso malgrado gli sforzi per raggiungere un consenso^{1,2}. Le sfide principali nello studio del MF sono (1) la misurazione accurata del livello di esposizione a MF durante il periodo di tempo pertinente e (2) l'identificazione delle popolazioni predisposte.

Anche se la misura corretta di esposizione a MF dovrebbe essere l'esposizione personale durante il periodo di tempo eziologico pertinente, l'esposizione a MF nella maggior parte degli studi è stata calcolata mediante surrogate comprese la classificazione della residenza secondo wire-code o la misurazione spot residenziale, frequentemente calcolata in maniera retrospettiva³⁻⁵. La misura residenziale spot non è comprensiva di tutta l'esposizione personale domestica a MF ed ignora l'esposizione fuori della residenza. La classificazione wire-code correla male con il reale livello residenziale di MF⁶. La misura imprecisa dell'esposizione a MF accoppiata con una imprecisa determinazione del periodo pertinente di esposizione potrebbe condurre ad una significativa misclassificazione del livello espositivo a MF, che, se non individuata, potrebbe indebolire ogni effetto reale. Di conseguenza, non è stato sorprendente che molti studi non sono riusciti a rilevare un effetto dell'esposizione a MF, seppure esistente. Tuttavia, gli studi più recenti con la misura più esatta di esposizione a MF nel periodo di tempo pertinente hanno avuto tendenza a segnalare una associazione con l'esposizione^{5,7-11}. Con rare eccezioni¹², nessun tentativo è stato fatto di identificare la popolazione suscettibile a MF. È ipotizzabile che gli effetti biologici del MF siano avvertiti molto più probabilmente dalla popolazione più vulnerabile agli insulti ambientali quali il MF. Se un reale effetto del MF è difficile da rilevare a causa di misclassificazione dell'esposizione, in aggiunta, una trascuratezza nell'identificazione delle popolazioni suscettibili riduce ulteriormente la capacità di rilevare un effetto del MF, soprattutto se la popolazione suscettibile rappresenta soltanto una piccola parte della popolazione in esame. L'associazione fra esposizione a MF ed il rischio di aborto spontaneo (SAB) è stata esaminata principalmente per esposizione ai terminali video (VDTs). Tuttavia, a causa dell'effetto limitato del MF da VDTs sull'esposizione totale¹³, è improbabile che iVDTs rappresentino una sorgente importante di MF nella vita quotidiana della donna. Di conseguenza, sarebbe difficile da rilevare un'associazione di SAB con uso di VDT, se ne esiste qualcuno^{14,15}. Tuttavia, uno studio con misura reale dei campi magnetici da VDT (MF) ha indicato che quando una donna, durante la gravidanza, è stata esposta ad un VDT con un livello elevato di MF (un livello picco > 9 milligauss (mG)), ha avuto un incremento di rischio per SAB più che triplicato¹⁶. Un altro studio caso-controllo ha segnalato un'associazione significativa fra un aumentato livello spot residenziale calcolato retrospettivamente e rischio di SAB compreso aborto sub-clinico accertato mediante determinazione serica del livello di HCG¹⁷. Anche l'uso di coperte elettriche è stato associato con il rischio di SAB¹⁸.

Abbiamo realizzato uno studio prospettico di coorte per studiare l'associazione fra esposizione personale per 24 ore a MF ed aborto spontaneo. Un precedente, finora non pubblicato, piccolo studio prospettico aveva suggerito che un'esposizione a MF con durata media ponderata (TWA) superiore a 2 mG ha comportato un eccesso di rischio¹⁹. Lo studio corrente è stato sovvenzionato dal California EMF Program per verificare questa ipotesi. Le autorità patrocinanti hanno convenuto che gli autori fossero liberi di valutare l'associazione di altre misure di esposizione con l'aborto spontaneo. Di conseguenza, oltre che il TWA, abbiamo esaminato anche una misura di interesse per noi, il campo magnetico massimo (MMF) incontrato durante il giorno.

METODI

Tutti i componenti di sesso femminile del Kaiser Permanente Medical Care Program (KPMCP) nella California del Nord residenti nel territorio di San Francisco e nelle parti adiacenti del territorio di San Mateo e che avevano un test positivo di gravidanza sia al KPMCP's San Francisco che al South San Francisco Facility dall'ottobre del 1996 fino a tutto l'ottobre del 1998 sono stati identificati mediante la banca dati automatizzata del laboratorio come soggetti idonei potenziali. Una lettera di invito con la descrizione degli scopi e delle procedure dello studio è stata distribuita ad ogni donna che ha presentato un campione di urina per un test di gravidanza. La lettera includeva una cartolina di ritorno prepagata e preindirizzata di rifiuto. Quelle donne con i tests positivi dalle quali non abbiamo ricevuto la cartolina di rifiuto, sono contattate da un intervistatore ben addestrato per determinare la loro idoneità per lo studio. Tutte le donne anglofone che hanno indicato la loro intenzione di condurre a termine la loro gravidanza in occasione di questo contatto e la cui età gestazionale al momento del test di gravidanza era di 10 settimane finite o di meno erano idonee per lo studio. Abbiamo identificato un totale di 2729 donne gravide idonee. Fra loro, 1380 (50.6 %) inizialmente hanno acconsentito a partecipare allo studio. Di queste, 1063 (39.0 %) hanno completato un'intervista di persona e la misurazione dell'esposizione a MF. I soggetti restanti (11,6%) non sono stati mai in grado di programmare l'intervista malgrado il loro consenso iniziale. Inoltre, 164 donne non sono state intervistate perché erano troppo avanti con la loro gravidanza (> 15 settimane di gestazione) quando infine sono state raggiunte dai nostri intervistatori.

L' intervista di persona

Tutte le donne partecipanti sono state intervistate di persona da un intervistatore ben addestrato per ottenere informazioni dettagliate sui fattori di rischio conosciuti per SAB ed altri esiti sfavorevoli di gravidanza, quali potenziali confondenti. Le donne sono state anche interrogate riguardo le loro esposizioni residenziali e professionali a MF compreso l'uso di elettrodomestici, così come le loro attività quotidiane durante la gravidanza.

Le misurazioni di MF

Misurazione dell'esposizione personale a MF

Per misurare la propria esposizione a MF durante la gravidanza, ad ogni donna partecipante è stato chiesto di portare un tester EMDEX-II per 24 ore iniziando subito dopo l'intervista di persona. L'EMDEX-II è stato calibrato preventivamente con un programma su misura per raccogliere le misure di MF ogni dieci secondi e per memorizzare i livelli risultanti di campo magnetico sia da frequenza d'onda continua (40-800 Hertz) che da armonica (100-800). Il tester è stato programmato specificamente per mostrare soltanto l'ora del giorno sul display senza rivelare alcun livello di esposizione a MF in modo che la donna rimanesse all'oscuro circa il livello di esposizione a MF. Inoltre, alla donna è stato chiesto di mantenere un diario delle sue attività durante questo periodo. Al termine del periodo di misura, un tecnico dell'Enertech Consultants Inc. (ETC), la ditta appaltatrice per effettuare le misure di MF, ha esaminato i dati sia da solo che congiuntamente al diario dei soggetti. Al contempo, il tecnico ha risolto ogni tipo di problema circa i dati o il diario con il soggetto stesso. Poi, il diario e una copia dei dati sono stati spediti a T. Dan Bracken Inc., la ditta contraente per l'effettuazione della gestione dei dati di esposizione a MF, per l'ulteriore revisione e l'inserimento nella banca dati finale del MF per creare il riepilogo delle misurazioni di esposizione per le analisi. A seguito di queste analisi, le donne i cui i dati di EMDEX II non si adattavano al diario delle attività o suggerivano che esse non erano riuscite a portare il tester (nessuna registrazione di MF) sono state escluse dall'analisi (un totale di 73 soggetti).

Misure residenziali spot di MF

Sono state prese misurazioni spot nella camera da letto dei soggetti, nella cucina e nella stanza più frequentemente occupata diversa dalla camera da letto o dalla cucina. Le misure sono state effettuate a livello addominale nel centro di ogni stanza così come nella posizione che il soggetto ha occupato tipicamente. In più, le misure sono state prese all'entrata anteriore della residenza ed approssimativamente a intervalli di quindici-piedi procedendo in senso orario intorno alla residenza. Inoltre, una misura è stata effettuata nella posizione all'esterno più vicina alla camera da letto del soggetto.

Wire code e informazione di cablaggio esterno

I tecnici ETC hanno compiuto il wire coding ed hanno raccolto informazioni sul cablaggio esterno producendo una veduta aerea della residenza e di tutte le linee elettriche all'interno di 150 piedi dalla abitazione. Queste informazioni sono state usate per determinare le categorie di wire code secondo Wertheimer-Leeper, che sono state classificate come configurazione sotterranea, configurazione a corrente molto bassa, configurazione normale a corrente debole, configurazione normale a corrente intensa e configurazione a corrente molto intensa.

Esiti di gravidanza

Gli esiti di gravidanza per tutti i partecipanti sono stati accertati mediante uno di seguenti metodi: collegando le varie banche dati automatizzate del KPMCP, riesaminando le cartelle cliniche e telefonando a coloro i cui i risultati non potevano essere identificati con i due metodi precedenti. Fra le 1063 donne che hanno partecipato allo studio, sono stati accertati gli esiti di gravidanza per 1058 (99,5%) delle partecipanti. Anche se i risultati finali erano sconosciuti per i cinque soggetti restanti a causa del loro spostamento dalla zona, essi sono stati inclusi nell'analisi finale e la loro gravidanza è stata giudicata all'epoca gestazionale alla quale si sapeva che erano rimaste gravide (tutte oltre le 20 settimane di gestazione). Dopo aver escluso 21 ulteriori donne con i dati mancanti sulle informazioni personali di esposizione o con le interviste incomplete, 969 oggetti sono stati lasciati nell'analisi finale.

Analisi statistica

È stato impiegato il modello proporzionale di rischio di Cox per esaminare il rischio di SAB connesso con esposizione a MF durante la gravidanza, sono stati controllati i potenziali confondenti e sono state considerate le differenti età gestazionali all'ingresso. Una donna è stata considerata a rischio di SAB non appena ha avuto una prova positiva di gravidanza (tempo dell'ingresso). Come variabile temporale è stata usata l'età gestazionale in giorni. La donna ha continuato ad essere considerata a rischio finché ella avesse o un aborto spontaneo o che fosse esclusa. Le donne che hanno avuto altri esiti di gravidanza compreso la gravidanza ectopica o l'aborto indotto (3,6%) sono state giudicate nel momento in cui tali esiti si sono verificati. Le donne che sono rimaste gravide oltre le 20 settimane di età gestazionale (80%) sono state giudicate a 20 settimane di gestazione perché per definizione, nessun aborto spontaneo si presenta dopo le 20 settimane di gestazione. Per considerare l'entrata alle varie età di gestazione, è stata usata la variabile temporale (età di gestazione) con troncamento a sinistra nel modello proporzionale di rischio^{20,21}. L'associazione fra esposizione a MF durante la gravidanza ed il rischio di SAB è stata valutata a qualsiasi età gestazionale specifica soltanto fra quelle donne che erano gravide ed avevano preso parte allo studio a quell'epoca. L'uso della variabile temporale con troncamento a sx per riflettere il contributo reale dei partecipanti con il loro tempo personale per la valutazione di rischio nel modello proporzionale di rischio di Cox ha permesso il controllo di tutte le potenziali distorsioni dovute all'associazione dell'età gestazionale all'entrata con esposizione a MF ed il rischio di SAB. I potenziali fattori di confondimento inclusi nel

modello proporzionale di rischio di Cox sono stati basati sui fattori di rischio conosciuti o potenziali per aborto spontaneo così come le variabili sociodemografiche. Dal momento che il meccanismo dell' effetto potenziale del MF durante la gravidanza ed il rischio di SAB non era chiaro, abbiamo deciso di esaminare l' effetto del massimo livello di esposizione a MF (MMF) per un un potenziale effetto soglia, oltre che l' effetto della dose media (TWA) secondo le esigenze del contratto previsto dal California EMF Program. Ci è sembrato più plausibile che l' esposizione a MF abbia una soglia sotto cui tutta l' esposizione sia biologicamente irrilevante. Quindi, abbiamo postulato che MMF è una misura migliore per la rilevazione dell' effetto biologico di MF rispetto al TWA che, mescolando valori di MF a tutti i livelli, è una misura indebolita e scarsamente sensibile.

RISULTATI

Su richiesta del California EMF program, in primo luogo abbiamo valutato il rischio di SAB connesso con esposizione TWA per 24 ore a $MF \geq 3$ mG. Il cut point di 3 mG era stato scelto dal California EMF program per massimizzare la potenza presupponendo una debole dose-risposta lineare ed esaminando la distribuzione di esposizione della coorte senza conoscere la condizione di caso. Il valore del rischio relativo (RR) connesso con il $TWA \geq 3$ mG era 1.2 con I.C. 95% (C.I.) di 0.7-2.2. In verità, usando la misura del TWA sono venuti a mancare le scoperte originali che hanno indotto l' esecuzione di questo studio. Per valutare un potenziale effetto soglia della esposizione a MF, in primo luogo abbiamo esaminato il rapporto fra il livello di MMF nei decili ed il rischio di SAB. La Figura 1 indica che il livello di MMF per la donna durante il periodo di 24 ore di misurazione è sembrato essere associato con un rischio aumentato di SAB, con inizio intorno a 12-18 mG. Il rischio è rimasto elevato con l'aumento del livello di esposizione di MMF. Di conseguenza, abbiamo scelto 16 mG come limite per tutte le analisi successive. Inoltre, le successive valutazioni della correlazione dose-risposta per il $MMF \geq 16$ mG sono state basate sui terzili del livello di esposizione. Anche se 12 mG sarebbero stati un taglio migliore dal punto di vista dell' effetto soglia, 16 mG erano l' unico punto disponibile di valore limite fra 10 e 20 mG, scelto prima della raccolta di dati, su cui molti parametri per la dose di esposizione (per esempio, somma totale del MF, della durata e del numero di volte sopra il punto di cutoff) sono stati costruiti. Complessivamente, vi era poca differenza fra i due gruppi ($MMF < 16$ mG e $MMF \geq 16$ mG) nelle caratteristiche demografiche, nei fattori di rischio potenziali per SAB, nella storia riproduttiva e nell' età di gestazionale all' ingresso nello studio. Le donne esposte ($MMF \geq 16$ mG) erano più probabilmente essere state occupate prima del concepimento, avere avuto febbre durante la gravidanza ed avere bevuto acqua di rubinetto; ma avevano avuto minor storia di subfertilità definita come incapacità nel concepimento dopo avere avuto regolari rapporti sessuali senza contraccezione per più di 12 mesi. L' esposizione prenatale a $MF \geq 16$ mG è risultata associata con un aumento di rischio di SAB pari all' 80%.

L' associazione osservata era abbastanza robusta rispetto ai potenziali confondenti, dato che la valutazione è scarsamente cambiata dopo l' aggiustamento per i circa 30 fattori di rischio conosciuti per SAB o i potenziali fattori di confondimento: crude $RR=1.81$ contro $RR=1.80$ registrato. In più, l' associazione è persistita indipendentemente dal tipo di sorgente o di localizzazione dell' esposizione a MF (a casa, al lavoro, in viaggio e altro). Usando la somma totale della quantità di $MF \geq 16$ mG come misura della dose sopra la soglia (Prendendo in considerazione sia il livello di MMF che la durata sopra la soglia), il rischio di SAB è rimasto elevato per le dosi più elevate di esposizione a MMF, anche se la tendenza non era statisticamente

significativa (tabella 1). Usando altri parametri quantitativi compreso MMF nei quartili e la durata o il numero di volte sopra la soglia (≥ 16 mG) è stato rilevato un rapporto simile. Per valutare se i feti ad un'età di gestazione iniziale sono più suscettibili all'esposizione a MMF, abbiamo esaminato esclusivamente l'effetto di MMF per perdita fetale prima e dopo le 10 settimane di gestazione. La tabella 2 indica che il rischio di SAB connesso con MMF era più alto per perdita fetale prima delle 10 settimane di gestazione (aRR=2.2, CI 95%: 1.2-4.0). Se un feto era sopravvissuto fino a 10 settimane o più, l'effetto dell'esposizione a MMF è stato notevolmente ridotto (aRR=1.4, CI 95%: 0.8-2.5). Il test circa la continuità fra rischio relativo associato all'esposizione MMF ed età gestazionale ha mostrato un grado di correlazione statisticamente significativo ($p < 0.05$) fra l'effetto di esposizione a MMF e l'età di gestazione in giorni. Tuttavia, quando il periodo di gestazione è stato classificato in due gruppi (prima o dopo le 10 settimane di gestazione), la differenza dei due rischi relativi non ha raggiunto la significatività statistica ($p > 0,05$). Per esaminare se l'effetto di esposizione prenatale a MMF era maggiore per le donne potenzialmente più vulnerabili agli insulti ambientali, abbiamo limitato le analisi alle donne che hanno avuto una storia di aborti spontanei multipli (2 o più) o di subfertilità. La tabella 3 mostra che complessivamente, l'effetto del MMF sull'aborto spontaneo era più forte in questo gruppo di donne rispetto alla popolazione generale: aRR=3.1 (95% CI 1.3-7.7) per l'esposizione a MMF ≥ 16 mG e aRR=4.7 (1.4-15.9) per l'esposizione prima delle 10 settimane di gestazione. Le misurazioni spot non hanno mostrato un tipo costante di associazione fra aumentato livello espositivo (in quartili) ed il rischio di aborto spontaneo. Nel nostro studio, la categoria residenziale di wire-code non si è dimostrata associata con il MMF o il rischio di aborto spontaneo (i risultati possono essere ottenuti su richiesta).

A

C

E

M

DISCUSSIONE

Varie potenziali limitazioni devono essere tenute presenti quando si interpretano i risultati di questo studio. In primo luogo, le nostre informazioni sull'esposizione personale a MF sono state basate sulla misura di 24 ore durante la gravidanza. Se confrontata a molti altri studi che hanno misurato l'esposizione del momento al MF per valutare precedenti esposizioni al MF, uno dei punti di forza dello studio presente è stato che noi abbiamo misurato l'esposizione di MF durante il periodo relativo allo studio stesso ed abbiamo usato misurazioni personali per registrare l'esposizione al MF derivante da tutte le sorgenti incontrate dalla donna. Tuttavia, la singola misura di 24 ore non può essere rappresentativa del livello di esposizione a MF durante l'intero periodo relativo di gestazione, con conseguente misclassificazione del livello di esposizione a MF. Poiché tutta la misclassificazione dell'esposizione di MF era improbabile che fosse associata con il rischio di aborto spontaneo e quindi non critica, essa probabilmente potrebbe aver determinato l'attenuazione dell'associazione osservata. Ciò nonostante, abbiamo deciso di esaminare ulteriormente i fattori che possono influenzare tale misclassificazione di esposizione. La potenziale misclassificazione di esposizione a MF era probabile che sia stata influenzata da due fattori: la variazione temporale del livello di MF ed il tipo di attività. Pochi studi hanno valutato la variazione temporale del livello di esposizione a MF. Uno studio del genere, ha usato misurazioni ripetute nel corso di 12- 26 mesi ed ha concluso che il livello di MF è relativamente stabile nel tempo e che la misura di MF in una singola occasione è un buon indicatore dei livelli di esposizione personale media nel tempo, anche se la stabilità temporale del valore di MMF non è stata esaminata specificamente⁶. Per determinare se il tipo di attività quotidiana al momento della misurazione delle 24 ore rappresentasse il proprio giorno tipico durante la gravidanza, abbiamo chiesto alla partecipante, alla conclusione della misura di 24 ore, se i tipi di attività seguenti fossero stati "del tutto simili" o "completamente differenti": in casa a letto, in casa non a letto, al lavoro, durante gli spostamenti ed altre attività. Se una partecipante rispondeva che il tipo di attività quotidiana era completamente differente per ciascuna di queste cinque categorie di attività, il suo giorno di misurazione è stato considerato non-tipico; quindi, le sue misure di MF quel giorno potrebbero non riflettere il suo vero livello di esposizione durante la sua gravidanza. Per esaminare l'influenza potenziale d'un cambiamento dei tipi di attività sull'effetto di MMF trovato nel nostro studio, abbiamo stratificato l'analisi dell'effetto sulle donne subordinandola al grado di tipicità della giornata della misurazione rispetto alla giornata tipica durante la gravidanza. Se l'esposizione a MMF è realmente associata con il rischio di SAB, ci si aspetterebbe che l'associazione sia più forte fra le donne il cui giorno di misurazione ha riflesso il proprio giorno tipico durante la gravidanza. La tabella 4 indica che l'associazione effettivamente è stata più forte fra le donne la cui la misurazione di MMF ha riflesso più verosimilmente la propria esposizione vera durante la gravidanza (aRR=2.9; 95% C.I. 1.6-5.3), mentre l'associazione è scomparsa fra le donne le cui misure di MMF non riflettevano in maniera verosimile la loro esposizione reale durante la gravidanza (aRR=0.9; 95% C.I. 0.5-1.8). Anche la tabella 5, confrontata con le tabelle 2 e 3, indica che, dopo l'esclusione dei soggetti con ciascun aspetto della propria giornata classificata come non-tipico, alla luce di varie analisi, si è osservato un effetto maggiore del MMF sul rischio di SAB in vari tipi di esami ed in maniera costante. Questa osservazione fornisce ulteriore prova che l'esposizione prenatale a MMF può essere effettivamente collegata con il rischio di SAB. Anche se il tasso di partecipazione complessiva (39%) è stato basso, questo è stato uno studio prospettico di coorte ed il livello di esposizione a MMF era in gran parte sconosciuto al grande pubblico. Quindi, è improbabile che il basso tasso di partecipazione possa essere associato con esposizione a MMF. In più, il tasso di SAB fra i non-partecipanti era 17.2 per cento, indicando la comparabilità fra i partecipanti ed i non-partecipanti riguardo il loro rischio di SAB. Poiché abbiamo reclutato le donne ad un'età gestazionale iniziale (età mediana di gestazione di 40 giorni), 78 soggetti già avevano avute un SAB (49% di tutti i casi di SAB) all'epoca del contatto iniziale per la loro partecipazione.

Sono stati inclusi nello studio perché le misure prese subito dopo lo SAB (un intervallo mediano di 22 giorni) sono state considerate ancora rappresentative del loro livello di esposizione a MMF prima dello SAB. Analisi separate, stratificando i casi di SAB secondo se le loro misurazioni sono state prese prima o dopo il loro SAB, hanno mostrato essenzialmente gli stessi risultati per entrambi i tipi di casi: per SAB < 10 settimane di gestazione, aRR=5.6 e di 6,1 per i casi misurati prima e dopo SAB, rispettivamente; per SAB ≥ 10 settimane, aRR=1.7 e 1.6, rispettivamente. Il nostro studio non fornisce informazioni circa le esatte sorgenti di MMF ≥16 mG misurate. Campi di tale grandezza possono riscontrarsi vicino apparecchiature elettriche (per esempio, forni a microonde e lampade fluorescenti da scrivania), molto vicino a dispositivi con motore elettrico (per esempio, asciugacapelli, apriscatole, e ventilatori), apparecchiature elettriche sul posto di lavoro, sistemi di trasporto a motore elettrico, e sotto o sopra certi tipi di linee elettriche. Studi che identificano le sorgenti reali di esposizione a MF ≥ 16 mG incontrati dalle donne gravide nella loro vita quotidiana saranno necessari. Questo studio di coorte basato su popolazione con livello di esposizione a MF misurato prospetticamente ha rivelato per la prima volta (basandosi sulla nostra ricerca su Medline) un rischio aumentato di SAB connesso con un livello di esposizione a MMF ≥16 mG. L'effetto avverso del MMF è sembrato avere una soglia intorno a 16 mG ed è persistito indipendentemente dalla classificazione in base alla sorgente/localizzazione espositiva a MMF. L'esposizione prenatale a MMF ha avuto un effetto maggiore sull'aborto spontaneo precoce (< 10 settimane di gestazione) quando gli embrioni o i feti sono molto più sensibili agli insulti ambientali e fra le donne che possono essere più vulnerabili alle esposizioni ambientali. L'associazione era molto più forte quando sono state escluse le donne le cui misurazioni delle 24 ore di MF potevano non riflettere la loro vera esposizione prenatale a MF. Queste osservazioni biologicamente coerenti, interamente basate sulle ipotesi a priori, forniscono forte evidenza che l'esposizione prenatale a MF al di sopra di un determinato livello (approssimativamente intorno 16 mG) può aumentare il rischio di SAB. È egualmente improbabile che l'associazione osservata sia stata dovuta a errori o a fattori confondenti non calcolati perché qualsiasi distorsione o confondente del genere dovrebbe spiegare egualmente le suddette osservazioni. La robustezza dell'associazione contro i potenziali confondenti è stata ulteriormente sostenuta dall'evidenza che, malgrado la correzione per oltre 30 variabili di fattori di rischio conosciuti o ritenuti sospetti per SAB, le stime sono a mala pena variate. Inoltre, stimolati dai risultati di questo studio, Lee ed altri hanno analizzato nuovamente i dati dello studio in cui i risultati sono stati correlati ad esposizione TWA realizzato per finanziare lo studio presente ed hanno confermato la associazione da noi osservata fra MMF e rischio di SAB. Questi risultati sollevano il problema dell'effetto del MMF sugli esiti riproduttivi e su altri esiti di salute. Il livello di esposizione a MMF nella nostra popolazione di studio era abbastanza paragonabile a quello trovato in un'indagine su scala nazionale²² e la nostra popolazione di studio era di razzialità, etnicità e condizione socio-economica variate. Quindi, i risultati dal nostro studio dovrebbero avere implicazioni su vasta scala.

M

Bibliografia

1. National Research Council of the National Academies. Possible health effects of exposure to residential electric and magnetic fields. 1997; Washington: National Academy Press.
2. NIEHS Special Panel. NIEHS Report on the health effects from exposure to power-line frequency electric and magnetic fields. 1999; NIH Publication No 99-4493:
3. Wertheimer N, Leeper ED. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1979; 109:273-284.
4. Savitz DA, Wachtel H, Barnes FA, John EM, Tvrdik JG. Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields. *Am J Epidemiol* 1988; 128:21-38.
5. Linet MS, Hatch EE, Kleinerman RA, Robison LL, Kaune WT, Friedman DR, et al. Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 1997; 337:1-7.
6. Bracken TD, Rankin RF, Senior RS, Alldredge JR. The EMDEX project: residential study, final report. 1994; Palo Alto, CA: Electric Power Research Institute.
7. Michaelis J, Schuz J, Meinert R, Menger M, Grigat JP, Kaatsch P, et al. Childhood leukemia and electromagnetic fields: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Causes.Control.* 1997; 8:167-174.
8. Green LM, Miller AB, Agnew DA, Greenberg ML, Li J, Villeneuve PJ, et al. Childhood leukemia and personal monitoring of residential exposures to electric and magnetic fields in Ontario, Canada. *Cancer Causes.Control.* 1999; 10:233-243.
9. Thomas DC, Bowman JD, Jiang L, Jiang F, Peters JM. Residential magnetic fields predicted from wiring configurations: II. Relationships To childhood leukemia. *Bioelectromagnetics* 1999; 20:414-422.
10. Dockerty JD, Elwood JM, Skegg DC, Herbison GP. Electromagnetic field exposures and childhood cancers in New Zealand [published erratum appears in *Cancer Causes Control* 1999 Dec;10(6):641]. *Cancer Causes.Control.* 1998; 9:299-309.
11. Feychting M, Forssen U, Floderus B. Occupational and residential magnetic field exposure and leukemia and central nervous system tumors. *Epidemiology.* 1997; 8:384-389.
12. Li DK, Checkoway H, Mueller BA. Electric blanket use during pregnancy in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies among women with a history of subfertility. *Epidemiol* 1995; 6:485-489.
13. Chernoff N, Rogers JM, Kavet R. A review of the literature on potential reproductive and developmental toxicity of electric and magnetic fields. *Toxicol* 1992; 74:91-126.
14. Schnorr TM, Grajewski BA, Hornung RW, Thun MJ, Egeland GM, Murray WE, et al. Video display terminals and the risk of spontaneous abortion. *New England J Med* 1991; 324:727
15. Kavet R, Tell RA. VDTs: field levels, epidemiology, and laboratory studies. *Health Phys.* 1991; 61:47-57.
16. Lindbohm ML, Hietanen M, Kyyronen P, Sallmen M, von Nandelstadh P, Taskinen H, et al. Magnetic fields of video display terminals and spontaneous abortion [see comments]. *Am.J.Epidemiol.* 1992; 136:1041-1051.
17. Juutilainen J, Matilainen P, Saarikoski S, Laara E, Suonio S. Early pregnancy loss and exposure to 50-Hz magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1993; 14:229-236.
18. Belanger K, Leaderer B, Hellenbrand K, Holford TR, McSharry J, Power ME, et al. Spontaneous abortion and exposure to electric blankets and heated water beds. *Epidemiology.* 1998; 9:36-42.
19. Lee GM, Neutra RR, Hristova L, Yost M, Hiatt RA. A nested case-control study of residential and personal magnetic field measures and spontaneous abortions. *Am J Epidemiol* 2000; submitted:
20. Hosmer Jr DW, Lemeshow S. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data.* First ed. New York: John Wiley & Sons, INC, 1999.
21. Therneau TM. *Extending the Cox model.* 1995; Rochester, MN: Mayo Foundation.
22. Zaffanella LE, Kalton GW. *Survey of Personal Magnetic Field Exposure Phase II: 1000-Person Survey.* 1998; EnerTech Consultants. EMF RAPID Program Engineering Project #6.