

13.5 Esposizione a PCB e alterazioni endocrine dei lavoratori ed ex lavoratori della Caffaro

Esposizione a PCB e alterazioni endocrine dei lavoratori ed ex lavoratori della Caffaro

Come già relazionato nei precedenti documenti, due sono state le direzioni di indagine per la valutazione degli effetti sulla salute dei lavoratori della ditta Caffaro: da un lato si è ritenuto fin dall'inizio necessario valutare la persistenza dei composti organoclorurati nel sangue dei lavoratori dei reparti di produzione di policlorobifenili (PCB), contestualmente è stata valutata la possibile relazione tra esposizione in passato a PCB, e più in generale ai composti chimici prodotti dalla azienda, e insorgenza di patologie tumorali tra i lavoratori. Nel corso degli anni successivi si è inoltre proseguito con il monitoraggio dell'esposizione dei lavoratori allargandolo ad altri gruppi di ex addetti. Si è inoltre ritenuto utile valutare gli eventuali effetti sul sistema endocrino, in particolare sulla funzione tiroidea, della pregressa esposizione a PCB. Si riporta di seguito un riassunto dei risultati emersi dai precedenti studi ed un aggiornamento delle ulteriori indagini al 2008.

Valutazione dell'esposizione a PCB dei lavoratori:

Per quanto attiene i risultati dei controlli effettuati nel corso del 2002 sui 21 operai che avevano lavorato nel reparto di produzione PCB si è evidenziato, rispetto al 1982, una riduzione significativa del livello medio di PCB ematico da 223,1 (range: 17-1050 µg/l) a 76,0 µg/l (range: 13,9 a 365,6 µg/l) ($p < 0,0001$) soprattutto per i soggetti con i valori più elevati. Tra le patologie di interesse per quanto riguarda l'esposizione a PCB, sono state rilevate nei lavoratori ex dipendenti: diabete clinico in 2 soggetti, glicemia a digiuno > 125 mg/dl in 4 soggetti, glicemia a digiuno 121-126 mg/dl in 1 soggetto, steatosi epatica in 2 soggetti e epatopatia da causa non definita in 1 soggetto. I 145 lavoratori presenti in azienda nel 2002, in gran parte assunti dopo la chiusura dei reparti di produzione dei PCB, non avevano livelli di PCB totali nel sangue superiori a quelli riscontrati nella popolazione generale.

Nel corso del 2004 sono stati inoltre sottoposti a prelievi ematici complessivamente 37 lavoratori: 14 ex dipendenti della ditta Caffaro, non addetti ai reparti di produzione dei PCB, 18 dei 21 lavoratori controllati nel 2002 (3 erano nel frattempo deceduti), 5 soggetti addetti in passato ai reparti di produzione e sfuggiti al primo controllo. Nel 2004 per i 18 soggetti controllati nel 2002 non sono state evidenziate differenze, presentando una media di PCB Tot. nel sangue di 66,31 ng/ml a fronte di 66,94 ng/ml) confermando che questi composti una volta assorbiti rimangono elevati per decine di anni dalla cessazione della esposizione, anche se la biopersistenza non appare omogenea per tutti i congeneri, in particolare si riducono i congeneri 105, 114, 118, 156, 157, 167, 170, 180 mentre aumentano proporzionalmente i 138 e 153. La composizione della miscela risulta peraltro confrontabile con quella misurata nella popolazione generale ad eccezione del congenere 209 in concentrazione maggiore negli ex lavoratori rispetto alla popolazione generale. Al fine di valutare l'effetto sugli ormoni tiroidei si è valutata la correlazione tra PCB totali e congenere 153 e 180 (maggiormente rappresentati nella miscela) con gli ormoni tiroidei. L'analisi dei dati ha evidenziato una discreta correlazione negativa tra PCB totali e T3 totale che si conferma anche per i congeneri considerati e che permane anche dopo correzione per l'età.

Nessuna correlazione è stata evidenziata invece con gli altri ormoni tiroidei né con il TSH dei PCB totale dei singoli congeneri 153 e 180 (vds studio 2005 [in allegato 1](#)).

Studio di coorte storico sulla mortalità per tumori tra i lavoratori della Caffaro:

Al fine di valutare una possibile relazione tra esposizione a policlorobifenili (PCB) e ad altri composti tossici utilizzati come materie prime o prodotti dalla "Caffaro", e l'insorgenza di patologie tumorali, è stato effettuato uno studio di coorte storico sulla mortalità tra i lavoratori della Caffaro presenti o assunti dal 13/09/1974 fino al 31/12/1994.

Il disegno dello studio è quello di uno studio di coorte retrospettivo, o storico, in cui cioè la valutazione dell'esposizione in anni passati avviene mediante la ricostruzione della storia

lavorativa, consultando i libri matricola dell'azienda. Tuttavia per gli operai non è stato rintracciato il libro matricola precedente al 13/09/1974, pertanto si è deciso di ricostruire la coorte completa dei dipendenti della ditta presenti o assunti dal 13/09/1974 fino al 31/12/1994 in quanto gli assunti oltre tale data non avrebbero avuto il tempo di sviluppare patologie tumorali che richiedono lunghi periodi di latenza.

Dei 1163 soggetti rintracciati dai registri matricola, sono stati identificati 1004 lavoratori, 955 maschi e 49 femmine, addetti allo stabilimento di Brescia dal 13/09/1974 al 31/12/1994. Lo stato in vita al 31/12/2001 è stato rintracciato per tutti i soggetti. A causa della esigua numerosità delle femmine l'analisi è stata eseguita per i soli maschi che hanno lavorato presso la medesima ditta per almeno un anno, per un totale di 924 soggetti, 182 dei quali risultavano deceduti al 31/12/2001. La coorte risulta composta da 740 operai, 126 impiegati tecnici e 58 impiegati amministrativi, questi ultimi sono accorpati in un'unica categoria (impiegati). Sono state considerate le cause di morte di tutti i membri della coorte deceduti dal 13/09/1974 al 31/12/2001. Per i 924 maschi inclusi nella coorte si è proceduto con il calcolo degli anni persona e quindi dei rapporti tra morti osservate e attese (rapporto standardizzato di mortalità, SMR), per tutte le cause tumorali, per singole sedi e tipi di tumore, e per altre cause utilizzando a tal fine i tassi di mortalità relativi ai residenti nella Regione Lombardia specifici per sesso, età e anno di calendario. Per meglio valutare l'effetto fabbrica si è inoltre tenuto conto della "durata" cioè degli anni di lavoro passati in azienda, categorizzando la durata in 3 periodi (0-10, 11-20, più di 20 anni) e calcolando gli anni persona e gli SMR per i diversi periodi. In modo analogo si sono calcolati gli anni persona e gli SMR per la "latenza", intesa come il tempo trascorso dall'inizio del lavoro in azienda fino al decesso o alla fine del follow-up, categorizzata in 4 periodi (0-10, 11-20, 21-30, più di 30 anni).

I risultati di maggiore interesse emersi dallo studio sono stati:

- a) Gli operai presentano un SMR per i tumori maligni totali più alto rispetto agli impiegati (1.15 verso 0.68). L'analisi stratificata per durata dell'esposizione conferma tale eccesso di mortalità negli operai mostrando un trend statisticamente significativo di aumento del SMR con l'aumentare della durata di lavoro in fabbrica.
- b) Vi è negli operai un chiaro effetto "lavoratore sano" poiché l'SMR per le malattie del sistema circolatorio è inferiore negli operai rispetto agli impiegati e, al contrario della mortalità per tumori, tende a diminuire in modo statisticamente significativo con l'aumentare della durata di lavoro in fabbrica.
- c) Un eccesso di mortalità per tumore del fegato presente sia negli operai, statisticamente significativo, che negli impiegati, quest'ultimo basato su due casi osservati. L'eccesso osservato negli operai presenta inoltre un aumento correlato alla durata di lavoro in fabbrica, e risulta statisticamente significativo dopo venti anni di lavoro. Non si evidenzia al contrario un aumento della mortalità per cirrosi con l'aumentare della durata di lavoro. Il dato risulta di particolare interesse in quanto la cirrosi epatica è una patologia correlata ai medesimi confondenti noti per il tumore del fegato ma non ad esposizioni occupazionali.
- d) L'analisi per durata del lavoro in fabbrica mette inoltre in evidenza negli operai dei trend di aumento dell'SMR con l'aumentare della durata di lavoro in fabbrica statisticamente significativi sia per tumori del polmone che per tumori linfomopoietici. Pur in assenza di un trend lineare, la mortalità per tumore del fegato e per tumori linfomopoietici appare maggiore nei soggetti con durata di lavoro maggiore di 10 anni.
- e) L'analisi per latenza mostra un trend di aumento dell'SMR per tumore del polmone con l'aumentare della latenza, statisticamente significativo. Pur in assenza di un trend lineare, la mortalità per tumore del fegato e per tumori linfomopoietici appare maggiore nei soggetti con latenza maggiore di 10 anni.
- f) Le analisi per gruppi di lavoro hanno messo in evidenza alcuni eccessi di mortalità per tumori maligni totali, del fegato e per tumori linfomopoietici per gli operai di varie aree di lavoro dell'azienda, ma nessun eccesso per quelli che avevano lavorato in aree in cui erano collocati i reparti di produzione dei PCB.

Questi risultati devono essere interpretati con cautela, tenendo conto che la coorte studiata è costituita solo da una parte dei lavoratori presenti in fabbrica nei periodi di maggiore produzione: dei 1163 soggetti rintracciati attraverso i libri matricola, 620 operai erano stati assunti prima

dell'inizio del follow up. Come riportato precedentemente, non è possibile conoscere il numero esatto dei persi ma si ritiene, verosimilmente, che tale numero non sia inferiore a 1000, portando a un totale presumibile di circa 1600 operai presenti in azienda dal 1950 al 1995. Pertanto i 620 operai inclusi nella coorte rappresentano meno del 40% degli operai addetti ai reparti produttivi dal 1950 al 1974. Tale circostanza comporta verosimilmente una sottostima del rischio per l'insorgenza di patologie croniche quali sono i tumori, essendo entrati nella coorte in studio solo coloro che avevano "superato" la selezione dovuta a motivi anagrafici o residenziali ma anche a motivi sanitari.

In conclusione, l'analisi ha suggerito, tra gli operai, un eccesso di rischio di morte per i tumori maligni considerati nel loro insieme e, quando si tiene conto della durata del lavoro in fabbrica, per i tumori del fegato, polmone e del sistema linfemopoietico. L'analisi per gruppo di lavoro, pur con i limiti di una valutazione che comprende aree non omogenee per esposizioni lavorative, non suggerisce un aumento del rischio di morte per tumori nell'area in cui erano collocati i reparti di produzione del PCB, ma suggerisce aumenti del rischio delle suddette neoplasie nei lavoratori addetti ad altri reparti di produzione dell'azienda.

Valutazione dell'esposizione a PCB dei lavoratori, aggiornamento al 2008.

La presente relazione costituisce un aggiornamento dei controlli effettuati nel corso degli anni 2006 e 2007 sugli ex lavoratori della azienda Caffaro. Come deciso in sede di gruppo di lavoro infatti sono stati sottoposti a controllo nel corso del 2006 e 2007 tutti i lavoratori che hanno richiesto di conoscere i propri livelli di PCB nel sangue e che avevano lavorato presso altri reparti dell'azienda prima della cessazione della produzione di policlorobifenili. Questi ultimi controlli avevano tra l'altro lo scopo di verificare quanto fosse affidabile per classificare l'esposizione a PCB in azienda, la suddivisione in "aree di lavoro" utilizzata nello studio di coorte di mortalità.

Sono stati sottoposti a controlli dei livelli di PCB nel sangue, dal 2002 al 2007, un totale di 62 lavoratori ex dipendenti della ditta Caffaro (vedi Tabella 1), di cui:

- 9 soggetti hanno effettuato 4 controlli,
- 18 hanno effettuato 3 controlli,
- 9 hanno effettuato 2 controlli,
- 26 un solo controllo, e per questi ultimi 12 soggetti sono stati controllati per la prima volta nel 2007.

Dei 62 lavoratori controllati, 21 (pari al 34%) non risultano aver lavorato come addetti ai reparti di produzione dei policlorobifenili e tuttavia presentano livelli di concentrazione di PCB nel sangue significativamente superiori ai livelli riscontrati nella popolazione bresciana non esposta. In particolare il gruppo di 12 soggetti controllati nel corso del 2007 è composto esclusivamente da lavoratori addetti ad altri reparti di produzione (compresa la manutenzione in genere) e presenta un livello medio di PCB totale ematico uguale a 33,53 ng/ml, pari a 6769,2 ng/g lipidi (SD 17,3 ng/ml e 4703 ng/g lipidi) a conferma di una esposizione a policlorobifenili che non è stata circoscritta ai soli addetti ai reparti di produzione.

Nel 2005 erano stati inoltre controllati 46 lavoratori (32 già noti e 14 nuovi soggetti) per la maggior parte addetti ai reparti di produzione di PCB; la media dei livelli di PCB nel sangue riscontrata era di 87,8 ng/ml, pari a 14114,9 gr/gr lipidi (SD 95,4 ng/ml e 17205 g/g lipidi), evidenziando livelli medi di PCB totali superiori a quelli riferiti al solo sottogruppo controllato negli anni precedenti e confermando la persistenza di tali composti nel sangue senza che si osservino variazioni nel tempo anche dopo molti anni dalla cessazione della esposizione.

L'analisi dei congeneri conferma inoltre la elevata persistenza di esa ed eptaclorobifenili con una elevata presenza in percentuale di alcuni congeneri, quali il 153 e il 180, di frequente riscontro nel sangue di soggetti con esposizioni ambientali, ma anche del 209 che risulta più caratteristicamente collegato alla produzione della azienda.

Al fine di valutare l'eventuale effetto sul **sistema endocrino** ed in particolare sulla funzione tiroidea, nel 2006 sono stati inviati a visita specialistica endocrinologia n. 17 lavoratori scelti in base alla concentrazione di PCB nel sangue ed alla presenza di alterazioni degli ormoni ematici.

Nella relazione conclusiva non sono evidenziate associazioni significative tra valori dei PCB e patologie disendocrine né correlazioni significative tra valori di PCB e livelli dei vari ormoni (TSH, FSH, LH, FT3, FT4, Testosterone) e degli autoanticorpi anti-tiroide (anticorpi anti- TGB e anticorpi anti- TPO) valutati.

Tuttavia lo specialista endocrinologo ha riportato per il 76,5% (13/17 soggetti età media 67,7 anni SD 7,3 anni) alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi meritevoli di ulteriori approfondimenti (si veda per i risultati complessivi della indagine il paragrafo 13.5).

Pur tenendo conto dei risultati non definitivi e non univoci delle indagini svolte si è ritenuto utile aggiornare la bibliografia sull'argomento anche al fine di definire le ulteriori priorità di indagine.

Il ruolo sia dei PCB diossina-simili (DL-PCB) che dei non-diossina simili (NDL-PCB) come "distruttori endocrini", potenzialmente capaci di alterare sistemi ormonali quali l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide ed ipotalamo-ipofisi-gonadi, è ampiamente documentato nella letteratura scientifica (La Rocca C e Mantovani A, 2006).

Sebbene i meccanismi non siano ad oggi completamente chiariti, anche dati recenti confermano che la **tiroide** è un importante organo bersaglio dei PCB: per es. il PCB 126 può interferire sia con i meccanismi di regolazione che con il metabolismo degli ormoni tiroidei (Fisher JM e coll., 2006). Numerosi studi recentemente hanno evidenziato una associazione fra diversi congeneri di PCB e alterazioni della funzionalità tiroidea, quali aumento del TSH/riduzione degli ormoni tiroidei (Abdelouahab N e coll. 2008; Ràdikovà Z e coll. 2008) e ipofunzionalità della tiroide/aumento del volume della tiroide (Langer P e coll. 2005).

Per quanto attiene i possibili effetti dei PCB sulla "**salute riproduttiva**" **maschile** gli studi condotti fino ad oggi in ambito occupazionale non hanno permesso di formulare considerazioni conclusive, in particolare accanto a segnalazioni presenti in letteratura circa possibili effetti, supportate anche dai risultati degli studi condotti su soggetti di sesso femminile con simili pattern di esposizione, sono riportati risultati di studi sostanzialmente negativi (Bonde JP e coll 2008). Tra gli studi positivi si segnalano alterazioni dei livelli ormonali plasmatici (FSH, LH, testosterone, estradiolo, SHBG, inibina B), in particolare associazioni positive fra livelli di dose interna di PCB ed LH, e associazioni negative fra PCB e frazione libera attiva del testosterone (SHBG ratio) (Giwerzman e coll. 2006; Richthoff e coll. 2003). Altri studi hanno evidenziato un'associazione negativa fra livelli di dose interna di PCB e alterazioni di parametri seminali (Hauser R. e coll. 2005, 2003, 2002; Rignell-Hydbom e coll. 2005, 2004, 2007; Richthoff e coll. 2003; Rozati e coll. 2002; Spanò e coll. 2005). L'integrità riproduttiva maschile è stata quindi negli ultimi anni uno degli aspetti maggiormente indagati nella letteratura scientifica in relazione all'esposizione a PCB, e le evidenze complessive suggeriscono che essa potrebbe rappresentare uno dei bersagli critici sia dell'esposizione a PCB diossina-simili che a PCB non-diossina simili (European Food Safety Authority 2005; US EPA 2003).

Per quanto attiene la **coorte storica dei lavoratori** non è stato possibile in questi anni completare la coorte al fine di minimizzare i possibili effetti di sottostima dovuta alla mancanza nel gruppo dei soggetti con esposizioni più elevate nel passato, nonostante i numerosi tentavi con gli Enti previdenziali, i soli presso i quali si potrebbero rintracciare i dati dei lavoratori persi a causa della mancanza di un libro matricola precedente al 1974.

Si ritiene tuttavia che, essendo trascorsi più di 5 anni dalla prima verifica di mortalità, sia necessario attuare un secondo follow-up al fine di aggiornare la mortalità degli ex addetti al 31/12/2007. Del resto i risultati dei controlli effettuati in questi anni agli ex lavoratori hanno posto in luce un assorbimento di policlorobifenili che non ha interessato esclusivamente gli addetti ai reparti di produzione. Tali evidenze suggeriscono cautela nella interpretazione dei risultati dello studio in

relazione alla assegnazione delle diverse tipologie di esposizione utilizzando esclusivamente le aree di lavoro.

Conclusioni e proposte

L'attività svolta dal Servizio PSAL in questi anni ha posto in luce per gli ex lavoratori della Caffaro, come atteso, una esposizione a composti organo clorurati consistente avvenuta in passato e che comporta per questi soggetti livelli di PCB totali nel sangue che non si sono modificati nei controlli effettuati dal 2002 ad oggi.

Il riscontro di livelli elevati di PCB nel sangue di ex lavoratori che non erano addetti ai reparti di produzione sottolinea che l'assorbimento ha interessato anche lavoratori di altri reparti.

L'osservazione di una percentuale elevata di soggetti che presentano alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi suggerisce inoltre l'utilità di attuare ulteriori approfondimenti al fine di valutare gli eventuali effetti sul sistema riproduttivo maschile di esposizioni croniche a composti organoclorurati.

Si propone pertanto:

- Di proseguire il follow up degli ex lavoratori, attuando un controllo complessivo del gruppo di 62 soggetti e che comprenda un controllo dell'assetto ormonale mirato alla verifica della sussistenza di effetti sulla funzione tiroidea e gonadica.
- Di attuare un aggiornamento della mortalità della coorte storica dei lavoratori al 31/12/2007 al fine di rendere più consistenti le stime di rischio calcolate nella precedente analisi. Si sottolinea come oltre alla mortalità, sarebbe opportuno considerare l'incidenza delle neoplasie, anche in relazione all'età di insorgenza, emerge infatti nella letteratura scientifica più recente un possibile ruolo dei PCB nella insorgenza precoce di alcune neoplasie tipiche delle fasce di età più avanzate (La Rocca e coll. 2006; Caironi e coll.2005). Tali dati potrebbero essere raccolti attraverso l'utilizzo di questionari da compilare attraverso interviste telefoniche ai soggetti viventi o ai congiunti dei soggetti deceduti.

TABELLA 1: PRELIEVI PER EX LAVORATORI CAFFARO

I.D.	PCB ematico ng/MI						reparto
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
AL32	no	97,00	160,40	170,30	157,50		altri reparti
AS48				26,00			altri reparti
AC34						28,9	altri reparti
BE49	no	22,60	29,60	30,90			altri reparti
BP29	no	no	27,80				altri reparti
BP31						20,4	altri reparti
BR45						11,9	altri reparti
BG36	no	15,40	16,80	15,10			altri reparti
BG51	no	21,40	20,60	29,20			altri reparti
CC51	no	6,50	no	14,90			altri reparti
CB44			27,70	34,10			altri reparti
CG41						39,6	altri reparti
CR42						30,4	altri reparti
FL48						15,9	altri reparti
FV43						36,2	altri reparti
FA40						67,1	altri reparti
FL44						49,9	altri reparti
GA32						51,7	altri reparti
MM48						39,5	altri reparti
OG44						10,9	altri reparti
TU32				15,20			altri reparti
AG50	no	no	17,30	23,80	20,90		produzione PCB
AE34	87,30	no	133,70	146,20			produzione PCB
AG48				17,20			produzione PCB
AA29	no	no	76,70	93,60			produzione PCB
BL45	no	no	100,90	92,80			produzione PCB
BF23	no	171,00	227,80	282,30			produzione PCB
BG37				241,80			produzione PCB
CG44				56,00			produzione PCB
CL40	7,20	no	11,70	15,00			produzione PCB
CG37				13,90			produzione PCB
CG27	no	181,90	227,80	333,60			produzione PCB
CL35				19,80			produzione PCB
CG49				26,50			produzione PCB
CG44	no	23,80	61,40	40,60	47,00		produzione PCB
CG36	22,20	no	58,90	70,20			produzione PCB
DB32	39,20	no	46,00	50,30	40,10		produzione PCB
DF44	79,80	no	84,80	134,60			produzione PCB
DG44	73,50	no	97,90	106,40			produzione PCB
FM30				114,30			produzione PCB
FG45	13,90	no	26,80	23,60			produzione PCB
FG48				54,20			produzione PCB
GA33	no	no	191,70	131,50			produzione PCB
GL54	9,50	no	11,50				produzione PCB
ML16	no	18,30	34,20	39,60			produzione PCB
MG50	72,60	no	19,70	21,50			produzione PCB

NB27	46,50	no	26,70	30,20	25,00		produzione PCB
PG26				21,90			produzione PCB
PG33	83,90	no	95,50	89,10	99,80		produzione PCB
PM42	50,30	no	57,50				produzione PCB
PC34				68,40	62,10		produzione PCB
PC31	no	60,80	73,20	79,80	69,80		produzione PCB
RB33	365,70	no	416,40	489,50	495,50		produzione PCB
RA25	17,20	no	108,30	96,20			produzione PCB
RE46				99,50			produzione PCB
RV33	27,90	no	30,10	27,80	26,20		produzione PCB
RA41	no	no	58,20	73,10	45,20		produzione PCB
SE41	no	24,90	42,90	43,70			produzione PCB
SL44				67,90	59,30		produzione PCB
SV27	34,60	no	62,90	63,00			produzione PCB
VP42	154,90	no	197,60	188,40	165,00		produzione PCB
VG47	76.8						produzione PCB

Bibliografia essenziale

1. Abdelouahab N, Mergler D, Takser L, Vanier C, St-Jean M, Baldwin M, Spear PA, Chan HM. Gender differences in the effects of organochlorines, mercury, and lead on thyroid hormone levels in lakeside communities of Quebec (Canada). *Environ Res.* 2008 Feb 27 [Epub ahead of print]
2. Bonde JP, Toft G, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Giwercman A, Spano M, Manicardi GC, Bizzaro D, Ludwicki JK, Zvyezday V, Bonefeld-Jørgensen EC, Pedersen HS, Jönsson BA, Thulstrup AM; INUENDO. Fertility and markers of male reproductive function in Inuit and European populations spanning large contrasts in blood levels of persistent organochlorines. *Environ Health Perspect.* 2008 Mar;116(3):269-77.
3. Caironi M, Olivari L., Sampietro G., Madelli G., Mosconi G. Rislutati preliminari di uno studio di mortalità in 471 lavoratori ex esposti a PCBs. *G Ital Med Lav Erg* 2005;27:3,279-281.
4. European Food Safety Authority. Opinion of the scientific panel on contaminants in food chain on a request from the commission related to the presence of non dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in feed and food. Adopted on 8 November 2005. *EFSA Journal* 2005; 284: 1-137.
5. Fisher JW, Campbell J, Muralidhara S, Bruckner JV, Ferguson D, Mumtaz M, Harmon B, Hedge JM, Crofton KM, Kim H, Almekinder TL. Effect of PCB 126 on hepatic metabolism of thyroxine and perturbations in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in the rat. *Toxicol Sci.* 2006 Mar;90(1):87-95. Epub 2005 Dec 9.
6. Giwercman AH, Rignell-Hydbom A, Toft G, Rylander L, Hagmar L, Lindh C, Pedersen HS, Ludwicki JK, Lesovoy V, Shvets M, Spano M, Manicardi GC, Bizzaro D, Bonefeld-Jørgensen EC, Bonde JP. Reproductive hormone levels in men exposed to persistent organohalogen pollutants: a study of inuit and three European cohorts. *Environ Health Perspect.* 2006 Sep;114(9):1348-53.
7. Hauser R, Chen Z, Pothier L, Ryan L, Altshul L. The relationship between human semen parameters and environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE. *Environ Health Perspect.* 2003 Sep;111(12):1505-11.
8. Hauser R, Williams P, Altshul L, Calafat AM. Evidence of interaction between polychlorinated biphenyls and phthalates in relation to human sperm motility. *Environ Health Perspect.* 2005 Apr;113(4):425-30.
9. La Rocca C, Mantovani A. From environment to food: the case of PCB. *Ann Ist Super Sanita.* 2006;42(4):410-6.
10. Langer P, Tajtaková M, Kocan A, Vlcek M, Petrik J, Chovancova J, Drobna B, Jursa S, Pavuk M, Trnovec T, Sebkova E, Klimes I. Multiple organochlorine pollution and the thyroid. *Endocr Regul.* 2006 Jun;40(2):46-52.

11. Rádiková Z, Tajtáková M, Kocan A, Trnovec T, Seböková E, Klimes I, Langer P. Possible effects of environmental nitrates and toxic organochlorines on human thyroid in highly polluted areas in slovakia. *Thyroid*. 2008 Mar;18(3):353-62.
12. Richthoff J, Rylander L, Jönsson BA, Akesson H, Hagmar L, Nilsson-Ehle P, Stridsberg M, Giwercman A. Serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population. *Environ Health Perspect*. 2003 Apr;111(4):409-13.
13. Richthoff J, Rylander L, Jönsson BA, Akesson H, Hagmar L, Nilsson-Ehle P, Stridsberg M, Giwercman A. Serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population. *Environ Health Perspect*. 2003 Apr;111(4):409-13.
14. Rignell-Hydbom A, Axmon A, Lundh T, Jönsson BA, Tiido T, Spano M. Dietary exposure to methyl mercury and PCB and the associations with semen parameters among Swedish fishermen. *Environ Health*. 2007 May 8;6:14.
15. Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, Jönsson BA, Lindh C, Eleuteri P, Rescia M, Leter G, Cordelli E, Spano M, Hagmar L. Exposure to PCBs and p,p'-DDE and human sperm chromatin integrity. *Environ Health Perspect*. 2005 Feb;113(2):175-9.
16. Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, Jönsson BA, Nilsson-Ehle P, Hagmar L. Exposure to CB-153 and p,p'-DDE and male reproductive function. *Hum Reprod*. 2004 Sep;19(9):2066-75. Epub 2004 Jul 29.
17. Rozati R, Reddy PP, Reddanna P, Mujtaba R. Role of environmental estrogens in the deterioration of male factor fertility. *Fertil Steril*. 2002 Dec;78(6):1187-94.
18. Spanò M, Toft G, Hagmar L, Eleuteri P, Rescia M, Rignell-Hydbom A, Tyrkiel E, Zvezday V, Bonde JP; INUENDO. Exposure to PCB and p, p'-DDE in European and Inuit populations: impact on human sperm chromatin integrity. *Hum Reprod*. 2005 Dec;20(12):3488-99. Epub 2005 Oct 13.
19. US Environmental Protection Agency. Exposure and human health reassessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds. 2003. Part III. Available from: www.epa.gov/ncea/dioxin.