

Rassegna degli studi epidemiologici su fattori di rischio individuali e ambientali nell'eziologia dei difetti cardiaci congeniti

Review of epidemiological studies on individual and environmental risk factors in the aetiology of congenital heart defects

Silvia Baldacci, Francesca Gorini, Fabrizio Minichilli, Anna Pierini, Michele Santoro, Fabrizio Bianchi

Unità di epidemiologia ambientale e registri di patologia, Istituto di fisiologia clinica, Consiglio nazionale delle ricerche, Pisa

Corrispondenza: Silvia Baldacci; silviab@ifc.cnr.it

RIASSUNTO

INTRODUZIONE: tra le malformazioni congenite, i difetti cardiaci congeniti (*congenital heart defects*, CHD) costituiscono la causa principale di mortalità neonatale e di mortalità e morbilità infantile, assumendo una posizione di primario interesse per la sanità pubblica. Numerosi studi epidemiologici hanno suggerito il ruolo dei fattori ambientali nella genesi dei CHD. **OBIETTIVI:** aggiornamento delle evidenze scientifiche più recenti (2011-2015) sull'aumento del rischio di CHD nella prole, associato sia all'esposizione materna in aree con forti pressioni ambientali (industrie, miniere, discariche e inceneritori), sia a fattori di rischio individuali (fumo di sigaretta, assunzione di alcol, esposizione occupazionale, stato socioeconomico e inquinamento atmosferico). **DISEGNO E METODI:** seguendo i criteri di revisione delle evidenze del progetto SENTIERI, è stata eseguita una ricerca su PubMed selezionando gli articoli in inglese e in italiano pubblicati nel periodo 2011-2015, inerenti a studi condotti sull'uomo. I 2.066 *abstract* risultanti dalla ricerca sono stati singolarmente esaminati e per la rassegna sono stati selezionati sia le revisioni sistematiche sia gli articoli originali di studi epidemiologici che presentavano stime di associazione tra l'esito (CHD) e almeno uno dei fattori di rischio considerati. **RISULTATI:** gli studi su industrie e discariche hanno fornito evidenze limitate di aumento del rischio di CHD associato alla prossimità della residenza materna a impianti; lo stesso vale per le discariche. Risultano inadeguate le evidenze in riferimento alla prossimità residenziale materna a miniere e/o inceneritori e l'insorgenza di CHD. Per il fumo di sigaretta, la letteratura fornisce evidenze sufficienti sulla presenza di un aumento del rischio di CHD nella prole. I dati sono limitati per concludere sulla presenza di un rischio aumentato di CHD tra gestanti che lavorano nel settore agricolo o tra quelle esposte a solventi e idrocarburi policiclici aromatici (IPA). Emergono evidenze epidemiologiche sufficienti di associazione tra esposizione materna ad alte concentrazioni di NO₂ e SO₂. **CONCLUSIONI:** i risultati delle metanalisi devono essere interpretati con cautela, poiché si basano su pochi studi, alcuni oggetto di un certo grado di eterogeneità statistica. È auspicabile la realizzazione di studi epidemiologici includenti aborti spontanei e interruzioni volontarie di gravidanza, basati su un'accurata caratterizzazione dell'esposizione individuale e un controllo adeguato almeno delle principali variabili di confondimento.

Parole chiave: rassegna, difetti cardiaci congeniti, fattori di rischio ambientali, fattori di rischio individuali

ABSTRACT

INTRODUCTION: among all congenital malformations, congenital heart defects (CHDs) are the main cause of neonatal mortality and infant mortality and morbidity, thus representing a major public health burden. Several epidemiological studies suggested the role of environmental factors in the genesis of CHDs. **OBJECTIVES:** to collect the recently literature (2011-2015) on the increasing risk of CHDs

in the offspring of exposure to industries, mines, landfills, and incinerators and individual risk factors (cigarette smoking, alcohol use, occupational exposure, socioeconomic status, and air pollution). **DESIGN AND METHODS:** a search was carried out in PubMed following SENTIERI project criteria to evaluate evidence by selecting English and Italian articles regarding human studies. 2,066 abstracts were collected and examined individually. Systematic reviews of epidemiological and individual studies reporting association estimates between the outcome (CHDs) and at least one of the risk factors were selected. **RESULTS:** studies on industries and landfills exposures provided limited evidence of increased risk of CHDs associated with the proximity of maternal residence to the sites. Inadequate evidence was found for positive association between exposure to mines or incinerators and risk of CHDs. Regarding maternal cigarette smoking, literature provided sufficient evidence of an increased risk of CHDs in offspring. A limited evidence of an increased risk of CHDs among pregnant women working in agriculture or exposed to solvents and polycyclic aromatic hydrocarbons emerged. Sufficient epidemiological evidence emerged for the association between CHDs and maternal exposure to high concentrations of NO₂ and SO₂. **CONCLUSIONS:** meta-analysis results should be interpreted with caution as they are based on a few studies, some of which are subject to high heterogeneity. For future research, epidemiological studies including spontaneous abortions and voluntary termination of pregnancy, an accurate individual exposure characterisation and an adequate control of the main confounding variables are needed.

Keywords: review, congenital heart defects, environmental risk factors, individual risk factors

Cosa si sapeva già

- Negli ultimi anni, un crescente numero di studi epidemiologici ha rafforzato il ruolo dell'ambiente nell'etiopatogenesi delle cardiopatie congenite.
- L'esposizione materna durante il periodo perinatale a infezioni virali, farmaci, nicotina, radiazioni ionizzanti, metalli pesanti e altri agenti chimici è in grado di causare un difetto cardiaco, modificando il corretto sviluppo dell'embrione e del feto attraverso molteplici meccanismi.

Cosa si aggiunge di nuovo

- L'aggiornamento della letteratura scientifica conferma il ruolo eziologico del fumo di sigaretta e dell'esposizione a inquinanti atmosferici in epoca periconcezionale nello sviluppo di cardiopatie congenite.
- Le evidenze raccolte su altri fattori di rischio individuale e ambientale sono ancora limitate o contraddittorie.
- Si conferma la necessità di realizzare studi epidemiologici con disegno eziologico avanzato e con una migliore definizione dell'esposizione individuale.

INTRODUZIONE

Tra le malformazioni congenite (MC), i difetti cardiaci congeniti (*congenital heart defects*, CHD) rappresentano le anomalie più frequenti (30% circa) e costituiscono la causa principale di mortalità neonatale e di mortalità e morbidità infantile.¹ Le CHD nel loro complesso sono molto eterogenee, sia per il tipo di difetto, che può presentarsi isolato o associato con altre anomalie, sia per la gravità (lievi, moderate, gravi), sia per l'eziopatogenesi.

Nel 2013 le persone con CHD nel mondo erano stimate in 34,3 milioni,² in accordo con i circa 2 milioni stimati negli Stati Uniti.³ In Europa, si contano circa 36.000 nati vivi con CHD ogni anno.⁴ Le forme più gravi necessitano di cure altamente specializzate fin dalla nascita e di assistenza medica per tutta la vita del paziente. I bambini affetti da CHD gravi presentano spesso ritardi dello sviluppo o disturbi cognitivi e hanno bisogno, insieme ai loro familiari, di assistenza sociosanitaria e psicologica.⁵ Negli Stati Uniti, i costi sanitari stimati nel 2004 per il trattamento dei CHD erano di circa 1,4 miliardi di dollari, raggiungendo circa 1,8 miliardi di dollari nel 2011.⁶ I CHD rappresentano, dunque, un'area critica di sanità pubblica in tutto il mondo, oltre ad avere un rilevante impatto socioeconomico.

L'eziologia di questi difetti è complessa e in gran parte sconosciuta. Fattori genetici o ambientali e soprattutto l'interazione di geni di suscettibilità individuale con fattori ambientali sono alla base dei meccanismi patogenetici noti o postulati.⁷

Un crescente numero di studi supporta il ruolo dell'ambiente nello sviluppo dei CHD.⁸⁻¹¹ L'esposizione dei genitori può avvenire in ambito occupazionale, ma anche come conseguenza dell'esposizione residenziale a molteplici fonti di contaminazione attraverso le matrici ambientali acqua, suolo e aria o di comportamenti a rischio (consumo di sigarette, abuso di alcol). Gli inquinanti ambientali potenzialmente associati al rischio di CHD includono contaminanti atmosferici come biossido di azoto (NO₂), biossido di zolfo (SO₂), monossido di carbonio (CO), ozono (O₃) e particolato, metalli pesanti e composti organici, quali idrocarburi policiclici aromatici (IPA), diossine, furani, composti clorurati e solventi.¹² Tali sostanze possono agire sul feto e sulla placenta tramite processi infiammatori,^{13,14} meccanismi epigenetici,^{15,16} stress ossidativo¹⁷⁻²⁰ e formazione di addotti al DNA.^{21,22}

Studi epidemiologici e sperimentali in vitro fanno supporre che la nicotina e le altre sostanze chimiche contenute nel tabacco abbiano un effetto teratogeno e cancerogeno sulle cellule germinali e che agiscano alterando il corretto sviluppo dell'embrione, specialmente nella fase di organogenesi.^{23,24} L'alcol, invece, può incrementare la forma-

zione di radicali liberi dell'ossigeno inducendo l'apoptosi, oltre ad alterare l'azione dei fattori di crescita, inibendo o stimolando la proliferazione cellulare.²⁵

Scopo della presente rassegna è l'aggiornamento degli studi epidemiologici recenti sul rischio di CHD associato alle principali esposizioni ambientali e individuali come già precedentemente analizzato nel Progetto SENTIERI, per la valutazione dell'eventuale associazione causale, secondo la metodologia e i criteri utilizzati dal Progetto stesso.²⁶

METODI

Proseguendo la ricerca delle evidenze epidemiologiche compiuta da SENTIERI, la ricerca bibliografica è stata eseguita su PubMed selezionando gli articoli in inglese e in italiano del quinquennio 2011-2015, limitatamente a studi condotti sull'uomo, utilizzando le chiavi di ricerca sviluppate nel Progetto.²⁶ Utilizzando le parole chiave di *outcome* («congenital malformation», «congenital anomaly», «congenital abnormalities», «congenital defect», «birth defect», «malformative syndrome», «deformity», «singular and plural») e di esposizioni ambientali («maternal residence», «municipality», «mines», «industry», «facilities», «estates», «landfill», «incinerator», «waste», «natural gas», «shale gas», «chemical», «harbor», «asbestos», «power plant») sono risultati 1.119 articoli.

Le associazioni tra parole chiave di *outcome* ed esposizioni individuali (le cui parole chiave sono «birth», «delivery», «pregnancy», «birth certificate», «prenatal», «perinatal», «reproduct*», «neonat», «maternal exposure», «paternal exposure») sono emerse in 947 articoli.

I 2.066 *abstract* risultanti sono stati esaminati singolarmente e per la rassegna sono stati selezionati sia le revisioni sistematiche sia gli articoli originali di studi epidemiologici (di coorte, caso-controllo, *cross-sectional* ed ecologici) che presentavano stime di associazione tra l'esito (CHD) e almeno uno dei fattori di rischio considerati.

Seguendo la metodologia del progetto SENTIERI, le fonti di esposizione ambientale sono state classificate in quattro macrocategorie: industrie (raffinerie, petrolchimiche, metallurgiche), miniere, discariche e inceneritori. Non sono state considerate le esposizioni specifiche a siti con amianto o solo ad aree portuali o centrali elettriche, poiché non sono stati reperiti studi epidemiologici su associazioni tra CHD e tali sorgenti nel periodo considerato. Tuttavia, sono stati individuati studi in aree industriali con la presenza anche di centrali elettriche e aree portuali. Come nel Progetto SENTIERI, le fonti di esposizione individuale per le quali è stata valutata l'evidenza epidemiologica sono state le seguenti: fumo di sigaretta attivo e passivo, assunzione di alcol, esposizioni occupazionali e a inquinanti atmosferici da traffico veicolare.

La ricerca bibliografica non ha, invece, individuato alcuno studio inerente all'associazione tra CHD e stato socio-economico (SES).

Per la valutazione dell'evidenza epidemiologica sono stati utilizzati i criteri messi a punto dal gruppo di lavoro SENTIERI, che privilegiano le fonti primarie e la metanalisi quantitativa e, in seconda istanza, la coerenza tra le fonti. L'evidenza epidemiologica relativa all'associazione tra esito ed esposizione è stata classificata in tre categorie: sufficiente (S), limitata (L) e inadeguata (I). La mancata indicazione dell'evidenza segnala che non sono disponibili dati epidemiologici relativi all'associazione tra esito e fattore di rischio nelle fonti primarie, in metanalisi quantitative, revisioni, studi multicentrici e singoli studi.

RISULTATI INDUSTRIE

Uno studio caso-controllo condotto in Texas ha rilevato un modesto aumento del rischio di esposizione, entro un raggio di 10 km, alle emissioni industriali di solventi clorurati nelle madri dei casi con difetti cardiaci settali (*cardiac septal defects*, CSD) rispetto alle madri dei controlli (tabella 1). Non sono stati osservati aumenti del rischio di sviluppo di difetti cardiaci ostruttivi e conotruncali correlati alle emissioni atmosferiche dei solventi in esame.²⁷ Come precedentemente riportato da uno studio americano,²⁸ nelle madri con più di 35 anni è stato osservato un effetto più elevato dell'esposizione residenziale al tricloroetilene, un agente in grado di indurre stress ossidativo.²⁹ Secondo uno studio ecologico basato sulle schede di dimissione ospedaliera delle madri residenti a Brindisi (area industriale con la presenza anche di centrali elettriche e area portuale), è stato registrato un eccesso di casi di CHD nei neonati rispetto al dato medio europeo.^{12,30} In particolare, è stato riscontrato un aumento del rischio relativo per i difetti del setto interventricolare (*ventricular septal defects*, VSD) e le stenosi della valvola polmonare (*pulmonary valve stenosis*, PVS), ma non per i difetti del setto atriale (*atrial septal defects*, ASD). Inoltre, l'incremento del rischio di CHD risultava superiore nella città di Brindisi rispetto a comuni sia limitrofi sia non limitrofi appartenenti alla stessa provincia.¹² Sempre a Brindisi, un successivo studio caso-controllo ha riportato un'associazione significativa tra esposizione residenziale della madre a SO₂ durante le prime 3-8 settimane di gestazione e aumento di casi di CHD e VSD, utilizzando modelli di esposizione classificati in terzili e in assenza di controllo per fattori di confondimento. L'esposizione materna al particolato atmosferico sospeso, al contrario, non risultava significativamente correlata con i CHD e i VSD. È da segnalare che per la modellazione delle diffusioni erano stati usati i dati

disponibili relativi a una sola centralina di monitoraggio. Tale scelta potrebbe aver portato a una misclassificazione dell'esposizione data da una bassa rappresentatività dei dati della centralina della reale diffusione degli inquinanti su tutto il territorio in studio; di conseguenza non è esclusa una distorsione della stima di rischio.³¹

Nell'ambito di uno studio descrittivo sulla prevalenza di MC nel comune di Gela, sito industriale comprendente produzioni chimiche, una centrale termoelettrica, una grande raffineria e una discarica di rifiuti industriali, è stato osservato un eccesso statisticamente significativo di casi di CHD (per il 65% di gravità moderata o lieve) rispetto ai registri di patologia italiani,³² ma non rispetto al tasso medio di prevalenza dei registri EUROCAT.³³

Uno studio retrospettivo di coorte condotto in Colorado ha rilevato un incremento monotono della prevalenza di CHD all'aumentare della densità e della prossimità di pozzi di estrazione di *shale gas* alla residenza materna (tabella 1). I nati da madri residenti in un'area del raggio di 10 miglia in cui erano localizzati più di 125 pozzi per miglio presentavano un rischio di CHD superiore del 30% rispetto alla prole di madri la cui residenza era localizzata in un'area equivalente ma priva di pozzi. Nel gruppo di madri maggiormente esposto emergevano alcuni incrementi rilevanti rispetto al gruppo non esposto: 300% per i difetti della valvola tricuspide, 60% per le PVS e 50% per i VSD.³⁴

MINIERE

Nel quinquennio 2011-2015 è stato pubblicato un solo studio sul rischio di CHD derivante dall'esposizione residenziale ad attività minerarie (tabella 2). Lo studio, di tipo ecologico, è stato condotto nel periodo 1996-2003 nell'area degli Appalachi centrali (Stati Uniti), in cui è particolarmente diffusa una tecnica di estrazione del carbone nota come *mountain-top mining* (MTM).³⁵ Le attività post-minerarie MTM prodotte dal lavaggio del carbone possono far percolare molti elementi metallici, tra cui arsenico, cromo, mercurio e piombo, nelle acque sotterranee,³⁶ oltre a essere responsabili degli elevati tassi di arsenico nei pozzi privati.³⁷ Lo studio ha messo in evidenza un aumento più marcato del rapporto tra tassi di prevalenza (PRR) di anomalie dell'apparato circolatorio o respiratorio nelle contee con attività MTM, in particolare nel periodo più recente di rilevazione, utilizzando come riferimento aree non minerarie. Misure di analisi spaziale su aree MTM del raggio di 52 km non solo confermano un'associazione significativa tra attività MTM e anomalie a carico degli apparati circolatorio/respiratorio, ma suggeriscono anche che tali effetti si estendano oltre il sito in cui si svolgono le operazioni minerarie.

AREA IN STUDIO	DISEGNO	DIMENSIONE DEL CAMPIONE (PERIODO)	RISULTATI PRINCIPALI MISURA (IC95%)	ESITO CONSIDERATO	ESPOSIZIONE	VARIABILI DI CONFONDIMENTO	RIF.
INDUSTRIE							
Brindisi (Italia)	Ecologico	8.503 nati vivi, 194 casi (2001-2010)	RR: 2,68 (1,33;5,33) RR: 1,8 (1,34;2,41) RR: 1,49 (1,20;1,85) aOR: 1,85 (1,36;2,50) vs. comuni non limitrofi	PVS VSD CHD CHD		Età materna, indice di deprivazione	Gianicolo 2012 ¹²
Texas (Stati Uniti)	Caso-controllo	60.613 casi 244.927 controlli (1996-2008)	aOR: 1,13 (1,04;1,22) aOR: 1,23 (1,10;1,37) aOR: 1,21 (1,07;1,38) aOR: 1,19 (1,06;1,32) aOR: 1,14 (1,02;1,28) aOR: 1,13 (1,05;1,21) aOR: 1,13 (1,04;1,22) aOR: 1,13 (1,02;1,24) aOR: 1,12 (1,01;1,24) aOR: 1,10 (1,01;1,19) aOR: 1,06 (1,02;1,10) aOR: 1,06 (1,04;1,09) aOR: 1,02 (0,93;1,11) aOR: 1,05 (0,96;1,14)	CSD Difetti cardiaci ostruttivi Difetti conotruncali	Tetracloruro di carbonio 1,1-dicloroetano Propilene dicloruro 1,2-dicloroetilene Tetracloruroetano Etilcloruro Tetracloruro di carbonio 1,2,3-tricloropropano 1,1,2-tricloroetano Clorofornio Tricloroetilene Qualsiasi tipo di solvente Qualsiasi tipo di solvente Qualsiasi tipo di solvente	Anno di nascita, età materna, razza, livello di istruzione, regione di residenza	Brender 2014 ²⁷
			età > 35 anni aOR: 1,27 (1,01;1,58) aOR: 1,13 (1,04;1,22) aOR: 1,43 (1,08;1,88) aOR: 1,13 (1,03;1,23)	Difetti cardiaci ostruttivi CHD Difetti cardiaci ostruttivi CSD	Qualsiasi tipo di solvente Tricloroetilene Tricloroetilene Tricloroetilene		
Brindisi (Italia)	Caso-controllo	189 casi, fino a 4 controlli per ogni caso (2001-2010)	cOR: 3,21 (1,42;7,25) cOR: 4,57 (1,31;15,96) cOR: 1,06 (0,52;2,16) cOR: 1,30 (0,52;2,38)	CHD VSD CHD VSD	90° percentile SO ₂ 2° terzile vs. 1° terzile 90° percentile PTS 2° terzile vs. 1° terzile		Gianicolo 2014 ³¹
Gela (Italia)	Ecologico	5.993 nati vivi, 52 casi (2003-2008)	RR: 1,61 (1,20;2,08)	CHD			Bianchi 2014 ³²
Colorado (Stati Uniti)	Retrospektivo di coorte	124.842 nati vivi 1.823 casi (1996-2009)	aOR: 1,2 (1,0;1,3) aOR: 1,3 (1,2;1,5) aOR: 1,5 (1,1;2,1) aOR: 1,5 (1,1;2,1) aOR: 1,6 (1,1;2,2) aOR: 3,9 (1,3;11) aOR: 4,2 (1,3;13)	CHD CHD VS PVS PVS Difetti valv. tricuspide Difetti valv. tricuspide	Media Elevata Elevata Media Elevata Media Elevata Media Elevata	Sesso del neonato, età materna, razza, livello di istruzione, fumo, alcol, numero di gravidanze	McKenzie 2014 ³⁴

IC: intervallo di confidenza / confidence interval aOR: odds ratio aggiustato / adjusted odds ratio cOR: odds ratio crudo / crude odds ratio RR: rischio relativo / relative risk CHD: difetti cardiaci congeniti / congenital heart defects PVS: stenosi della valvola polmonare / pulmonary valve stenosis CSD: difetti cardiaci settali / cardiac septal defect VSD: difetti del setto interventricolare / ventricular septal defects PTS: particolato totale sospeso / total suspended particulate

Tabella 1. Prossimità residenziale a siti industriali e rischio di difetti cardiaci congeniti.

Table 1. Residential proximity to industrial facilities and risk for congenital heart defects.

DISCARICHE E INCENERITORI

Per quanto concerne le discariche, una recente revisione sistematica³⁸ ha individuato 6 studi sul rischio di CHD (tabella 2). In 2 studi caso-controllo multicentrici (EUROHAZCON),^{39,40} è stato esaminato il rischio di CHD associato alla residenza nei pressi di discariche di rifiuti pericolosi, riportando risultati contrastanti. Il primo studio ha riportato un aumento del rischio per le trasposizioni delle grandi arterie (*transposition of great arteries*, TGA) e i CSD nella prole di madri che risiedono in prossimità delle discariche (< 3 km) rispetto a quelle che risiedono in un'area più lontana (3-7 km; tabella 2).³⁹ Il secondo studio non ha, invece, rilevato associazioni significative.⁴⁰

Uno studio caso-controllo americano non ha messo in luce eccessi di rischio significativi per le madri che risiedono nelle vicinanze delle discariche di rifiuti speciali e tossici (1/4-1 miglio).⁴¹

Due studi ecologici condotti in Inghilterra hanno dato risultati discordanti.^{42,43} Il primo, condotto tra il 1982 e il

1997, ha rilevato una debole associazione inversa quando le madri risiedono entro 2 km da siti contenenti rifiuti speciali e non (tabella 2).⁴² L'altro studio, realizzato sempre in Inghilterra tra il 1983 e il 1998, non ha invece riportato aumenti di rischio significativo.⁴³

Infine, in uno studio geografico danese condotto nel periodo 1997-2001 è stato registrato un modesto incremento del rischio di CHD per residenze vicine a 48 discariche (0-2 km) rispetto a residenze localizzate a maggiore distanza (2-4 km, 4-6 km), sebbene tale eccesso non sia confermato dopo normalizzazione dei dati aggregati (tabella 2).⁴⁴

Nell'ambito di una rassegna sistematica inerente al rischio di MC derivante dallo smaltimento lecito e illecito dei rifiuti nella regione Campania (tabella 2),⁴⁵ due studi (un'analisi di *clustering* e uno ecologico) hanno indagato l'aumento di rischio di CHD nelle province di Napoli e Caserta, caratterizzate da smaltimento illegale dei rifiuti e dalla presenza di agenti di stress ambientale provenienti anche da altre sorgenti (agricoltura intensiva, at-

AREA IN STUDIO	DISEGNO	DIMENSIONE DEL CAMPIONE (PERIODO)	RISULTATI PRINCIPALI MISURA (IC95%)	ESITO CONSIDERATO	VARIABILI DI CONFONDIMENTO	RIF.
MINIERE						
Kentucky, Tennessee, Virginia e West Virginia (Stati Uniti)	Ecologico	1.889.071 nati vivi 3.224 casi (1996-2003)	Periodo 1996-2003 PRR: 1,93 (1,73;2,15) aree MTM Periodo 2000-2003 aree MTM PRR: 2,81 (2,43;3,25) PRR: 3,30 (2,69;4,06)	Anomalie apparato circolatorio/respiratorio	Età materna, sesso del neonato, razza, origine ispanica, livello di istruzione, assistenza prenatale, alcol, fumo, diabete	Ahern 2011 ³⁵
DISCARICHE						
(5) Europa, Stati Uniti	Revisione sistematica, (3) ecologici, (3) caso-controllo di cui 2 multicentrici	6 studi (1982-2001)	aOR: 1,49 (1,09;2,04) aOR: 1,81 (1,02;3,20) aOR: 0,96 (0,93;0,99) Risk Ratio: 1 (zona 0-2km); 0,926 (zona 2-4 km); 0,854 (zone 4-6 km) (p trend: 0,16) aOR: 1,16 (1,00;1,33)	CSD TGA CHD CHD CHD CSD CHD	Anno di nascita, sesso del neonato, età materna, età parentale, razza, regione di residenza, livello di istruzione, indice di deprivazione, stato socioeconomico, reddito familiare, alcol, fumo, vitamine nel periodo periconcezionale	Mattiello 2013 ³⁸
Italia	Revisione sistematica, (1) cluster analisi, (1) ecologico	2 studi (1994-2001)	RR: 1,54 RR: 2,04 ERR: -5,3 (-9,4;-1) ERR: 12,5 (6,9;12,4)	CHD CHD CHD CHD	Indice di deprivazione, indice di esposizione	Triassi 2015 ⁴⁵
INCENERITORI						
Regno Unito, Italia, Francia	Revisione sistematica, (1) coorte retrospettivo, (1) caso-controllo, (1) ecologico	3 studi (1956-2006)	aOR: 1,12 (1,03;1,22) aOR: 1,12 (0,90;1,40) aOR: 1,02 (0,87;1,20)	CHD Difetti conotruncali CHD	Età, anno e ordine di nascita, nascite multiple, dipartimento di nascita, densità di popolazione, classe sociale, reddito familiare medio, livello di istruzione	Ashworth 2014 ⁴⁸

IC: intervallo di confidenza / *confidence interval* ERR: eccesso di rischio relativo / *relative risk excess* aOR: odds ratio aggiustato / *adjusted odds ratio* RR: rischio relativo / *relative risk* CHD: difetti cardiaci congeniti / *congenital heart defects*
CSD: difetti cardiaci settali / *cardiac septal defect* TGA: trasposizioni delle grandi arterie / *transposition of great arteries*

Tabella 2. Prossimità residenziale a miniere, discariche e inceneritori e rischio di difetti cardiaci congeniti.

Table 2. Residential proximity to mines, landfills and incinerators, and risk for congenital heart defects.

tività industriali, alta densità di popolazione).^{46,47} Il primo studio ha osservato due *cluster* con un incremento di CHD rispetto ai casi attesi. Diversamente, lo studio ecologico condotto sugli stessi comuni, in cui l'esposizione è stata categorizzata in 5 livelli, ha riportato un *trend* negativo tra il rischio di CHD e l'esposizione, mentre ha rilevato un'associazione positiva con l'indice di deprivazione socioeconomica.

In una revisione sistematica, 3 studi hanno valutato l'associazione tra la prossimità residenziale agli inceneritori e il rischio di CHD (tabella 2).⁴⁸ Negli studi inclusi, le misure di esposizione sono state ottenute tramite analisi spaziale oppure tramite modelli di dispersione stimati sulle emissioni dell'inceneritore per ogni anno di attività di ciascun impianto o sulla produzione di diossine e furani.

In uno studio retrospettivo di coorte condotto in Inghilterra nel periodo 1956-1993 è stato osservato un lieve incremento del rischio di CHD nella prole di madri residenti vicino a uno dei quattro inceneritori industriali e domestici esaminati, mentre uno studio caso-controllo realizzato in Italia tra il 1998 e il 2006 non ha rilevato eccessi di CHD in madri esposte alle emissioni degli inceneritori di rifiuti solidi urbani.^{49,50}

Infine, in Francia, uno studio ecologico non ha riportato incrementi significativi del rischio relativo di difetti conotruncali e altri CHD in comunità esposte a inceneritori di rifiuti solidi urbani rispetto alle comunità non esposte utilizzate come riferimento.⁵¹

FUMO

Una recente revisione sistematica e metanalisi ha selezionato 33 studi (23 caso-controllo, 5 di coorte e 5 trasversali) pubblicati nel periodo 1971-2011. La metanalisi ha riguardato 19 studi con variabile fumo dicotomica, mentre in 14 studi dove la variabile fumo è stata suddivisa in tre categorie (leggera, moderata e forti fumatrici) è stata analizzata la relazione dose-risposta. La metanalisi ha riportato per le madri fumatrici un aumento moderato e significativo del rischio di CHD nella prole. L'effetto del fumo è stato osservato sia per i CHD come gruppo, sia per alcuni sottogruppi (tabella 3). L'associazione più forte è stata osservata per i CSD. In particolare, le madri fumatrici avevano il 44% di probabilità in più di avere un figlio con un CSD rispetto alle non fumatrici. Nessuna associazione significativa è stata riscontrata per difetti conotruncali, TGA, ritorno venoso anomalo polmonare totale (*total anomalous pulmonary venous return*, TAPVR), ostruzione del flusso del ventricolo sinistro (*left ventricular outflow tract obstruction*, LVOTO), coartazione dell'aorta (*coarctation of aorta*, CoA) e stenosi della valvola aortica. Una relazione dose-risposta è emersa per CSD, ASD e per i difetti del setto atrio-ventricolare (*atrial ventricular septal defects*, AVSD).⁵²

In un'altra rassegna sistematica condotta su 172 studi per esaminare l'associazione tra fumo materno e rischio di MC (tra cui le CHD come gruppo), la metanalisi di 25 studi pubblicati tra il 1971 e il 2009 ha riportato una stima combinata dell'effetto del fumo sui CHD analoga al lavoro precedente.⁵³

AREA IN STUDIO	DISEGNO	DIMENSIONE DEL CAMPIONE (PERIODO)	RISULTATI PRINCIPALI MISURA (IC95%)	ESITO CONSIDERATO	VARIABILI DI CONFONDIMENTO	RIF
FUMO						
(17) Stati Uniti, (14) Europa, Canada, Cina	Revisione sistematica e metanalisi (23) caso-controllo, (5) coorte, (5) trasversali	33 studi (1971-2011)	RR pooled: 1,11 (1,02;1,21) RR: 1,44 (1,16;1,79) RR: 1,20 (1,03;1,40) RR: 1,34 (1,12;1,60) RR: 1,34 (1,02;1,75) RR: 1,35 (1,01;1,81) RR: 1,21 (1,01;1,44) RR: 1,09 (0,98;1,20) RR: 1,09 (0,84;1,42) RR: 1,19 (0,83;1,71) RR: 0,95 (0,80;1,13) RR: 0,91 (0,75;1,10) RR: 0,89 (0,60;1,32)	CHD CSD RVOTO PVS ASD AVSD (no sindrome di Down) PDA Conotruncali TGA TAPVR LVOTO CoA Stenosi valvola aortica	Età materna, alcol, BMI, razza, caffè, stato civile, acido folico, diabete, livello di istruzione, sesso del neonato, professione, CHD nei consanguinei	Lee 2013 ⁵²
(16) Stati Uniti, (6) Europa, Canada, Cina, Israele	Revisione sistematica e metanalisi (12) caso-controllo, (7) coorte, (6) trasversali	25 studi (1959-2010)	aOR pooled: 1,10 (1,02;1,20) cOR pooled: 1,09 (1,02;1,17)	CHD	Età materna, alcol, BMI, razza, caffè, stato civile, acido folico, diabete, livello di istruzione, sesso del neonato, professione, CHD nei consanguinei	Hackshaw 2011 ⁵³
Canada	Caso-controllo	2.339 casi, 199 controlli (2008-2011)	cOR: 2,8 (1,4;5,4) cOR: 2,6 (1,0;4,2) cOR: 3,2 (0,98;6,4) cOR: 3,0 (1,4;4,2) cOR: 2,2 (1,01;3,8) cOR: 3,0 (1,01;3,6) cOR: 2,6 (1,4;4,2) cOR: 2,6 (1,6;8,0) cOR: 2,6 (1,4;5,0) cOR: 2,4 (1,0;4,0)	CHD ECD LATDIS LHL PDA RHL CSD SV TGA TVA		Fung 2013 ⁵⁴
Danimarca	Coorte prospettico	838.265 nati (1997-2010)	aOR: 1,13 (1,07;1,19); 8.501 nati aOR: 1,37 (1,17;1,60); 937 nati aOR: 1,37 (1,14;1,65); 643 nati aOR: 1,13 (1,05;1,21); 4.718 nati	CHD Anomalie grosse arterie Anomalie valv. polmonare, Tricuspid CSD	Età materna, stato civile, anno di nascita	Leite 2014 ⁵⁵

IC: intervallo di confidenza / *confidence interval* RR: rischio relativo / *relative risk* aOR: odds ratio aggiustato / *adjusted odds ratio* cOR: odds ratio crudo / *crude odds ratio* BMI: indice di massa corporea / *body mass index* CHD: difetti cardiaci congeniti / *congenital heart defects* CSD: difetti cardiaci settali / *cardiac septal defect* RVOTO: ostruzione del flusso del ventricolo destro / *right ventricular outflow tract obstruction* PVS: stenosi della valvola polmonare / *pulmonary valve stenosis* ASD: difetti del setto atriale / *atrial septal defect* AVSD: difetti del setto atrio-ventricolare / *atrial ventricular septal defect* PDA: dotto arterioso pervio / *patent ductus arteriosus* ECD: difetti del cuscinetto endocardico / *endocardial cushion defects* LATDIS: disturbi di lateralizzazione / *laterality disorders* LHL: lesioni del cuore sinistro / *left heart lesions* RHL: lesioni del cuore destro / *right heart lesions* SV: ventricolo singolo / *single ventricle* TGA: trasposizioni delle grandi arterie / *transposition of great arteries* TVA: anomalie dei vasi toracici / *thoracic vessel anomalies* LVOTO: ostruzione del flusso del ventricolo sinistro / *left ventricular outflow tract obstruction*

Tabella 3. Esposizione a fumo e rischio di difetti cardiaci congeniti.
Table 3. Smoke exposure and risk for congenital heart defects.

Evidenze di associazione significativa tra fumo materno e rischio di CHD sono riportate in due studi, uno caso-controllo e uno di coorte prospettica, differenti per dimensione, popolazione, tipologia di casistica, fonte dei casi e tipo di analisi.^{54,55} Lo studio caso-controllo, condotto sulla casistica di 7 ospedali canadesi, tra il 2008 e il 2011 ha arruolato come casi i pazienti con età <18 anni affetti da CHD e come controlli i pazienti non affetti da CHD. Lo studio ha documentato un incremento del rischio di CHD sia come gruppo sia nei sottogruppi considerati, anche se non erano disponibili informazioni relative al periodo di esposizione o a eventuali fattori di confondimento. Inoltre, la potenza dello studio era ridotta a causa dell'esigua numerosità dei controlli (tabella 3).⁵⁴ Il secondo è uno studio di coorte prospettico danese, basato su un registro di popolazione (Danish Medical Birth Register), condotto nel periodo 1997-2010. Le informazioni dettagliate sull'esposizione hanno consentito di studiare la relazione dose-risposta e l'effetto della cessazione del fumo. Sono stati osservati incrementi di rischio per malformazioni delle grandi arterie, malformazioni delle valvole polmonari e tricuspid e CSD, oltre ai CHD come gruppo. La grande dimensione

dello studio, le numerose variabili considerate e la complessità del disegno hanno permesso di ottenere stime di rischio con alta precisione anche per gli esiti più rari. Da segnalare che la mancanza d'informazione sul consumo di alcol rappresenta un limite dello studio.⁵⁵

Uno studio caso-controllo realizzato in 4 ospedali specialistici cinesi tra il 2010 e il 2011 è l'unico ad avere indagato l'associazione tra fumo paterno nel periodo periconcezionale e rischio di CHD. Lo studio ha riportato un aumento del rischio di difetti conotruncali (isolati e non) associato a bassa esposizione (<10 sigarette/giorno), con incremento all'aumentare della dose. Inoltre, sono state osservate associazioni significative di rischio di VSD e di LVOTO per esposizione moderata e forte (10-19; ≥20 sigarette/giorno), seppure calcolate su un campione ridotto (tabella 4).⁵⁶

CONSUMO DI ALCOL

Secondo uno studio di coorte condotto dal Danish National Birth Cohort dal 1996 al 2002, il consumo basso-moderato di alcol su base settimanale (1/2 bicchiere-1 1/2, 2-2 1/2, e ≥3 per settimana) e il *binge drinking* (assunzione di più be-

AREA IN STUDIO	DISEGNO	DIMENSIONE DEL CAMPIONE (PERIODO)	RISULTATI PRINCIPALI MISURA (IC95%)	ESITO CONSIDERATO	ESPOSIZIONE	VARIABILI DI CONFONDIMENTO	RIF.
FUMO							
Cina	Caso-controllo	267 casi, 386 controlli (2010-2011)	aOR: 2,23 (1,05;4,73) aOR: 1,75 (1,04;2,95) aOR: 2,48 (1,04;5,95) aOR: 2,04 (1,05;3,98) aOR: 13,12 (2,55;67,39) aOR: 8,16 (1,13;58,84) aOR: 5,46 (1,09;27,43)	Conotruncali isolate Conotruncali associate LVOTO CSD LVOTO Conotruncali isolate Conotruncali associate		Residenza, età materna, BMI, acido folico, livello di istruzione, alcol materno e paterno, CHD nei consanguinei	Deng 2013 ⁵⁶
ALCOL							
Danimarca	Coorte	80.346 donne (1996-2002)	aPR: 1,10 (0,54;2,23) aPR: 0,66 (0,27;1,62) aPR: 1,33 (0,72;2,46) aPR: 1,15 (0,57;2,35)	VSD ASD VSD ASD	+3 bicchieri/die +3 episodi di <i>binge drinking</i>	Età materna, fumo, stato socio economico, numero di gravidanze, tempo per il concepimento	Strandberg-Larsen 2011 ⁵⁷
OCCUPAZIONALE							
Russia	Coorte prospettico	712 esposti, 10.561 non esposti (1973-2005)	aOR: 2,03 (0,85;4,84)	CHD	Solventi organici	Età <18anni, fumo, anno di nascita, MC	Vaktskjold 2011 ⁵⁸
Stati Uniti (National Birth Defect Prevention Study)	Caso-controllo	3.328 casi, 2.988 controlli (1997-2002)	aOR: 3,15 (1,27;7,82) aOR: 1,66 (1,04;2,66) aOR: 0,96 (0,83;1,11) aOR: 1,08 (0,70;1,68)	HLHS ASD	Insetticidi, erbicidi Insetticidi, erbicidi, fungicidi	Livello di istruzione, residenza, BMI, alcol, lingua intervista	Rocheleau 2015 ⁵⁹
Stati Uniti (National Birth Defect Prevention Study)	Caso-controllo	1.907 casi, 2.853 controlli (1997-2002)	aOR: 1,84 (0,72;4,68) aOR: 1,66 (0,70;3,93) aOR: 1,56 (0,85;2,86) aOR: 1,39 (0,72;2,66) aOR: 1,30 (0,58;2,90) aOR: 1,31 (0,74;2,30) aOR: 1,19 (0,68;2,10) aOR: 0,98 (0,58;1,67) aOR: 0,54 (0,23;1,24) aOR: 0,51 (0,19;1,42)	VSDm CoA ToF ASD HLHS LVOTO VSDpm Conotruncali RVOTO PVS	IPA	Età materna, razza, livello istruzione, BMI, acido folico, fumo, sito dello studio	Lupo 2012 ⁶⁰
Olanda	Caso-controllo	424 casi (ed entrambi i genitori), 480 controlli (ed entrambi i genitori) (2003-2010)	aOR: 2,08 (1,27;3,40) aOR: 2,84 (1,37;5,92) aOR: 3,85 (1,17;12,67) aOR: 4,22 (1,23;14,42)	CHD VSDpm CoA AVSD	ftalati ftalati alchilfenolici policlorurati	Età materna e paterna, alcol, razza, acido folico, CHD nei consanguinei, livello di istruzione, densità urbana	Snijder 2012 ⁶¹

IC: intervallo di confidenza / *confidence interval* aOR: odds ratio aggiustato / *adjusted odds ratio* aPR: rapporto tra prevalenze aggiustato / *adjusted prevalence ratio* BMI: indice di massa corporea / *body mass index* CHD: difetti cardiaci congeniti / *congenital heart defects* HLHS: cuore sinistro ipoplasico / *hypoplastic left heart syndrome* ASD: difetti del setto atriale / *atrial septal defect* VSD: difetti del setto interventricolare / *ventricular septal defects* CoA: coartazione dell'aorta / *coarctation of aorta* AVSD: difetti del setto atrio-ventricolare / *atrial ventricular septal defect* VSDm: difetti del setto interventricolare muscolari / *muscular ventricular septal defects* VSDpm: difetti del setto interventricolare perimembranosi / *perimembranous ventricular septal defects* ToF: tetralogia di Fallot / *tetralogy of Fallot* LVOTO: ostruzione del flusso del ventricolo sinistro / *left ventricular outflow tract obstruction* PVS: stenosi della valvola polmonare / *pulmonary valve stenosis* RVOTO: ostruzione del flusso del ventricolo destro / *right ventricular outflow tract obstruction* IPA: idrocarburi policiclici aromatici / *polycyclic aromatic hydrocarbons*

Tabella 4. Esposizione a fumo, consumo di alcol, esposizione occupazionale e rischio di difetti cardiaci congeniti.

Table 4. Smoke exposure, alcohol use, occupational exposure, and risk for congenital heart defects.

vande alcoliche in un intervallo di tempo breve) nella prima parte della gravidanza sono risultati non associati con la prevalenza di VSD e di ASD isolati nella prole (tabella 4).⁵⁷

ESPOSIZIONE PROFESSIONALE

Uno studio di coorte prospettico è stato condotto in Russia tra il 1973 e il 2005 sui nati da gravidanze singole in donne occupate in industrie di pitture, vernici e smalti, esposte ad acetone, toluene, xilene e solvente di Stoddard (acquaragia). Il gruppo delle non esposte comprendeva tutte le donne impiegate in lavori che escludevano l'esposizione ai solventi sopraccitati. I risultati hanno rilevato un aumento del rischio del gruppo dei CHD, anche se non statisticamente significativo (tabella 4).⁵⁸

Un recente lavoro realizzato utilizzando i dati dello studio multicentrico americano National Birth Defect Pre-

vention Study (NBDPS-US) ha esaminato l'associazione tra esposizione materna a tre pesticidi (fungicidi, insetticidi ed erbicidi) e rischio di CHD nel periodo 1997-2002. I risultati non hanno riscontrato alcuna associazione tra esposizione ai pesticidi né agli erbicidi e il rischio di CHD complessivi, e neppure nel caso di esposizione multipla. Lo stesso studio ha documentato associazioni significative per l'esposizione ai tre pesticidi e ASD, e rischi significativamente aumentati per l'esposizione combinata a insetticidi ed erbicidi e cuore sinistro ipoplasico (*hypoplastic left heart syndrome*, HLHS), isolato o associato a VSD o TAPVR.⁵⁹ Un secondo studio multicentrico caso-controllo NBDPS ha valutato l'associazione tra esposizione a IPA e rischio di specifici CHD nella prole. Sono stati osservati incrementi del rischio non significativi per VSD, ASD, CSD, LVOTO, CoA, HLHS e la tetralogia di Fallot (*Tetralogy of Fal-*

AREA IN STUDIO	DISEGNO	DIMENSIONE DEL CAMPIONE (PERIODO)	RISULTATI PRINCIPALI MISURA (IC95%)	ESITO CONSIDERATO	ESPOSIZIONE	VARIABILI DI CONFONDIMENTO	RIF.
ATMOSFERICO							
(3) Stati Uniti, (5) Europa, Israele, Australia	Revisione sistematica e metanalisi, (8) caso-controllo, (2) coorte	10 studi (2011-2014)	aOR pooled: 1,20 (1,02;1,41)	CoA	NO ₂ /10 ppb	Età materna, razza, stato socioeconomico, stagione del concepimento, acido folico, fumo, stato civile, sesso del neonato, anno di nascita	Chen 2014 ⁶²
(3) Stati Uniti, (4) Europa, Australia	Metanalisi, (6) caso-controllo, (2) coorte	8 studi (2001-2011)	aOR pooled: 1,20 (1,02;1,44) aOR pooled: 1,17 (1,00;1,36) aOR pooled: 1,14 (1,01;1,28) aOR pooled: 1,07 (1,01;1,13) aOR pooled: 1,03 (1,01,1,05)	ToF CoA ASD CoA ToF	NO ₂ /10 ppb NO ₂ /10 ppb PM ₁₀ /10 µg/m ³ SO ₂ /1 ppb SO ₂ /1 ppb	Età materna, razza, fumo, stagione del concepimento, acido folico, stato civile, SES, sesso del neonato, anno di nascita	Vrijheid 2011 ⁶³
Israele	Coorte retrospettiva	209.630 madri, 216.730 nati (207.825 concepiti spontanei; 8.905 con PMA) (1997-2004)	aOR: 1,07 (1,00;1,14); 1.445 casi aOR: 1,03 (1,01;1,04); 1.643 casi aOR: 1,16 (1,01;1,33); 1.445 casi aOR: 1,18(1,01;1,39); .1022 casi aOR: 1,04 (1,01;1,07); 1.161 casi aOR: 1,16 (1,00;1,34); 1.161 casi aOR: 1,18 (1,02;1,38); I° trimestre aOR: 1,18 (1,01;1,38); II° trimestre	CHD VSD	PM ₁₀ / 10 µg/m ³ NO _x / 10 µg/m ³ PM ₁₀ 75° vs. 25° PM ₁₀ 75° vs. 25° NO _x / 10 µg/m ³ NO _x 75° vs. 25° NO _x 75° vs. 25° NO _x 75° vs. 25°	Età materna, razza, sesso del neonato, tipo di concepimento, stagione del concepimento, luogo di nascita, anno di nascita, stagione di nascita, tipo di gravidanza	Farhi 2014 ⁶⁴
Stati Uniti (National Birth Defect Prevention Study)	Caso-controllo	3.328 casi, 4.632 controlli (1997-2006)	Singolo inquinante/media su 7 settimane aOR: 2,5 (1,21;5,18) aOR: 2,34 (1,24;4,42) aOR: 2,03 (1,23;3,33) aOR: 2,34 (1,33;4,14) aOR: 2,06 (1,16;3,17) aOR: 2,04 (1,07;3,89) aOR: 0,50 (0,38,0,65) aOR: 0,54 (0,35;0,81)	CoA CoA PVS PVS PVS HLHS ASD ASD	NO ₂ (>90 percentile) NO ₂ (50-90 percentile) NO ₂ (>90 percentile) SO ₂ (10-50 percentile) SO ₂ (50-90 percentile) PM _{2,5} (90 percentile) PM _{2,5} (50-90 percentile) PM _{2,5} (90/10 percentile)	Età materna, razza, livello istruzione, BMI, acido folico, fumo, alcol, sito dello studio, luogo di nascita, reddito familiare	Stingone 2014 ⁶⁵

IC: intervallo di confidenza / confidence interval aOR: odds ratio aggiustato / adjusted odds ratio BMI: indice di massa corporea / body mass index CHD: difetti cardiaci congeniti / congenital heart defects CoA: coartazione dell'aorta / coarctation of aorta ASD: difetti del setto atriale / atrial septal defect ToF: tetralogia di Fallot / tetralogy of Fallot VSD: difetti del setto interventricolare / ventricular septal defects PVS: stenosi della valvola polmonare / pulmonary valve stenosis HLHS: cuore sinistro ipoplastico / hypoplastic left heart syndrome

Tabella 5. Esposizione a inquinanti atmosferici e rischio di difetti cardiaci congeniti.

Table 5. Air pollution exposure and risk for congenital heart defects.

lot, ToF). Associazioni inverse, anch'esse non significative, sono state riscontrate per i difetti conotruncali, PVS e ostruzione del flusso del ventricolo destro (*right ventricular outflow tract obstruction*, RVOTO).⁶⁰

Uno studio effettuato in Olanda su casi, controlli ed entrambi i genitori non ha mostrato associazioni significative tra esposizione materna a pesticidi, ftalati, composti alchilfenolici, metalli pesanti e rischio di CHD. È emersa un'associazione positiva significativa tra esposizione paterna a ftalati e composti policlorurati e rischio di CHD. Analizzando i singoli esiti, l'esposizione paterna agli ftalati e ai composti policlorurati è risultata associata, rispettivamente, con i VSD perimembranosi (*perimembranous ventricular septal defect*, VSDpm) e con gli ASD, l'esposizione a composti alchilfenolici con la CoA (tabella 4).⁶¹

INQUINAMENTO ATMOSFERICO

Una recente revisione sistematica e metanalisi ha selezionato 17 articoli pubblicati tra il 2011 e il 2014, al fine di esaminare l'associazione tra inquinanti atmosferici (SO₂, NO₂, PM₁₀, PM_{2,5}, CO e O₃) e il rischio di MC. La metanalisi di 10 studi ha valutato l'associazione tra esposizione agli inquinanti e il rischio di CHD nella prole. La metanalisi ha messo in luce un'unica associazione significativa tra esposizione a NO₂ e CoA (tabella 5).⁶²

Un'altra revisione sistematica ha selezionato 8 studi condotti nel periodo 2001-2011. La metanalisi è stata eseguita su 18 combinazioni di inquinanti, con materiali e metodologia analoghi alla revisione precedente. I risultati, invece, hanno riportato un aumento del rischio non solo per CoA e ToF con NO₂, ma anche tra ASD e PM₁₀. Associazioni deboli sono state osservate nel caso di CoA e ToF e SO₂ (tabella 5).⁶³

Uno studio di coorte è stato condotto in Israele su nati concepiti naturalmente e concepiti con tecniche di riproduzione assistita (PMA). Il lavoro ha analizzato l'esposizione a SO₂, PM₁₀, NO_x e O₃ durante i tre trimestri e per l'intera gravidanza, e per ciascun inquinante è stata calcolata la media mensile. È emersa un'associazione moderata tra esposizione durante l'intera gravidanza ad alte concentrazioni di PM₁₀ e NO_x e i CHD come gruppo, e per i VSD anche per esposizione nel primo e secondo trimestre di gravidanza.⁶⁴

Uno studio caso-controllo multicentrico ha utilizzato i soggetti arruolati nel NBDPS per esaminare l'associazione tra numerosi CHD isolati e l'esposizione materna a inquinanti atmosferici avvenuta tra la seconda e l'ottava settimana di gravidanza. La distanza tra le centraline di monitoraggio più vicine e la residenza materna era inferiore a 50 km e la valutazione dell'esposizione è stata compiuta

AREA IN STUDIO	DISEGNO	DIMENSIONE DEL CAMPIONE (PERIODO)	RISULTATI PRINCIPALI MISURA (IC95%)	ESITO CONSIDERATO	ESPOSIZIONE	VARIABILI DI CONFONDIMENTO	RIF.
ATMOSFERICO							
Stati Uniti (National Birth Defect Prevention Study)	Caso-controllo	3.328 casi, 4.632 controlli (1997-2006)	<p>In base alla distanza dalla strada principale aOR: 3,17 (1,21;8,26); ≤ 50 km aOR: 3,80 (1,47;9,80); ≤ 50 km aOR: 7,12 (2,53;20,0); ≤ 50 km aOR: 4,66 (1,21;8,26); ≤ 50 km aOR: 4,53 (1,47;9,80); ≤ 50 km aOR: 11,1 (2,53;20,0); ≤ 50 km aOR: 3,55 (1,25;10,1); ≤ 50 km aOR: 2,63 (1,14;6,06); ≤ 50 km aOR: 1,54 (1,01;2,33); > 50 km aOR: 1,53 (1,01;2,33); > 50 km aOR: 2,79 (1,19;6,52); > 50 km aOR: 3,28 (1,41;7,61); > 50 km aOR: 3,32 (1,30;8,43); > 50 km aOR: 1,98 (1,19;3,31); > 50 km aOR: 1,85 (1,08;3,18); > 50 km aOR: 2,18 (1,08;4,49); > 50 km</p> <p>Singolo inquinante/media settimanale 2ª settimana aOR: 0,37 (0,19;0,7) aOR: 1,96 (1,11;3,46) aOR: 3,43 (1,36;8,66) 3ª settimana aOR: 2,15 (1,22;3,78) aOR: 1,98 (1,1;3,56) 5ª settimana aOR: 1,83 (1,08;3,12)</p> <p>Analisi multipla aOR: 0,59 (0,36;0,98) aOR: 0,40 (0,19;0,83)</p>	<p>Conotruncali Conotruncali Conotruncali ToF ToF ToF RVOTO HLHS LVOTO LVOTO CoA CoA CoA RVOTO PVS CoA</p> <p>PVS ToF AVSD</p> <p>PVS VSDpm</p> <p>PVS</p> <p>VSDpm ASD</p>	<p>NO₂ (10-50 percentile) NO₂ (50-90 percentile) NO₂ (≥90 percentile) NO₂ (10-50 percentile) NO₂ (50-90 percentile) NO₂ (≥90 percentile) NO₂ (≥90 percentile) PM₁₀ (≥90 percentile) NO₂ (10-50 percentile) NO₂ (50-90 percentile) NO₂ (10-50 percentile) NO₂ (50-90 percentile) NO₂ (≥90 percentile) NO₂ (≥90 percentile) NO₂ (≥90 percentile) PM₁₀ (≥90 percentile)</p> <p>CO (90 percentile) PM_{2,5} (90 percentile) PM_{2,5} (90 percentile)</p> <p>O₃ (75-25 percentile) PM_{2,5} (90 percentile)</p> <p>PM_{2,5} (90 percentile)</p> <p>SO₂ (50-90 percentile) SO₂ (90 percentile)</p>	<p>Età materna, razza, livello d'istruzione, BMI, acido folico, fumo, sito dello studio, livello istruzione, alcol, luogo di nascita, reddito familiare</p>	Stingone 2014 ⁶⁵

IC: intervallo di confidenza / confidence interval aOR: odds ratio aggiustato / adjusted odds ratio BMI: indice di massa corporea / body mass index ToF: tetralogia di Fallot / tetralogy of Fallot RVOTO: ostruzione del flusso del ventricolo destro / right ventricular outflow tract obstruction LVOTO: ostruzione del flusso del ventricolo sinistro / left ventricular outflow tract obstruction CoA: coartazione dell'aorta / coarctation of aorta PVS: stenosi della valvola polmonare / pulmonary valve stenosis AVSD: difetti del setto atrio-ventricolare / atrial ventricular septal defect VSDpm: difetti del setto interventricolare perimembranosio / perimembranous ventricular septal defects ASD: difetti del setto atriale / atrial septal defect

Tabella 6. Esposizione a inquinanti atmosferici e rischio di difetti cardiaci congeniti.

Table 6. Air pollution exposure and risk for congenital heart defects.

attraverso un modello basato sul singolo inquinante (media settimanale della concentrazione massima giornaliera per ogni settimana di gestazione) e con un modello multifattoriale. È stata considerata anche l'esposizione in base alla distanza dalla strada principale (≤50 km o >50 km). I risultati dell'analisi su singolo inquinante hanno rilevato incrementi di rischio per alte concentrazioni di NO₂ e CoA e PVS, medie e alte concentrazioni di SO₂ e PVS, alte concentrazioni di PM_{2,5} e HLHS. È stata invece rilevata un'associazione significativa inversa per ASD e particolato. L'analisi per singola settimana ha individuato la seconda e la terza settimana di gravidanza come periodi più sensibili. L'analisi multivariata ha osservato un'associazione inversa tra alte concentrazioni di SO₂ e ASD o VSD (tabelle 5 e 6).⁶⁵

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Gli studi su industrie e discariche hanno fornito evidenze limitate di aumento del rischio di CHD associato alla prossimità della residenza materna a impianti chimici, petrolchimici, siderurgici, centrali elettriche e aree portuali, sia per il numero ridotto di studi disponibili, sia perché spesso essi sono di tipo ecologico. Tuttavia, studi su cavie hanno dimostrato che l'esposizione a elevate concentrazioni di SO₂, inquinante caratteristico delle emissioni di

centrali elettriche e raffinerie, è capace di produrre stress ossidativo e danni multipli al DNA e di indurre lo sviluppo di CHD nell'animale.^{66,67}

Sono ancora del tutto inadeguate, invece, le evidenze sul rischio di CHD connesso alle operazioni di estrazione di petrolio e gas naturale tramite fratturazione idraulica, attività, tuttavia, di pertinenza esclusiva di alcuni Stati degli Stati Uniti.

Anche nel caso della sorgente di esposizione a miniere, la mancanza di un numero sufficiente di indagini, con disegno adeguato, rende impossibile inferire sulla presenza o assenza di un'associazione causale, sebbene vi siano indicazioni sul rischio di MC e altri esiti riproduttivi avversi derivanti dalla prossimità residenziale a siti di estrazione mineraria.^{68,69}

Per quanto concerne le discariche, le due revisioni sistematiche esaminate hanno riportato evidenze limitate di associazione tra prossimità residenziale materna a un sito di discarica e sviluppo di CHD nel loro complesso, di CSD e di anomalie dei grossi vasi, ed evidenze inadeguate per le altre cardiopatie. È da sottolineare che associazioni significative sono state riportate solo nel caso di prossimità a siti di discarica per rifiuti pericolosi, potenziali sorgenti di metalli pesanti, idrocarburi e policlorobifenili, mentre non è stato riportato alcun incremento del rischio di

CHD in riferimento a discariche di rifiuti non speciali o di altra origine.

A proposito dello smaltimento illecito dei rifiuti segnalato nella regione Campania in correlazione a concentrazioni elevate di inquinanti pericolosi come diossine e policlorobifenili,⁷⁰ sono da notare alcuni elementi critici per l'identificazione di associazioni di rischio di sviluppare CHD, in particolare la definizione dell'esposizione a siti illegali e la considerazione di fattori confondenti oltre a quelli socioeconomici.

Anche le evidenze attuali sull'associazione tra la prossimità residenziale materna agli inceneritori e l'insorgenza di CHD risultano inadeguate per il ridotto numero di indagini condotte, per l'eterogeneità dei disegni di studio e del numero di inceneritori considerato e, in alcuni casi, per l'utilizzo della sola distanza della residenza dall'inceneritore come *proxy* di esposizione.

Per quanto riguarda il fumo di sigaretta, la letteratura fornisce evidenze sufficienti sulla presenza di un aumento del rischio di CHD nella prole, in particolare per i difetti settali e le RVOTO, soprattutto nel caso di esposizione materna nel periodo periconcezionale. Il fumo è risultato un fattore di rischio statisticamente significativo anche tenendo in considerazione potenziali confondenti. Le stime di rischio calcolate sono risultate omogenee, nonostante gli studi siano stati condotti in diverse aree geografiche e su donne con diversi stili di vita, fattori che possono influenzare la prevalenza alla nascita dei CHD. L'associazione tra fumo materno in gravidanza e rischio di CHD nel feto era stata già dimostrata da lavori precedenti.^{71,72} L'astensione dal fumo in gravidanza può migliorare gli esiti riproduttivi e contribuire a ridurre la mortalità e morbilità infantile.⁵²

Le evidenze sull'associazione tra consumo lieve-moderato di alcol e rischio di CHD sono limitate, mentre più persuasivo è l'effetto di elevate quantità di alcol consumate sia in modo costante sia in una singola occasione (*binge drinking*). Lo studio presentato in questa rassegna conferma l'associazione tra consumo di alcol ed età, fumo e SES, rafforzandone l'utilizzo come fattore confondente.

In riferimento all'esposizione professionale, la letteratura esaminata fornisce dati limitati per concludere sulla presenza di un rischio aumentato sia dei CHD sia di specifici difetti tra gestanti che lavorano nel settore agricolo o in quelle esposte a solventi e IPA. L'evidenza risulta inadeguata nel caso di esposizione professionale dei genitori ad agenti chimici.

In letteratura, le evidenze epidemiologiche di associazioni

tra esposizione professionale e CHD sono scarse e spesso non concordanti tra loro. Gli studi di coorte prospettici su queste associazioni sono molto difficili da realizzare, poiché, a causa della bassa prevalenza dei CHD nella popolazione generale, è necessario arruolare un numero elevato di soggetti per giungere a stime di rischio robuste.

Per quanto riguarda la relazione causale tra inquinanti atmosferici e rischio di CHD nella prole, emergono evidenze epidemiologiche sufficienti di associazione tra esposizione materna ad alte concentrazioni di NO₂ e SO₂ e rischio di CoA e ToF e tra PM_{2,5} e PVS, AVSD e VSDpm. I risultati delle metanalisi devono, però, essere interpretati con cautela, poiché si basano su pochi studi, alcuni dei quali oggetto di un certo grado di eterogeneità statistica. La metaanalisi rappresenta comunque lo strumento più appropriato per migliorare la potenza statistica nell'analisi delle associazioni deboli.

L'inquinamento atmosferico è riconosciuto come un problema mondiale e anche per i CHD un piccolo aumento dei rischi può portare a impatti sulla salute non trascurabili. Pertanto, il miglioramento dei metodi di valutazione dell'esposizione, in particolare misure spaziali più accurate, la standardizzazione della definizione dei casi e la valutazione di fattori confondenti o modificanti noti o presunti sono altamente raccomandati per la ricerca futura sugli effetti dell'inquinamento atmosferico.

Complessivamente, gli studi differiscono per la tipologia di popolazione di nuovi nati, per la fonte di dati e per il numero e le categorie dei fattori confondenti considerati, rendendo problematico il confronto tra i risultati. È dunque auspicabile la realizzazione di studi epidemiologici con popolazioni comprensive di aborti spontanei e interruzioni volontarie di gravidanza, con un'accurata caratterizzazione dei dati individuali e un migliore controllo delle variabili di confondimento.

Inoltre, poiché l'approccio ecologico, spesso utilizzato nella valutazione del rischio derivante dalle esposizioni ambientali non tiene conto di importanti fattori di rischio (fumo di sigaretta e traffico veicolare), la ricerca futura dovrebbe essere orientata verso un miglioramento della conoscenza sugli effetti dei singoli agenti inquinanti e verso la valutazione dell'esposizione multisorgente per evitare sottostime del rischio dei CHD.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Ringraziamenti: gli autori desiderano ringraziare Letizia Sampaolo del Dipartimento ambiente e connessa prevenzione primaria dell'Istituto superiore di sanità per la messa a punto della chiave di ricerca bibliografica.

BIBLIOGRAFIA

- Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet* 2010;375(9715):649-56.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386(9995):743-800.
- Marelli A, Gilboa S, Devine O et al. Estimating the congenital heart disease population in the United States in 2010 – What are the numbers? *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(13) Suppl 1:E787.
- Dolk H, Loane M, Garne E; European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation* 2011;123(8):841-49.
- Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126(9):1143-72.
- Center for disease control and prevention. *Congenital Heart Defects (CHDs)*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/data.html>
- Bernier PL, Stefanescu A, Samoukovic G, Tchervenkov CI. The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2010;13(1):26-34.
- Gilboa SM, Mendola P, Olshan AF et al. Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven county study, Texas, 1997-2000. *Am J Epidemiol* 2005; 162(3):238-52.
- Hansen CA, Barnett AG, Jalaludin BB, Morgan GG. Ambient air pollution and birth defects in Brisbane, Australia. *PLoS One* 2009;4(4):e5408.
- Gianicolo EA, Cresci M, Ait-Ali L, Foffa I, Andreassi MG. Smoking and congenital heart disease: the epidemiological and biological link. *Curr Pharm Des* 2010;16(23): 2572-77.
- Cresci M, Foffa I, Ait-Ali L et al. Maternal and paternal environmental risk factors, metabolizing GSTM1 and GSTT1 polymorphisms, and congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2011;108(11):1625-31.
- Gianicolo EA, Bruni A, Rosati E et al. Congenital anomalies among live births in a polluted area. A ten-year retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:165.
- Giannakoulas G, Mouratoglou SA, Gatzoulis MA, Karvounis H. Blood biomarkers and their potential role in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a systematic review. *Int J Cardiol* 2014;174(3):618-23.
- Mostafavi N, Vlaanderen J, Chadeau-Hyam M et al. Inflammatory markers in relation to long-term air pollution. *Environ Int* 2015;81:1-7.
- Stein RA. Epigenetics and environmental exposures. *J Epidemiol Community Health* 2012;66(1):8-13.
- Zhang QJ, Liu ZP. Histone methylations in heart development, congenital and adult heart diseases. *Epigenomics* 2015;7(2):321-30.
- Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB1, Beeregowda KN. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdiscip Toxicol* 2014;7(2):60-72.
- Huang B, Lei C, Wei C, Zeng G. Chlorinated volatile organic compounds (Cl-VOCs) in environment – sources, potential human health impacts, and current remediation technologies. *Environ Int* 2014;71:118-38.
- Hansen JM. Oxidative stress as a mechanism of teratogenesis. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2006;78(4):293-307.
- Pirincicoglu AG, Alyan O, Kizil G, Kangin M, Beyazit N. Evaluation of oxidative stress in children with congenital heart defects. *Pediatr Int* 2012;54(1):94-98.
- Yuan Y, Jin L, Wang L et al. Levels of PAH-DNA adducts in placental tissue and the risk of fetal neural tube defects in a Chinese population. *Reprod Toxicol* 2013;37:70-75.
- Tang D, Li TY, Chow JC et al. Air pollution effects on fetal and child development: a cohort comparison in China. *Environ Pollut* 2014;185:90-96.
- Rogers JM. Tobacco and pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009;28(2):152-60.
- Zalacain M, Sierrasesumaga L, Larrañaga C, Patiño-García A. Effects of benzopyrene-7,8-diol-9,10-epoxide (BPDE) in vitro and of maternal smoking in vivo on micronuclei frequencies in fetal cord blood. *Pediatr Res* 2006;60(2):180-84.
- Mancinelli R, Fidente RM, Draisci R. Donna e alcol: aggiornamenti in tema di ricerca clinica e preclinica. *Rapporti ISTISAN 13/36*. Istituto Superiore di Sanità 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.iss.it/binary/alco4/cont/Rapporto_Istisan.pdf
- Pirastu R, Ancona C, Iavarone I et al. SENTIERI Project. Mortality study of residents in Italian polluted sites: evaluation of the epidemiological evidence. *Epidemiol Prev* 2010;34(5-6) Suppl 3:1-2.
- Brender JD, Shinde MU, Zhan FB, Gong X, Langlois PH. Maternal residential proximity to chlorinated solvent emissions and birth defects in offspring: a case-control study. *Environ Health* 2014;13:96.
- Yauck JS, Malloy ME, Blair K, Simpson PM, McCarver DG. Proximity of residence to trichloroethylene-emitting sites and increased risk of offspring congenital heart defects among older women. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70(10):808-14.
- Kovacic P, Jacintho JD. Mechanisms of carcinogenesis: focus on oxidative stress and electron transfer. *Curr Med Chem* 2001;8(7):773-796.
- Greenlees R, Neville A, Addor MC et al. Paper 6: EUROCAT member registries: organization and activities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91 Suppl 1 S51-100.
- Gianicolo EAL, Mangia C, Cervino M, Bruni A, Andreassi MG, Latini G. Congenital anomalies among live births in a high environmental risk area – A case-control study in Brindisi (Southern Italy). *Environ Res* 2014;128:9-14.
- Bianchi F, Bianca S, Barone C, Pierini A. Aggiornamento della prevalenza di anomalie congenite tra i nati residenti nel Comune di Gela. *Epidemiol Prev* 2014;38(3-4): 219-26.
- European Surveillance of Congenital Anomalies – EUROCAT. Prevalence Tables. Disponibili all'indirizzo: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetable>
- McKenzie LM, Guo R, Witter RZ, Savitz DA, Newman LS, Adgate JL. Birth outcomes and maternal residential proximity to natural gas development in rural Colorado. *Environ Health Perspect* 2014;122(4):412-17.
- Ahern MM, Hendryx M, Conley J, Fedorko E, Ducatman A, Zullig KJ. The association between mountain top mining and birth defects among live births in central Appalachia, 1996-2003. *Environ Res* 2011;111(6):838-46.
- Lockwood AH, Welker-Hood K, Rauch M, Gottlieb B. *Coal's Assault on Human Health. A Report from Physicians for Social Responsibility*. 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.psr.org/resources/coal-assault-on-human-health.html>
- Palmer MA, Bernhardt ES, Schlesinger WH et al. Science and regulation. Mountain-top mining consequences. *Science* 2010;327(5962):148-49.
- Mattiello A, Chiodini P, Bianco E et al. Health effects associated with the disposal of solid waste in landfills and incinerators in populations living in surrounding areas: a systematic review. *Int J Public Health* 2013;58(5):725-35.
- Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B et al. Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe: the EUROHAZCON study. *Lancet* 1998;352(9126): 423-27.
- Vrijheid M, Dolk H, Armstrong B et al. Hazard potential ranking of hazardous waste landfill sites and risk of congenital anomalies. *Occup Environ Med* 2002;59(11):768-76.
- Croen LA, Shaw GM, Sanbonmatsu L, Selvin S, Bufflers P. Maternal residential proximity to hazardous waste sites and risk for selected congenital malformations. *Epidemiology* 1997;8(4):347-54.
- Elliott P, Briggs D, Morris S et al. Risk of adverse birth outcomes in populations living near landfill sites. *Br Med J* 2001;323(7309): 363-68.
- Elliott P, Richardson S, Abellan JJ et al. Geographic density of landfill sites and risk of congenital anomalies in England. *Occup Environ Med* 2009;66(2):81-89.
- Kloppenborg SCh, Brandt UK, Gulis G, Ejstrud B. Risk of congenital anomalies in the vicinity of waste landfills in Denmark; an epidemiological study using GIS. *Cent Eur J Public Health* 2005;13(3):137-43.
- Triassi M, Alfano R, Illario M, Nardone A, Caporale O, Montuori P. Environmental pollution from illegal waste disposal and health effects: Aa review of the "triangle of death". *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(2):1216-36.
- Fazzo L, Belli S, Minichilli F et al. Cluster analysis of mortality and malformations in the Provinces of Naples and Caserta (Campania Region). *Ann Ist Super Sanita* 2008;44(1):99-111.
- Martuzzi M, Mitis F, Bianchi F, Minichilli F, Comba P, Fazzo L. Cancer mortality and congenital anomalies in a region of Italy with intense environmental pressure due to waste. *Occup Environ Med* 2009;66(11):725-32.
- Ashworth DA, Elliott P, Toledano MB. Waste incineration and adverse birth and neonatal outcomes: a systematic review. *Environ Int* 2014;69:120-32.
- Dummer TJB, Dickinson HO, Parker L. Adverse pregnancy outcomes around incinerators and crematoriums in Cumbria, north west England, 1956-93. *J Epidemiol Commun Health* 2003;57(6):456-61.
- Vinceti M, Malagoli C, Fabbi S et al. Risk of congenital anomalies around a municipal solid waste incinerator: a GIS-based case-control study. *Int J Health Geogr* 2009;8:8.
- Cordier S, Chevrier C, Robert-Gnansia E, Lorente C, Brula P, Hours M. Risk of congenital anomalies in the vicinity of municipal solid waste incinerators. *Occup Environ Med* 2004;61(1):8-15.
- Lee LJ, Lupo PJ. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and Metaanalysis. *Pediatr Cardiol* 2013;34(2):398-407.
- Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update* 2011;17(5):589-604.

54. Fung A, Manlhiot C, Naik S et al. Impact of prenatal risk factors on congenital heart disease in the current era. *J Am Heart Assoc* 2013;2(3):e000064.
55. Leite M, Albieri V, Kjaer SK, Jensen A. Maternal smoking in pregnancy and risk for congenital malformations: results of a Danish register-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(8):825-34.
56. Deng K, Liu Z, Lin Y et al. Periconceptional paternal smoking and the risk of congenital heart defects: a case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2013;97(4):210-16.
57. Strandberg-Larsen K, Skov-Ettrup LS, Grønbaek M, Andersen AM, Olsen J, Tolstrup J. Maternal alcohol drinking pattern during pregnancy and the risk for an offspring with an isolated congenital heart defect and in particular a ventricular septal defect or an atrial septal defect. *Birth Defects Research Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91(7):616-22.
58. Vaktskjold A, Talykova LV, Nieboer E. Congenital anomalies in newborns to women employed in jobs with frequent exposure to organic solvents – a register-based prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011;11:83.
59. Rocheleau CM, Bertke SJ, Lawson CC et al. Maternal occupational pesticide exposure and risk of congenital heart defects in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015;103(10):823-33.
60. Lupo PJ, Symanski E, Langlois PH et al. Maternal occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and congenital heart defects among offspring in the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94(11):875-81.
61. Snijder CA, Vlot IJ, Burdorf A et al. Congenital heart defects and parental occupational exposure to chemicals. *Hum Reprod* 2012;27(5):1510-17.
62. Chen EK, Zmirou-Navier D, Padilla C et al. Effects of Air Pollution on the Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(8):7642-68.
63. Vrijheid M, Martinez D, Manzanares S et al. Ambient air pollution and risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2011;119(5):598-606.
64. Farhi A, Boyko V, Almagor J et al. The possible association between exposure to air pollution and the risk for congenital malformations. *Environ Res* 2014;135:173-80.
65. Stingone JA, Luben TJ, Julie L et al. Maternal exposure to criteria air pollutants and congenital heart defects in offspring: results from the National Birth Defects Prevention Study. *Environ Health Perspect* 2014;122(8):863-72.
66. Meng Z, Qin G, Zhang B et al. Oxidative damage of sulfur dioxide inhalation on lungs and hearts of mice. *Environ Res* 2003;93(3):285-92.
67. Meng Z, Qin G, Zhang B. DNA damage in mice treated with sulfur dioxide by inhalation. *Environ Mol Mutagen* 2005;46(3):150-55.
68. Liao Y, Wang J, Wu J et al. Spatial analysis of neural tube defects in a rural coal mining area. *Int J Environ Health Res* 2010;20(6):439-50.
69. Ahern M, Mullett M, MacKay K, Hamilton C. Residence in coal-mining areas and low-birth-weight outcomes. *Matern Child Health J* 2011;15(7):974-79.
70. Mazza A, Piscitelli P, Neglia C, Della Rosa G, Iannuzzi L. Illegal Dumping of Toxic Waste and Its Effect on Human Health in Campania, Italy. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(6):6818-31.
71. Malik S, Cleves MA, Honein MA et al. Maternal smoking and congenital heart defects. *Pediatrics* 2008;121(4):e810-16.
72. Karatza AA, Giannakopoulos I, Dassios TG, Belavgenis G, Mantagos SP, Varvarigou AA. Periconceptional tobacco smoking and isolated congenital heart defects in the neonatal period. *Int J Cardiol* 2011;148(3):295-99.