



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESI DOCTORAL

**Anàlisi de la contaminació de la població general
per compostos tòxics persistents
i d'alguns dels seus efectes adversos per a la salut**

Magda Gasull Panadès

2019

Doctoranda

Magda Gasull Panadès

Grup de Recerca en Epidemiologia Clínica i Molecular del Càncer

Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques

Universitat Autònoma de Barcelona

CIBER de Epidemiología y Salud Pública

Director de la tesi

Dr. Miquel Porta Serra

Cap del Grup de Recerca en Epidemiologia Clínica i Molecular del Càncer

Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques

Catedràtic de Medicina Preventiva i Salut Pública

Universitat Autònoma de Barcelona

CIBER de Epidemiología y Salud Pública

Programa de Doctorat en Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública
Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva i Salut Pública
UAB

Disseny de la coberta: Sergio Escalona

A la memòria del meu pare

PRESENTACIÓ

La present tesi doctoral ha estat realitzada en el *Grup de Recerca en Epidemiologia Clínica & Molecular del Càncer* (GRECMC) de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), part del Parc de Salut Mar (PSMar) i del Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB), sota la direcció del Dr. Miquel Porta Serra i amb la col·laboració de tots els membres del GRECMC. La tesi es basa en una de les principals línies de recerca del grup, la que analitza la contaminació de la població general per Compostos Tòxics Persistents (CTPs) i altres agents químics ambientals. Aquesta línia es vertebrava principalment en els següents dos projectes:

- *Determinació sanguínia de Compostos Tòxics Persistents en la població de Catalunya*, projecte en col·laboració amb el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.
- *Determinació sanguínia de Compostos Tòxics Persistents en la població de la ciutat de Barcelona*, projecte conjunt amb l'Agència de Salut Pública de Barcelona.

Els resultats obtinguts dins el marc d'aquesta línia de recerca han donat lloc a nombroses publicacions, tant en format d'articles originals en revistes científiques com d'informes científics publicats per l'administració pública. Tenint en compte la meua participació activa en totes les publicacions i especialment el paper com a primera autora en moltes d'elles, la present tesi és una bona manera de recopilar, plasmar i avaluar de forma conjunta tot el treball dut a terme fins al moment.

La tesi es presenta com a compendi de publicacions dins del *Programa de Doctorat en Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública* de la Universitat Autònoma de Barcelona. Complint amb la normativa del Programa, el cos central de la tesi (capítol de *Resultats*) està format per tres articles concrets; no obstant, la tesi inclou sis articles més en l'*Annex A*; aquests articles també són part principal de la recerca inclosa en la tesi. Així doncs, podem dir que la tesi està formada en efecte per la suma dels nou articles. La tesi consta, a més, d'un resum, un capítol d'introducció, seguit pels objectius i hipòtesis, un capítol de metodologia, un capítol de discussió general i conclusions, i finalment un apartat de bibliografia, també complementària a la dels propis articles. Com és habitual en una tesi com a compendi de publicacions, el contingut d'aquestes –totes les seccions dels articles– en són el nucli: són la part fonamental de la tesi; mentre que els apartats escrits *de novo* per la tesi tenen el paper d'interrelacionar i complementar els articles, evitant sempre que sigui convenient repetir els continguts dels articles ja publicats en la literatura científica internacional.

Els tres articles inclosos en el capítol de *Resultats* són aquells que compleixen pròpiament els requisits estipulats per a poder presentar la tesi en format de compendi de publicacions (requisits com data de

publicació, filiacions, etc.). Amb tot, sí que representen una bona aproximació als diferents objectius de la línia d'estudi duta a terme. Breument, l'objectiu principal de la recerca realitzada és analitzar la contaminació de la població general per compostos tòxics persistents, i fer-ho aplicant noves o diferents formes d'avaluar aquesta contaminació, com ara mitjançant corbes de distribució poblacional i indicadors com el 'nombre de compostos detectats a altes concentracions'. La tesi també té per objectiu estudiar la relació entre les concentracions corporals d'aquests contaminants i diversos efectes adversos en la salut; en alguns aspectes ho fa de forma exploratòria, però també de forma novedosa en aquest àmbit, centrant-se en un indicador de salut general com és la salut autopercebuda, i estudiant a més de la diabetis i la prediabetis, fenotips metabòlics alterats en persones amb sobrepès i obesitat i, per primer cop en la literatura internacional, en persones amb pes normal.

ÍNDEX GENERAL

Resum / Resumen / Abstract	9
Índex detallat	15
Lista d'abreviacions	19
1. Introducció	21
2. Hipòtesis i objectius	33
3. Metodologia	35
4. Resultats	41
5. Discussió	111
6. Conclusions	123
Agraïments	125
Bibliografia	127
Annexos	139

RESUM

Introducció: Pel que es coneix, la majoria de les poblacions del planeta –o potser pràcticament totes– es troben exposades a nombrosos compostos tòxics persistents (CTPs). Tanmateix, són encara relativament pocs els països i ciutats que duen a terme estudis de biomonitorització per tal de caracteritzar la contaminació per CTPs en mostres representatives de la població general. L'exposició a aquests contaminants s'ha relacionat causalment amb alguns efectes adversos per a la salut importants, com per exemple la diabetis tipus 2.

Objectius: Els objectius principals de la tesi són analitzar la contaminació de la població general per CTPs, així com estudiar la relació entre les concentracions corporals d'aquests compostos i alguns efectes adversos en la salut. Els objectius específics són: *a)* analitzar la distribució de les concentracions sèriques de CTPs i factors sociodemogràfics que s'hi relacionen, en mostres representatives de la població general de Catalunya i de la ciutat de Barcelona; *b)* analitzar la contaminació de la població general per CTPs a través d'un nou indicador, el 'nombre de compostos detectats a altes concentracions', en la població de Catalunya i en la dels Estats Units; i *c)* analitzar les relacions entre les concentracions sèriques de CTPs i la salut autopercebuda, la prevalença de diabetis, prediabetis i de fenotips metabòlics alterats, en persones amb sobrepès i obesitat i en persones amb normopès.

Metodologia: Es van analitzar les concentracions sèriques de CTPs en una submostra de participants de l'Enquesta de Salut de Barcelona de l'any 2006 i de l'Enquesta de Salut de Catalunya (ESCA) de l'any 2002. El 'nombre de compostos detectats a altes concentracions' es va calcular pels participants de l'ESCA i pels participants del període 2003-2004 de l'enquesta de salut dels Estats Units (*National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES). Les relacions entre les concentracions de CTPs i efectes adversos per la salut es van estudiar en la mostra de participants de l'ESCA, a través de les dades obtingudes tant en el qüestionari de l'enquesta com en l'examen de salut.

Resultats: Més del 80% de la població general de Catalunya i de la ciutat de Barcelona presentava concentracions detectables en sèrum de policlorobifenils (congèneres PCB 118, 138, 153 i 180) i dels següents plaguicides organoclorats o els seus metabòlits: diclorodifeniltricloroetà (DDT), diclorodifenildicloroetilè (DDE), hexaclorobenzè (HCB) i β -hexaclorociclohexà (β -HCH). En la població de Barcelona, les concentracions detectades l'any 2006 van ser més baixes que les detectades l'any 2002. Es van observar diferències en les concentracions sèriques d'aquests CTPs en funció de diversos factors sociodemogràfics com el sexe, l'edat, l'índex de massa corporal (IMC) o, en homes, el nivell educatiu. Una part significativa de la població general de Catalunya i dels Estats Units presentava un cert nombre de compostos detectats a altes concentracions: un 20% dels participants en

l'estudi de Catalunya tenia concentracions en el decil superior de 2 o més compostos dels 8 més detectats en aquesta població, mentre que a l'estudi dels Estats Units, un 13% dels participants tenia concentracions en el decil superior de 10 o més compostos dels 37 més detectats.

En l'estudi de Catalunya, les persones amb majors concentracions sèriques de CTPs presentaven pitjor salut autopercebuda que les persones amb menors concentracions; aquesta relació, però, s'explicava bàsicament per l'efecte de l'edat i la prevalença de trastorns crònics. En la mateixa població, les persones amb majors concentracions sèriques de PCBs i d'HCB presentaven una major prevalença de diabetis i prediabetis, fins i tot un cop es tenia en compte l'efecte de l'edat, el sexe i l'IMC. Tant en persones amb sobrepès/obesitat com en persones amb normopès, una concentració més elevada de PCBs, HCB i β -HCH en sèrum es va relacionar amb un fenotip metabòlic alterat; les relacions observades van ser de major magnitud en els individus amb normopès.

Conclusions: Existeix una contaminació freqüent de la població general de Catalunya i de la ciutat de Barcelona per CTPs, tot i que –pels compostos estudiats– és probable que les concentracions dels contaminants hagin disminuït considerablement amb el temps. Els resultats mostren diferències en les concentracions corporals en funció de diversos factors sociodemogràfics, així com que una part de la població de Catalunya i dels Estats Units presenta un cert nombre de compostos a altes concentracions. En la població de Catalunya s'observa una relació entre l'exposició a certs CTPs, la diabetis tipus 2 i altres alteracions del fenotip metabòlic, i no només en persones amb sobrepès i obesitat sinó també, i probablement de forma més accentuada, en persones amb pes normal.

RESUMEN

Introducción: Por lo que se sabe, la mayoría de las poblaciones del planeta –o quizá prácticamente todas– están expuestas a numerosos compuestos tóxicos persistentes (CTPs). Sin embargo, son todavía relativamente pocos los países y ciudades que llevan a cabo estudios de biomonitorización para caracterizar la contaminación por CTPs en muestras representativas de la población general. La exposición a estos contaminantes se ha relacionado causalmente con algunos efectos adversos para la salud importantes, como, por ejemplo, la diabetes tipo 2.

Objetivos: Los objetivos principales de la tesis son analizar la contaminación de la población general por CTPs, así como estudiar la relación entre las concentraciones corporales de estos compuestos y algunos efectos adversos en la salud. Los objetivos específicos son: *a)* analizar la distribución de las concentraciones séricas de CTPs y factores sociodemográficos con los que están relacionadas, en muestras representativas de la población general de Cataluña y de la ciudad de Barcelona; *b)* analizar la contaminación de la población general por CTPs a través de un nuevo indicador, el ‘número de compuestos detectados a altas concentraciones’, en la población de Cataluña y en la de los Estados Unidos; y *c)* analizar las relaciones entre las concentraciones séricas de CTPs y la salud autopercebida, la prevalencia de diabetes, prediabetes y de fenotipos metabólicos alterados, en personas con sobrepeso y obesidad y en personas con normopeso.

Metodología: Se analizaron las concentraciones séricas de CTPs en una submuestra de participantes de la Encuesta de Salud de Barcelona del año 2006 y de la Encuesta de Salud de Cataluña (ESCA) del año 2002. El ‘número de compuestos detectados a altas concentraciones’ se calculó para los participantes de la ESCA y para los participantes del período 2003-2004 de la encuesta de salud de los Estados Unidos (*National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES). Las relaciones entre las concentraciones de CTPs y efectos adversos para la salud se estudiaron en la muestra de participantes de la ESCA, a través de los datos obtenidos tanto en el cuestionario de la encuesta como en el examen de salud.

Resultados: Más del 80% de la población general de Cataluña y de la ciudad de Barcelona presentaba concentraciones detectables en suero de policlorobifenilos (congéneres PCB 118, 138, 153 i 180) y de los siguientes plaguicidas organoclorados o sus metabolitos: diclorodifeniltricloroetano (DDT), diclorodifenildicloroetileno (DDE), hexaclorobenzeno (HCB) y β -hexaclorociclohexano (β -HCH). En la población de Barcelona, las concentraciones detectadas el año 2006 fueron más bajas que las detectadas el año 2002. Se observaron diferencias en las concentraciones séricas de estos CTPs en función de distintos factores sociodemográficos como el sexo, la edad, el índice de masa corporal (IMC) o, en hombres, el nivel educativo. Una parte significativa de la población general de Cataluña y

de los Estados Unidos presentaba un cierto número de compuestos detectados a altas concentraciones: un 20% de los participantes en el estudio de Cataluña tenía concentraciones en el decil superior de 2 o más compuestos de los 8 más detectados en esta población, mientras que en el estudio de los Estados Unidos, un 13% de los participantes tenía concentraciones en el decil superior de 10 o más compuestos de los 37 más detectados.

En el estudio de Cataluña, las personas con mayores concentraciones séricas de CTPs presentaban peor salud autopercebida que las personas con menores concentraciones; esta relación, sin embargo, se explicaba básicamente por el efecto de la edad y la prevalencia de trastornos crónicos. En la misma población, las personas con mayores concentraciones séricas de PCBs y de HCB presentaban una mayor prevalencia de diabetes y prediabetes, incluso una vez se tenía en cuenta el efecto de la edad, el sexo y el IMC. Tanto en personas con sobrepeso/obesidad como en personas con normopeso, una concentración más elevada de PCBs, HCB y β -HCH en suero se relacionó con un fenotipo metabólico alterado; las relaciones observadas fueron de mayor magnitud en los individuos con normopeso.

Conclusiones: Existe una contaminación frecuente de la población general de Cataluña y de la ciudad de Barcelona por CTPs, aunque –para los compuestos estudiados– es probable que las concentraciones de los contaminantes hayan disminuido considerablemente con el tiempo. Los resultados muestran diferencias en las concentraciones corporales en función de distintos factores sociodemográficos, así como que una parte de la población de Cataluña y de los Estados Unidos presenta un cierto número de compuestos a altas concentraciones. En la población de Cataluña se observa una relación entre la exposición a ciertos CTPs, la diabetes tipo 2 y otras alteraciones del fenotipo metabólico, y no únicamente en personas con sobrepeso y obesidad sino también, y probablemente de forma más acentuada, en personas con peso normal.

ABSTRACT

Introduction: As far as is known, most populations worldwide –or perhaps virtually all– are exposed to a variety of persistent toxic substances (PTS). However, relatively few countries and cities are performing biomonitoring studies in order to characterize PTS contamination in representative samples of the general population. Exposure to such pollutants has been causally related to some important adverse health effects as, for instance, type 2 diabetes.

Objectives: The main aims of the thesis are to analyse the contamination of the general population by PTS, as well as to study the relation between body concentrations of such compounds and some adverse health effects. The specific objectives are: *a)* to analyse the distribution of serum PTS concentrations and related sociodemographic factors, in representative samples of the general population of Catalonia and of the city of Barcelona; *b)* to analyse contamination of the general population by PTS using a new indicator, the ‘number of compounds detected at high concentrations’, in the population of Catalonia and in the population of the United States; and *c)* to analyse the relations between PTS serum concentrations and self-rated health, the prevalence of diabetes, prediabetes, and of unhealthy metabolic phenotypes, in overweight and obese individuals and in normal-weight individuals.

Methodology: Serum concentrations of PTS were analysed in a subsample of participants of the 2006 Barcelona Health Survey and of the 2002 Catalan Health Interview Survey (CHIS). The ‘number of compounds detected at high concentrations’ was computed for CHIS participants and for participants of the 2003-2004 cycle of the United States health survey (*National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES). The relationships between POP concentrations and adverse health effects were studied in the sample of CHIS participants, using data obtained from the survey questionnaire as well as from the health examination.

Results: More than 80% of the general population of Catalonia and of the city of Barcelona had detectable serum concentrations of polychlorinated biphenyls (PCB congeners 118, 138, 153, and 180) and of the following organochlorine pesticides or their metabolites: dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE), hexachlorobenzene (HCB), and β -hexachlorocyclohexane (β -HCH). In the population of Barcelona, concentrations detected in 2006 were lower than concentrations detected in 2002. Differences in serum concentrations of the mentioned PTS were observed according to different sociodemographic factors such as sex, age, body mass index (BMI) or, in men, educational level. A significant part of the general population of Catalonia and of the United States has a certain number of compounds detected at high concentrations: 20% of participants in the Catalan study had concentrations in the top decile of 2 or more compounds

of the 8 most prevalent PTS in this population, while in the United States study, 13% of participants had concentrations in the top decile of 10 or more compounds of the 37 most prevalent PTS.

In the Catalan study, individuals with higher serum concentrations of PTS had poorer self-rated health than individuals with lower concentrations; however, this relationship was mainly due to the effect of age and the prevalence of chronic conditions. In the same population, individuals with higher serum concentrations of PCBs and HCB had a higher prevalence of diabetes and prediabetes, even when age, sex and BMI were considered. Among overweight/obese individuals and also among normal-weight individuals, a higher serum concentration of PCBs, HCB and β -HCH was related to an unhealthy metabolic phenotype; the observed relations were of higher magnitude among normal-weight individuals.

Conclusions: The contamination of the general population of Catalonia and of the city of Barcelona by PTS is frequent, although it is probable that –for the studied compounds– their concentrations may have decreased considerably over time. Results show differences in body concentrations according to sociodemographic factors, and also show that part of the population of Catalonia and of the United States has a certain number of compounds at high concentrations. A relation between exposure to certain PTS, type 2 diabetes and other disorders of the metabolic phenotype is observed in the population of Catalonia, and not only in overweight and obese individuals but also, and probably more strongly, in normal-weight individuals.

ÍNDEX DETALLAT

PRESENTACIÓ	5
ÍNDEX GENERAL	7
RESUM / RESUMEN / ABSTRACT	9
ÍNDEX DETALLAT	15
LLISTA D'ABREVIACIONS	19
1. INTRODUCCIÓ	21
1.1. Biomonitorització de les concentracions de Compostos Tòxics Persistents (CTPs) en humans.....	21
1.2. Estudis de biomonitorització de CTPs en la població general de Catalunya i de la ciutat de Barcelona	24
1.3. Exposició a múltiples compostos	27
1.4. Efectes adversos dels CTPs per a la salut	29
1.4.1. Trastorns crònics i salut autopercebuda	29
1.4.2. Diabetis i altres alteracions metabòliques.....	30
1.5. Justificació.....	32
2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS	33
2.1. Hipòtesis.....	33
2.2. Objectius	33
3. METODOLOGIA.....	35
3.1. Estudi 'Determinació de CTPs en l'Enquesta de Salut de Catalunya (ESCA)'	35
3.2. Estudi 'Determinació de CTPs en l'Enquesta de Salut de Barcelona (ESB)'	36
3.3. Estudi 'National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)', Estats Units	37
4. RESULTATS	41
Article 1: Gasull M, Pallarès N, Salcedo N, et al. <i>Environmental Research</i> 2015 <i>Self-rated health and chronic conditions are associated with blood concentrations of persistent organic pollutants in the general population of Catalonia, Spain</i>	43
Article 2: Gasull M, Castell C, Pallarès N, et al. <i>American Journal of Epidemiology</i> 2018 <i>Blood concentrations of persistent organic pollutants and unhealthy metabolic phenotypes in normal-weight, overweight and obese individuals</i>	57

Article 3: <i>Pumarega J, Gasull M, Lee DH, et al. PLoS One 2016</i> <i>Number of Persistent Organic Pollutants Detected at High Concentrations in Blood</i> <i>Samples of the United States Population.....</i>	81
<i>Publicacions relacionades: articles addicionals, inclosos en l'Annex A.....</i>	110
5. DISCUSSIÓ.....	111
5.1. Principals troballes.....	111
5.1.1. Contaminació de la població general per CTPs.....	111
5.1.2. Relació dels CTPs amb alguns efectes adversos en la salut.....	113
5.2. Aspectes metodològics: fortaleeses i limitacions.....	114
5.2.1. Disseny dels estudis.....	114
5.2.2. Validesa externa.....	115
5.2.3. Mesura de l'exposició.....	117
5.2.4. Biaixos i variables confusores.....	119
5.3. Implicacions per la salut pública.....	120
5.4. Continuïtat i futures línies de recerca.....	121
6. CONCLUSIONS.....	123
AGRAÏMENTS.....	125
BIBLIOGRAFIA.....	127
ANNEXOS.....	139
Annex A. Publicacions relacionades.....	139
Article A1: <i>Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, et al. Environment International 2010</i> <i>Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative</i> <i>sample of the population of Catalonia.....</i>	139
Article A2: <i>Porta M, López T, Gasull M, et al. Science of the Total Environment 2012</i> <i>Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative</i> <i>sample of the population of Barcelona in 2006, and comparison with levels in 2002.....</i>	155

Article A3: <i>Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, et al. Chemosphere 2009</i> <i>Sociodemographic factors influencing participation in the Barcelona Health Survey study on serum concentrations of persistent organic pollutants</i>	171
Article A4: <i>Gasull M, Pumarega JA, Rovira G, et al. Environment International 2013</i> <i>Relative effects of educational level and occupational social class on body concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the general population of Catalonia, Spain</i>	183
Article A5: <i>Porta M, Pumarega J, Gasull M. Environment International 2012</i> <i>Number of persistent organic pollutants detected at high concentrations in a general population</i>	203
Article A6: <i>Gasull M, Pumarega J, Téllez-Plaza M, et al. Environmental Science & Technology 2012</i> <i>Blood Concentrations of Persistent Organic Pollutants and Prediabetes and Diabetes in the General Population of Catalonia</i>	217
Annex B. Llistat de publicacions i altres documents i materials científics elaborats pel Grup de Recerca en Epidemiologia Clínica i Molecular del Càncer (GRECMC PSMar) sobre els Compostos Tòxics Persistents (CTPs) i altres agents químics ambientals.....	239
Annex C. Activitats científiques de la doctoranda.....	251

LLISTA D'ABREVIACIONS

Compostos

COPs ¹	Compostos Orgànics Persistents
CTPs	Compostos Tòxics Persistents
HCB	Hexaclorobenzè
HCH	Hexaclorociclohexà
α -HCH	Alfa Hexaclorociclohexà
β -HCH	Beta Hexaclorociclohexà
γ -HCH	Gamma Hexaclorociclohexà (o lindà)
δ -HCH	Delta Hexaclorociclohexà
PCBs	Policlorobifenils (o bifenils policlorats)
o,p'-DDD	Diclorodifenildicloroetà (o,p' isòmer)
o,p'-DDE	Diclorodifenildicloroetilè (o,p' isòmer)
o,p'-DDT	Diclorodifeniltricloroetà (o,p' isòmer)
p,p'-DDD	Diclorodifenildicloroetà (p,p' isòmer)
p,p'-DDE	Diclorodifenildicloroetilè (p,p' isòmer)
p,p'-DDT	Diclorodifeniltricloroetà (p,p' isòmer)
PBDEs	Polibromodifenil èters (o èters difenilics polibromats)
PCDDs	Policlorodibenzo-p-dioxines (o dibenzodioxines policlorades)
PCDFs	Policlorodibenzofurans (o dibenzofurans policlorats)

Altres

CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> , Estats Units
ESB	Enquesta de Salut de Barcelona
ESCA	Enquesta de Salut de Catalunya
GRECMC	Grup de Recerca en Epidemiologia Clínica i Molecular del Càncer
HBM	Biomonitorització en humans (<i>Human Biomonitoring</i>)
HBM4EU	<i>European Human Biomonitoring Initiative</i>
HOMA-IR	<i>Homeostatic model assessment-insulin resistance</i>
IMC	Índex de massa corporal
IMIM	Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i> , Estats Units
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> , Estats Units

¹ Tot i que en català els acrònims no acostumen a portar una 's' al final, aquesta és també acceptable i creiem que, en aquest context, transmet millor el sentit plural.

1. INTRODUCCIÓ

En aquest capítol es presenten el context i els antecedents en els que es situa la recerca duta a terme en la present tesi. Així mateix, aquesta introducció permet presentar les publicacions de la tesi, tant les incloses en el capítol de *Resultats* com les incloses en l'*Annex A*, ja que totes formen un conjunt relacionat.

1.1. Biomonitorització de les concentracions de Compostos Tòxics Persistents (CTPs) en humans

Creats inicialment com a productes o subproductes de la indústria química amb finalitats concretes, tot i que molts d'ells actualment prohibits, els Compostos Tòxics Persistents (CTPs) es caracteritzen: *a)* per la seva resistència a la degradació –ja sigui física, química o biològica–, motiu pel que romanen pràcticament intactes en el medi durant llargs períodes de temps; *b)* per la seva lipofilitat, que els dota d'una elevada capacitat de bioacumulació en els organismes vius, especialment en els teixits grassos; i *c)* per una elevada capacitat de transport a llargues distàncies, pel que la seva presència és global [1,2].

Entre els diferents tipus de substàncies químiques que engloben els CTPs, la recerca de la present tesi es centra especialment en: *a)* productes industrials com els policlorobifenils (PCBs) i *b)* en plaguicides organoclorats –com per exemple el conegut DDT (diclorodifeniltricloroetà)– i en els seus anàlegs i metabòlits; tots ells Compostos Orgànics Persistents (COPs). En determinades anàlisis de la tesi també es consideren altres COPs com les dioxines i furans (PCDDs/Fs) i retardants de la flama com els polibromodifenil èters (PBDEs).

Els CTPs suposen una complexa i preocupant problemàtica ambiental i de salut pública. Gràcies a acurades tècniques i equips de laboratori és possible mesurar i monitoritzar en quines concentracions es troben aquests compostos tòxics en el nostre entorn, en els aliments, i en els organismes vius, inclosos nosaltres mateixos, els humans. La mesura de les concentracions de substàncies tòxiques i els seus metabòlits en mostres biològiques de persones és el que es coneix com a 'Biomonitorització en humans' o en anglès, com a '*human biomonitoring*' (HBM) [3-6]. Per a les anàlisis normalment s'utilitzen mostres de sang (sèrum o plasma), però també altres matrius com orina, cabells, ungles o llet materna. La biomonitorització en humans permet, doncs, conèixer la càrrega corporal de CTPs –la qual integra les diferents fonts i rutes d'exposició– en els individus d'una determinada població. Tot i les seves limitacions, els nombrosos estudis disponibles indiquen amb claredat que pràcticament totes les poblacions del planeta es troben exposades a (i contaminades per) nombroses mesclades de CTPs i altres contaminants ambientals [7-10].

Per tal de controlar i arribar a eliminar la contaminació global per CTPs, l'any 2001 es va adoptar el Conveni d'Estocolm, el qual compta amb 152 països signataris [1,11]. Es tracta d'un instrument legislatiu que té per objecte protegir la salut humana i el medi ambient davant els efectes dels Compostos Orgànics Persistents (COPs). Els COPs són un grup de CTPs que es caracteritzen per tenir en la seva estructura química àtoms de carboni i hidrogen, i generalment un halogen com el clor o el brom.

El Conveni d'Estocolm va entrar en vigor fa ja 15 anys, el 2004. Dels 12 compostos inicialment inclosos en el tractat, coneguts com *'the dirty dozen'*, se n'ha anat ampliant el número i actualment inclou 16 tipus de contaminants més a eliminar o, quan això no és possible, restringir-ne la seva producció i ús. Entre altres mesures, el conveni indica que "les Parts encoratjaran i/o efectuaran les activitats de recerca, desenvolupament, vigilància i cooperació adequades respecte els Compostos Orgànics Persistents i la seva presència, nivells i tendències en les persones i en el medi ambient" (article 11.1.b) [1]. Per tant, el conveni considera necessari un seguiment de la presència, les concentracions i l'evolució d'aquests contaminants tant en el medi com en les persones.

Cada cop són més els països i regions, com la Unió Europea, que duen a terme algun programa o estudi de biomonitorització de CTPs; són majoritàriament països desenvolupats. Destaquen les iniciatives dels Estats Units i d'Alemanya, tant pels anys que fa que van començar a recopilar dades com per la seva continuïtat i pel considerable nombre de compostos analitzats [12,13]. Altres països i regions que duen a terme iniciatives de biomonitorització de CTPs i altres agents químics ambientals són: Flandes (Bèlgica), França, la República Txeca, Israel, Canadà, Corea del Sud i Nova Zelanda [14-29]. Molts d'aquests programes i estudis, excepte aquells més recents, es troben descrits en detall en un dels articles del nostre *Grup de Recerca en Epidemiologia Clínica & Molecular del Càncer* (GRECMC) de l'IMIM [9]; l'article actualment compta amb més de cent cites.

A nivell d'Europa, a part dels països anteriorment mencionats, cal destacar la iniciativa COPHES (*Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale*), finançada per la Unió Europea amb la missió de dissenyar procediments harmonitzats per tal que els diferents estudis de biomonitorització humana que es desenvolupin a Europa obtinguin resultats que siguin comparables entre els països [30-32]. De moment el projecte DEMOCOPHES (*DEMONstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale*) ha permès posar a prova els protocols dissenyats i ha proporcionat dades per algunes substàncies com mercuri, cadmi o ftalats, mesurats en cabell i orina [33-36]. Espanya ha contribuït al projecte mitjançant el reclutament i la recollida de mostres de més de cent parelles mare-fill/a en escoles de zones rurals (Añoover de Tajo, Toledo) i urbanes (Madrid capital) [37,38]. Una xifra massa modesta, al nostre entendre, i sense representativitat; però esperem que aquests aspectes millorin en un futur proper.

A nivell d'Europa també cal mencionar el projecte *European Human Biomonitoring Initiative* (HBM4EU) que s'està duent a terme actualment i que suposa la col·laboració entre científics i diversos serveis de la Comissió Europea, agències de la Unió Europea i representats nacionals, amb l'objectiu de construir ponts entre la recerca i la política i aconseguir que les polítiques de la Unió serveixin per minimitzar els efectes adversos per a la salut deguts a l'exposició de la població a compostos tòxics [39].

Totes aquestes iniciatives són especialment útils perquè permeten conèixer quina és la contaminació per CTPs de la població general dels diferents territoris en que es duen a terme. Més concretament, la realització de programes i estudis de vigilància o monitorització de CTPs en humans permet:

- a) conèixer la distribució de les concentracions de cada compost en la població estudiada,
- b) comparar les concentracions amb les d'altres poblacions,
- c) plantejar possibles nivells de referència,
- d) identificar subgrups de la població altament exposats,
- e) conèixer l'evolució de les concentracions en el temps,
- f) avaluar l'efectivitat de polítiques i mesures per la reducció de la contaminació per CTPs, i
- g) contribuir a identificar possibles efectes adversos per a la salut i problemes de salut pública [7,8].

Tenint en compte tots aquests punts es fa evident l'especial rellevància de dur a terme estudis de biomonitorització en mostres que siguin representatives de la *població general*.

En aquest cas, el concepte de '*població general*' es defineix com el conjunt d'habitants d'un territori o regió geogràfica definida (país, comunitat autònoma, municipi, etc.), independentment de factors com el gènere, la ètnia, la situació professional, etc.; per tant, només en quedarien excloses aquelles persones ingressades en institucions sanitàries, penitenciàries, residències, etc., és a dir, població institucionalitzada [40].

A nivell espanyol existeixen diversos estudis que analitzen les concentracions de CTPs en subgrups rellevants de la població com les dones embarassades o la població activa [7,37,38,41- 45]. Destaquen el projecte INMA (Infància i Medi Ambient) –que a través de mostres de parelles mare-fill reclutades durant l'embaràs estudia l'efecte en la salut infantil d'aquests i altres contaminants ambientals [46-49]– i el projecte Bioambient.es [50- 53]. Aquest últim posat en marxa pel *Centro Nacional de Sanidad Ambiental* i realitzat en una mostra representativa de la població treballadora. Els aproximadament 1.900 participants en l'estudi es van reclutar durant els reconeixements anuals de salut laboral duts a terme en centres de prevenció de determinades mútues del treball, tenint en compte sexe, edat, àrea geogràfica i sector d'ocupació segons l'Enquesta de Població Activa de l'any 2007 [54,55].

Són també especialment rellevants diversos estudis realitzats al País Basc i a la província de Tarragona. En un d'aquests estudis, es van analitzar les concentracions d'alguns CTPs en persones voluntàries residents en zones pròximes a la fàbrica de producció i emmagatzematge massiu d'hexaclorociclohexà (HCH) de Barakaldo [56]. Altres estudis en el País Basc han analitzat en tres períodes diferents (anys 2006, 2008 i 2013) les concentracions de CTPs en habitants de quatre regions concretes, dues d'elles escollides per la seva proximitat a una planta incineradora; tot i que una part dels participants es va reclutar a través del cens, la majoria van ser voluntaris [57-60]. Així mateix, les concentracions de dioxines i altres CTPs també s'han analitzat periòdicament en diferents tipus de mostres d'habitants de zones properes a una planta incineradora construïda entre els anys 1996-1998 a Constantí (Tarragona) [61-64].

Ara bé, tot i la indubtable rellevància i valor dels estudis mencionats, cal assenyalar que a nivell espanyol l'únic estudi de biomonitorització de CTPs que s'havia dut a terme fins al moment en una mostra representativa de la població general era el que es va realitzar a les Illes Canàries l'any 1998. En aquest estudi es van analitzar les concentracions sèriques de plaguicides organoclorats com el DDT i els seus anàlegs, el lindà (γ -HCH) i els ciclodienos aldrín, dieldrín i endrín, en una mostra representativa de la població general canària formada per prop de 700 persones d'entre 6 i 75 anys, participants de la *Encuesta Nutricional de Canarias* [65,66].

Com veurem, la recerca duta a terme en la present tesi es basa, principalment, en els estudis de determinació de les concentracions de CTPs en mostres representatives de la població general de Catalunya i de la ciutat de Barcelona. Concretament es basa, per una banda, en l'estudi dut a terme en una mostra de participants de l'Enquesta de Salut de Catalunya de l'any 2002, i per l'altra, en l'estudi realitzat en una mostra de participants de l'Enquesta de Salut de Barcelona de l'any 2006 [67-74]. Aquests dos estudis –el de Catalunya i el de la ciutat de Barcelona–, juntament amb el de Canàries, són doncs els únics a nivell espanyol duts a terme fins al moment en una mostra representativa de la població general. Els tres estudis es van desenvolupar lligats a enquestes de salut o nutricionals, amb els avantatges (i també limitacions, es clar) que aquest fet suposa [7,8,41-43] (vegeu el capítol de *Discussió*).

1.2. Estudis de biomonitorització de CTPs en la població general de Catalunya i de la ciutat de Barcelona

En la present tesi es presenten els resultats més rellevants dels estudis que analitzen les concentracions sanguínies de CTPs en mostres representatives de la població general de Catalunya i de la ciutat de

Barcelona. Com s'ha comentat, són els únics estudis, junt amb el de les Illes Canàries, realitzats a Espanya en mostres d'habitants representatives de la població general d'un territori [8].

Concretament, la recerca duta terme –i que, com hem dit, aquesta tesi permet recopilar i presentar de forma conjunta– es basa, per una banda, en una mostra de més de 200 participants de l'Enquesta de Salut de Barcelona (ESB) de l'any 2006, i en una mostra de més de 900 participants de l'Enquesta de Salut de Catalunya (ESCA) de l'any 2002. L'ESCA del 2002 és la única de les enquestes a nivell de tot Catalunya que fins al moment ha inclòs un Examen de Salut amb extracció sanguínia (vegeu el capítol de *Metodologia*). Els resultats referents a la distribució de les concentracions de CTPs a la població de Catalunya i de Barcelona, i a l'anàlisi dels principals factors sociodemogràfics associats a les concentracions trobades –com per exemple l'edat, el sexe o l'índex de massa corporal (IMC)–, són els que es van publicar en els següents articles inclosos en l'*Annex A* [67,68]:

Article A1:

Porta M, **Gasull M**, Puigdomènech E, Garí M, Bosch de Basea M, Guillén M, López T, Bigas E, Pumarega J, Llebaria X, Grimalt JO, Tresserras R. *Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Catalonia*. Environment International 2010; 36: 655-664.

Article A2:

Porta M, López T, **Gasull M**, Rodríguez-Sanz M, Garí M, Pumarega J, Borrell C, Grimalt JO. *Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Barcelona in 2006, and comparison with levels in 2002*. Science of the Total Environment 2012; 423: 151-161.

Els resultats i altres aspectes més detallats de l'estudi sobre la determinació de CTPs en la població catalana es van recollir també en un informe publicat pel nostre Grup i el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya [75], i en el capítol 11 del llibre “Nuestra contaminación interna” [41].

A diferència de l'estudi a nivell català, l'enquesta de salut que realitza periòdicament l'Agència de Salut Pública de Barcelona no ha inclòs mai la realització d'un examen de salut. Així doncs, per obtenir la mostra de sang i altres mesures (pes, alçada, etc.) per l'estudi de CTPs, es va convidar als participants de l'ESB de l'any 2006 a formar part d'aquest estudi; a més d'obtenir una mostra de sang, se'ls realitzava una petita exploració física i un qüestionari complementari (vegeu el capítol de *Metodologia*). Aprofitant aquest fet vam analitzar quins eren els factors sociodemogràfics que influïen en la participació en un estudi d'aquest tipus. Vam observar una major predisposició en les dones i en

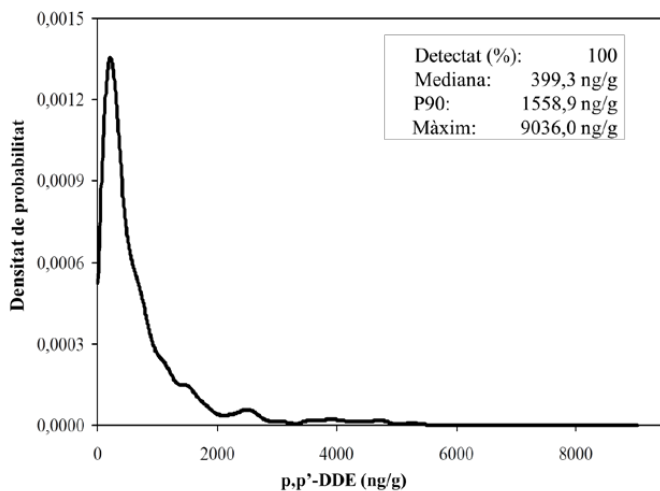
les persones amb més nivell educatiu. Els resultats es van publicar en el següent article, inclòs també en l'Annex A [69]:

Article A3:

Porta M, **Gasull M**, Puigdomènech E, Rodríguez-Sanz M, Pumarega J, Rebato C, Borrell C. *Sociodemographic factors influencing participation in the Barcelona Health Survey study on serum concentrations of persistent organic pollutants*. Chemosphere 2009; 76: 216-225.

Per altra banda, i breument, cal destacar també el nostre interès en trobar diferents formes de descriure i analitzar de forma conceptualment innovadora –i des d'un punt de vista poblacional i de salut pública– la contaminació per CTPs. Així, a l'hora de presentar els resultats dels estudis de biomonitorització en la població de Catalunya i de Barcelona, hem utilitzat corbes de distribució de les concentracions de cada compost (vegeu com a exemple la Figura 1); aquestes corbes s'inspiren en el paradigma preventiu proposat per Geoffrey Rose a nivell de poblacions [9,76-78].

Figura 1. Corba de distribució poblacional de les concentracions de p,p'-diclorodifenildicloroetilè (p,p'-DDE) en l'estudi en la població general de Catalunya [67,75].



La corba mostra que la major part de la població té concentracions baixes, i una minoria, altes o molt més altes; també permet visualitzar la variació de concentracions que hi ha en la mateixa població, és a dir, la variabilitat entre individus (una minoria significativa² té concentracions molt més elevades que la resta). Aquesta mena de corbes es poden presentar tant pel total de la població com en funció de variables com l'edat o el sexe.

També és important comentar que dins la mostra de participants de l'ESCA de l'any 2002 hi havia prop de 150 participants de la ciutat de Barcelona. Aquest fet ens va permetre comparar les

² Al llarg de tota la tesi, paraules com aquesta (“significativa”, “significatiu”) s’empren d’acord amb les normes i usos establerts per la comunitat científica [40].

concentracions trobades en aquests participants amb les obtingudes posteriorment en la mostra de participants de l'ESB del 2006, avaluant així l'evolució temporal de les concentracions de CTPs en la població de Barcelona en els quatre anys transcorreguts entre l'obtenció de mostres d'ambdós estudis [68].

En el context de l'estudi de biomonitorització de CTPs en la població general de Catalunya, també vam estudiar en profunditat com es relacionaven les concentracions de CTPs observades amb el nivell educatiu i la classe social. Els resultats van ser publicats en aquest article [70]:

Article A4:

Gasull M, Pumarega JA, Rovira G, López T, Alguacil J, Porta M. *Relative effects of educational level and occupational social class on body concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the general population of Catalonia, Spain.* Environment International 2013; 60: 190-201.

1.3. Exposició a múltiples compostos

A l'hora de descriure i estudiar la contaminació de la població per CTPs cal tenir en compte un factor especialment rellevant, l'exposició a múltiples compostos [3,79,80]. En efecte, la població general està exposada simultàniament a un gran ventall de compostos de diversos tipus, de tal manera que en una mostra de sang (o d'un altre teixit) d'una mateixa persona s'hi troben concentracions detectables de molts contaminants. És il·lustratiu en aquest sentit l'estudi que va realitzar a principis dels anys 2000 la Facultat de Medicina de la Universitat Mount Sinai de Nova York: en ell, els investigadors van detectar en nou voluntaris entre 77 i 106 compostos (en una mateixa persona), de les 210 substàncies que van analitzar [81-83].

La forma en que es té en compte la multiexposició poblacional no és obvia i suposa un repte a l'hora de caracteritzar-la, ja que l'anàlisi més tradicional en que cada compost s'estudia per separat no resulta prou adequada per tal d'abordar l'acumulació de barreges de compostos i els seus efectes en la salut. Més enllà de l'efecte que pugui tenir cada substància de forma aïllada, cal tenir en compte que la barreja o combinació de substàncies pot produir efectes diferents [79,84-86]. Actualment existeixen diverses iniciatives centrades en l'estudi de l'exposició a múltiples compostos, així com en l'estudi dels efectes en la salut d'aquesta exposició combinada. A nivell europeu destaquen projectes com l'EDC-MixRisk, l'EuroMix, l'EUToxRisk, o també el mencionat HBM4EU, els quals adopten diferents perspectives, ja sigui des d'una visió més toxicològica o epidemiològica [87].

Molts cops, les concentracions de determinats compostos es troben força correlacionades; per exemple, persones amb concentracions elevades de certs compostos també presenten concentracions elevades d'altres. Malgrat aquest fet, cal tenir en compte que això no succeeix per tota l'àmplia gamma de CTPs a la que es troba exposada la població, de manera que aquelles persones que presentin concentracions altes per un grup de compostos no significa necessàriament que també presentin concentracions altes per a tots els CTPs; i viceversa, presentar concentracions baixes per un grup de compostos no implica tenir concentracions baixes de tots els CTPs que s'analitzin.

Dins el nostre interès en trobar diferents formes de descriure des d'un punt de vista poblacional la contaminació per CTPs (com per exemple a través de les mencionades corbes de distribució), ja fa uns anys des del GRECMC vam idear un indicador senzill que permetés descriure l'exposició a múltiples compostos. Aquest indicador té en compte a la vegada tant *a*) el nombre de compostos detectats en una mateixa persona, com *b*) les concentracions a les que es troben aquests compostos. Consisteix en calcular el nombre de compostos que presenta una persona per sobre d'una determinada concentració, com per exemple el quartil o el decil superior de la distribució poblacional. L'anomenem '*nombre de compostos detectats a altes concentracions*'. L'indicador el vam presentar i utilitzar per primer cop en l'estudi de determinació de les concentracions de CTPs en la població general de Catalunya, i va donar lloc al següent article inclòs en l'*Annex A* [71]:

Article A5:

Porta M, Pumarega J, **Gasull M**. *Number of persistent organic pollutants detected at high concentrations in a general population*. Environment International 2012; 44: 106-111.

L'indicador i els resultats de la seva aplicació en la població general de Catalunya també estan analitzats de forma detallada en el capítol 6 del volum "Endocrine Disrupters" de *Vitamins & Hormones* [88].

Més endavant hem aplicat la mateixa metodologia en les dades disponibles de prop de 5.000 participants del període 2003-2004 de l'enquesta de salut dels Estats Units (*National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES) [12,89,90], descrivint així el '*nombre de compostos detectats a altes concentracions*' en la població general dels Estats Units. Els resultats han donat lloc al següent article de la present tesi [91]:

Article 3 (capítol de Resultats):

Pumarega J, **Gasull M**, Lee DH, López T, Porta M. *Number of Persistent Organic Pollutants Detected at High Concentrations in Blood Samples of the United States Population*. PLoS One 2016; 11: e0160432.

1.4. Efectes adversos dels CTPs per a la salut

Nombrosos estudis científics mostren com l'exposició continuada i l'acumulació de CTPs en l'organisme humà poden estar o estan lligades a un ampli ventall d'importants efectes adversos per a la salut. Naturalment, no deixa d'haver-hi incerteses. Tanmateix, el fet que la contaminació es produeixi de forma continua al llarg de la vida –sovint, a dosis baixes– explica moltes de les malalties i altres efectes clínics que els CTPs contribueixen a causar. Tractem doncs de malalties d'etiologia complexa i amb llargs períodes d'inducció i de latència [40]. Alguns tipus de càncers en són exemple [3,92- 96 i altres referències al llarg de la tesi].

Les concentracions de CTPs que poden acumular-se a l'organisme poden ser prou elevades com per produir efectes adversos per la salut, però a més, també cal tenir en compte els efectes a dosis baixes. En molts estudis, tant en animals com humans, s'ha observat com per molts disruptors endocrins – entre ells molts CTPs– els efectes no segueixen una dosi-resposta monotònica, sinó que s'observen efectes clínicament rellevants a dosis baixes [97-99].

Entre altres, s'ha vist que els CTPs poden provocar efectes proinflamatoris, oxidatius, metabòlics, immunosupressius, neuroendocrins i epigenètics [92,93,100- 108], i que poden contribuir a causar infertilitat, diabetis, alteracions tiroidees, diferents tipus de càncer, Alzheimer, Parkinson, malformacions congènites, alteracions en l'aprenentatge i altres trastorns neurològics, ginecològics i immunològics [92-98,109- 118].

1.4.1. Trastorns crònics i salut autopercebuda

Fa temps que suggerim que, donada la varietat d'efectes adversos per a la salut dels CTPs, és probable que la distribució poblacional d'aquests compostos pugui explicar una part de la càrrega de malalties present en la població [80,97,112,119,120]. Tenint en compte aquesta hipòtesi, vam considerar d'interès analitzar la possible relació entre els CTPs i una mesura a nivell global de l'estat de salut com és la salut autopercebuda. Fins aleshores, només un estudi havia analitzat en persones d'entre 50 i

65 anys el possible efecte de les concentracions corporals de CTPs en la salut autopercebuda [121]. Tot i que en aquest estudi no es va observar relació amb les concentracions de PCBs i altres compostos, sí que es va observar una relació entre les concentracions de cadmi i una pitjor salut autopercebuda.

La salut autopercebuda és una valoració subjectiva del propi estat de salut, i normalment es mesura o classifica en cinc categories –excel·lent, molt bona, bona, regular, i dolenta. Nombrosos estudis han demostrat que és un molt bon predictor de la mortalitat, de la morbiditat i de la necessitat de serveis sanitaris, i que està vinculada a l'impacte en la salut de diferents trastorns crònics [122,123].

Així doncs, en el context de l'estudi de determinació de CTPs en la població general catalana, vam analitzar la possible influència de les concentracions de CTPs en la salut autopercebuda i també en la prevalença de trastorns crònics. Els resultats obtinguts són els que es van publicar en aquest article de la tesi [72]:

Article 1 (capítol de Resultats):

Gasull M, Pallarès N, Salcedo N, Pumarega J, Alonso J, Porta M. *Self-rated health and chronic conditions are associated with blood concentrations of persistent organic pollutants in the general population of Catalonia, Spain*. Environmental Research 2015; 143: 211-220.

1.4.2. Diabetis i altres alteracions metabòliques

Un dels efectes adversos que més clarament s'ha vinculat a l'exposició a CTPs és la diabetis tipus 2 [124]. En el *workshop "Role of Environmental Chemicals in the Development of Diabetes and Obesity"* dut a terme l'any 2011, en el que es van reunir nombrosos científics de diferents àmbits i on es van avaluar més de 200 estudis, es va arribar a la conclusió que existeix una associació causal entre l'exposició a diversos agents químics ambientals –entre ells diversos CTPs– i el risc de patir diabetis; també es va concloure que la literatura existent dona plausibilitat a la contribució d'aquests contaminants a l'epidèmia de diabetis i, amb menys certesa, a la d'obesitat [109,125]. Entre els CTPs, compostos organoclorats com el DDE, els PCBs o l'hexaclorobenzè (HCB) comporten un major risc de patir diabetis tipus 2. Aquestes relacions s'observen en estudis transversals com el propi NHANES, en estudis prospectius com el *Nurses' Health Study* i en metaanàlisis amb dades de diversos estudis [98,126- 131]. Hi ha doncs diversos estudis prospectius que permeten descartar l'existència de causalitat inversa.

La relació positiva entre les concentracions sanguínies de CTPs i la prevalença de diabetis també la vam observar en el context de l'estudi de les concentracions de CTPs en la població de Catalunya. A més, vam estudiar i trobar que la relació també s'observava en estadis de prediabetis, definida aquesta com la presència de nivells de glucosa en dejú entre 110 i 125 mg/dL. Els resultats de l'estudi van ser publicats en aquest article inclòs en l'*Annex A* [73]:

Article A6:

Gasull M, Pumarega J, Téllez-Plaza M, Castell C, Tresserras R, Lee DH, Porta M. *Blood Concentrations of Persistent Organic Pollutants and Prediabetes and Diabetes in the General Population of Catalonia*. *Environmental Science & Technology* 2012; 46: 7799-7810.

Un cop vista la relació de les concentracions de CTPs amb diabetis i prediabetis en les dades de Catalunya, vam voler anar un pas més enllà i estudiar la seva relació amb la síndrome metabòlica i els fenotips metabòlics, els quals inclouen (a més de factors utilitzats per definir la síndrome metabòlica, com la glucèmia, la pressió arterial, les concentracions de colesterol i triglicèrids), mesures de resistència a la insulina i d'inflamació sistèmica (proteïna C-reactiva). Ens interessava especialment el fet que, malgrat el sobrepès i l'obesitat són factors de risc molt importants per patir trastorns metabòlics, hi ha certes persones que són obeses però metabòlicament sanes (de vegades anomenades *metabolically healthy obese*); també certes persones amb normopès poden ser considerades metabòlicament obeses (*metabolically obese non-obese*). Les característiques que diferencien aquests perfils metabòlics dels més prevalents podrien incloure diferències en les concentracions corporals de CTPs. Només dos estudis previs havien analitzat en persones amb sobrepès i obesitat la relació entre el tipus de fenotip metabòlic i les concentracions de CTPs [132,133]. En l'estudi amb dades de les concentracions de CTPs de la població de Catalunya, vam analitzar la relació entre aquestes concentracions, la síndrome metabòlica i els fenotips metabòlics, incloent –a diferència dels estudis anteriors– persones amb normopès.

L'estudi va donar lloc al següent article publicat a la revista *American Journal of Epidemiology* i que forma part de la present tesi [74]:

Article 2 (capítol de Resultats):

Gasull M, Castell C, Pallarès N, Miret C, Pumarega J, Téllez-Plaza M, López T, Salas-Salvadó J, Lee DH, Goday A, Porta M. *Blood concentrations of persistent organic pollutants and unhealthy metabolic phenotypes in normal-weight, overweight and obese individuals*. *American Journal of Epidemiology* 2018; 187: 494-506.

1.5. Justificació

La present tesi integra la recerca duta a terme per la candidata entorn als estudis de determinació de les concentracions de CTPs en mostres representatives de població general. Degut a les variacions entre poblacions i en el temps, és important que aquest tipus d'estudi es realitzi en diferents regions, ciutats o països i que, a més, es faci de forma periòdica. A nivell d'Espanya només es disposava d'un estudi sobre les concentracions d'alguns compostos en la població general de Canàries. La recerca de la present tesi aporta dades i coneixement sobre la contaminació de la població general a Catalunya i a la ciutat de Barcelona. També aporta informació i coneixement sobre com aquesta contaminació es relaciona amb factors sociodemogràfics com la classe social o l'educació.

A més, en la tesi s'apliquen noves formes de presentar i analitzar els resultats d'aquest tipus d'estudis a través de corbes de distribució poblacional i d'indicadors com el 'nombre de compostos detectats a altes concentracions', el qual també s'aplica a les dades disponibles d'un dels estudis més rellevants en aquest camp, com és l'estudi de les concentracions de contaminants ambientals en l'enquesta nacional de salut dels Estats Units (NHANES).

Finalment, la tesi també analitza la relació de la presència d'aquests contaminants en el nostre organisme i alguns efectes en la salut. Ho fa de forma exploratòria en tractar-se d'estudis transversals, però també de forma novedosa en aquest àmbit en centrar-se, per una banda, en un indicador de salut general com és la salut autopercebuda i, per l'altra, estudiant no només diabetis i prediabetis sinó també els fenotips metabòlics en persones amb sobrepès i obesitat, així com, per primer cop, en persones amb pes normal. A més, té en compte marcadors poc utilitzats en aquest context com és la proteïna C-reactiva.

2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

2.1. Hipòtesis

Les **hipòtesis principals** de la recerca duta a terme són que la contaminació de la població general per compostos tòxics persistents (CTPs) és freqüent i generalitzada, a concentracions baixes i altes, i que l'esmentada contaminació es relaciona amb diversos efectes adversos en la salut.

Les **hipòtesis específiques** són les següents:

- 1.- En mostres de sèrum de la població general de Catalunya i de la ciutat de Barcelona és freqüent detectar diversos CTPs, alguns dels quals es detecten en més del 80% de la població o inclús en la seva totalitat.
- 2.- Les concentracions sèriques de CTPs estan influenciades per factors sociodemogràfics com el sexe, l'edat o la cohort de naixement, l'índex de massa corporal, el nivell educatiu i la classe social.
- 3.- Les concentracions de cada CTP individualment considerat són baixes en una gran majoria de la població i altes en una minoria, és freqüent que els individus tinguin concentracions baixes de la majoria de CTPs i concentracions altes d'una minoria, i subgrups rellevants de la població presenten concentracions altes de diversos CTPs a la vegada.
- 4.- Unes majors concentracions sèriques de CTPs es relacionen amb una pitjor salut autopercebuda i amb una major prevalença de trastorns crònics.
- 5.- Unes majors concentracions sèriques de CTPs es relacionen amb una major prevalença de diabetis tipus 2, prediabetis i altres alteracions del perfil metabòlic.

2.2. Objectius

L'objectiu del conjunt de la recerca sintetitzada en aquesta tesi és posar a prova les hipòtesis específiques que acabem d'esmentar. Els **objectius principals** són analitzar la contaminació de la població general per compostos tòxics persistents així com estudiar la relació entre les concentracions corporals d'aquests compostos i alguns dels seus possibles efectes adversos en la salut.

Per assolir els objectius principals s'han desenvolupat els següents **objectius específics**:

- 1.- Analitzar la distribució de les concentracions sèriques de diversos CTPs en la població general de Catalunya (*Article A1*) [67] i en la població general de la ciutat de Barcelona (*Article A2*) [68].
- 2.- Analitzar factors sociodemogràfics que influeixen les concentracions sèriques de CTPs en la població general de Catalunya i de la ciutat de Barcelona (*Articles A1 i A2*) [67,68], i en especial el paper del nivell educatiu i de la classe social (*Article A4*) [70].
- 3.- Analitzar la contaminació de la població general per CTPs a través d'un nou indicador, el 'nombre de compostos detectats a altes concentracions', en la població general de Catalunya (*Article A5*) [71] i en la població general dels Estats Units (*Article 3* capítol de *Resultats*) [91].
- 4.- Analitzar les relacions entre les concentracions sèriques de CTPs, la salut autopercebuda i la prevalença de trastorns crònics en la població general de Catalunya (*Article 1* capítol de *Resultats*) [72].
- 5.- Analitzar les relacions entre les concentracions sèriques de CTPs i la prevalença de diabetis i prediabetis (*Article A6*) [73] i altres alteracions del perfil metabòlic (*Article 2* capítol de *Resultats*) [74] en la població general de Catalunya.

Adicionalment també s'ha analitzat si alguns factors sociodemogràfics influeixen en la participació de les persones en els estudis poblacionals –com el dut a terme en la població de la ciutat de Barcelona– de determinació de substàncies contaminants (*Article A3*) [69].

El procés de realització de la tesi també ha inclòs entre els seus objectius dur a terme altres *activitats científiques addicionals* com: assistència a seminaris i congressos, impartició de seminaris, participació en seminaris del GRECMC, participació en l'elaboració de projectes de recerca i sol·licituds d'ajuts, participació en cursos d'especialització metodològica, presentacions de comunicacions en congressos i realització de tasques docents a la Unitat Docent del Parc Salut Mar (UD PSMar) de la Universitat Autònoma de Barcelona (vegeu l'*Annex C*).

3. METODOLOGIA

En aquest capítol es presenten a grans trets els tres estudis en els quals es basa la tesi. S'hi presenta el disseny de l'estudi, la població d'estudi, els compostos analitzats i altres dades d'interès de cada un d'ells. Aquella informació més específica i detallada es pot trobar en els propis articles inclosos en el capítol de *Resultats* i en el d'*Annexos* [67-74,91], així com en altres materials degudament referenciats. Al final del capítol s'inclou una taula comparativa dels tres estudis.

3.1. Estudi 'Determinació de Compostos Tòxics Persistents en l'Enquesta de Salut de Catalunya (ESCA)'

Es tracta d'un estudi transversal, emmarcat en l'Enquesta de Salut de Catalunya (ESCA), que va néixer amb l'objectiu d'avaluar i quantificar les concentracions en sang de compostos tòxics persistents en una mostra representativa de la població general de Catalunya.

La població d'estudi inclou més de 900 persones d'entre 18 i 74 anys que van participar en l'Enquesta de Salut de Catalunya i en l'Examen de Salut que es van dur a terme l'any 2002. Concretament, el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya (llavors Departament de Sanitat i Seguretat Social) va realitzar aquell any la que seria la segona Enquesta de Salut [134]. Hi van participar 8.400 persones no institucionalitzades; 1.374 d'aquestes persones també van participar en un Examen de Salut dut a terme pel mateix Departament [135]. En l'examen es realitzava –prèvia signatura del corresponent consentiment informat– una entrevista complementària, un reconeixement físic (mesura de la pressió arterial, freqüència cardíaca, pes, talla, circumferència de la cintura i dels malucs) i una extracció de mostra de sang i orina. Un cop analitzats en el laboratori els nivells de diferents paràmetres immunològics i bioquímics (glucèmia, colesterol total, HDL i LDL, triglicèrids, àcid úric, GOT, GPT, GGT, insulina, entre d'altres), el sèrum restant es va emmagatzemar congelat a –80 °C.

Uns anys després d'haver-se realitzat l'Examen, les mostres de sang obtingudes durant el mateix i guardades en previsió d'ulteriors anàlisis van permetre fer les determinacions químiques necessàries per estudiar la distribució de CTPs en la població catalana. Concretament, es van seleccionar aquells participants en els que el volum de sèrum restant era suficient per a la determinació dels CTPs (almenys 1 mL) i dels quals es disposava d'informació de les seves concentracions de colesterol total i triglicèrids –informació necessària per al càlcul de les concentracions de CTPs corregides en funció dels lípids totals. Van complir aquests requisits 919 participants, en les mostres dels quals es va analitzar les concentracions sèriques de 19 CTPs. Les anàlisis de laboratori es van dur a terme, durant els anys 2006-2008, al Departament de Química Ambiental de l'Institut de Diagnòstic Ambiental i

Estudis de l'Aigua – Consell Superior d'Investigacions Científiques (IDÆA-CSIC). Els compostos analitzats van ser concretament: cinc policlorobifenils *non-dioxin like* (PCB congèneres 52, 101, 138, 153 i 180), dos PCBs *dioxin like* (congèneres 28 i 118), i 12 plaguicides organoclorats i els seus metabòlits: diclorodifeniltricloroetà (DDT, isòmers p,p' i o,p'), diclorodifenildicloroetilè (DDE, isòmers p,p' i o,p'), diclorodifenildicloroetà (DDD, isòmers p,p' i o,p'), α -hexaclorociclohexà (α -HCH), β -HCH, γ -HCH, δ -HCH, pentaclorobenzè (PeCB) i hexaclorobenzè (HCB).

Per tal de mantenir la representativitat de la submostra de 919 participants pel que fa al sexe, l'edat i el lloc de residència (regió sanitària) de la població general de Catalunya a data 1 de gener de 2001, es van utilitzar ponderacions en les anàlisis estadístiques; és a dir, es van calcular i assignar diferents pesos mostrals a cada persona per tal de tenir en compte el complex disseny mostral aplicat tant en l'ESCA com en l'Examen de salut [75, 134-136].

En l'informe que es va publicar l'any 2009 [75], així com en el capítol 11 del llibre “Nuestra contaminación interna” [41], es descriu de forma detalla i específica tota la informació referent a l'estudi. Vegeu també l'apartat de metodologia de l'*Article A1* de l'*Annex A* de la present tesi [67].

3.2. Estudi ‘Determinació de Compostos Tòxics Persistents en l'Enquesta de Salut de Barcelona (ESB)’

Es tracta d'un estudi transversal, en aquest cas emmarcat en l'Enquesta de Salut de Barcelona (ESB), que té per objectiu avaluar i quantificar les concentracions en sang de compostos tòxics persistents en una mostra representativa de la població general de la ciutat de Barcelona.

La població d'estudi està formada per una submostra de 231 persones de ≥ 18 anys participants en l'ESB, duta a terme per l'Agència de Salut de Barcelona l'any 2006 [137]. En finalitzar l'enquesta, realitzada a més de 3000 participants, a tots aquells que tenien ≥ 15 anys se'ls oferia la possibilitat de participar en l'estudi de determinació de CTPs, bàsicament aportant una mostra de sang. La visita corresponent a l'estudi de determinació de CTPs es realitzava en una data posterior –prèvia citació via telefònica– a les instal·lacions de l'IMIM. Es van contactar 532 persones (del total de les persones enquestades a l'ESB que havien mostrat interès); un 44% d'aquestes, 231 persones, van participar finalment en l'estudi. L'anàlisi detallada de la taxa de resposta i dels factors sociodemogràfics que van influenciar en la participació van ser publicats en forma d'article científic (*Article A3* de l'*Annex A* de la present tesi) [69].

La visita a l'IMIM era realitzada per personal d'infermeria i consistia –prèvia signatura del corresponent consentiment informat– en una breu entrevista complementària, en la mesura del pes, talla i circumferència de la cintura i malucs, i en l'obtenció de la mostra de sang. Un cop processada la mostra, les alíquotes de sèrum eren emmagatzemades a -80°C.

Les anàlisis de laboratori es van dur a terme, l'any 2008, en el mateix laboratori que l'estudi a nivell de Catalunya, és a dir, en el Departament de Química Ambiental de l'Institut de Diagnòstic Ambiental i Estudis de l'Aigua (IDÆA-CSIC). Els compostos analitzats van ser els mateixos 19 compostos: cinc PCBs *non-dioxin like* (congèneres 52, 101, 138, 153 i 180), dos PCBs *dioxin like* (congèneres 28 i 118), i 12 plaguicides organoclorats i els seus metabòlits: o,p'-DDT, p,p'-DDT, o,p'-DDE, p,p'-DDE, o,p'-DDD, p,p'-DDD, α -HCH, β -HCH, γ -HCH, δ -HCH, PeCB i HCB. Els nivells de colesterol total i de triglicèrids per al càlcul de les concentracions de CTPs corregides pels lípids totals van ser analitzats pel Grup de Recerca en Risc Cardiovascular i Nutrició de l'IMIM.

Per tal de mantenir la representativitat de la submostra de 231 participants pel que fa al sexe i l'edat de la població general de Barcelona a data 1 de gener de 2006, es van assignar pesos mostrals alhora de realitzar les anàlisis estadístiques. En el càlcul de les ponderacions no es va poder tenir en compte el lloc de residència, en aquest cas el districte de la ciutat, ja que la mostra no era suficientment gran.

3.3. Estudi '*National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*', Estats Units

Part de la recerca que forma part de la present tesi es basa en dades obtingudes de la *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* que es realitza periòdicament als Estats Units. Es tracta d'una enquesta representativa a nivell nacional i que recull informació de salut i nutrició de la població general d'aquest país, incloent dades de biomonitorització a través de l'anàlisi de compostos químics ambientals en mostres de sang i orina [89,138]. Les dades anonimitzades de la NHANES estan disponibles públicament.

La NHANES es duta a terme pels *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, consta de l'aprovació del *National Center for Health Statistics (NCHS) Institutional Review Board* i s'organitza en cicles de dos anys. Tots els participants signen el corresponent consentiment informat. La població d'estudi en que es basa part de la tesi per analitzar el 'nombre de compostos detectats a altes concentracions' consta de 4.739 participants de ≥ 20 anys del període 2003-2004. Durant aquest període es van entrevistar personalment 10.122 persones no institucionalitzades i a 9.643 d'aquestes se'ls va realitzar un examen de salut (incloent persones de totes les edats). L'anàlisi de les

concentracions en sang de compostos químics ambientals es va realitzar en tres submostres dels participants de l'examen de 20 o més anys. En cada una de les submostres es va analitzar un grup diferent de substàncies. El nombre exacte de participants en cada submostra va ser de 1.610, 1.585 i 1.544 individus [89].

Per realitzar l'entrevista i l'examen de salut, un equip format per un metge, tècnics sanitaris i entrevistadors especialitzats en salut i nutrició es desplaçaven al domicili dels participants. L'entrevista es realitzava personalment al domicili, amb algunes parts sobre informació sensible autoadministrades. L'examen físic i l'obtenció de les mostres de sang –i altres mostres biològiques– s'efectuaven en centres mòbils degudament equipats (*mobile examination centers*). Les mostres eren processades i aliquotades en el propi centre mòbil, refrigerades o congelades a -20°C segons el cas i enviades als corresponents laboratoris [138].

Les anàlisis de laboratori dels compostos químics ambientals es van realitzar en el *CDC's Environmental Health Laboratory*. Per l'anàlisi del 'nombre de compostos detectats a altes concentracions' es van considerar els 91 compostos analitzats en mostres de sèrum [90]. Concretament, aquests compostos eren: *a*) 12 compostos perfluorats (PFCs / PFASs) –analitzats en la submostra de 1.610 participants–; *b*) 13 plaguicides organoclorats (OCs), 10 èters difenílics polibromats (PBDEs) i el bifenil polibromat PBB 153 –analitzats en la submostra de 1.585 participants–; i *c*) 29 PCBs *non-dioxin like*, 9 PCBs *dioxin like* i 17 dibenzodioxines i dibenzofurans policlorats (PCDDs/Fs) –analitzats en la submostra de 1.544 participants–. En cada submostra es van imputar els valors dels compostos no analitzats a partir de la mediana de cada compost en funció del grup d'edat, sexe, raça/ètnia, IMC, nivell d'ingressos i, en dones, nombre d'embarassos.

En la següent pàgina es presenta una taula comparativa de les principals característiques dels tres estudis en els que es basa la tesi.

Taula 1. Característiques dels tres estudis de determinació de compostos tòxics persistents (CTPs) en els que es basa la recerca duta a terme en la tesi.

Característiques	Enquesta de Salut de Catalunya	Enquesta de Salut de Barcelona	NHANES (Estats Units)
Tipus d'estudi	Transversal	Transversal	Transversal
Període d'estudi	2002	2006	2003-2004
Número de participants	919 (399 homes, 520 dones)	231 (94 homes, 137 dones)	4.739 (2.272 homes, 2.467 dones)
Població d'estudi	Població general	Població general	Població general
Localització	Catalunya	Barcelona ciutat	Estats Units
Edat	De 18 a 74 anys (mediana: 45 anys)	≥ 18 anys (mediana: 45 anys)	≥ 20 anys (mediana: 49 anys)
Entrevista de l'enquesta de salut	Entrevista personal, al domicili	Entrevista personal, al domicili	Entrevista personal, al domicili
Responsable de l'enquesta de salut	Departament de Salut (Generalitat de Catalunya)	Agència de Salut Pública de Barcelona	Centers for Disease Control and Prevention (NCHS-CDC)
Entrevista de l'examen de salut	Entrevista personal, al Centre d'Atenció Primària més proper al domicili	Entrevista personal, a l'IMIM	Entrevista personal, amb algunes parts autoadministrades, al domicili
Responsable de l'examen de salut	Departament de Salut (Generalitat de Catalunya)	GRECMC - IMIM	Centers for Disease Control and Prevention (NCHS-CDC)
Qüestionari específic per estudi CTPs	No	Sí (Personal, a l'IMIM)	No
Tipus de mostra biològica	Sèrum	Sèrum	Sèrum
Lloc d'obtenció mostra biològica	Centre d'Atenció Primària més proper al domicili	IMIM	Centres mòbils equipats
Emmagatzematge	-80°C (Departament de Salut)	-80°C (IMIM)	-20°C
Temps d'emmagatzematge	4-6 anys (de 2002 a 2006/08)	2 anys (de 2006 a 2008)	No especificat (< 5 anys)
Número de compostos analitzats	19	19	91
Compostos analitzats	OCs, PCBs	OCs, PCBs	OCs, PCBs, PBDEs, PBB, PCDDs/Fs, PFCs
Laboratori anàlisis CTPs	Departament de Química Ambiental (IDAEA-CSIC)	Departament de Química Ambiental (IDAEA-CSIC)	CDC's Environmental Health Laboratory

4. RESULTATS

En aquest capítol s'inclouen els tres articles que formen part del compendi de publicacions. Tots ells han estat publicats en revistes internacionals de reconegut prestigi. Juntament amb els articles inclosos en l'*Annex A*, serveixen per presentar els resultats obtinguts del treball realitzat per tal d'assolir els objectius i verificar o rebutjar les hipòtesis plantejades inicialment.

Les referències dels tres articles són les següents:

Article 1 [72]:

– Gasull M, Pallarès N, Salcedo N, Pumarega J, Alonso J, Porta M. Self-rated health and chronic conditions are associated with blood concentrations of persistent organic pollutants in the general population of Catalonia, Spain. *Environ Res.* 2015; 143: 211-220.

Article 2 [74]:

– Gasull M, Castell C, Pallarès N, Miret C, Pumarega J, Téllez-Plaza M, López T, Salas-Salvadó J, Lee DH, Goday A, Porta M. Blood concentrations of persistent organic pollutants and unhealthy metabolic phenotypes in normal-weight, overweight and obese individuals. *Am J Epidemiol.* 2018; 187: 494-506.

Article 3 [91]:

– Pumarega J, Gasull M, Lee DH, López T, Porta M. Number of Persistent Organic Pollutants Detected at High Concentrations in Blood Samples of the United States Population. *PLoS One.* 2016; 11: e0160432.

Article 1

Títol: Self-rated health and chronic conditions are associated with blood concentrations of persistent organic pollutants in the general population of Catalonia, Spain.

Autors: Gasull M, Pallarès N, Salcedo N, Pumarega J, Alonso J, Porta M.

Revista: Environmental Research. 2015 Nov;143:211-220.

Factor d'impacte:

Any 2014, últim disponible en el moment de publicació: 4.373 (Q1, D1 Public, Environmental & Occupational Health, Q1, D1 Environmental Sciences).

Any 2018, últim disponible actualment: 5.026 (Q1, D1 Public, Environmental & Occupational Health, Q1 Environmental Sciences).

DOI: [10.1016/j.envres.2015.10.005](https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.10.005).

Article 2

Títol: Blood concentrations of persistent organic pollutants and unhealthy metabolic phenotypes in normal-weight, overweight and obese individuals.

Autors: Gasull M, Castell C, Pallarès N, Miret C, Pumarega J, Téllez-Plaza M, López T, Salas-Salvadó J, Lee DH, Goday A, Porta M.

Revista: American Journal of Epidemiology. 2018 Mar;187:494-506.

Factor d'impacte:

Any 2016, últim disponible en el moment de publicació: 4.825 (Q1, D1 Public, Environmental & Occupational Health)

Any 2018, últim disponible actualment: 4.473 (Q1 Public, Environmental & Occupational Health)

DOI: [10.1093/aje/kwx267](https://doi.org/10.1093/aje/kwx267).

Article 3

Títol: Number of Persistent Organic Pollutants Detected at High Concentrations in Blood Samples of the United States Population.

Autors: Pumarega J, Gasull M, Lee DH, López T, Porta M.

Revista: PLoS One. 2016 Aug;11:e0160432.

Factor d'impacte:

Any 2015, últim disponible en el moment de publicació: 3.057 (Q1 Multidisciplinary Sciences)

Any 2018, últim disponible actualment: 2.776 (Q1 Multidisciplinary Sciences)

DOI: [10.1371/journal.pone.0160432](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160432).

RESEARCH ARTICLE

Number of Persistent Organic Pollutants Detected at High Concentrations in Blood Samples of the United States Population

José Pumarega^{1,2}*, Magda Gasull^{1,2,3}, Duk-Hee Lee⁴, Tomàs López^{1,2,3}, Miquel Porta^{1,2,3}*

1 Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain, **2** CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain, **3** School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Catalonia, Spain, **4** Department of Preventive Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

* These authors contributed equally to this work.

* mporta@imim.es



OPEN ACCESS

Citation: Pumarega J, Gasull M, Lee D-H, López T, Porta M (2016) Number of Persistent Organic Pollutants Detected at High Concentrations in Blood Samples of the United States Population. PLoS ONE 11(8): e0160432. doi:10.1371/journal.pone.0160432

Editor: Cheryl S. Rosenfeld, University of Missouri, UNITED STATES

Received: January 15, 2016

Accepted: July 19, 2016

Published: August 10, 2016

Copyright: © 2016 Pumarega et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All NHANES data files are available from: http://www.cdc.gov/hchs/nhanes/nhanes_questionnaires.htm.

Funding: The work was supported in part by research grants from Instituto de Salud Carlos III – FEDER (FIS P113/00020 and CIBER de Epidemiología y Salud Pública – CIBERESP), Government of Spain; Fundació La Marató de TV3 (20132910); and Government of Catalonia (2014 SGR 1012). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Abstract

Human exposure to environmental chemicals as persistent organic pollutants (POPs) is usually assessed considering each pollutant individually, with little attention to concentrations of mixtures in individuals or social groups. Yet, it may be relatively common for humans to have low and high concentrations of numerous POPs. The study objectives were to analyze the number of POPs detected per person at high concentrations in the U.S. population, and the associations between such type of indicators and socioeconomic factors as gender, race / ethnicity, education, and poverty level. From 91 POPs analyzed in serum samples of 4,739 individuals in three subsamples of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2004 (the last period with valid updated individual data for the compounds considered in the present study), we computed the number of POPs whose serum concentrations were above selected cutoff points. POPs included were 13 organochlorine compounds (OCs), 10 polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), the polybrominated biphenyl (PBB) 153, 38 polychlorinated biphenyls (PCBs), 17 polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans (PCDDs/Fs), and 12 perfluorinated compounds (PFCs). Over 13% of participants had ≥ 10 of the 37 most detected POPs each at a concentration in the top decile (P90). Over 30% of subjects with total toxic equivalency (TEQ) $\geq P75$, had ≥ 10 of 24 POPs not included in TEQ calculations at concentrations $\geq P90$. Compared to non-Hispanic whites, the adjusted odds ratio of having ≥ 10 of the 37 POPs at P90 was 9.2 for non-Hispanic blacks and 0.18 for Mexican Americans. Poverty, body mass index, age, and gender were also independently associated with having ≥ 10 POPs in the top decile. More than one tenth of the US population may have ≥ 10 POPs each at concentrations in the top decile. Such pattern is nine times more frequent in Non-Hispanic blacks and four times less frequent in Mexican Americans than in non-Hispanic whites.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abbreviations: β -HCH, β -hexachlorocyclohexane; BMI, body mass index; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; CI, confidence interval; GM, geometric mean; HBM, Human Biomonitoring; LOD, limit of detection; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; nPhc, number of POPs detected per person at high concentrations; PBBs, polybrominated biphenyls; PBDEs, polybrominated diphenyl ethers; PCBs, polychlorinated biphenyls; PCDDs, polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins; PCDFs, polychlorinated dibenzofurans; PFCs, perfluorinated compounds; Phc, POPs at high concentrations; PIR, family's total income divided by the family size-specific poverty threshold income; POP, persistent organic pollutant; OCs, organochlorine compounds; OR, odds ratio; TEQ, total toxic equivalency.

Introduction

There is abundant evidence worldwide on lifelong human contamination from mixtures of environmental chemicals as persistent organic pollutants (POPs) [1–7]; yet, the vast majority of studies report each pollutant individually, with little attention to concentrations of mixtures in individual persons or social groups. Thus, the complex features of such internal, body contamination remain unsatisfactorily characterized. Biomonitoring surveys, for instance, do not integrate the number of compounds detected per person and the concentration of each compound [1,4–6,8–12]. Possible health effects of POPs include a variety of developmental, metabolic, neurodegenerative, and neoplastic disorders [5,8,9,10,12–24]. Reasonable concerns exist about such effects at low concentrations; such issues can be integrated with the fact that it is common for humans to have mixtures of POPs at low and high concentrations [6,8,12].

Approaches to these issues include 'Environment-Wide Association Studies' (EWAS), and analyses of concentrations of POPs combined, using estimates of total body burden, or different sums of concentrations [24–27]. Efforts to improve exposure assessment must continue: not only to advance etiologic studies and risk assessment, but also to foster knowledge on the characteristics of human chemical contamination itself. Such knowledge is a recognized right of citizens in democratic societies; it is also essential to evaluate the impacts of health, industrial, and related policies [1,5,8,10,28,29]. Indeed, the sources and pathways of exposure to pollutants are socioeconomic and cultural. Thus, strong relationships exist between concentrations of individual POPs and social factors, including income, education, and race / ethnicity [1,30–39]. Unfortunately, such relationships have seldom been analyzed integrating several compounds and their concentrations.

Recently, a set of indicators that integrate the number of compounds detected per person and their corresponding concentrations was proposed, including the number of compounds detected at high concentrations. The analyses were based on the general population of Catalonia, Spain [12]. Because studies in the U.S. on combinations of POPs and other chemicals raised relevant questions about the levels and effects of such mixtures [8,9,16,40–44], and because of the relatively large size of the U.S. population, we aimed at applying the methodology [8] to the U.S. general population.

Therefore, the objectives of the present study were to analyze the number of POPs detected per person at high concentrations (nPhc) in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), and to analyze the associations between such indicator and main socioeconomic factors. Our main hypotheses were that most of the U.S. population would have POPs at low and high concentrations, and that sociodemographic factors (such as age, gender, body mass index (BMI), parity, or income) that are often related with POP concentrations when each compound is analyzed individually [2,12,13,30,34,35] would continue to show similar relationships when the POPs are jointly analyzed [12].

Materials and Methods

Data

Conducted by the Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) National Center for Health Statistics (NCHS), the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) collects nationally representative environmental biomonitoring data from about 5,000 annual participants in each two-year cycle [2,45–48]. NHANES is a publicly available data set, and all participants provide written informed consent, consistent with approval by the NCHS Institutional Review Board. Ethical approval for use of NHANES data is not required as it is anonymized. We examined data from NHANES laboratory and demographic files corresponding to

2003–2004, which is the last period with valid updated individual data for compounds considered in the present study [45,47]. Except for perfluorinated compounds (PFCs), in NHANES 2005–2006 and 2007–2008 serum concentrations of POPs were measured using weighted pooled-samples, and no data for POPs have been published for NHANES 2009–2010 and 2011–2012 [47]. Therefore, it is not possible to calculate the number of POPs detected per person at high concentrations in more recent periods.

In each NHANES, most chemicals or their metabolites were measured in serum samples from random subsamples of about 2,500 participants aged 12 years and older. The chemicals' concentrations were analyzed by CDC's Environmental Health Laboratory using mass spectrometry and related methods [2,46]. Data for 91 POPs were analyzed, including: 13 organochlorine compounds (OCs) and their respective metabolites; 10 polybrominated diphenyl ethers (PBDEs); the polybrominated biphenyl (PBB) 153; 29 non-dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCBs); 3 dioxin-like coplanar PCBs; 6 dioxin-like mono-ortho-substituted PCBs; 10 polychlorinated dibenzofurans (PCDFs); 7 polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs); and 12 PFCs [46] (S1 Table). Thus, serum concentrations of lipophilic chemicals (e.g., dioxins and PCBs) are presented per gram of total lipid (better reflecting the amount stored in body fat) [1,2,12,31,46]; results of analyses per whole weight of serum were similar and are not presented. Concentrations of PFCs, non-lipophilic POPs, are shown per liter of serum. Limits of detection (LOD) for whole weight POP concentrations were different for each serum sample of each person [45,46], while LODs for lipid-adjusted concentrations were the same values for all samples and individuals (values ranged from 3.8 pg/g of lipid and 7.8 ng/g of lipid) [2,45,46]. Finally, LODs for PFCs ranged from 0.1 to 1.0 µg/L [46].

We considered important covariates as age, sex, race/ethnicity (non-Hispanic white, henceforth 'White'; Mexican American; non-Hispanic black, henceforth 'Black'; other Hispanic; and other), education (categorized to less than high school diploma, high school diploma, and greater than high school diploma), and body mass index (BMI) in kg/m². To estimate the participants' income we used the family's total income divided by the family size-specific poverty threshold income ratio (PIR), with two categories: "Low" income (PIR < 2), and "High" income (PIR ≥ 2) [43,45]. In women, we also considered the number of pregnancies resulting in live births, and the number of children breastfed ≥ 1 month (henceforth, 'breastfeeding') [45].

Statistical analyses

The present study included 4,739 participants ≥ 20 years old (for all adults 85 years and older, age was coded at 85 years to reduce the risk of disclosure) [45]. They came from three subsamples (S2 Table). There were no significant differences between the 1,610, 1,585 and 1,544 participants of each subsample in a broad range of sociodemographic variables (including sex, race/ethnicity, educational level, PIR, BMI, number of pregnancies or breastfeeding) (S2 Table).

We imputed the unmeasured POP values by the median serum concentration of each POP according to age, sex, race/ethnicity, PIR, BMI, and, in women, number of pregnancies [49,50]. In 79 POPs the imputation was performed using concentrations adjusted by lipids, and in 12 PFCs, in µg/L. We calculated the total toxic equivalency (TEQ) [51,52] for 26 POPs: 3 dioxin-like coplanar PCBs, 6 dioxin-like mono-ortho-substituted PCBs, 10 PCDFs, and 7 PCDDs [45,46]. To compare POP concentrations in the present study and pooled concentrations in NHANES 2005–2006 and 2007–2008 we computed concentrations of POPs by sex, race/ethnicity and age groups [46,47]. We also compared PFC serum concentrations in the present study and concentrations in NHANES of 2005–2006, 2007–2008, 2009–2010 and 2011–2012 [46,47]. Descriptive values for POP concentrations imputed are summarized in S1 Table, sorted from the highest to the lowest percentage of detection.

Based on previous work by Porta et al. (2012) [12], we calculated the number of POPs detected in each person at high concentrations (nPhc) as follows: for each subject we added the number of POPs whose serum concentrations were equal to or greater than a selected cutoff point [12]. To be conservative, in the main analyses we included only 37 POPs that had been detected (each) in >85% of the study subjects (henceforth called the most prevalent POPs). Such 37 POPs were: 2 OCs, 3 PBDEs, PBB 153, 23 non-dioxin-like PCBs, 3 dioxin-like PCBs, one PCDD [1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzo-*p*-dioxin (HpCDD)], and 4 PFCs (S1 Table). Ancillary analyses included 50 compounds detected in >50% of subjects. Finally, other analyses included all 91 POPs, with quartiles, quintiles and deciles defined after the imputation of concentrations (S1 Table) [12]. As usual, serum concentrations of POPs did not follow a normal distribution [31], and the increment of concentrations in the highest percentiles was very strong (e.g., for *p,p'*-DDE the increment of concentrations between P75 and P90 was of 2.14 times, and between P90 and the maximum it was 14.5 times; for PCB 153 the corresponding figures were 53% and 12.36 times, respectively) (S1 Table).

We defined 'high concentrations' using compound- and population-specific percentiles, based on actual POP distributions, as cutoff points [12,43,44]. In the main statistical analyses the cutoff point used was percentile 90 (P90), the upper decile (S1 Table).

Univariate statistics were computed as customary [53,54]. The highest correlations were observed between PCB congeners 170 and 180, 138 and 153, 146 and 153 (all Spearman's $\rho > 0.982$ and p 's < 0.001). Fisher's exact test for homogeneity was applied to assess the relationship between two categorical variables. For comparisons between continuous variables ANOVA, Kruskal-Wallis, and Mann-Whitney's *U* tests were used. When a tendency was observed, Mantel-Haenszel's χ^2 test and Jonckheere-Terpstra test for linear trend were used.

To estimate the magnitude of associations between the socioeconomic factors and the number of most prevalent POPs with concentrations in the upper decile, multivariate-adjusted odds ratios (ORs) and their corresponding 95% confidence intervals (CI) were calculated by unconditional logistic regression with progressive degrees of adjustment [55]. The main effects of all predictors were independently explored in the base models, and final models were adjusted for age, gender, BMI, race/ethnicity and poverty income, in accordance with the nature of the variables and the study objectives. The number of POPs with concentrations in the upper decile was tested in different regression models using 3 different categorizations (all dichotomous): ≥ 1 POP (vs. no Phc), ≥ 6 POPs (vs. < 6 POPs) and ≥ 10 POPs (vs. < 10 POPs). Categorical ordinal variables were analyzed for a linear dose-response relation through the multivariate analogue of Mantel's extension test; when a linear trend was not apparent, the probability test was used. Analyses were conducted using SPSS version 18 (SPSS, Armonk, NY, USA, 2009).

Results

Over 67% of the 4,739 participants (73.8% of men and 61.1% of women) had one or more of the 37 most prevalent POPs at concentrations equal to or greater than the 90th percentile ($\geq P90$), while 38.0% had ≥ 3 POPs, and over 13% had ≥ 10 POPs each in such top decile (Table 1 and Table 2). Over 37% of subjects had ≥ 10 compounds each at concentrations in the top quartile ($\geq P75$) (S3 Table). The number of POPs detected per person ranged between 23 and 74, with an average of 49.7. Over 57% of participants had ≥ 50 POPs detected (S1 Fig).

In over 45% of participants who had only one POP at high concentrations (Phc) ($\geq P90$), this chemical was an OC, a PBDE or PBB 153. By contrast, among subjects with numerous Phc, the majority of such compounds were PCBs. For instance, when the nPhc was ≥ 3 , more than 40% of these compounds were PCBs and HpCDD.

Table 1. Characteristics of subjects with and without ten or more POPs with concentrations in the upper decile.

Characteristics	≥10 POPs with concentrations in the upper decile			p-value
	Total N (%)	Yes N (%)	No N (%)	
Total	4,739 (100)	619 (13.1)	4,120 (86.9)	
Gender				<0.001
Women	2,467 (52.1)	271 (11.0)	2,196 (89.0)	
Men	2,272 (47.9)	348 (15.3)	1,924 (84.7)	
Age (years)	49.0	70.0	45.0	<0.001 ^a
Race/ethnicity				<0.001
Non-Hispanic white	2,539 (53.6)	282 (11.1)	2,257 (88.9)	
Mexican American	951 (20.1)	21 (2.2)	930 (97.8)	
Non-Hispanic black	948 (20.0)	277 (29.2)	671 (70.8)	
Other Hispanic	140 (3.0)	19 (13.6)	121 (86.4)	
Other	161 (3.4)	20 (12.4)	141 (87.6)	
Educational level				<0.001
College or above	2,138 (45.2)	243 (11.4)	1,895 (88.6)	
High school	1,193 (25.2)	140 (11.7)	1,053 (88.3)	
< High school	1,399 (29.6)	232 (16.6)	1,167 (83.4)	
Poverty income ratio				0.036
>2	2,394 (53.6)	289 (12.1)	2,105 (87.9)	
<2	2,075 (46.4)	295 (14.2)	1,780 (85.8)	
Body mass index (kg/m²)	27.4	26.7	27.6	0.004 ^a
Underweight (<18.5)	70 (1.5)	10 (14.3)	60 (85.7)	<0.001 ^b
Normal weight (18.5–24.9)	1,406 (30.3)	193 (13.7)	1,213 (86.3)	
Overweight (25.0–29.9)	1,630 (35.1)	248 (15.2)	1,382 (84.8)	
Obese (≥30)	1,538 (33.1)	154 (10.0)	1,384 (90.0)	
Pregnancy^c				0.741
No	93 (5.0)	12 (12.9)	81 (87.1)	
Yes	1,768 (95.0)	208 (11.8)	1,560 (88.2)	
No. of pregnancies resulting in live births^c	2.00	3.00	2.00	<0.001 ^a
Breastfeeding^{d,e}				0.450
No	78 (7.4)	6 (7.7)	72 (92.3)	
Yes	975 (92.6)	106 (10.9)	869 (89.1)	
No. of children breastfed^{d,e}	2.00	2.00	2.00	0.144 ^a

Values for age, body mass index, number of pregnancies resulting in live births and number of children breastfed are median.

Unless otherwise specified, p-Value derived from Fisher's exact test (two-tail).

^a Mann-Whitney's U test.

^b Without participants <18.5 kg/m² of body mass index.

^c Women only.

^d Only women with ≥1 pregnancies resulting in live births.

^e Breastfed ≥1 month.

doi:10.1371/journal.pone.0160432.t001

The median age of participants with ≥10 POPs at high concentrations (Phc) was 70 years, while for participants with <10 Phc it was 45 years, and for participants without any Phc, 39 years. Over 11% of Whites, 2.2% of Mexican Americans, and 29.2% of Blacks had ≥10 Phc ($p < 0.001$) (Table 1). Subjects with ≥10 Phc had a slightly lower median BMI than subjects with <10 Phc (26.7 Kg/m² and 27.6 Kg/m², respectively, p for trend = 0.004) (Table 1).

Table 2. Characteristics of the individuals with one or more POPs with concentrations in the upper decile.

Characteristics	No. of POPs with concentrations in the upper decile						p-value
	Total	≥10	6 to 9	3 to 5	2	1	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Total	3,184 (67.2)	619 (19.4)	375 (11.8)	807 (25.3)	560 (17.6)	823 (25.8)	
(Cumulative %)		(19.4)	(31.2)	(56.6)	(74.2)	(100)	
Gender							<0.001
Women	1,507 (47.3)	271 (18.0)	135 (9.0)	406 (26.9)	272 (18.0)	423 (28.1)	
Men	1,677 (52.7)	348 (20.8)	240 (14.3)	401 (23.9)	288 (17.2)	400 (23.9)	
Age (years)	57.0	70.0	60.0	64.0	46.0	43.0	<0.001 ^a
Race/ethnicity							<0.001 ^b
Non-Hispanic white	1,780 (55.9)	282 (15.8)	233 (13.1)	530 (29.8)	270 (15.2)	465 (26.1)	
Mexican American	581 (18.2)	21 (3.6)	76 (13.1)	159 (27.4)	154 (26.5)	171 (29.4)	
Non-Hispanic black	629 (19.8)	277 (44.0)	40 (6.4)	76 (12.1)	93 (14.8)	143 (22.7)	
Other Hispanic	79 (2.5)	19 (24.1)	11 (13.9)	17 (21.5)	16 (20.3)	16 (20.3)	
Other	115 (3.6)	20 (17.4)	15 (13.0)	25 (21.7)	27 (23.5)	28 (24.3)	
Educational level							<0.001
College or above	1,403 (44.2)	243 (17.3)	168 (12.0)	339 (24.2)	248 (17.7)	405 (28.9)	
High school	790 (24.9)	140 (17.7)	103 (13.0)	210 (26.6)	144 (18.2)	193 (24.4)	
< High school	984 (31.0)	232 (23.6)	103 (10.5)	256 (26.0)	168 (17.1)	225 (22.9)	
Poverty income ratio							0.002
>2	1,608 (53.4)	289 (18.0)	189 (11.8)	389 (24.2)	295 (18.3)	446 (27.7)	
≤2	1,406 (46.6)	295 (21.0)	175 (12.4)	365 (26.0)	240 (17.1)	331 (23.5)	
Body mass index (kg/m²)	27.2	26.7	28.1	26.8	27.6	27.8	0.084 ^a
Pregnancy^c							0.447 ^b
No	51 (4.4)	12 (23.5)	4 (7.8)	9 (17.6)	8 (15.7)	18 (35.3)	
Yes	1,106 (95.6)	208 (18.8)	97 (8.8)	306 (27.7)	193 (17.5)	302 (27.3)	
No. of pregnancies resulting in live births^c	3.00	3.00	2.00	3.00	3.00	2.00	<0.001 ^a
Breastfeeding^{d,e}							0.067
No	47 (7.4)	6 (12.8)	3 (6.4)	11 (23.4)	7 (14.9)	20 (42.6)	
Yes	592 (92.6)	106 (17.9)	42 (7.1)	180 (30.4)	104 (17.6)	160 (27.0)	
No. of children breastfed^{d,e}	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	0.001 ^a

Values for age, body mass index, number of pregnancies resulting in live births and number of children breastfed are median.

Unless otherwise specified, p-Value derived from Mantel-Haenszel's χ^2 test for linear trend.

^a Jonckheere-Terpstra test for linear trend.

^b Fisher's exact test (two-tail).

^c Women only.

^d Only women with ≥1 pregnancies resulting in live births.

^e Breastfed ≥1 month.

doi:10.1371/journal.pone.0160432.t002

Women with ≥10 Phc had a higher number of pregnancies resulting in live births than women with <10 Phc (age-unadjusted medians: 3.0 and 2.0, respectively, *p* for trend <0.001). There were significant differences in the nPhc by sex, age, BMI, race/ethnicity, educational level, PIR, and, in women, by number of pregnancies, and breastfeeding (Table 2).

Multivariate analyses adjusted by age, gender and BMI showed that, as compared to Whites, Blacks had an odds ratio (OR) = 10.1 of having ≥10 Phc, whilst for Mexican Americans the OR was 0.2 (both *p*'s <0.001) (Table 3). When further adjusted by poverty income the OR for Blacks decreased to 9.2, and for Mexican Americans to 0.18 (both *p*'s <0.001). Differences

Table 3. Associations between sociodemographic characteristics and having ten or more POPs with concentrations in the upper decile.

Characteristics	Model 1			Model 2			Model 3		
	OR ^a	(95% CI)		OR ^a	(95% CI)		OR ^a	(95% CI)	
Gender									
Women	1.00			1.00			1.00		
Men	1.54***	(1.28, 1.85)		1.74***	(1.42, 2.13)		1.73***	(1.40, 2.13)	
Age (years)	1.06***	(1.05, 1.07)		1.08***	(1.07, 1.09)		1.08***	(1.07, 1.09)	
Race/ethnicity									
Non-Hispanic white	1.00			--			1.00		
Mexican American	0.22***	(0.14, 0.35)					0.18***	(0.11, 0.30)	
Non-Hispanic black	10.11***	(7.82, 13.1)					9.18***	(7.05, 12.0)	
Other Hispanic	3.17***	(1.78, 5.63)					2.64**	(1.43, 4.85)	
Other	1.94*	(1.11, 3.37)					1.55	(0.84, 2.88)	
Educational level									
College or above	1.00			1.00			1.00		
High school	0.91	(0.72, 1.15)		0.96	(0.75, 1.24)		0.96	(0.74, 1.25)	
< High school	1.04	(0.84, 1.28)		1.22	(0.95, 1.55)		1.14	(0.88, 1.49)	
Poverty income ratio									
>2	1.00			1.00			--		
≤2	1.13	(0.94, 1.37)		1.24*	(1.00, 1.53)				
Body mass index (kg/m²)									
Normal weight	1.00			1.00			1.00		
Overweight	0.96	(0.77, 1.20)		0.96	(0.75, 1.22)		1.02	(0.79, 1.30)	
Obese	0.74*	(0.58, 0.94)		0.57***	(0.44, 0.75)		0.58***	(0.44, 0.77)	
Pregnancy^b									
No	1.00			1.00			1.00		
Yes	0.48*	(0.24, 0.99)		0.57	(0.24, 1.38)		0.60	(0.25, 1.46)	
No. of pregnancies resulting in live births^b	0.99	(0.92, 1.06)		0.97	(0.89, 1.06)		0.97	(0.88, 1.06)	
Breastfeeding^{c,d}									
No	1.00			1.00			1.00		
Yes	1.15	(0.46, 2.87)		1.36	(0.48, 3.84)		1.30	(0.46, 3.68)	
No. of children breastfed^{c,d}	0.88	(0.76, 1.01)		0.97	(0.82, 1.14)		0.96	(0.81, 1.13)	

Model 1: adjusted by age, gender and body mass index.

Model 2: adjusted by age, gender, body mass index and race/ethnicity.

Model 3: adjusted by age, gender, body mass index, race/ethnicity and poverty income.

^a *p*-Value derived from Wald's test.

^b Women only.

^c Only among women with ≥ 1 pregnancies resulting in live births and, in the three models, further adjusted by such number of pregnancies.

^d Breastfed ≥ 1 month.

* *p* ≤ 0.05

** *p* ≤ 0.01

*** *p* ≤ 0.001.

doi:10.1371/journal.pone.0160432.t003

between Blacks and Whites were larger in the older age groups / birth cohorts, and null in the younger ones (*p* for interaction <0.001) (Fig 1).

For PIR ≤ 2, or “Low” income (vs. PIR > 2 or “High” income) the OR of having ≥ 10 Phc was 1.13 (*p* > 0.05) when the model was adjusted by age, gender and BMI, and 1.24 (*p* = 0.045) when further adjusted by race/ethnicity. The OR for obesity (vs. normal weight) was 0.74 (*p* for trend = 0.015) in the model adjusted by age and gender, and, when further adjusting by race/

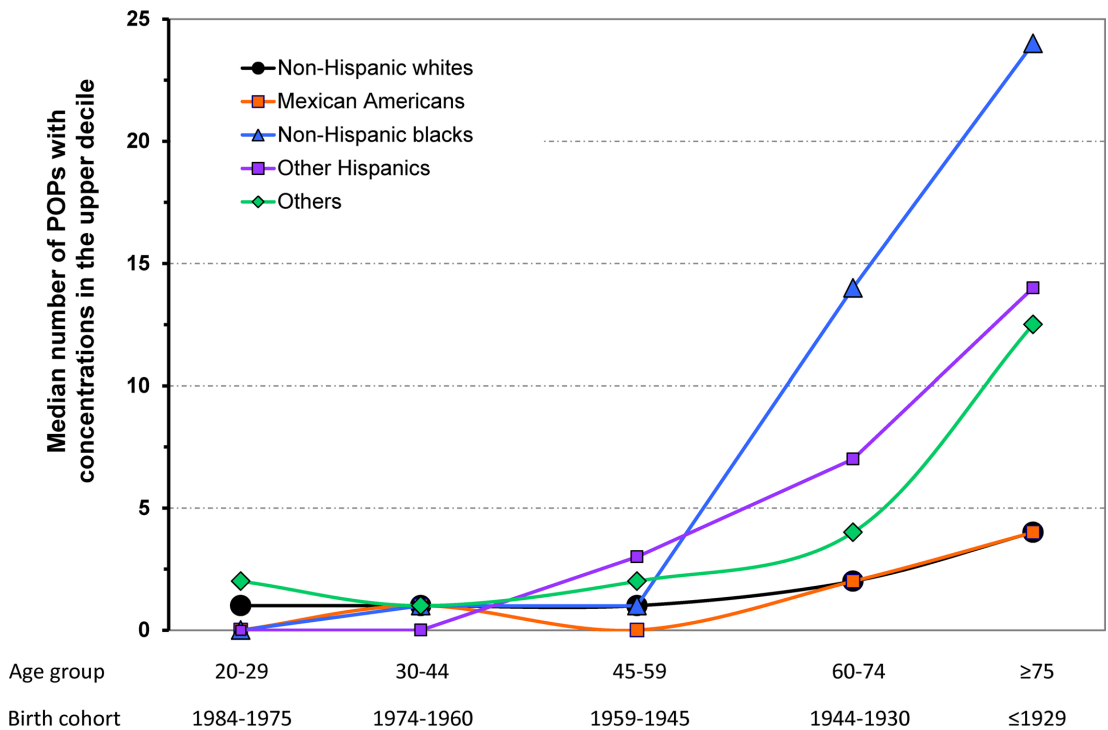


Fig 1. Median number of POPs with concentrations in the upper decile by age/birth cohort and race/ethnicity.

doi:10.1371/journal.pone.0160432.g001

ethnicity and poverty income, it was 0.58 (p for trend <0.001) (Table 3). In women, pregnancy halved the probability of having ≥ 10 Phc when adjusting by age and body mass index (OR = 0.48, $p = 0.048$) (Table 3).

In models assessing the relationship between sociodemographic factors and the probability of having ≥ 1 POPs at concentrations $\geq P90$ (vs. not having POPs with concentrations $\geq P90$), adjusted by age, gender and BMI, the OR for Blacks (vs. Whites) was 1.10 ($p = 0.266$) and for Mexican Americans, 0.74 ($p < 0.001$). When further adjusted by race/ethnicity, the OR for $PIR \leq 2$ (vs. $PIR > 2$) was 1.17 ($p = 0.026$); and for obesity (vs. normal weight), 0.73 (p for trend < 0.001 for BMI) (S4A Table). The corresponding figures for the probability of having ≥ 6 POPs at concentrations $\geq P90$ were 3.37 for Blacks and 0.51 for Mexican Americans (both $p < 0.001$), 1.24 for $PIR \leq 2$ ($p < 0.01$), and 0.91 for obesity (vs. normal weight) (p for trend = 0.353).

Because of the influence of PCBs in the previous results, we also analyzed associations among sociodemographic factors and the likelihood of having ≥ 1 of 6 POPs other than PCBs (i.e., OCs, PBDEs, and PBB 153 detected $\geq 85\%$ of subjects) at high concentrations (S4B Table). Contrary to what was observed when all compound families were considered, for Blacks (vs. Whites) the OR of having ≥ 1 of such POPs was 0.76, and for Mexican Americans, 1.41, adjusting by age, gender and BMI (both p 's < 0.01). The corresponding OR for $PIR \leq 2$ was 1.19 ($p = 0.011$), and for obesity, 0.82 (p for trend = 0.013). When further adjusting by race/

ethnicity, the OR for $PIR \leq 2$ was 1.15 ($p = 0.038$), and for obesity, 0.80 (p for trend = 0.006) (S4B Table).

The geometric mean (GM) of nPhc doubled when the cutoff P75 was used instead of P90 (see S3 Table). For the cutoff P75 the percentage of subjects with ≥ 10 Phc was 37.5 for POPs detected in $\geq 85\%$ of participants, and 45.2 for POPs detected in $\geq 50\%$ of participants. However, the percentage of subjects without any Phc decreased slightly when the number of POPs included in the analyses increased.

In the 1,183 participants with the highest total TEQ concentrations ($\geq P75$ of the distribution of total TEQ concentrations [i.e., ≥ 26.68 pg WHO-TEQ/g of lipid]), the percentage of subjects with ≥ 10 Phc was about twice the corresponding figure observed when all 4,739 participants were considered. Over 90% of the 1,183 subjects had ≥ 1 POPs a) not included in TEQ calculations, and b) with concentrations $\geq P90$. Over 30% had ≥ 10 such POPs, and almost 7% had ≥ 20 such POPs. Spearman's ρ coefficient between the total TEQ concentration and nPhc (considering the 24 POPs not included in TEQ calculations, and the P90 in all participants for high concentrations) was 0.475 ($p < 0.001$).

Over 43% of participants had TEQ concentrations ≥ 21 pg WHO-TEQ/g of lipid, a biomonitoring equivalent value (see Discussion). Taking into account health-based guidelines for other compounds, less than 1% of participants had concentrations of hexachlorobenzene ≥ 47 ng/g of lipid, and concentrations for the sum of *p,p'*-DDT and *p,p'*-DDE $\geq 5,000$ ng/g of lipid. Two subjects had concentrations of BDE 99 ≥ 520 ng/g of lipid; 2 participants (aged < 40 years) had concentrations ≥ 700 ng/g of lipid for the sum of 35 PCBs (without dioxin-like coplanar PCBs), and 6 participants (aged ≥ 40 years) had concentrations $\geq 1,800$ ng/g of lipid. 10% of participants had concentrations for the sum of PCBs 138, 153 and 180 ≥ 216 ng/g of lipid. Only 4 participants had concentrations for the sum of these three PCBs ≥ 900 ng/g of lipid.

We also compared the concentrations of POPs detected in $\geq 85\%$ of the participants in the present study (2003–2004), and their respective pooled concentrations for the NHANES periods 2005–2006 and 2007–2008. The concentrations of some POPs in the present study were only slightly higher than in subsequent periods; they were not higher or not statistically significant in the case of *p,p'*-DDE, PBB 153 and some PBDEs compounds (S5A Table). For 3 PFCs, concentrations in 2003–2004 were similar to concentrations in 2005–2010, and slightly higher than concentrations in 2011–2012 (S5B Table).

Discussion

More than half of the study population had concentrations in the top decile of ≥ 1 of the most commonly detected POPs, 38% had ≥ 3 , and over 13% had ≥ 10 POPs each in their respective top decile. Findings are thus partly in contrast with the notion that human POP concentrations are low in the vast majority of the population [5,12]: such view holds only when each individual compound is looked at separately, but not when the individual human is of concern.

Median age of participants with ≥ 10 of most prevalent POPs at high concentrations was 70 years, while median age of participants without any Phc was 39 years. This could be due to biological aging effects or to birth cohort effects. Furthermore, the median age of participants without any Phc was near the median age of participants with 1 or 2 Phc. There were also significant differences in the nPhc by gender, race/ethnicity, educational level, PIR, BMI, parity, and breastfeeding. These results are in accordance with our main hypotheses (most of the U.S. population had POPs at low and high concentrations; sociodemographic factors related with each POP concentration showed similar relationships for the joint analysis of POPs).

Race/ethnicity was the sociodemographic factor most associated with a higher nPhc: Blacks had 9 times a greater chance of having ≥ 10 Phc than Whites, and Mexican Americans over 4

times a lower chance. The nPhc indicator not only shows that Blacks have higher body concentrations of POPs than Whites (or Mexican Americans lower concentrations), but it also quantifies how many POPs are in a specific high concentration range. The NHANES questionnaires had a large number of sociodemographic items; in this study, we used the sociodemographic factors that were available and related with body concentrations of POPs [12,32,35,39,45,46].

Results of unconditional logistic regression models for ≥ 1 Phc, ≥ 6 Phc, and ≥ 10 Phc (vs. no Phc, < 6 Phc, and < 10 Phc, respectively) in the subsample without imputations and PCBs, PCDDs/Fs analyzed by the sociodemographic factors (to assess the possible biases of imputations), were similar to results of models with imputations, except in some models for gender, which was not statistically significant, although ORs were similar.

Most studies found an inverse association between PCB levels in blood and BMI [56–58], as in the present analyses for all participants and 37 POPs.

Also rarely if ever noted before: high percentages of subjects with TEQ $\geq P75$ (≥ 26.68 pg WHO-TEQ/g of lipid) had numerous POPs not included in TEQ calculations, at high concentrations. Findings suggest that studies using TEQ measures could be even more relevant if they additionally assessed subgroups with high nPhc. Results do not imply that nPhc and related exposure indicators are preferable to other indicators to evaluate associations between POP mixtures and clinical outcomes; nPhc indicators just provide a different and complementary approach to indicators such as the sum of concentrations of PCBs [48,59–64], or the sum of orders of POPs [65].

Our goal was not to evaluate whether individuals have increased health risks due to multiple compounds at high concentrations, nor to assess the role of modes and mechanisms of action, but to propose a new and useful approach for exposure assessment. However, severe adverse health effects have been reported for concentrations similar to or lower than P90 in the present study [5,9,11,15,16,66–69]; e.g., in an NHANES study the OR of having diabetes for a concentration of ≥ 60.2 ng/g lipid of PCB 153 was 5.9 (95% CI = 3.0–11.9) [66]; in the present study the P90 for PCB 153 was 79.8 ng/g lipid. P90 of concentrations of individual PCBs in NHANES is as high or higher than in other countries with population-based surveys as Canada and Australia [6,70]. For *p,p'*-DDE and β -hexachlorocyclohexane (β -HCH), it is also as high or higher than in Canada, Australia and Germany [6,70].

In this study, over 43% of participants had TEQ concentrations ≥ 21 pg WHO-TEQ/g of lipid, which is the biomonitoring equivalent value published for dioxin TEQ, a health-risk based screening guideline [71]. Also, in the present study 10% of participants had concentrations for the sum of PCBs 138, 153 and 180 equal to or greater than the Human Biomonitoring level-I (HBM-I), which is 3 μ g/L plasma or, when accounting for lipids, 216 ng/g lipid for the present study. HBM-I is a health-related exposure limit recommended for PCBs by the German Human Biomonitoring Commission [59–62]. For compounds considered in the present study, other biomonitoring equivalents values are only available for hexachlorobenzene, the arithmetic sum of *p,p'*-DDT and *p,p'*-DDE, the sum of 35 PCBs, and BDE 99 [59,71,72]; for these compounds very few subjects had concentrations above the corresponding biomonitoring equivalents in this study. To our knowledge, no current health-related limit values are available for the rest of PBDEs or for PFCs [59–61,71,72]. Although there are regulations and guidelines for other pollutants (e.g. lead, mercury, cadmium and other metals) and for POPs in air, soil, water and food (e.g., tolerable daily intakes), there are hardly any other guidelines for human POP concentrations to define levels of concern than the ones mentioned above [59–62,71].

Beyond findings on concentrations of individual compounds, the indicators illuminate a crucial—and usually overlooked—feature of human contamination by POPs: the frequency of mixtures of POPs at high concentrations. The approach could naturally be developed to integrate other pollutants of concern.

Importantly, 2003–2004 is the last period of NHANES in which the individual concentration of each compound is available for each individual subject. In 2005–2006 and 2007–2008 serum concentrations of POPs (except PFCs) were measured in weighted pooled-samples (not in individual samples); no data were published for 2009–2010 and 2011–2012. Therefore, data to calculate the number of POPs detected per person at high concentrations in more recent periods are not available.

Concentrations of most POPs in 2003–2004 were only slightly higher than in more recent periods (Tables in S5 File). Virtually all major contemporary health effects of POPs will be influenced by concentrations experienced by human cohorts during several decades, not just by recent exposures. Furthermore, the nPhc can be fruitfully applied to analyze data from many periods and settings.

Different POPs were analyzed in participants of the three NHANES 2003–2004 subsamples; even in two of the three subsamples all selected POPs were not analyzed in all participants. Each sample, however, is valid; and it is efficient not to analyze all POPs in all participants [2,46]. For PFCs, the LODs were constant for each sample analyzed [46]. For the other 55 compounds, the LOD for the whole weight concentrations was different for each serum sample of each person [2]. When PCDD/Fs, PCBs, OCs, PBDEs, and PBB 153 concentrations were measured in serum lipid, LOD calculations were performed using the chemical concentration expressed per amount of lipid, and the LOD concentration expressed per amount of lipid was the highest LOD among all the individual samples analyzed [2,46]. LODs for lipid adjusted concentrations were highest compared to the LODs for the whole weight concentrations, and rates of detection were lower, than for whole weight concentrations; as a consequence, lipid adjusted results are more conservative (e.g., because there were less compounds detected in $\geq 85\%$ of participants).

In the present study, some associations between nPhc and sociodemographic factors are quite influenced by the predominance of PCBs and HpCDD at high concentrations among subjects with ≥ 3 nPhc. The cutoff point for nPhc should be chosen with this issue in mind, while also avoiding a too high nPhc (e.g., because of lower detection rates of some POPs) [12].

Serum concentrations of POPs do not follow a normal distribution [31]. Values for P90 can be much higher than the P75 (e.g., for *p,p'*-DDE the P90 value was 2.14 times greater than P75, and for PCB 153 it was 53%). Such differences between highest concentrations minimize a possible misclassification of concentrations in $\geq P90$ or $< P90$ due to laboratory measurement errors [46]. The minimum percentage of participants with concentrations in the top decile of ≥ 1 POPs will be 10%, but such percentage will not necessarily, linearly, or indefinitely increase (nor approach 100%) as the number of compounds considered increases: the percentage of participants with concentrations of ≥ 1 POPs in the top decile is only partly positively influenced by the number of compounds considered; it is also inversely influenced by the magnitude of the correlations between the pairs of compounds, being highest when POPs are completely uncorrelated (for details see Suppl. Material of Porta et al., 2012) [12]. Therefore, the nPhc follows a distribution that is influenced by all the correlations between the pairs of compounds, and results may not be due to chance. Figure 1 of Supplemental Material of Porta et al., 2012 [12] shows different values for ≥ 1 by the number of POPs considered, and the values when the POPs were completely uncorrelated. For ≥ 10 POPs at high concentrations (rather than ≥ 1 POP) this situation is even more restrictive; when we focused on ≥ 10 POPs at high concentrations, it was statistically possible for the minimum percentage of participants with ≥ 10 POPs at high concentrations to be 0% (i.e., it was not statistically inevitable for that percentage to be 10%), since it is possible that highly-correlated sets of POPs comprise 9 or less POPs. Furthermore, such minimum percentage also depends on the number of POPs analyzed, the number of POPs in the top decile, and the number of participants included.

Conclusion

In summary, more than 13% of the US population may have ≥ 10 POPs each at concentrations in the top decile. This finding is not to be expected just on statistical grounds. High percentages of subjects with TEQ $\geq P75$ have numerous POPs not included in TEQ calculations, at high concentrations. The nPhc is related to race/ethnicity, age, and BMI. It is also likely to be related to other relevant social, environmental, and individual factors. The study findings foster knowledge on previously unknown characteristics of human chemical contamination in the US population. Such knowledge is a right of citizens, and could also be considered when evaluating the impacts of relevant public and private policies.

Supporting Information

S1 Fig. Percentage of participants according to number of POPs detected per person. (91 POPs analyzed, $n = 4,739$)
(PDF)

S1 Table. Limit of detection (LOD) and statistics of concentrations of 91 POPs for the 4,739 participants.
(DOCX)

S2 Table. Population characteristics by survey subsample.
(DOCX)

S3 Table. Frequency of subjects with high concentrations of the most detected POPs according to different definitions of 'high concentration'.
(DOCX)

S4 Table. S4A Table. Associations between sociodemographic characteristics and having one or more POPs with concentrations in the upper decile. S4B Table. Associations between sociodemographic characteristics and having one or more OCs, PBDEs and PBB 153 with concentrations in the upper decile.
(DOCX)

S5 Table. S5A Table. Serum pooled concentrations of POPs most detected for the three most recent NHANES Surveys periods analyzed. S5B Table. Serum concentrations of four perfluorinated compounds ($\mu\text{g/L}$) most detected for the most recent NHANES Surveys periods analyzed.
(DOCX)

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge technical and scientific assistance provided by Natàlia Pal·larès, David J. MacFarlane, Manuel Pastor, Yolanda Rovira and Ferran Sanz.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: JP DHL MP.

Analyzed the data: JP TL.

Wrote the paper: JP MG MP.

References

1. Porta M, Puigdomènech E, Ballester F, Selva J, Ribas-Fitó N, Llop S, et al. Monitoring concentrations of persistent organic pollutants in the general population: the international experience. *Environ Int*. 2008; 34:546–561. PMID: [18054079](#)
2. Patterson DG Jr, Wong LY, Turner WE, Caudill SP, Dipietro ES, McClure PC, et al. Levels in the U.S. population of those persistent organic pollutants (2003–2004) included in the Stockholm Convention or in other long range transboundary air pollution agreements. *Environ Sci Technol*. 2009; 43:1211–1218. PMID: [19320182](#)
3. Thornton JW, McCally M, Houlihan J. Biomonitoring of industrial pollutants: health and policy implications of the chemical body burden. *Public Health Rep*. 2002; 117:315–323. PMID: [12477912](#)
4. Porta M. Human contamination by environmental chemical pollutants: can we assess it more properly? *Prev Med*. 2012; 55:560–562. doi: [10.1016/j.ypmed.2012.09.020](#) PMID: [23036521](#)
5. Bergman A, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, editors. State of the science of endocrine disrupting chemicals—2012. World Health Organization & United Nations Environment Programme (WHO-UNEP). 2013. Available: http://unep.org/pdf/9789241505031_eng.pdf. Accessed 14 January 2016.
6. Aylward LL, Green E, Porta M, Toms LM, Den Hond E, Schulz C, et al. Population variation in biomonitoring data for persistent organic pollutants (POPs): An examination of multiple population-based datasets for application to Australian pooled biomonitoring data. *Environ Int*. 2014; 68:127–138. doi: [10.1016/j.envint.2014.03.026](#) PMID: [24727067](#)
7. Den Hond E, Govarts E, Willems H, Smolders R, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, et al. First steps toward harmonized human biomonitoring in Europe: demonstration project to perform human biomonitoring on a European scale. *Environ Health Perspect*. 2015; 123:255–263. doi: [10.1289/ehp.1408616](#) PMID: [25493439](#)
8. National Research Council. Committee on Human Biomonitoring for Environmental Toxicants. Human Biomonitoring for Environmental Chemicals. Washington, DC: The National Academies Press; 2006. Available: <http://www.nap.edu/catalog/11700.html>. Accessed 14 January 2016.
9. National Research Council. Committee on the Health Risks of Phthalates. Phthalates and Cumulative Risk Assessment. The tasks ahead. Washington, DC: The National Academies Press; 2008. Available: <http://www.nap.edu/catalog/12528.html>. Accessed 14 January 2016.
10. Kolossa-Gehring M. Human biomonitoring: political benefits—scientific challenges. September 26–28, 2010. *Int J Hyg Environ Health*. 2012; 215:247–252. doi: [10.1016/j.ijheh.2011.10.019](#) PMID: [22169170](#)
11. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health*. 2012; 11:42. doi: [10.1186/1476-069X-11-42](#) PMID: [22715989](#)
12. Porta M, Pumarega J, Gasull M. Number of persistent organic pollutants detected at high concentrations in a general population. *Environ Int*. 2012; 44:106–111. doi: [10.1016/j.envint.2012.02.005](#) PMID: [22425898](#)
13. Lee DH, Porta M, Jacobs DR, Vandenberg LN. Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2014; 35:557–601. doi: [10.1210/er.2013-1084](#) PMID: [24483949](#)
14. Engel SM, Wolff MS. Causal inference considerations for endocrine disruptor research in children's health. *Annu Rev Public Health*. 2013; 34:139–158. doi: [10.1146/annurev-publhealth-031811-124556](#) PMID: [23514318](#)
15. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev*. 2012; 33:378–455. doi: [10.1210/er.2011-1050](#) PMID: [22419778](#)
16. Taylor KW, Novak RF, Anderson HA, Birnbaum LS, Blystone C, Devito M, et al. Evaluation of the association between Persistent Organic Pollutants (POPs) and diabetes in epidemiological studies: A National Toxicology Program workshop review. *Environ Health Perspect*. 2013; 121:774–783. doi: [10.1289/ehp.1205502](#) PMID: [23651634](#)
17. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol*. 2011; 73:135–162. doi: [10.1146/annurev-physiol-012110-142200](#) PMID: [21054169](#)
18. Henkler F, Luch A. Adverse health effects of environmental chemical agents through non-genotoxic mechanisms. *J Epidemiol Community Health* 2011; 65:1–3. doi: [10.1136/jech.2008.083881](#) PMID: [20870657](#)
19. Hernández L, van Steeg H, Luijten M, van Benthem J. Mechanisms of non-genotoxic carcinogens and importance of a weight of evidence approach. *Mutat Res*. 2009; 682:94–109. doi: [10.1016/j.mrrev.2009.07.002](#) PMID: [19631282](#)
20. Hou L, Zhang X, Wang D, Baccarelli A. Environmental chemical exposures and human epigenetics. *Int J Epidemiol*. 2012; 41:79–105. doi: [10.1093/ije/dyr154](#) PMID: [22253299](#)

21. Manikkam M, Guerrero-Bosagna C, Tracey R, Haque MM, Skinner MK. Transgenerational actions of environmental compounds on reproductive disease and identification of epigenetic biomarkers of ancestral exposures. *PLoS One*. 2012; 7:e31901. doi: [10.1371/journal.pone.0031901](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031901) PMID: [22389676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22389676/)
22. Soto A, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 6:363–370.
23. Stein RA. Epigenetics and environmental exposures. *J Epidemiol Community Health*. 2012; 66:8–13. doi: [10.1136/jech.2010.130690](https://doi.org/10.1136/jech.2010.130690) PMID: [22045849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22045849/)
24. Lee DH, Steffes MW, Sjodin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR Jr. Low dose of some persistent organic pollutants predicts type 2 diabetes: a nested case–control study. *Environ Health Perspect*. 2010; 118:1235–1242. doi: [10.1289/ehp.0901480](https://doi.org/10.1289/ehp.0901480) PMID: [20444671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20444671/)
25. Lind PM, Risérus U, Salihovic S, van Bavel B, Lind L. An environmental wide association study (EWAS) approach to the metabolic syndrome. *Environ Int*. 2013; 55:1–8. doi: [10.1016/j.envint.2013.01.017](https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.01.017) PMID: [23454278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23454278/)
26. Patel CJ, Bhattacharya J, Butte AJ. An Environment-Wide Association Study (EWAS) on type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2010; 5:e10746. doi: [10.1371/journal.pone.0010746](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010746) PMID: [20505766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20505766/)
27. Paul DS, Beck S. Advances in epigenome-wide association studies for common diseases. *Trends Mol Med*. 2014; 20:541–543. doi: [10.1016/j.molmed.2014.07.002](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.07.002) PMID: [25092140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25092140/)
28. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, DiGangi J, Hunt PM, et al. Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: an updated analysis. *Andrology*. 2016. doi: [10.1111/andr.12178](https://doi.org/10.1111/andr.12178)
29. Prüss-Ustün A, Wolf J, C Corvalán C, Bos R, Neira M. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks. World Health Organization. 2016. Available: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204585/1/9789241565196_eng.pdf?ua=1. Accessed 12 April 2016.
30. Gasull M, Pumarega J, Rovira G, López T, Alguacil J, Porta M. Relative effects of educational level and occupational social class on body concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the general population of Catalonia, Spain. *Environ Int*. 2013; 60:190–201. doi: [10.1016/j.envint.2013.08.001](https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.08.001) PMID: [24064380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24064380/)
31. Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, Garí M, Bosch de Basea M, Guillén M, et al. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Catalonia. *Environ Int*. 2010; 36:655–664. doi: [10.1016/j.envint.2010.04.013](https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.04.013) PMID: [20569985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20569985/)
32. Wolff MS, Deych E, Ojo F, Berkowitz GS. Predictors of organochlorines in New York City pregnant women, 1998–2001. *Environ Res*. 2005; 97:170–177. PMID: [15533333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15533333/)
33. Quinn CL, Wania F. Understanding differences in the body burden–age relationships of bioaccumulating contaminants based on population cross sections versus individuals. *Environ Health Perspect*. 2012; 120:554–559. doi: [10.1289/ehp.1104236](https://doi.org/10.1289/ehp.1104236) PMID: [22472302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22472302/)
34. Freire C, Amaya E., Fernández M, González-Galarzo MC, Ramos R, Molina-Molina JM, et al. Relationship between occupational social class and exposure to organochlorine pesticides during pregnancy. *Chemosphere*. 2011; 83:831–838. doi: [10.1016/j.chemosphere.2011.02.076](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.02.076) PMID: [21435678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21435678/)
35. Vrijheid M, Martínez D, Aguilera I, Ballester F, Basterrechea M, Esplugues A, et al. Socioeconomic status and exposure to multiple environmental pollutants during pregnancy: evidence for environmental inequity? *J Epidemiol Community Health*. 2012; 66:106–113. doi: [10.1136/jech.2010.117408](https://doi.org/10.1136/jech.2010.117408) PMID: [20974841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20974841/)
36. Adamkiewicz G, Spengler JD, Harley AE, Stoddard A, Yang M, Alvarez-Reeves M, et al. Environmental conditions in low-income urban housing: clustering and associations with self-reported health. *Am J Public Health*. 2014; 104:1650–1656. doi: [10.2105/AJPH.2013.301253](https://doi.org/10.2105/AJPH.2013.301253) PMID: [24028244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24028244/)
37. Jacobs DE. Environmental health disparities in housing. *Am J Public Health*. 2011; 101:S115–S122. doi: [10.2105/AJPH.2010.300058](https://doi.org/10.2105/AJPH.2010.300058) PMID: [21551378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21551378/)
38. Burger J, Gochfeld M. Conceptual environmental justice model for evaluating chemical pathways of exposure in low-income, minority, native American, and other unique exposure populations. *Am J Public Health*. 2011; 101:S64–S73. doi: [10.2105/AJPH.2010.300077](https://doi.org/10.2105/AJPH.2010.300077) PMID: [21551379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21551379/)
39. Morrens B, Bruckers L, Hond ED, Nelen V, Schoeters G, Baeyens W, et al. Social distribution of internal exposure to environmental pollution in Flemish adolescents. *Int J Hyg Environ Health*. 2012; 215:474–481. doi: [10.1016/j.ijheh.2011.10.008](https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.10.008) PMID: [22119232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119232/)
40. Park SK, Tao Y, Meeker JD, Harlow SD, Mukherjee B. Environmental risk score as a new tool to examine multi-pollutants in epidemiologic research: An example from the NHANES study using serum lipid levels. *PLoS One*. 2014; 9:e98632. doi: [10.1371/journal.pone.0098632](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098632) PMID: [24901996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24901996/)

41. Patel CJ, Cullen MR, Ioannidis JP, Butte AJ. Systematic evaluation of environmental factors: persistent pollutants and nutrients correlated with serum lipid levels. *Int J Epidemiol*. 2012; 41:828–843. doi: [10.1093/ije/dys003](https://doi.org/10.1093/ije/dys003) PMID: [22421054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22421054/)
42. Patel CJ, Rehkopf DH, Leppert JT, Bortz WM, Cullen MR, Chertow GM, et al. Systematic evaluation of environmental and behavioural factors associated with all-cause mortality in the United States National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Epidemiol*. 2013; 42:1795–1810. doi: [10.1093/ije/dyt208](https://doi.org/10.1093/ije/dyt208) PMID: [24345851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24345851/)
43. Belova A, Greco SL, Riederer AM, Olsho LE, Corrales MA. A method to screen U.S. environmental bio-monitoring data for race/ethnicity and income-related disparity. *Environ Health*. 2013; 12:114. doi: [10.1186/1476-069X-12-114](https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-114) PMID: [24354733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24354733/)
44. Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003–2004. *Environ Health Perspect*. 2011; 119:878–885. doi: [10.1289/ehp.1002727](https://doi.org/10.1289/ehp.1002727) PMID: [21233055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21233055/)
45. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics (NCHS): National Health and Nutrition Examination Survey Data. Atlanta, GA. 2003–2004. Available: http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/search/nhanes03_04.aspx. Accessed 14 January 2016.
46. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Environmental Health, Division of Laboratory Sciences: Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta, GA. 2009. Available: <http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport.pdf>. Accessed 14 January 2016.
47. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Environmental Health, Division of Laboratory Sciences: Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta, GA. 2015. Available: http://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Feb2015.pdf. Accessed 14 January 2016.
48. LaKind JS, Hays SM, Aylward LL, Naiman DQ. Perspective on serum dioxin levels in the United States: an evaluation of the NHANES data. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2009; 19:435–441. doi: [10.1038/jes.2008.63](https://doi.org/10.1038/jes.2008.63) PMID: [18854873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18854873/)
49. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 7th ed. Boston, MA: Cengage Learning; 2010.
50. Little RJA, Rubin DB. *Statistical Analysis with Missing Data*. 2nd ed. Hoboken; New Jersey: Wiley; 2002.
51. Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, De Vito M, Farland W, Feeley M, et al. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and Mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci*. 2006; 93:223–241. PMID: [16829543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16829543/)
52. Patterson DG Jr, Turner WE, Caudill SP, Needham LL. Total TEQ reference range (PCDDs, PCDFs, cPCBs, mono-PCBs) for the US population 2001–2002. *Chemosphere*. 2008; 73:S261–S277. doi: [10.1016/j.chemosphere.2007.08.074](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2007.08.074) PMID: [18511103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18511103/)
53. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. *Statistical methods in medical research*. 4th edition. Oxford, Blackwell. 2002.
54. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, Nizam A. *Applied regression analysis and other multivariable methods*. 3rd ed. Duxbury, CA: Pacific Grove; 1998.
55. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, eds. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
56. Wolff MS, Anderson HA, Britton JA, Rothman N. Pharmacokinetic variability and modern epidemiology—the example of dichlorodiphenyltrichloroethane, body mass index, and birth cohort. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2007; 16:1925–1930. PMID: [17932339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17932339/)
57. Glynn AW, Granath F, Aune M, Atuma S, Darnerud PO, e R, et al. Organochlorines in Swedish women: determinants of serum concentrations. *Environ Health Perspect*. 2003; 111:349–355. PMID: [12611665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12611665/)
58. Lind PM, Lee DH, Jacobs DR, Salihovic S, van Bavel B, Wolff MS, et al. Circulating levels of persistent organic pollutants are related to retrospective assessment of life-time weight change. *Chemosphere*. 2013; 90:998–1004. doi: [10.1016/j.chemosphere.2012.07.051](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.07.051) PMID: [22921642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22921642/)
59. Angerer J, Aylward LL, Hays SM, Heinzow B, Wilhelm M. Human biomonitoring assessment values: approaches and data requirements. *Int J Hyg Environ Health*. 2011; 214:348–360. doi: [10.1016/j.ijheh.2011.06.002](https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.06.002) PMID: [21764371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21764371/)
60. Human Biomonitoring Commission. German Federal Environment Agency. Human-Biomonitoring (HBM) values for blood and/or urine. Available: http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/bilder/dateien/tabelle_fuer_hbm-werte_englisch_09_09_2015.pdf. Accessed 14 January 2016.

61. Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. Reprint of "Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission". *Int J Hyg Environ Health*. 2012; 215:150–158. doi: [10.1016/j.ijheh.2012.01.003](https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2012.01.003) PMID: [22365638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22365638/)
62. Schettgen T, Alt A, Esser A, Kraus T. Current data on the background burden to the persistent organochlorine pollutants HCB, p,p'-DDE as well as PCB 138, PCB 153 and PCB 180 in plasma of the general population in Germany. *Int J Hyg Environ Health*. 2015; 218:380–385. doi: [10.1016/j.ijheh.2015.02.006](https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.02.006) PMID: [25777936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25777936/)
63. Grandjean P, Henriksen JE, Choi AL, Petersen MS, Dalgård C, Nielsen F, et al. Marine food pollutants as a risk factor for hypoinsulinemia and type 2 diabetes. *Epidemiology*. 2011; 22:410–417. doi: [10.1097/EDE.0b013e318212fab9](https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318212fab9) PMID: [21364465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21364465/)
64. Lee DH, Lind PM, Jacobs DR Jr, Salihovic S, van Bavel B, Lind L. Polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in plasma predict development of type 2 diabetes in the elderly: The prospective investigation of the vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Diabetes Care*. 2011; 34:1778–1784. doi: [10.2337/dc10-2116](https://doi.org/10.2337/dc10-2116) PMID: [21700918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21700918/)
65. Lee DH, Lee IK, Song K, Steffes M, Toscano W, Baker BA, et al. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: Results from the National Health and Examination Survey 1999–2002. *Diabetes Care*. 2006; 29:1638–1644. PMID: [16801591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16801591/)
66. De Roos AJ, Hartge P, Lubin JH, Colt JS, Davis S, Cerhan JR, et al. Persistent organochlorine chemicals in plasma and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res*. 2005; 65:11214–11226. PMID: [16322272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16322272/)
67. Freeman MD, Kohles SS. Plasma levels of polychlorinated biphenyls, non-Hodgkin lymphoma, and causation. *J Environ Public Health*. 2012; 2012:258981. doi: [10.1155/2012/258981](https://doi.org/10.1155/2012/258981) PMID: [22577404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22577404/)
68. Gascón M, Vrijheid M, Martínez D, Ballester F, Basterrechea M, Blarduni E, et al. Pre-natal exposure to dichlorodiphenyl-dichloroethylene and infant lower respiratory tract infections and wheeze. *Eur Respir J*. 2012; 39:1188–1196. doi: [10.1183/09031936.00011711](https://doi.org/10.1183/09031936.00011711) PMID: [22075485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22075485/)
69. McGlynn KA, Quraishi SM, Graubard BI, Weber JP, Rubertone MV, Erickson RL. Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100:663–671. doi: [10.1093/jnci/djn101](https://doi.org/10.1093/jnci/djn101) PMID: [18445826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18445826/)
70. Health Canada. Report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada. Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 1 (2007–2009). Ottawa, Ontario: Health Canada; 2010. Available: <http://www.healthcanada.gc.ca>. Accessed 14 January 2016.
71. Aylward LL, Kirman CR, Schoeny R, Portier CJ, Hays SM. Evaluation of biomonitoring data from the CDC National Exposure Report in a risk assessment context: perspectives across chemicals. *Environ Health Perspect*. 2013; 121:287–294. doi: [10.1289/ehp.1205740](https://doi.org/10.1289/ehp.1205740) PMID: [23232556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23232556/)
72. AMAP (Arctic Monitoring and Assessment Programme), 1998. AMAP Assessment Report: Arctic Pollution Issues. Oslo, AMAP. Available: <http://www.amap.no/documents/doc/amap-assessment-report-arctic-pollution-issues/68>. Accessed 14 January 2016.

S1 Table. Limit of detection (LOD) and statistics of concentrations of 91 POPs for the 4,739 participants.

Persistent organic pollutant	Units of measurement	% ≥LOD	median	P75	P90	maximum
2,2',3,4,4',5' and 2,3,3',4,4',6-Hexachlorobiphenyl (PCB 138 & 158)	ng/g of lipid	100	23.50	36.30	58.90	773.0
2,3',4,4',5'-Pentachlorobiphenyl (PCB 118)	ng/g of lipid	100	6.80	12.96	25.00	354.0
2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl (PCB 153)	ng/g of lipid	99.9	29.77	51.90	79.76	986.0
2,2',3,4,4',5,5'-Heptachlorobiphenyl (PCB 180)	ng/g of lipid	99.9	25.80	45.18	67.17	627.0
2,2',3,5'-Tetrachlorobiphenyl (PCB 44)	ng/g of lipid	99.9	1.94	2.40	3.30	85.40
2,4,4',5'-Tetrachlorobiphenyl (PCB 74)	ng/g of lipid	99.9	5.50	11.60	19.22	180.0
<i>p,p'</i> -Dichlorodiphenyldichloroethene (DDE)	ng/g of lipid	99.9	370.0	737.0	1580.0	22900
2,2',4,4',5'-Pentachlorobiphenyl (PCB 99)	ng/g of lipid	99.8	4.80	7.07	12.77	304.0
Perfluorooctane sulfonic acid (PFOS)	µg/L	99.8	20.50	25.50	35.20	435.0
Perfluorooctanoic acid (PFOA)	µg/L	99.8	3.65	4.70	6.20	77.20
2,2',3,3',4,4',5-Heptachlorobiphenyl (PCB 170)	ng/g of lipid	99.7	9.30	15.63	22.18	299.0
2,2',3,4',5,5',6-Heptachlorobiphenyl (PCB 187)	ng/g of lipid	99.6	6.86	12.50	18.95	158.0
Perfluorononanoic acid (PFNA)	µg/L	99.4	0.90	1.25	1.75	11.50
Perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS)	µg/L	99.1	1.70	2.20	3.70	27.10
2,4,4'-Trichlorobiphenyl (PCB 28)	ng/g of lipid	99.1	5.02	5.53	7.66	237.0
2,2',4,5'-Tetrachlorobiphenyl (PCB 49)	ng/g of lipid	98.7	1.30	1.60	2.10	54.50
2,2',3,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl (PCB 146)	ng/g of lipid	98.6	3.50	5.84	9.23	86.75
Hexachlorobenzene	ng/g of lipid	98.5	15.90	19.00	22.45	174.0
2,2',5,5'-Tetrachlorobiphenyl (PCB 52)	ng/g of lipid	98.0	2.70	3.30	4.55	133.0
2,2',3,3',4,4',5,6' and 2,2',3,4,4',5,5',6-Octachlorobiphenyl (PCB 196 & 203)	ng/g of lipid	97.6	4.57	8.00	12.04	148.0
2,3,3',4,4'-Pentachlorobiphenyl (PCB 105)	ng/g of lipid	97.3	1.32	2.40	4.24	76.82
2,2',4,4'-Tetrabromodiphenyl ether (BDE 47)	ng/g of lipid	97.1	19.70	26.80	56.00	2350.0
2,3,3',4,4',5-Hexachlorobiphenyl (PCB 156)	ng/g of lipid	96.2	4.56	7.76	11.71	367.0
2,2',3,3',4,5,5',6-Octachlorobiphenyl (PCB 199)	ng/g of lipid	96.2	5.63	10.50	16.46	298.0
2,2',3,4,4',5,6-Heptachlorobiphenyl (PCB 183)	ng/g of lipid	96.0	2.30	4.00	6.29	50.74
2,2',4,5,5'-Pentachlorobiphenyl (PCB 101)	ng/g of lipid	95.4	1.64	2.15	3.20	79.30

[Continued next page]

S1 Table, continued.

Persistent organic pollutant	Units of measurement					P75	P90	Maximum
	measurement	% ≥LOD	median	P75	P90			
2,2',3,3',4,4',5,5'-Octachlorobiphenyl (PCB 194)	ng/g of lipid	94.7	5.61	10.35	16.57	149.0		
2,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl (PCB 66)	ng/g of lipid	93.2	1.40	1.90	2.55	118.0		
2,2',3,3',4,4',5,6'-Heptachlorobiphenyl (PCB 177)	ng/g of lipid	92.8	1.95	3.70	5.70	51.87		
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin (HpCDD)	pg/g of lipid	92.5	29.35	50.10	65.55	456.0		
2,2',4,4',6-Pentabromodiphenyl ether (BDE 100)	ng/g of lipid	91.3	3.50	5.20	10.50	339.0		
2,2',3,4,5'-Pentachlorobiphenyl (PCB 87)	ng/g of lipid	91.2	0.90	1.10	1.64	39.00		
2,2',3,4',5',6-Hexachlorobiphenyl (PCB 149)	ng/g of lipid	89.6	0.60	0.80	1.13	23.90		
2,2',4,4',5,5'-Hexabromodiphenyl ether (BDE 153)	ng/g of lipid	88.1	4.40	6.60	16.10	821.0		
2,2',4,4',5,5'-Hexabromobiphenyl (BB 153)	ng/g of lipid	87.7	2.70	4.10	8.10	225.0		
2,3,3',4',6-Pentachlorobiphenyl (PCB 110)	ng/g of lipid	86.8	1.20	1.51	2.27	59.20		
2,2',3,3',4,4',5,5',6-Nonachlorobiphenyl (PCB 206)	ng/g of lipid	85.9	3.30	7.01	11.80	176.0		
2,2',3,3',5,5',6-Heptachlorobiphenyl (PCB 178)	ng/g of lipid	82.8	1.72	2.95	4.68	29.76		
<i>trans</i> -Nonachlor	ng/g of lipid	82.1	22.70	40.40	54.25	355.0		
2,4,4'-Tribromodiphenyl ether (BDE 28)	ng/g of lipid	81.4	1.20	1.65	3.20	65.20		
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin (HxCDD)	pg/g of lipid	79.0	27.20	43.50	54.90	206.0		
2,2',3,3',4,5,5'-Heptachlorobiphenyl (PCB 172)	ng/g of lipid	78.2	1.30	2.23	3.10	26.30		
2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-Decachlorobiphenyl (PCB 209)	ng/g of lipid	76.9	1.86	5.05	10.20	100.0		
2,3,3',4,4',5'-Hexachlorobiphenyl (PCB 157)	ng/g of lipid	75.7	1.07	1.99	3.01	84.00		
2,3',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl (PCB 167)	ng/g of lipid	73.1	1.06	2.20	3.08	50.90		
Oxychlorthane	ng/g of lipid	66.3	13.90	24.70	34.40	159.0		
3,3',4,4',5'-Pentachlorobiphenyl (PCB 126)	pg/g of lipid	66.1	18.70	32.20	48.40	721.0		
2,2',3,3',4,4',5,6-Octachlorobiphenyl (PCB 195)	ng/g of lipid	63.6	1.20	2.30	3.21	17.20		
1,2,3,4,6,7,8,9-Octachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin (OCDD)	pg/g of lipid	56.8	256.0	401.5	493.0	3280.0		
<i>beta</i> -Hexachlorocyclohexane	ng/g of lipid	56.6	10.80	21.60	42.25	2850.0		
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin (PeCDD)	pg/g of lipid	49.0	<LD	7.70	10.10	36.30		
3,3',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl (PCB 169)	pg/g of lipid	43.0	<LD	23.20	36.15	196.0		

[Continued next page]

S1 Table, continued.

Persistent organic pollutant	Units of measurement				
	% ≥LOD	median	P75	P90	maximum
Dieldrin	38.5	<LD	9.60	11.60	448.0
2,2',4,4',5-Pentabromodiphenyl ether (BDE 99)	35.4	<LD	6.25	11.80	692.0
2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofuran (PeCDF)	31.9	<LD	7.50	10.70	65.40
Heptachlor epoxide	30.2	<LD	8.10	11.10	154.0
2,2',3,5,5',6-Hexachlorobiphenyl (PCB 151)	29.0	<LD	0.40	0.70	9.30
<i>p,p'</i> -Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)	26.7	<LD	8.40	14.40	676.0
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzofuran (HpCDF)	26.4	<LD	8.70	11.50	367.0
Perfluorodecanoic acid (PFDeA)	20.9	<LD	<LD	0.40	3.70
2,2',4,4',5,6'-Hexabromodiphenyl ether (BDE 154)	20.0	<LD	<LD	1.20	40.50
2,3,3',4,4',5,5'-Heptachlorobiphenyl (PCB 189)	16.8	<LD	<LD	0.80	12.00
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin (TCDD)	14.9	<LD	<LD	4.50	28.60
2-(<i>N</i> -Methyl-perfluorooctane sulfonamido) acetic acid (Me-PFOSA-AcOH)	14.9	<LD	<LD	0.70	62.30
Perfluorooctane sulfonamide (PFOSA)	12.1	<LD	<LD	0.20	3.10
Mirex	7.8	<LD	<LD	<LD	166.0
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzofuran (HxCDF)	7.4	<LD	<LD	<LD	32.10
Perfluoroundecanoic acid (PFUA)	6.1	<LD	<LD	<LD	6.90
2,2',3,4,4',5-Pentabromodiphenyl ether (BDE 85)	5.4	<LD	<LD	<LD	66.90
2,2',3,3',4,4'-Hexachlorobiphenyl (PCB 128)	5.4	<LD	<LD	<LD	9.20
1,2,3,6,7,8-Hexachlorodibenzofuran (HxCDF)	5.3	<LD	<LD	<LD	35.90
2,3',4,4'-Tetrabromodiphenyl ether (BDE 66)	4.7	<LD	<LD	<LD	17.40
1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin (HxCDD)	2.6	<LD	<LD	<LD	7.10
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin (HxCDD)	2.5	<LD	<LD	<LD	7.60
3,4,4',5-Tetrachlorobiphenyl (PCB 81)	2.3	<LD	<LD	<LD	7.70
2-(<i>N</i> -Ethyl-perfluorooctane sulfonamido) acetic acid (Et-PFOSA-AcOH)	2.1	<LD	<LD	<LD	4.10
Perfluoroheptanoic acid (PFHpA)	1.9	<LD	<LD	<LD	3.80
2,2',3,4,4',5',6'-Heptabromodiphenyl ether (BDE 183)	1.9	<LD	<LD	<LD	21.10

[Continued next page]

S1 Table, continued.

Persistent organic pollutant	Units of measurement	% ≥LOD	median	P75	P90	maximum
2,2',4-Tribromodiphenyl ether (BDE 17)	ng/g of lipid	1.2	<LD	<LD	<LD	20.60
1,2,3,4,6,7,8,9-Octachlorodibenzofuran (OCDF)	pg/g of lipid	1.0	<LD	<LD	<LD	434.0
<i>o,p'</i> -DDT	ng/g of lipid	0.5	<LD	<LD	<LD	223.0
Perfluorobutane sulfonic acid (PFBuS)	µg/L	0.4	<LD	<LD	<LD	0.60
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzofuran (TCDF)	pg/g of lipid	0.3	<LD	<LD	<LD	12.30
<i>gamma</i> -Hexachlorocyclohexane (Lindane)	ng/g of lipid	0.2	<LD	<LD	<LD	304.0
1,2,3,7,8-Pentachlorodibenzofuran (PeCDF)	pg/g of lipid	0.1	<LD	<LD	<LD	19.60
1,2,3,4,7,8,9-Heptachlorodibenzofuran (HpCDF)	pg/g of lipid	0.1	<LD	<LD	<LD	53.70
1,2,3,7,8,9-Hexachlorodibenzofuran (HxCDF)	pg/g of lipid	0.0	<LD	<LD	<LD	26.90
2,3,4,6,7,8-Hexachlorodibenzofuran (HxCDF)	pg/g of lipid	0.0	<LD	<LD	<LD	11.60
Perfluorododecanoic acid (PFDoA)	µg/L	0.0	<LD	<LD	<LD	1.00
Aldrin	ng/g of lipid	0.0	<LD	<LD	<LD	58.10
Endrin	ng/g of lipid	0	<LD	<LD	<LD	<LD

S2 Table. Population characteristics by survey subsample.

Characteristics	Total (N = 4,739)		PFCs (N = 1,610)		OCs, PBDEs & PBB 153 compounds (N = 1,585)		PCBs & PCDD/Fs compounds (N = 1,544)		p-value
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Gender									0.761
Women	2467	(52.1)	839	(52.1)	835	(52.7)	793	(51.4)	
Men	2272	(47.9)	771	(47.9)	750	(47.3)	751	(48.6)	
Age (years)									
mean (SD)	50.4	(19.5)	51.4	(19.8)	49.6	(19.4)	50.3	(19.4)	0.036 ^a
median	49.0		50.5		48.0		49.0		0.041 ^b
Race/ethnicity									0.233
Non-Hispanic white	2539	(53.6)	860	(53.4)	835	(52.7)	844	(54.7)	
Mexican American	951	(20.1)	323	(20.1)	325	(20.5)	303	(19.6)	
Non-Hispanic black	948	(20.0)	345	(21.4)	316	(19.9)	287	(18.6)	
Other Hispanic	140	(3.0)	38	(2.4)	49	(3.1)	53	(3.4)	
Other	161	(3.4)	44	(2.7)	60	(3.8)	57	(3.7)	
Educational level									0.361
College or above	2138	(45.1)	694	(43.2)	736	(46.5)	708	(45.9)	
High school	1193	(25.2)	427	(26.6)	387	(24.4)	379	(24.6)	
< High school	1399	(29.5)	485	(30.2)	460	(29.1)	454	(29.5)	
Poverty income ratio									0.915
>2	2394	(53.6)	810	(53.1)	797	(53.9)	787	(53.7)	
≤2	2075	(46.4)	714	(46.9)	682	(46.1)	679	(46.3)	
Body mass index (kg/m²)									
mean (SD)	28.4	(6.3)	28.6	(6.4)	28.3	(6.0)	28.4	(6.4)	0.433 ^a
median	27.4		27.6		27.4		27.3		0.593 ^b
Pregnancy^c									0.886
No	93	(3.8)	30	(3.6)	31	(3.7)	32	(4.0)	
Yes	1768	(71.7)	604	(72.0)	597	(71.5)	567	(71.5)	
No. of pregnancies resulting in live births^c									
mean (SD)	2.8	(1.9)	2.9	(2.0)	2.7	(1.8)	2.8	(2.0)	0.157 ^a
median	2.0		2.0		2.0		2.0		0.263 ^b
Breastfeeding^{d,e}									0.323
No	78	(4.4)	25	(4.1)	32	(5.4)	21	(3.7)	
Yes	975	(55.1)	333	(55.1)	322	(53.9)	320	(56.4)	
No. of children breastfed^{d,e}									
mean (SD)	2.3	(2.0)	2.4	(2.0)	2.2	(1.9)	2.4	(2.0)	0.158 ^a
median	2.0		2.0		2.0		2.0		0.074 ^b

Unless otherwise specified, p-value derived from Pearson's Chi-Square test.

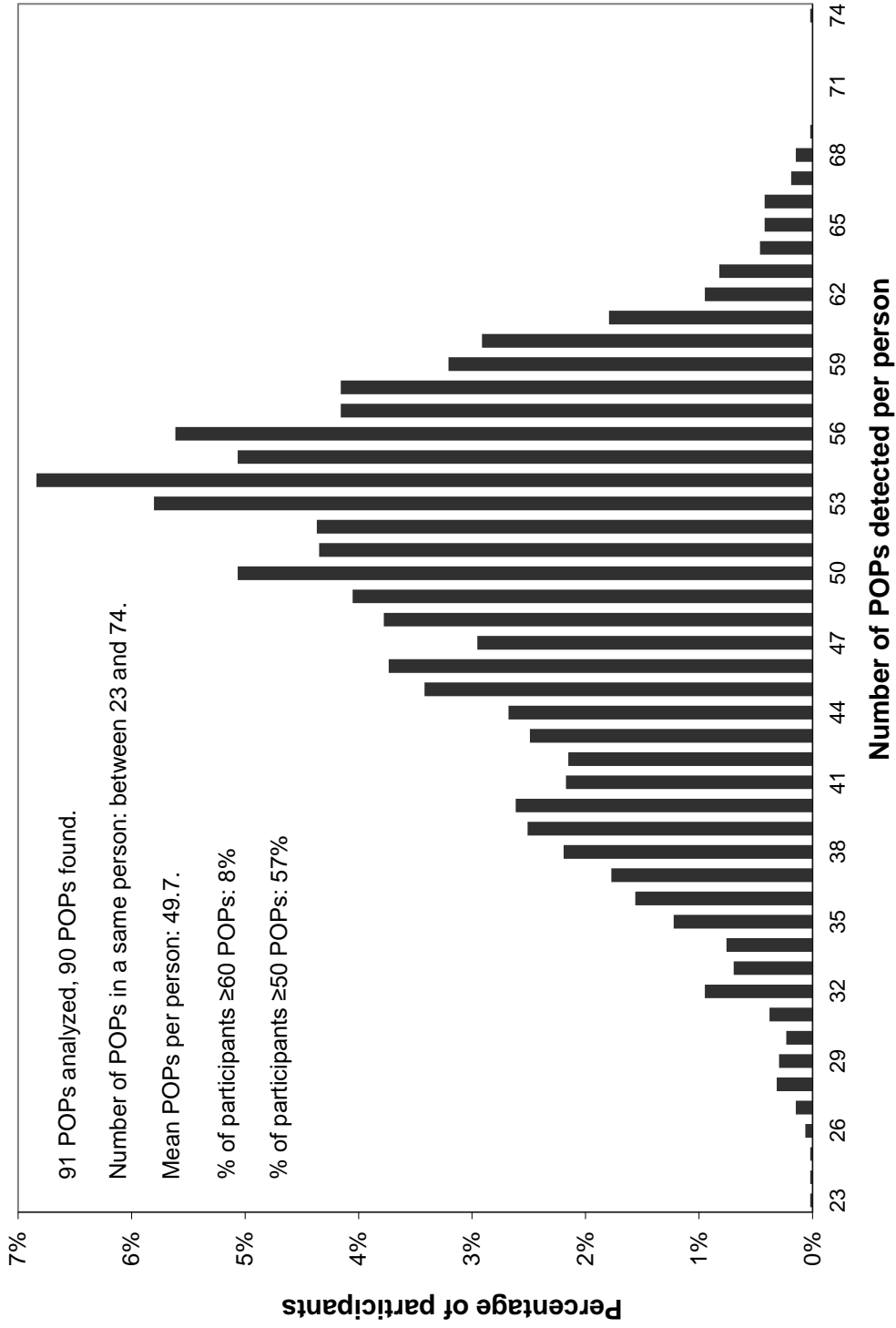
^a ANOVA.

^b Kruskal-Wallis test.

^c Women only.

^d Only women with ≥1 pregnancies resulting in live births.

^e Breastfed ≥1 month.



S1 Figure. Percentage of participants according to number of POPs detected per person.
 (91 POPs analyzed, n = 4,739)

S3 Table. Frequency of subjects with high concentrations of the most detected POPs according to different definitions of 'high concentration'.

Cutoff point of 'high concentration'	Number of the most prevalent POPs at 'high concentrations'						GM
	N ^a	0	≥10	≥20	1 to 5	6 to 9	
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Different cutoff point for each compound							
(No. of participants = 4,739)							
POPs detected ≥85% of participants							
≥Percentile 90 (top decile)	37	1,555 (32.8)	619 (13.1)	135 (2.8)	2,190 (46.2)	375 (7.9)	3.4
≥Percentile 80 (top quintile)		559 (11.8)	1,326 (28.0)	636 (13.4)	2,194 (46.3)	660 (13.9)	5.3
≥Percentile 75 (top quartile)		441 (9.3)	1,776 (37.5)	852 (18.0)	1,785 (37.7)	737 (15.6)	6.8
POPs detected ≥75% of participants							
≥Percentile 90 (top decile)	44	1,513 (31.9)	705 (14.9)	269 (5.7)	2,113 (44.6)	408 (8.6)	3.8
≥Percentile 80 (top quintile)		538 (11.4)	1,435 (30.3)	829 (17.5)	2,064 (43.6)	702 (14.8)	6.0
≥Percentile 75 (top quartile)		428 (9.0)	1,925 (40.6)	1,021 (21.5)	1,558 (32.9)	828 (17.5)	7.8
POPs detected ≥50% of participants							
≥Percentile 90 (top decile)	50	1,446 (30.5)	766 (16.2)	350 (7.4)	2,080 (43.9)	447 (9.4)	4.1
≥Percentile 80 (top quintile)		525 (11.1)	1,539 (32.5)	936 (19.8)	1,899 (40.1)	776 (16.4)	6.6
≥Percentile 75 (top quartile)		409 (8.6)	2,140 (45.2)	1,086 (22.9)	1,400 (29.5)	790 (16.7)	8.7
Participants ≥percentile 75 of [TEQ]							
and different cutoff point for compounds							
(No. of participants = 1,183)							
POPs detected ≥85% of participants							
≥Percentile 90 (top decile)	33	110 (9.3)	356 (30.1)	80 (6.8)	568 (48.0)	149 (12.6)	5.0
≥Percentile 80 (top quintile)		6 (0.5)	832 (70.3)	248 (21.0)	245 (20.7)	100 (8.5)	10.7
≥Percentile 75 (top quartile)		1 (0.1)	897 (75.8)	426 (36.0)	205 (17.3)	80 (6.8)	12.4
POPs detected ≥75% of participants							
≥Percentile 90 (top decile)	38	106 (9.0)	428 (36.2)	136 (11.5)	526 (44.5)	123 (10.4)	6.1
≥Percentile 80 (top quintile)		6 (0.5)	869 (73.5)	548 (46.3)	199 (16.8)	109 (9.2)	12.5
≥Percentile 75 (top quartile)		1 (0.1)	937 (79.2)	715 (60.4)	154 (13.0)	91 (7.7)	15.3
POPs detected ≥50% of participants							
≥Percentile 90 (top decile)	41	103 (8.7)	446 (37.7)	165 (13.9)	483 (40.8)	151 (12.8)	6.7
≥Percentile 80 (top quintile)		6 (0.5)	885 (74.8)	628 (53.1)	187 (15.8)	105 (8.9)	13.7
≥Percentile 75 (top quartile)		1 (0.1)	955 (80.7)	757 (64.0)	137 (11.6)	90 (7.6)	16.8

GM: geometric mean. Geometric means are calculated for subjects with ≥1 of respective most prevalent POPs at 'high concentrations' according to each cutoff point for 'high concentration'.

^a Number of POPs included in the analyses.

S4A Table. Associations between sociodemographic characteristics and having one or more POPs with concentrations in the upper decile.

Characteristics	Model 1		Model 2	
	OR	(95% CI) <i>p</i> -value	OR	(95% CI) <i>p</i> -value
Gender				
Women	1.00		1.00	
Men	1.87 (1.64, 2.13)	<0.001	1.88 (1.64, 2.14)	<0.001
Age (years)	1.04 (1.04, 1.04)	<0.001	1.04 (1.04, 1.04)	<0.001
Race/ethnicity				
Non-Hispanic White	1.00	<0.001	--	
Mexican American	0.74 (0.63, 0.88)			
Non-Hispanic Black	1.10 (0.93, 1.31)			
Other Hispanic	0.73 (0.50, 1.05)			
Other	1.32 (0.90, 1.91)			
Educational level				
College or Above	1.00	0.616	1.00	0.460
High School	0.93 (0.79, 1.09)		0.95 (0.81, 1.12)	
< High School	0.95 (0.81, 1.11)		1.07 (0.90, 1.28)	
Poverty income ratio				
>2	1.00		1.00	
≤2	1.11 (0.97, 1.27)	0.137	1.17 (1.02, 1.35)	0.026
Body mass index (kg/m²)				
Normal weight	1.00	<0.001 ^a	1.00	<0.001 ^a
Overweight	0.81 (0.68, 0.95)		0.83 (0.70, 0.98)	
Obesity	0.71 (0.61, 0.84)		0.73 (0.62, 0.86)	
Pregnancy^b				
No	1.00		1.00	
Yes	0.77 (0.48, 1.23)	0.275	0.73 (0.45, 1.17)	0.189
No. pregnancies resulting in live births^b	1.04 (0.98, 1.11)	0.224	1.00 (0.93, 1.07)	0.888
Breastfeeding^{c,d}				
No	1.00		1.00	
Yes	0.64 (0.37, 1.11)	0.113	0.62 (0.36, 1.07)	0.087
No. children breastfed^{c,d}	0.97 (0.85, 1.10)	0.597	0.96 (0.85, 1.10)	0.585

Model 1: adjusted by age, gender and body mass index.

Model 2: adjusted by age, gender, body mass index and race/ethnicity.

Number of POPs at high concentrations: number of POPs whose serum concentrations were ≥percentile 90.

Unless otherwise specified, *p*-value derived from Wald's test.

^a Multivariate analogue of Mantel's extension test for linear trend.

^b Women only.

^c Only among women with ≥1 pregnancies resulting in live births and, in the two models, further adjusted by such number of pregnancies.

^d Breastfed ≥1 month.

S4B Table. Associations between sociodemographic characteristics and having one or more OCs, PBDEs and PBB 153 with concentrations in the upper decile.

Characteristics	Model 1			Model 2		
	OR	(95% CI)	p-value	OR	(95% CI)	p-value
Gender						
Women	1.00			1.00		
Men	1.17	(1.04, 1.33)	0.013	1.17	(1.03, 1.33)	0.015
Age (years)	1.02	(1.02, 1.03)	<0.001	1.02	(1.02, 1.03)	<0.001
Race/ethnicity						
Non-Hispanic White	1.00		<0.001	--		
Mexican American	1.41	(1.20, 1.66)				
Non-Hispanic Black	0.76	(0.63, 0.90)				
Other Hispanic	0.85	(0.57, 1.27)				
Other	0.60	(0.41, 0.89)				
Educational level						
College or Above	1.00		0.002 ^a	1.00		0.069
High School	1.01	(0.86, 1.19)		0.99	(0.84, 1.16)	
< High School	1.28	(1.11, 1.49)		1.19	(1.01, 1.40)	
Poverty income ratio						
>2	1.00			1.00		
≤2	1.19	(1.04, 1.35)	0.011	1.15	(1.01, 1.32)	0.038
Body mass index (kg/m²)						
Normal weight	1.00		0.013 ^a	1.00		0.006 ^a
Overweight	0.96	(0.83, 1.13)		0.93	(0.80, 1.09)	
Obesity	0.82	(0.70, 0.96)		0.80	(0.68, 0.94)	
Pregnancy^b						
No	1.00			1.00		
Yes	1.34	(0.76, 2.14)	0.279	1.17	(0.67, 2.02)	0.588
No. pregnancies resulting in live births^b						
	1.13	(1.07, 1.20)	<0.001	1.04	(0.98, 1.11)	0.168
Breastfeeding^{c,d}						
No	1.00			1.00		
Yes	0.86	(0.51, 1.46)	0.571	0.71	(0.41, 1.22)	0.213
No. children breastfed^{c,d}						
	1.02	(0.91, 1.13)	0.773	0.96	(0.86, 1.07)	0.438

Model 1: adjusted by age, gender and body mass index.

Model 2: adjusted by age, gender, body mass index and race/ethnicity.

Unless otherwise specified, p-value derived from Wald's test.

^a Multivariate analogue of Mantel's extension test for linear trend.

^b Women only.

^c Only among women with ≥1 pregnancies resulting in live births and, in the two models, further adjusted by such number of pregnancies.

^d Breastfed ≥1 month.

S5A Table. Serum pooled concentrations^a of POPs most detected for the three most recent NHANES Surveys periods analyzed.

Persistent organic pollutant	2003-2004 ^b		2005-2006		2007-2008	
	mean	(SD)	mean	(SD)	mean	(SD)
2,2',3,4,4',5' and 2,3,3',4,4',6'-Hexachlorobiphenyl (PCB 138 & 158)	29.38	(24.6)	14.60	(17.5)	23.26	(22.1)
2,3',4,4',5'-Pentachlorobiphenyl (PCB 118)	11.48	(10.4)	7.48	(9.6)	8.99	(9.6)
2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl (PCB 153)	39.47	(32.9)	25.11	(29.8)	30.69	(28.8)
2,2',3,4,4',5,5'-Heptachlorobiphenyl (PCB 180)	32.93	(26.9)	20.49	(24.7)	25.11	(26.9)
2,2',3,5'-Tetrachlorobiphenyl (PCB 44)	2.26	(0.7)	0.20	(0.1)	0.12	(0.1)
2,4,4',5'-Tetrachlorobiphenyl (PCB 74)	8.73	(7.7)	5.83	(7.6)	6.01	(5.8)
<i>p,p'</i> -Dichlorodiphenylchloroethene (DDE)	731.3	(766)	702.6	(1212)	585.6	(909)
2,2',4,4',5'-Pentachlorobiphenyl (PCB 99)	6.83	(5.6)	4.21	(4.6)	4.76	(4.4)
2,2',3,3',4,4',5'-Heptachlorobiphenyl (PCB 170)	11.49	(9.4)	7.38	(8.9)	9.93	(9.2)
2,2',3,4',5,5',6'-Heptachlorobiphenyl (PCB 187)	9.66	(8.2)	6.47	(8.4)	8.44	(8.8)
2,4,4'-Trichlorobiphenyl (PCB 28)	5.48	(1.8)	1.95	(2.3)	1.36	(1.7)
2,2',4,5'-Tetrachlorobiphenyl (PCB 49)	1.46	(0.5)	0.15	(0.1)	0.11	(0.0)
2,2',3,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl (PCB 146)	4.77	(4.3)	3.18	(4.3)	4.02	(4.2)
Hexachlorobenzene	16.76	(4.3)	8.78	(4.1)	11.23	(4.7)
2,2',5,5'-Tetrachlorobiphenyl (PCB 52)	3.05	(1.0)	0.27	(0.2)	0.17	(0.2)
2,2',3,3',4,4',5,6' and 2,2',3,4,4',5,5',6'-Octachlorobiphenyl (PCB 196 & 203)	6.01	(4.8)	5.02	(6.1)	6.31	(6.1)
2,3,3',4,4'-Pentachlorobiphenyl (PCB 105)	2.24	(2.1)	1.41	(1.8)	1.85	(2.1)
2,2',4,4'-Tetrabromodiphenyl ether (BDE 47)	34.46	(30.2)	47.05	(41.2)	34.19	(25.1)
2,3,3',4,4',5'-Hexachlorobiphenyl (PCB 156)	6.06	(6.5)	3.45	(4.2)	4.90	(4.8)
2,2',3,3',4,4',5,5',6'-Octachlorobiphenyl (PCB 199)	7.71	(6.8)	5.72	(7.6)	7.14	(7.4)
2,2',3,4,4',5',6'-Heptachlorobiphenyl (PCB 183)	3.11	(2.4)	1.97	(2.2)	2.59	(2.5)
2,2',4,5,5'-Pentachlorobiphenyl (PCB 101)	2.05	(0.8)	0.38	(0.3)	0.29	(0.5)
2,2',3,3',4,4',5,5'-Octachlorobiphenyl (PCB 194)	7.33	(5.9)	4.67	(5.9)	6.29	(6.1)
2,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl (PCB 66)	1.78	(1.1)	0.86	(1.0)	0.87	(0.8)
2,2',3,3',4,5',6'-Heptachlorobiphenyl (PCB 177)	2.89	(2.5)	1.29	(1.6)	1.67	(1.7)
1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxin (HpCDD)	36.71	(17.6)	28.11	(16.7)	25.46	(14.5)
2,2',4,4',6'-Pentabromodiphenyl ether (BDE 100)	6.80	(6.4)	9.29	(8.7)	7.14	(5.5)
2,2',3,4,5'-Pentachlorobiphenyl (PCB 87)	1.04	(0.4)	0.21	(0.2)	0.19	(0.3)
2,2',3,4',5',6'-Hexachlorobiphenyl (PCB 149)	0.75	(0.3)	0.18	(0.1)	0.15	(0.2)
2,2',4,4',5,5'-Hexabromodiphenyl ether (BDE 153)	10.06	(11.3)	11.63	(9.1)	12.06	(9.2)
2,2',4,4',5,5'-Hexabromobiphenyl (BB 153)	4.60	(4.7)	5.05	(11.0)	5.01	(9.9)
2,3,3',4',6'-Pentachlorobiphenyl (PCB 110)	1.48	(0.6)	0.19	(0.1)	0.16	(0.3)
2,2',3,3',4,4',5,5',6'-Nonachlorobiphenyl (PCB 206)	5.08	(4.6)	3.58	(5.4)	4.04	(4.4)

Values for participants ≥20 years old.

SD: standard deviation of arithmetic mean.

^a All compounds measured in ng/g of lipid, except HpCDD (in pg/g of lipid). ^b Values for all 4,739 participants.

S5B Table. Serum concentrations of four perfluorinated compounds ($\mu\text{g/L}$) most detected for the most recent NHANES Surveys periods analyzed.

Persistent organic pollutant	2003-2004 ^a		2005-2006		2007-2008		2009-2010		2011-2012	
	GM	(SD)	GM	(SD)	GM	(SD)	GM	(SD)	GM	(SD)
Perfluorooctane sulfonic acid (PFOS)	20.11	(1.7)	16.68	(2.2)	13.79	(2.3)	9.26	(2.3)	6.86	(2.5)
Perfluorooctanoic acid (PFOA)	3.64	(1.7)	3.53	(2.2)	4.03	(1.9)	2.89	(1.9)	2.04	(2.0)
Perfluorononanoic acid (PFNA)	0.94	(1.8)	1.06	(2.1)	1.22	(1.9)	1.25	(1.9)	0.94	(2.0)
Perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS)	1.75	(1.9)	1.47	(3.0)	1.90	(2.6)	1.49	(2.5)	1.20	(2.6)

Values for participants ≥ 20 years old.

GM: geometric mean.

SD: standard deviation of geometric mean.

^a Values for all 4,739 participants.

Publicacions relacionades: articles addicionals, inclosos en l'Annex A

Les referències dels sis articles inclosos en l'Annex A són:

– Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, Garí M, Bosch de Basea M, Guillén M, López T, Bigas E, Pumarega J, Llebaria X, Grimalt JO, Tresserras R. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Catalonia. *Environ Int.* 2010; 36: 655-664.

– Porta M, López T, Gasull M, Rodríguez-Sanz M, Garí M, Pumarega J, Borrell C, Grimalt JO. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Barcelona in 2006, and comparison with levels in 2002. *Sci Total Environ.* 2012; 423:151-161.

– Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, Rodríguez-Sanz M, Pumarega J, Rebato C, Borrell C. Sociodemographic factors influencing participation in the Barcelona Health Survey study on serum concentrations of persistent organic pollutants. *Chemosphere.* 2009; 76: 216-225.

– Gasull M, Pumarega JA, Rovira G, López T, Alguacil J, Porta M. Relative effects of educational level and occupational social class on body concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the general population of Catalonia, Spain. *Environ Int.* 2013; 60: 190-201.

– Porta M, Pumarega J, Gasull M. Number of persistent organic pollutants detected at high concentrations in a general population. *Environ Int.* 2012; 44: 106-111.

– Gasull M, Pumarega J, Téllez-Plaza M, Castell C, Tresserras R, Lee DH, Porta M. Blood Concentrations of Persistent Organic Pollutants and Prediabetes and Diabetes in the General Population of Catalonia. *Environ Sci Technol.* 2012; 46: 7799-7810.

5. DISCUSSIÓ

Aquest capítol és complementari a les discussions de cada un dels articles de la tesi, tant els inclosos en el capítol de *Resultats* com en l'*Annex A*. Per això, en aquest capítol s'hi presenta un resum de les principals troballes i una discussió conjunta dels articles.

5.1. Principals troballes

Els resultats de la recerca duta a terme donen suport a les hipòtesis principals de que existeix una contaminació freqüent i generalitzada de la població general per compostos tòxics persistents i que aquesta es relaciona amb certs efectes adversos en la salut, com la diabetis tipus 2 i altres alteracions del fenotip metabòlic.

5.1.1. Contaminació de la població general per CTPs

Els resultats obtinguts ens mostren que més del 80% de la població general de Catalunya i de la ciutat de Barcelona presentava concentracions detectables en sèrum de plaguicides organoclorats (DDT, DDE, HCB i β -HCH) i de policlorobifenils (PCB congèneres 118, 138, 153 i 180). El DDE inclús es va detectar i quantificar en el 100% de la població en ambdós estudis [67,68,75].

Les corbes de distribució poblacionals de les concentracions de cadascun d'aquests compostos mostren com una minoria de la població presentava concentracions molt més elevades que la majoria de la població. (Per tant, les distribucions no segueixen una forma "normal", una "campana" simètrica, sinó que presenten una llarga cua cap a la dreta, cap a les concentracions més elevades) (Figura 1). No obstant, en la població de la ciutat de Barcelona, les concentracions d'aquests plaguicides organoclorats i PCBs l'any 2006 eren més baixes que les detectades l'any 2002.

Existeixen diferències en les concentracions sèriques de CTPs en la població general de Catalunya i de la ciutat de Barcelona en funció de diversos factors sociodemogràfics [67,68,75]:

- a) les dones presentaven concentracions de plaguicides organoclorats –però no de PCBs– significativament més altes que els homes i aquestes diferències eren majors en els grups de més edat;

- b) en l'estudi de Catalunya, les dones amb una major paritat presentaven menors concentracions de CTPs que les dones amb un menor nombre de fills/filles (un cop ajustant per edat i IMC); en canvi, aquesta relació no es va observar en l'estudi de Barcelona;
- c) les concentracions de plaguicides organoclorats i de PCBs eren més elevades en els grups de més edat (en les cohorts de naixement més velles), augmentant de forma gradual;
- d) en general, un cop ajustant per edat, les concentracions de plaguicides organoclorats eren més elevades en els individus amb sobrepès i obesitat, mentre que les concentracions de PCBs eren més elevades en els individus amb pes normal, encara que no sempre de forma estadísticament significativa; i
- e) no es van observar patrons clars en les relacions de les concentracions de CTPs amb variables de posició socioeconòmica: les concentracions eren més elevades en els grups amb menor nivell educatiu i, en les dones (però no en els homes), en les classes socials més desfavorides; no obstant, aquesta relació s'explicava bàsicament per l'efecte de l'edat/cohort de naixement i l'IMC, sobretot en les dones. En els homes, l'educació estava més relacionada que no pas la classe social amb les concentracions de CTPs, observant-se com, un cop ajustant per edat i IMC, eren els homes amb estudis universitaris els que presentaven majors concentracions [70].

Una part significativa [vegeu la nota 2 a peu de pàgina] de la població general de Catalunya i dels Estats Units presentava un cert nombre de compostos detectats a altes concentracions; és a dir, tenia concentracions sèriques elevades de diversos CTPs a la vegada. Un 34% dels participants en l'estudi de Catalunya tenia concentracions en el quartil superior de 3 o més compostos dels 8 més detectats en aquesta població d'estudi, mentre que un 20% dels participants tenia concentracions en el decil superior de 2 o més compostos [71]. En l'estudi dels Estats Units, un 38% dels participants tenia concentracions en el quartil superior de 10 o més compostos dels 37 més detectats en l'estudi, mentre que un 13% tenia concentracions en el decil superior de 10 o més compostos (vegeu la Taula S3 del Material suplementari de l'*Article 3* del capítol de *Resultats*) [91].

El fet que el número de compostos analitzats i el número de compostos més freqüentment detectats en ambdós estudis sigui força dispar (8 vs. 37 compostos) fa difícil valorar amb més detall els resultats obtinguts. Creiem que calen més estudis que apliquin una metodologia similar (i que també apliquin diferents punts de tall per determinar valors d'altres concentracions) per tal de poder avaluar amb una perspectiva més àmplia aquests resultats.

Tanmateix, el fet és que subgrups importants de la població tenen concentracions altes de diversos CTPs. Podem dir, gràficament o pedagògicament, que en el cos de subgrups importants de la població trobem "còctels" de contaminants en els que cada "ingredient" es troba a dosis altes. No és doncs cert

que les concentracions siguin baixes sempre o en tothom. Aquest fet té importants implicacions científiques, clíniques, sanitàries i socials [77,97-99,139].

5.1.2. Relació dels CTPs amb alguns efectes adversos en la salut

En la població general de Catalunya, aquelles persones amb majors concentracions sèriques de CTPs presentaven pitjor salut autopercebuda que les persones amb menors concentracions de CTPs. Aquesta relació, però, s'explicava bàsicament per l'efecte de l'edat i també per la prevalença de trastorns crònics, ja que els individus amb majors concentracions de CTPs presentaven un major número de trastorns crònics. Un cop ajustant els models per edat, la relació entre CTPs i la prevalença de trastorns crònics es mantenia estadísticament significativa en el cas de l'HCB i el PCB 118 [72].

En concordança amb el coneixement existent, en la població general de Catalunya, les persones amb majors concentracions sèriques de PCBs i d'HCB presentaven una major prevalença de diabetis tipus 2 i prediabetis que aquelles persones amb menors concentracions. Així mateix, les persones amb majors concentracions dels CTPs mencionats i també de β -HCH presentaven una major prevalença de síndrome metabòlica. Tenint en compte l'efecte de l'edat, el sexe i l'IMC aquestes relacions s'afeblien però es continuaven observant [73,74].

Tant en persones amb sobrepès/obesitat com, per primer cop, en persones amb normopès, s'observà que majors concentracions de PCBs, HCB i β -HCH es relacionaven amb un fenotip metabòlic alterat; és a dir, es relacionaven amb presentar 2 o més alteracions cardiometabòliques definides a partir de la glucèmia, la pressió arterial, les concentracions de colesterol, triglicèrids, proteïna C-reactiva i l'índex HOMA-IR (*homeostatic model assessment-insulin resistance*). Les relacions observades eren de major magnitud en els individus amb normopès que en els individus amb sobrepès o obesitat [74]. Aquest patró també s'havia observat en el cas de la prediabetis [73].

Adicionalment, en estudiar la participació en l'estudi de determinació de CTPs en la població de Barcelona vam observar com el fet de ser dona i el fet de disposar d'un nivell educatiu més elevat influenciava favorablement a la participació; els individus dels grups d'edats més joves (<35 anys) i més grans (>74 anys) presentaven una pitjor predisposició [69].

5.2. Aspectes metodològics: fortaleces i limitacions

5.2.1. Disseny dels estudis

Estudis transversals

En diverses de les publicacions sobre els estudis que conformen aquesta tesi [67-74,91] comentem que una de les limitacions importants dels estudis és el seu disseny transversal [40,140]. Aquest tipus de disseny suposa una limitació especialment rellevant a l'hora d'abordar els objectius de la tesi relacionats amb els efectes causals dels CTPs sobre la salut (és a dir, principalment amb la salut autopercebuda i amb alteracions metabòliques). El fet que *a)* la mostra de sang en que es mesuren les concentracions de CTPs i *b)* les dades sobre salut autopercebuda, trastorns crònics i sobre alteracions metabòliques s'obtinguin en el mateix moment temporal impedeix establir amb prou fermesa quina és la seqüència temporal entre l'exposició i l'efecte. Per tant, aquest criteri de causalitat no pot ser establert amb suficient claredat. No obstant, el disseny transversal sí que és útil per explorar possibles relacions i que els resultats obtinguts serveixin de base per realitzar nous estudis. Per exemple, la relació entre CTPs i un fenotip metabòlic alterat observada en persones amb pes normal, o el fet d'incorporar les concentracions de proteïna C-reactiva en la definició del fenotip metabòlic, són troballes noves –i innovadores– obtingudes mitjançant metodologies robustes; val doncs la pena que siguin analitzades i incorporades en nous estudis.

Els resultats obtinguts també són útils per conèixer quines són les associacions que es produeixen en persones reals que viuen en condicions reals: tot i que puguin ser associacions degudes –en part o completament– a l'efecte de variables confusores, són associacions que presenten les persones en la realitat. Per exemple, a la pràctica, les persones de més edat tenen concentracions més elevades de CTPs; i també en el món real, les persones amb una pitjor salut autopercebuda tenen concentracions més elevades d'aquests i altres contaminants.

En analitzar en estudis amb un disseny transversal efectes adversos en la salut relacionats amb les concentracions de CTPs cal tenir present que es podria estar produint un procés de causalitat inversa. En el cas que, per exemple, el fet de patir diabetis, prediabetis o presentar un perfil metabòlic alterat estigués lligat a algun procés patofisiològic que també comportés una major acumulació corporal de CTPs, les relacions observades podrien ser degudes a causalitat inversa [40,140]. Les concentracions detectades en participants amb alteracions metabòliques serien més altes, precisament a causa d'aquestes alteracions, que en els participants metabòlicament sans. Pel que sabem aquests processos no han estat descrits i la possibilitat real de que les relacions observades fossin degudes a causalitat inversa és poc plausible. En canvi, els estudis experimentals i els estudis longitudinals (i per tant, que sí compleixen el criteri de temporalitat) que analitzen la relació dels CTPs amb alteracions com la

diabetis tipus 2, donen suport a la hipòtesi de que la major acumulació de CTPs són causa d'un major risc de patir aquestes alteracions metabòliques [104,110,125,128,131,141]. Malgrat tot, sí que és cert que les alteracions metabòliques mencionades estan relacionades amb alteracions en el perfil lipídic; l'alta lipofilicitat dels CTPs estudiats fa necessari tenir en compte com aquestes alteracions podrien alterar la mesura dels compostos (vegeu l'apartat 5.2.3. *Mesura de l'exposició* d'aquest mateix capítol).

Per fer inferència causal cal tenir present, a més, que el coneixement expert / coneixement substantiu és imprescindible [140,142]. Tant en el cas de les alteracions metabòliques com de la salut autopercebuda a través de l'increment dels trastorns crònics, el coneixement existent en la literatura va a favor de descartar que en els resultats observats en la present tesi es pugui estar produint aquesta causalitat inversa; o dit d'una altra manera, el coneixement dona suport a la hipòtesi que l'exposició a CTPs pot estar contribuint a causar una part de la càrrega de malaltia de la societat [77,139].

El disseny transversal afecta també a les anàlisis referents a la influència de determinats factors –com per exemple l'IMC, la classe social i l'educació– en les concentracions detectades dels diferents compostos analitzats. En aquest cas el disseny també impedeix establir amb prou fermesa la seqüència temporal. Tot i que difícilment les concentracions de CTPs puguin influir en aspectes socioeconòmics dels individus, sí que els CTPs podrien tenir un paper com a obesògens [101,124,125,143]. El disseny transversal també impedeix distingir si la influència observada de l'edat en les concentracions es deu a l'edat biològica (al procés d'envelliment en sí) o a la cohort de naixement (les cohort més velles van viure, per exemple, en els períodes de màxim ús d'alguns dels compostos). Aquest aspecte es comenta en diversos dels articles; vegeu per exemple l'apartat de discussió de l'*Article A4* de l'*Annex A* [70].

5.2.2. Validesa externa

Estudis en mostres representatives de la població general i lligats a enquestes de salut

Els resultats presentats s'han obtingut a partir de tres estudis lligats a enquestes de salut; aquest és un fet especialment rellevant ja que significa que s'han obtingut en mostres que es poden considerar el màxim de representatives de la població general [40]. A nivell espanyol, això suposa una important millora respecte al coneixement de la contaminació per CTPs existent a nivell poblacional, ja que la majoria de recerca realitzada es basa en grups concrets de la població, ja sigui població especialment vulnerable als efectes adversos d'aquests contaminants –com embarassades i els seus fills/filles– o població que podria estar altament exposada –com habitants de zones properes a incineradores (vegeu el capítol d'*Introducció*) [41-49,56-64].

Els estudis de la present tesi han analitzat la contaminació per CTPs de la població general de Catalunya i de la ciutat de Barcelona que, juntament amb l'estudi previ a les Illes Canàries, representen els primers estudis a nivell espanyol que es basen en mostres representatives de la població general.

Aquesta representativitat [40] permet que els resultats obtinguts siguin especialment útils –entre d'altres propòsits– per plantejar possibles nivells de referència dels CTPs. També ajuda a avaluar l'efectivitat de les polítiques i mesures que s'apliquen per reduir la contaminació humana per CTPs. Aquest darrer propòsit el situem en el marc conceptual i pràctic d'una salut pública basada en coneixements científics (basada en proves, en 'evidències' científiques), i també pensant la salut com un objectiu necessari i un resultat real de nombroses polítiques, tant les que es desenvolupen des de dins com les que ho fan des de fora del sistema sanitari [4,6-8,144- 151].

Una de les limitacions dels estudis de biomonitorització de CTPs que hem realitzat a la ciutat de Barcelona i a Catalunya és, però, que no inclouen població menor de 18 anys, i per tant no s'obté informació representativa d'aquest subgrup de la població. En l'estudi que hem realitzat amb les dades de la NHANES (a nivell d'Estats Units) no s'ha inclòs la població de 12 a 19 anys, tot i que sí que es van analitzar les concentracions sèriques de CTPs en aquest subgrup [138]. En el cas de l'estudi de Catalunya tampoc hi ha participants majors de 74 anys. En cap dels tres estudis s'inclou població institucionalitzada i alguns dels resultats trobats podrien diferir en aquest subgrup.

Els tres estudis estan lligats a enquestes de salut realitzades per l'administració, en el cas dels estudis de Catalunya i de Barcelona concretament les enquestes van ser realitzades pel Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya i per l'Agència de Salut Pública de Barcelona, respectivament. Aquest és un fet rellevant ja que suposa comptar amb el suport d'organismes governamentals en la biomonitorització de CTPs, de tal manera que permet analitzar poblacions més àmplies, mostres representatives, i obtenir una major validesa externa i una major rellevància, no només científica, sinó també social, sanitària i ambiental. Les implicacions dels resultats obtinguts poden ser utilitzades més fàcilment a l'hora de plantejar polítiques ambientals, sanitàries, industrials o econòmiques [77,139]. A més, el fet d'involucrar l'administració, també obre la porta a la possibilitat de realitzar estudis d'aquest tipus de forma periòdica i establir, com en altres països, un programa de biomonitorització sostingut en el temps i que permeti analitzar un major nombre de compostos [75].

Els criteris i mètodes de selecció dels participants que es van usar en les enquestes de salut són un punt especialment rellevant ja que, juntament amb la posterior ponderació de la mostra obtinguda, garanteixen la màxima representativitat de la població general. Va més enllà dels propòsits de la tesi entrar en els detalls del complex disseny mostral dut a terme en les diferents enquestes, no obstant, en

els corresponents documents es descriuen minuciosament els passos seguits pel Departament de Salut, per l'Agència de Salut Pública i pel CDC, en cada cas [75,134-138].

5.2.3. Mesura de l'exposició

Biomarcadors

Sens dubte l'ús de biomarcadors –la mesura directa en sang de les concentracions dels diferents CTPs analitzats– és un dels punts forts de la recerca realitzada. A diferència dels estudis en que es pugui fer una estimació de l'exposició, l'ús de biomarcadors permet considerar simultàniament en un únic valor quantitatiu totes les diverses fonts i vies d'exposició que es puguin produir [152]. Per tant, l'anàlisi de la contaminació de la població general per CTPs duta a terme en la tesi no només és d'alt valor pel fet de provenir de mostres representatives de la població general, sinó que la mesura de l'exposició utilitzada també és el més acurada possible i especialment valuosa.

Cal assenyalar a més l'excel·lent qualitat de les anàlisis de laboratori realitzades, en el cas dels estudis de Catalunya i de Barcelona, pel laboratori del Departament de Química Ambiental de l'Institut de Diagnòstic Ambiental i Estudis de l'Aigua – Consell Superior d'Investigacions Científiques (IDÆA-CSIC) dirigit pel Dr. Joan O. Grimalt. Els límits de detecció i quantificació que es van obtenir són realment baixos i comparables als dels millors laboratoris a nivell internacional (vegeu la Taula 1 del Material suplementari de l'*Article A2* i la Taula A1 de l'informe publicat sobre l'estudi de Catalunya) [68,75].

En tractar-se de substàncies altament persistents, lipofíliques i que s'acumulen en l'organisme, la mesura de les concentracions de CTPs en un moment puntal pot ser considerada representativa de l'exposició al llarg de la vida [10]. Cal tenir en compte, però, que diferències en característiques com l'IMC, el canvi de pes al llarg de la vida i factors relacionats amb l'estil de vida (paritat, lactància, etc.) poden afectar a les concentracions acumulades finalment per cada persona. De fet, un dels objectius de la recerca ha estat l'anàlisi de la influència d'aquestes variables en les concentracions detectades (vegeu els *Articles A1, A2 i A4* de l'*Annex A*) [67,68,70].

Un punt rellevant en la mesura de les concentracions de CTPs –degut a la seva alta lipofilitat– és la correcció per lípids totals, és a dir, tenir en compte les variacions de les concentracions en sang en funció dels lípids totals presents en aquesta [153,154]. La correcció s'acostuma a fer dividint la concentració de cada compost analitzat per la concentració de lípids totals. El principal motiu per dur-la a terme és els canvis que es produeixen en les concentracions de lípids en sang durant al dia en funció de l'estat de dejú. No obstant, en algunes de les anàlisis realitzades en la recerca de la tesi

[73,74], la correcció per lípids podria suposar un sobreajust, ja que tant la diabetis tipus 2 com els fenotips metabòlics alterats s'associen a canvis en les concentracions de lípids en sang. A més, cal tenir present que alguns estudis indiquen com alguns CTPs també podrien alterar el perfil lipídic i que, per tant, aquesta alteració podria formar part del mecanisme d'actuació dels CTPs a l'hora de causar diabetis i altres alteracions metabòliques [98,155,156]. Tot i que el coneixement existent encara no permet determinar amb certesa quina és la millor opció, en els casos mencionats –tenint en compte que tots els participants estaven en dejú– vam optar per realitzar les anàlisis utilitzant les concentracions de CTPs sense corregir per lípids [73,74].

Nou indicador d'exposició a múltiples compostos

El 'nombre de compostos detectats a altes concentracions' –aplicat en el nostre cas majoritàriament com el percentatge de participants que presenten concentracions en el quartil o en el decil superior d'un cert número de compostos– depèn tant del número de compostos analitzats com del grau de correlació que hi hagi entre aquests compostos. Aquest indicador ens permet conèixer com es plasma l'efecte d'aquestes correlacions, és a dir, ens permet conèixer de forma senzilla si els individus amb les concentracions més elevades d'algun compost també tenen les concentracions més elevades d'altres compostos. Es podria dir que permet plasmar fins a quin punt coincideixen (són les mateixes) les persones amb les concentracions més elevades dels diferents compostos. El fet que aquelles persones que tenen concentracions altes de certs compostos també tinguin concentracions elevades d'altres compostos suposa un motiu addicional de preocupació.

Una qüestió relacionada amb l'exposició a múltiples compostos, però que queda fora de l'abast de la present tesi, és la que aborda l'anomenat exposoma [40,157,158]. Tal com indiquen Dennis i col·laboradors existeixen raons per les que els mètodes de biomonitorització més tradicionals i els més innovadors han d'integrar-se i complementar-se entorn els objectius científics que persegueix l'estudi de l'exposoma [159]. També va més enllà dels propòsits de la tesi l'estudi dels efectes de l'exposició a les diferents barreges de compostos a les que es troba exposada la població. No obstant, sí que en la població de Catalunya, hem trobat com aquells participants amb un número més gran de compostos en el quartil superior tenien major risc de patir diabetis tipus 2 (vegeu la Taula 2 de l'*Article A6* de l'*Annex A*) [73].

Cal assenyalar la vigència de l'interès en desenvolupar nous mètodes per conèixer i caracteritzar en detall les combinacions de compostos a les que es troba exposada la població. Kapraun i col·laboradors han aplicat un nou mètode que els ha permès identificar 90 combinacions formades per relativament pocs compostos en almenys un 30% dels participants en la NHANES del període 2009-2010 [86].

5.2.4. *Biaixos i variables confusores*

Cal tenir present que la recerca sintetitzada en aquesta tesi sobre els efectes en la població de l'exposició a CTPs es realitza sempre en el marc d'estudis observacionals, ja que òbviament no fóra ètic ni factible fer estudis experimentals. Aquest marc ètic i metodològic implica, inevitablement, la limitació de no poder controlar tots els factors confusors que poden operar en aquest tipus d'estudis (observacionals); és una qüestió fonamental que sovint afecta també altres ciències de la salut, la vida i la societat [40].

En cadascun dels articles s'han tractat i discutit els possibles biaixos i variables confusores pel que, a banda dels aspectes comentats en apartats anteriors del present capítol, a continuació només s'apunten aquells més generals i que poden afectar de forma conjunta a la recerca de la tesi.

Dades autodeclarades

Convé tenir ben present el fet que part de la informació utilitzada és autodeclarada; és a dir, referida per la persona participant en l'estudi, provinent de les respostes dels participants al qüestionari de l'enquesta de salut, de l'examen de salut en el cas de l'estudi de Catalunya, o del qüestionari complementari en el cas de l'estudi de Barcelona (vegeu el capítol de *Metodologia*). Aquest fet comporta un possible biaix de memòria [40,140]. En l'estudi de Barcelona, per exemple, és autodeclarada la informació utilitzada sobre canvi de pes, recepció de lactància materna durant la infància o, en les dones, paritat i lactància dels fills/filles (vegeu l'*Article A2* de l'*Annex A*) [68]. Són dades rellevants que, per altra banda, normalment no formen part dels estudis de biomonitorització, com passa en el cas de l'estudi de Catalunya (excepte per la variable paritat, sí disponible en l'ESCA). La informació sobre classe social, educació i trastorns crònics utilitzada en l'estudi de Catalunya també és autodeclarada (*Article 1* capítol de *Resultats*) [72].

Manca de dades sobre dieta i altres fonts d'exposició

La manca d'informació sobre dieta dels participants és una de les limitacions de la recerca realitzada. Ni en l'Enquesta de Salut de Catalunya ni en l'Enquesta de Salut de Barcelona es recollia aquesta informació. En població no exposada laboralment la dieta és la principal font d'exposició als CTPs estudiats [160]. Tot i que les concentracions d'aquests contaminants en els aliments en el temps pot variar, es coneix com determinats aliments són fonts importants d'exposició; com per exemple és el cas del peix, que apart d'altres agents químics ambientals com el mercuri, també és una clara font d'exposició a PCBs [161- 165]. Vegeu els nivells detectats i l'estimació de la ingesta de PCBs i de pesticides organoclorats en els estudis de 'dieta total' que ha anat realitzant l'Agència de Salut Alimentària de Catalunya (ACSA) [166]. Cal comentar que malauradament en els darrers temps

l'ACSA pràcticament no publica cap nou estudi de l'evolució de CTPs i altres contaminants en la dieta de la població catalana.

De la mateixa manera que en els estudis de la present tesi no disposem d'informació sobre dieta, tampoc disposem d'informació sobre possibles exposicions ocupacionals. Tot i que l'anàlisi de les fonts d'exposició queda fora dels propòsits de la recerca realitzada, és cert que la manca d'informació sobre aquestes pot jugar un paper confusor, especialment a l'hora d'estudiar la influència en les concentracions corporals d'altres variables com la classe social i l'educació, ja que els patrons de dieta poden variar en funció d'aquestes característiques (vegeu l'apartat de discussió de l'*Article A4* de l'*Annex A*) [70].

Altres aspectes a considerar inclouen, per exemple: el fet que especialment en els estudis de Barcelona i Catalunya, el número de compostos analitzats (19 compostos, 8 detectats en més del 80% de la població) es pot considerar baix. La incorporació d'un nombre més elevat de compostos i incloure altres tipus de contaminants (com els retardants de flama, els compostos perfluorats etc.) podria aportar informació rellevant. Sense oblidar, però, que l'alt nombre de comparacions dut a terme en les anàlisis pot donar lloc en algun cas a falsos positius.

5.3. Implicacions per la salut pública

Les possibles implicacions per la salut pública, sanitàries i socials dels nostres resultats les hem analitzat en profunditat en nombrosos treballs, ja citats en aquesta tesi (vegeu, també l'*Annex B*). El coneixement obtingut posa de manifest com la contaminació per CTPs és una problemàtica sistèmica [40] que demana una visió poblacional i no pot ser valorada només des d'un punt de vista individual. De fet, cada persona per si sola té poques opcions per disminuir la seva exposició i les concentracions dels plaguicides organoclorats i dels PCBs que hem detectat en la immensa majoria de la població de Catalunya i de la ciutat de Barcelona. El manteniment i desenvolupament de polítiques enfocades a la disminució de l'exposició poblacional són factors clau [167]. Com també hem comentat a bastament, les visions sistèmiques i poblacionals no menystenen les dimensions individuals, també necessàries.

La contaminació generalitzada emfatitza la necessitat que –de la mateixa manera que es realitza a Estats Units o Alemanya– a Catalunya, la resta d'Espanya i el conjunt d'Europa es desenvolupin programes de biomonitorització que permetin dur a terme un seguiment periòdic, no només de les concentracions poblacionals dels compostos analitzats en els estudis de Catalunya i Barcelona, sinó també dels molts altres compostos als que estem exposats (des dels retardants de la flama com els PBDEs, fins a plastificants com els ftalats); molts d'aquests, a diferència dels inclosos en la present

tesi, són compostos no persistents però als quals hi estem exposats diàriament. En el plantejament de programes o iniciatives de vigilància de la contaminació per CTPs i altres agents químics ambientals és important que es consideri com diferents variables sociodemogràfiques, com l'edat, el sexe i també per exemple el nivell educatiu, poden influenciar tant en la participació en els estudis com en les concentracions corporals dels contaminants estudiats. A més, també cal que es plantegi i s'abordi com es realitza la comunicació dels resultats individuals als participants i la comunicació dels resultats generals a la societat [139,168,169].

Els programes de biomonitorització són essencials per entendre els patrons, les tendències i els determinants de la contaminació poblacional per CTPs i altres agents químics ambientals. A més, aquest tipus d'iniciatives també representen una peça clau a l'hora d'incrementar el coneixement i la conscienciació de la població, així com el suport a polítiques i estratègies poblacionals que impliquin diferents actors, des del govern a institucions, empreses i altres agents socials rellevants. De fet, la clara disminució de les concentracions observades dels CTPs estudiats en la població de Barcelona entre els anys 2002 i 2006 mostra com les polítiques aplicades fins al moment –principalment per l'adopció del Conveni d'Estocolm a nivell internacional– estan tenint una repercussió beneficiosa a nivell poblacional.

El coneixement sobre les implicacions de l'exposició a determinats CTPs –com la contribució a l'aparició d'alteracions metabòliques, incloent la diabetis tipus 2– posa de manifest com part de la càrrega de malaltia de la societat pot ser deguda a la contaminació general de la població per aquest tipus de compostos [119]. Per tant, el coneixement generat contribueix a reforçar la necessitat tant de caracteritzar la contaminació poblacional com d'aplicar polítiques de disminució d'aquesta. A més, el fet que estiguem exposats simultàniament a múltiples compostos i els efectes que se'n poden derivar també emfatitza la necessitat de protegir-nos com a societat d'aquestes exposicions [77,139,170].

En resum, el coneixement generat és útil tant a l'hora d'avaluar l'impacte i els efectes de la contaminació de la població per CTPs, com a l'hora d'avaluar l'impacte de les polítiques públiques i privades que es puguin realitzar per reduir-la [4,7,8,167].

5.4. Continuïtat i futures línies de recerca

La recerca realitzada en la present tesi té una clara continuïtat en l'estudi que s'està duent a terme en el marc d'un projecte finançat pel *Fondo de Investigación en Salud* (FIS) del *Instituto de Salud Carlos III*. Els objectius d'aquest projecte inclouen entre d'altres:

- l'estudi de l'evolució temporal en la població de la ciutat de Barcelona de les concentracions dels CTPs analitzats en els estudis inicials del 2002 i 2006 (plaguicides organoclorats i PCBs) en una nova mostra de participants representativa de la població general de Barcelona de l'any 2016. Concretament, en el marc de l'Enquesta de Salut de Barcelona realitzada per l'Agència de Salut Pública de Barcelona corresponent als anys 2016-2017, es van obtenir mostres de sang i orina d'una nova mostra representativa de la població general, constituïda aquest cop per 240 participants;
- l'anàlisi de nous tipus de compostos, tant en les mostres dels participants dels estudis inicials de Catalunya (2002) i Barcelona (2006), com en l'estudi en població general de Barcelona de l'any 2016. Els nous compostos a analitzar inclouen PBDEs, metalls, dioxines, hidrocarburs aromàtics policíclics (PAHs), ftalats i fenols;
- l'estudi prospectiu de la influència de les concentracions de CTPs en la mortalitat, trastorns crònics i hospitalitzacions transcorreguts més de 15 anys (període 2002-2018) en la mostra de participants representativa de la població general de Catalunya. Aquest objectiu es realitza a partir del creuament de les dades de l'estudi inicial del 2002 amb el Registre de Mortalitat i el Conjunt Mínim Bàsic de Dades. Encara que pocs estudis han analitzat aquesta relació en població general, hi ha raons per pensar que els CTPs poden tenir un cert impacte sobre la mortalitat [163,171].

La realització d'un nou examen de salut a nivell de Catalunya que inclogués l'estudi de les concentracions de CTPs, o de forma més formal, la instauració per part de l'administració d'un programa de biomonitorització de les concentracions de CTPs i altres agents químics ambiental a nivell de Catalunya, permetria fer el seguiment de la contaminació al llarg del temps. Si es plantegés un projecte similar a nivell d'Espanya les dades obtingudes en la recerca realitzada en aquesta tesi, també servirien com a un bon punt de referència, juntament amb l'estudi de Canàries, per valorar l'evolució de les concentracions d'aquests contaminants en població general.

Finalment, remarcar la necessitat de dur a terme estudis amb dissenys longitudinals prospectius que permetin refutar o confirmar els resultats obtinguts referents a alguns efectes adversos en la salut, especialment pel que fa a les relacions de determinats CTPs amb l'alteració del fenotip metabòlic, tenint en compte tant el paper de l'IMC com el d'altres factors ambientals i individuals. Aquest tipus d'estudis, que a més integressin aspectes de les ciències socials, també serien d'interès per determinar el paper que juguen factors socioeconòmics i culturals, entre d'altres possibles determinants, en l'exposició a contaminants al llarg de la vida i en períodes que puguin ser especialment crítics.

6. CONCLUSIONS

Les principals conclusions, exposades en relació a les hipòtesis específiques plantejades en l'apartat 2.1., són les següents:

- 1.- L'anàlisi de la distribució de les concentracions de CTPs mostra com més del 80% de la població general de Catalunya i de la ciutat de Barcelona tenia concentracions sèriques detectables de diversos plaguicides organoclorats i de PCBs. El DDE es va detectar en el 100% de la població general de Catalunya i de la ciutat de Barcelona.

És probable que la contaminació de la població general per aquests compostos hagi disminuït considerablement amb el temps, ja que les concentracions de la població de Barcelona l'any 2006 eren notablement inferiors a les de l'any 2002.

- 2.- En la població de Catalunya i de Barcelona, diversos factors sociodemogràfics com el sexe, l'edat/cohort de naixement i l'IMC influïen en les concentracions sèriques de CTPs:
 - a) les dones presentaven concentracions de plaguicides organoclorats més elevades que els homes;
 - b) les concentracions tant dels plaguicides com de PCBs eren majors en els grups de més edat;
 - i
 - c) les concentracions de PCBs eren majors en el grup de població amb pes normal que en el grup amb sobrepès/obesitat.

Malgrat l'absència de patrons clars en les relacions amb indicadors de posició socioeconòmica, en homes, el nivell educatiu es va relacionar amb les concentracions de CTPs, detectant-se majors concentracions en els universitaris un cop ajustant per edat i IMC.

- 3.- L'anàlisi de la distribució de cada compost en la població general de Catalunya i en la de Barcelona mostra com una petita part de la població tenia concentracions molt més altes que la gran majoria de la resta de la població.

Hi ha una certa part tant de la població de Catalunya com de la dels Estats Units que presentava concentracions sèriques elevades de diversos CTPs a la vegada; és a dir, presentava un considerable 'nombre de compostos detectats a altes concentracions'. Aquest indicador

depèn tant del número de compostos analitzats com del grau de correlació que hi hagi entre aquests compostos.

- 4.- En la població de Catalunya s'observà que unes majors concentracions sèriques de CTPs estaven relacionades amb una pitjor salut autopercebuda i una major prevalença de trastorns crònics; tot i que la relació amb el nombre de trastorns crònics es mantenia per alguns compostos un cop es considerava l'efecte de l'edat, la relació amb la salut autopercebuda venia explicada bàsicament per la relació positiva entre l'edat/cohort de naixement i els trastorns crònics.

- 5.- En la població de Catalunya s'observà com majors concentracions sèriques d'alguns CTPs (com PCBs i HCB) es relacionaven amb una major prevalença de diabetis tipus 2 i de prediabetis i (en el cas de compostos com PCBs, HCB i β -HCH) de síndrome metabòlica. Aquestes relacions s'afeblien però es mantenien quan es considerava l'efecte de l'edat, el sexe i l'IMC.

Finalment, majors concentracions d'alguns CTPs (com PCBs, HCB i β -HCH) es relacionaren amb un fenotip metabòlic alterat (definit a partir dels nivells de glucèmia, pressió arterial, colesterol, triglicèrids, proteïna C-reactiva i l'índex HOMA-IR). Aquesta relació s'observà en persones amb sobrepès/obesitat i també en persones amb pes normal. En les persones amb normopès, la magnitud de les relacions observades era superior que en el grup amb sobrepès o obesitat.

AGRAÏMENTS

En primer lloc, sens dubte, el meu agraïment al Dr. Miquel Porta, per confiar en mi des del primer dia. Per donar-me el seu suport i la seva guia, i per compartir amb mi els seus amplis coneixements i experiències durant tots aquests anys; que malgrat no són pocs, espero que en siguin molts més.

El meu agraïment també al Departament de Salut, a l'Agència de Salut Pública de Barcelona i a tots els i les professionals que van fer possible les enquestes en que es basa aquesta tesi. Faig extensiu aquest agraïment a l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca, al CIBERESP, al Instituto de Salud Carlos III i a totes aquelles institucions que amb el seu suport ens han permès i ens permeten seguir investigant en aquest camp.

El meu agraïment, en especial, a totes les persones que van participar en les enquestes i exàmens de salut. També vull expressar la meva gratitud a la Carolina Rebato, per la seva gran implicació i per haver tractat amb tanta cura a tots els participants que van venir a l'IMIM a donar una mostra de sang.

Agrair la feina feta a tots els coautors i coautores de les publicacions. Especialment al Jose Pumarega, per la quantitat d'hores que portem treballant colze a colze i compartint el dia a dia. Gran part de la feina no hauria estat possible sense tu. El meu agraïment a grans professionals com el Dr. Goday, la Dra. Castell, el Dr. Salas-Salvadó i el Dr. Alonso per compartir i aportar les seves idees.

Vull donar també el meu agraïment més sincer a totes les persones que han format part del GRECMC durant aquests anys, per tot el que m'heu aportat professionalment, però sobretot personalment. Els primers anys al costat de l'Eli Puigdomènech, la Magda Bosch de Basea, la Marta Crous, la Paloma Quesada, la Sílvia Geeraerd i la Eva Morales són realment inoblidables. Les meves gràcies també als nous companys que esteu compartint aquests últims dies de redacció de la tesi; Sergi, mil gràcies per aportar el teu art.

Vull agrair de tot cor al Tomàs López i a la Natàlia Pallarès que les hores compartides a l'IMIM hagin esdevingut en una amistat tan sincera i bonica com la vostra. Gràcies de debò per ser-hi en tot moment.

El meu enorme agraïment a la Yolanda Rovira, per creure en mi i no cansar-te mai de dir-m'ho, sense l'empenta que em vas donar en el moment just aquesta tesi potser no existiria. Gràcies per aquesta amistat tan autèntica com tu.

Finalment el meu agraïment més profund a les amigues de tota la vida, a la família, a la meva mare, a la meva germana i a tota la gent que m'estimo. Gràcies per fer-me créixer, gràcies pel vostre suport i escalf, gràcies per fer-me desconnectar, riure i viure. Lídia, gràcies a més, per fer-me tieta de les millors nebodes del món, l'Ariadna i la Carlota, amor incondicional.

Setembre 2019

BIBLIOGRAFIA

1. United Nations Environment Programme (UNEP, Programa ambiental de les Nacions Unides). Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. Disponible a: <http://www.pops.int/> [citat 26 agost 2019]
2. United Nations Environment Programme. Regionally Based Assessment of Persistent Toxic Substances. Global Report 2003. Châtelaine, Switzerland: UNEP Chemicals; 2003.
3. National Research Council. Committee on Human Biomonitoring for Environmental Toxicants. Human Biomonitoring for Environmental Chemicals. Washington, DC: The National Academies Press; 2006. Disponible a: <http://www.nap.edu/catalog/11700.html> [citat 26 agost 2019].
4. Buekers J, David M, Koppen G, Bessems J, Scheringer M, Lebrecht E, et al. Development of policy relevant human biomonitoring indicators for chemical exposure in the European population. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(10).
5. Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Kuklennyik Z, Needham LL. Human exposure assessment to environmental chemicals using biomonitoring. *Int J Androl*. 2006; 29: 166-171.
6. Sexton K, Needham LL, Pirkle JL. Human biomonitoring of environmental chemicals: measuring chemicals in human tissues is the gold standard for assessing people's exposure to pollution. *Am Sci*. 2004; 92: 38-45.
7. Porta M, Kogevinas M, Zumeta E, Sunyer J, Ribas-Fitó N. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección de la salud pública. *Gac Sanit*. 2002; 16: 257-266.
8. Ibarluzea J, Aurekoetxea JJ, Porta M, Sunyer J, Ballester F. La biomonitorización de sustancias tóxicas en muestras biológicas de población general. *Gac Sanit*. 2016; 30: 45-54.
9. Porta M, Puigdomènech E, Ballester F, Selva J, Ribas-Fitó N, Llop S, López T. Monitoring concentrations of persistent organic pollutants in the general population: the international experience. *Environ Int*. 2008; 34: 546-561.
10. World Health Organization (WHO). Human biomonitoring: facts and figures. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015. Disponible a: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/events/events/2015/04/ehp-mid-term-review/publications/human-biomonitoring-facts-and-figures> [citat 26 agost 2019]
11. Porta M, Zumeta E. Implementing the Stockholm treaty on POPs [Editorial]. *Occup Environ Med*. 2002; 59: 651-652.
12. Centers for Disease Control and Prevention. National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Disponible a: <https://www.cdc.gov/exposurereport/index.html> [citat 26 agost 2019].
13. The Umweltbundesamt. German Environmental Survey GerES. <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/assessing-environmentally-related-health-risks/german-environmental-survey-geres> [citat 26 agost 2019].
14. Schoeters G, Govarts E, Bruckers L, Den Hond E, Nelen V, De Henauw S, et al. Three cycles of human biomonitoring in Flanders - Time trends observed in the Flemish Environment and Health Study. *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220: 36-45.
15. Reynders H, Colles A, Morrens B, Mampaey M, Coertjens D, Koppen G, et al. The added value of a surveillance human biomonitoring program: The case of FLEHS in Flanders (Belgium). *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220: 46-54.
16. Dereumeaux C, Fillol C, Charles MA, Denys S. The French human biomonitoring program: First lessons from the perinatal component and future needs. *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220: 64-70.

17. Černá M, Puklová V, Hanzlíková L, Sochorová L, Kubínová R. 25 years of HBM in the Czech Republic. *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220: 3-5.
18. Černá M, Krsková A, Šmíd J, Malý M. Exposure and risk assessment of the Czech population to chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls using archived serum samples from the period 1970 to 1990. *Int J Hyg Environ Health*. 2016; 219: 443-453.
19. Sochorová L, Hanzlíková L, Černá M, Drgáčová A, Fialová A, Švarcová A, et al. Perfluorinated alkylated substances and brominated flame retardants in serum of the Czech adult population. *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220: 235-243.
20. Berman T, Goldsmith R, Levine H, Grotto I. Human biomonitoring in Israel: Recent results and lessons learned. *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220: 6-12.
21. Berman T, Goldsmith R, Göen T, Spungen J, Novack L, Levine H, et al. Urinary concentrations of environmental contaminants and phytoestrogens in adults in Israel. *Environ Int*. 2013; 59: 478-484.
22. Berman T, Goldsmith R, Göen T, Spungen J, Novack L, Levine H, et al. Urinary concentrations of organophosphate pesticide metabolites in adults in Israel: demographic and dietary predictors. *Environ Int*. 2013; 60: 183-189.
23. Haines DA, Saravanabhavan G, Werry K, Khoury C. An overview of human biomonitoring of environmental chemicals in the Canadian Health Measures Survey: 2007-2019. *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220: 13-28.
24. Health Canada. Fourth Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada: Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 4 (2014–2015). Ottawa, ON: Minister of Health; 2017. Disponible a: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/environmental-contaminants/human-biomonitoring-environmental-chemicals.html> [citat 26 agost 2019]
25. Park C, Hwang M, Baek Y, Jung S, Lee Y, Paek D, Choi K. Urinary phthalate metabolite and bisphenol A levels in the Korean adult population in association with sociodemographic and behavioral characteristics: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2012-2014. *Int J Hyg Environ Health*. 2019; 222: 903-910.
26. Choi W, Kim S, Baek YW, Choi K, Lee K, Kim S, et al. Exposure to environmental chemicals among Korean adults-updates from the second Korean National Environmental Health Survey (2012-2014). *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220: 29-35.
27. Park C, Hwang M, Kim H, Ryu S, Lee K, Choi K, Paek D. Early snapshot on exposure to environmental chemicals among Korean adults-results of the first Korean National Environmental Health Survey (2009-2011). *Int J Hyg Environ Health*. 2016; 219: 398-404.
28. Lee JW, Lee CK, Moon CS, Choi IJ, Lee KJ, Yi SM, et al. Korea National Survey for Environmental Pollutants in the Human Body 2008: heavy metals in the blood or urine of the Korean population. *Int J Hyg Environ Health*. 2012; 215: 449-457.
29. Buckland SJ, Bates MN, Garrett N. Concentrations of selected organochlorines in serum of the non-occupationally exposed New Zealand population. Organochlorines Programme. Wellington: New Zealand Ministry for the Environment; 2001. Disponible a: <https://www.mfe.govt.nz/publications/hazards/serum-study-may01> [citat 26 agost 2019].
30. Consortium to Perform Human biomonitoring survey on a European Scale (COPHES). Disponible a: <http://www.eu-hbm.info/cophes> [citat 26 agost 2019].
31. Becker K, Seiwert M, Casteleyn L, Joas R, Joas A, Biot P, et al; DEMOCOPHES consortium. A systematic approach for designing a HBM pilot study for Europe. *Int J Hyg Environ Health*. 2014; 217: 312-322.
32. Den Hond E, Govarts E, Willems H, Smolders R, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, et al. First steps toward harmonized human biomonitoring in Europe: demonstration project to perform human biomonitoring on a European scale. *Environ Health Perspect*. 2015; 123: 255-263.

33. Fiddicke U, Becker K, Schwedler G, Seiwert M, Joas R, Joas A, et al. Lessons learnt on recruitment and fieldwork from a pilot European human biomonitoring survey. *Environ Res.* 2015; 141: 15-23.
34. Castaño A, Cutanda F, Esteban M, Pärt P, Navarro C, Gómez S, et al. Fish consumption patterns and hair mercury levels in children and their mothers in 17 EU countries. *Environ Res.* 2015; 141: 58-68.
35. Berglund M, Larsson K, Grandér M, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, Schwedler G, et al. Exposure determinants of cadmium in European mothers and their children. *Environ Res.* 2015; 141: 69-76.
36. Černá M, Malý M, Rudnai P, Középesy S, Náray M, Halzlová K, et al. Case study: Possible differences in phthalates exposure among the Czech, Hungarian, and Slovak populations identified based on the DEMOCOPHES pilot study results. *Environ Res.* 2015; 141: 118-124.
37. Cutanda F, Koch HM, Esteban M, Sánchez J, Angerer J, Castaño A. Urinary levels of eight phthalate metabolites and bisphenol A in mother-child pairs from two Spanish locations. *Int J Hyg Environ Health.* 2015; 218: 47-57.
38. Esteban López M, López Martín E, Rodríguez García C, Posada De la Paz M, Castaño Calvo A. DEMOCOPHES España y su contribución a la armonización de la biovigilancia humana en Europa. *Nutr Hosp.* 2015; 32: 394-402.
39. European Human Biomonitoring Initiative, HBM4EU. Disponible a: <https://www.hbm4eu.eu> [citad 26 agost 2019].
40. Porta M, Greenland S, Hernán M, dos Santos Silva I, Last JM, eds. A dictionary of epidemiology. 6ª ed. Nova York: Oxford University Press; 2014.
41. Porta M, Puigdomènech E, Ballester F (eds.), Gasull M, Bosch de Basea M (eds. asociadas). Nuestra contaminación interna. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española. Madrid: Ed Libros de la Catarata; 2009. ISBN: 978-84-8319-442-3.
42. Porta M, Puigdomènech E, Ballester F, Selva J, Ribas-Fitó N, Domínguez-Boada L, et al. Estudios realizados en España sobre concentraciones en humanos de compuestos tóxicos persistentes. *Gac Sanit.* 2008; 22: 248-266.
43. Porta M, Zumeta E, Ruiz L, Sunyer J, Kogevinas M, Ribas-Fitó N, Jarrod M. Persistent toxic substances and public health in Spain. *Int J Occup Environ Health.* 2003; 9: 112-117.
44. Rovira J, Martínez MA, Sharma RP, Espuis T, Nadal M, Kumar V, et al. Prenatal exposure to PFOS and PFOA in a pregnant women cohort of Catalonia, Spain. *Environ Res.* 2019; 175: 384-392.
45. Aragonés N, Pérez-Gómez B, Astray J, Gil E, Pérez-Meixeira AM, de Paz C, et al. Biomonitoring of exposure to environmental pollutants in newborns and their parents in Madrid, Spain (BioMadrid): study design and field work results. *Gac Sanit.* 2008; 22: 483-491.
46. Projecte INMA - Infància i Medi Ambient. Disponible a: www.proyectoinma.org [citad 26 agost 2019].
47. Gascon M, Guxens M, Vrijheid M, Torrent M, Ibarluzea J, Fano E, et al. The INMA-Infancia y Medio Ambiente-(Environment and Childhood) project: More than 10 years contributing to environmental and neuropsychological research. *Int J Hyg Environ Health.* 2017; 220: 647-658.
48. Guxens M, Ballester F, Espada M, Fernández MF, Grimalt JO, Ibarluzea J, et al; INMA Project. Cohort Profile: the INMA--Infancia y Medio Ambiente--(Environment and Childhood) Project. *Int J Epidemiol.* 2012; 41: 930-940.
49. Fernandez MF, Sunyer J, Grimalt J, Rebagliato M, Ballester F, Ibarluzea J, et al. The Spanish Environment and Childhood Research Network (INMA study). *Int J Hyg Environ Health.* 2007; 210: 491-493.

50. Ramos JJ, Huetos O, González S, Esteban M, Calvo E, Pérez-Gómez B, Castaño A; Bioambient.es. Organochlorinated pesticides levels in a representative sample of the Spanish adult population: The Bioambient.es project. *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220: 217-226.
51. Huetos O, Bartolomé M, Aragonés N, Cervantes-Amat M, Esteban M, Ruiz-Moraga M, et al. Serum PCB levels in a representative sample of the Spanish adult population: the BIOAMBIENT.ES project. *Sci Total Environ*. 2014; 493: 834-844.
52. Castaño A, Pedraza-Díaz S, Cañas AI, Pérez-Gómez B, Ramos JJ, Bartolomé M, et al; Bioambient.es. Mercury levels in blood, urine and hair in a nation-wide sample of Spanish adults. *Sci Total Environ*. 2019; 670: 262-270.
53. Cañas AI, Cervantes-Amat M, Esteban M, Ruiz-Moraga M, Pérez-Gómez B, Mayor J, Castaño A.; BIOAMBIENT.ES. Blood lead levels in a representative sample of the Spanish adult population: the BIOAMBIENT.ES project. *Int J Hyg Environ Health*. 2014; 217: 452-459.
54. Esteban M, Ruiz-Moraga M, Pérez-Gómez B, Castaño A; Grupo BIOAMBIENT.ES. Aspectos prácticos de la fase preanalítica del estudio de biovigilancia BIOAMBIENT.ES. *Gac Sanit*. 2013; 27: 77-80.
55. Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Cervantes-Amat M, Esteban M, Ruiz-Moraga M, Aragonés N, et al; BIOAMBIENT.ES. BIOAMBIENT.ES study protocol: rationale and design of a cross-sectional human biomonitoring survey in Spain. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2013; 20: 1193-1202.
56. Aurrekoetxea JJ, Zubero MB, Jiménez C, Goñi F, Cambra K, Alonso E, Cadiñanos MC. Plaguicidas y PCBs en suero en población general de Barakaldo posiblemente expuesta al hexaclorociclohexano entre 1947 y 2002. *Rev Esp Salud Pública*. 2011; 85: 189-204.
57. Zubero MB, Eguiraun E, Aurrekoetxea JJ, Lertxundi A, Abad E, Parera J, et al. Changes in serum dioxin and PCB levels in residents around a municipal waste incinerator in Bilbao, Spain. *Environ Res*. 2017; 156: 738-746.
58. Zubero MB, Aurrekoetxea JJ, Murcia M, Ibarluzea JM, Goñi F, Jiménez C, Ballester F. Time trends in serum organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in the general population of Biscay, Spain. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2015; 68: 476-488.
59. Zubero MB, Aurrekoetxea JJ, Ibarluzea JM, Rivera J, Parera J, Abad E, et al. Evolution of PCDD/Fs and dioxin-like PCBs in the general adult population living close to a MSW incinerator. *Sci Total Environ*. 2011; 410-411: 241-247.
60. Zubero MB, Aurrekoetxea JJ, Ibarluzea JM, Arenaza MJ, Rodríguez C, Sáenz JR. Heavy metal levels (Pb, Cd, Cr and Hg) in the adult general population near an urban solid waste incinerator. *Sci Total Environ*. 2010; 408: 4468-4474.
61. Nadal M, Mari M, Schuhmacher M, Domingo JL. Monitoring dioxins and furans in plasma of individuals living near a hazardous waste incinerator: Temporal trend after 20 years. *Environ Res*. 2019; 173: 207-211.
62. Nadal M, García F, Schuhmacher M, Domingo JL. Metals in biological tissues of the population living near a hazardous waste incinerator in Catalonia, Spain: Two decades of follow-up. *Environ Res*. 2019; 176: 108578.
63. Schuhmacher M, Mari M, Nadal M, Domingo JL. Concentrations of dioxins and furans in breast milk of women living near a hazardous waste incinerator in Catalonia, Spain. *Environ Int*. 2019; 125: 334-341.
64. Domingo JL, García F, Nadal M, Schuhmacher M. Autopsy tissues as biological monitors of human exposure to environmental pollutants. A case study: Concentrations of metals and PCDD/Fs in subjects living near a hazardous waste incinerator. *Environ Res*. 2017; 154: 269-274.

65. Zumbado M, Goethals M, Alvarez-León EE, Luzardo OP, Cabrera F, Serra-Majem L, Domínguez-Boada L. Inadvertent exposure to organochlorine pesticides DDT and derivatives in people from the Canary Islands (Spain). *Sci Total Environ.* 2005; 339: 49-62.
66. Luzardo OP, Goethals M, Zumbado M, Alvarez-León EE, Cabrera F, Serra-Majem L, Boada LD. Increasing serum levels of non-DDT-derivative organochlorine pesticides in the younger population of the Canary Islands (Spain). *Sci Total Environ.* 2006; 367: 129-138.
67. Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, Bosch de Basea M, Garí M, Guillén M, et al. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Catalonia. *Environ Int.* 2010; 36: 655-664.
68. Porta M, López T, Gasull M, Rodríguez-Sanz M, Garí M, Pumarega J, et al. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Barcelona in 2006, and comparison with levels in 2002. *Sci Total Environ.* 2012; 423: 151-161.
69. Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, Rodríguez-Sanz M, Pumarega J, Rebato C, Borrell C. Sociodemographic factors influencing participation in the Barcelona Health Survey study on serum concentrations of persistent organic pollutants. *Chemosphere.* 2009; 76: 216-225.
70. Gasull M, Pumarega JA, Rovira G, López T, Alguacil J, Porta M. Relative effects of educational level and occupational social class on body concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the general population of Catalonia, Spain. *Environ Int.* 2013; 60: 190-201.
71. Porta M, Pumarega J, Gasull M. Number of persistent organic pollutants detected at high concentrations in a general population. *Environ Int.* 2012; 44: 106-111.
72. Gasull M, Pallarès N, Salcedo N, Pumarega J, Alonso J, Porta M. Self-rated health and chronic conditions are associated with blood concentrations of persistent organic pollutants in the general population of Catalonia, Spain. *Environ Res.* 2015; 143: 211-220.
73. Gasull M, Pumarega J, Téllez-Plaza M, Castell C, Tresserras R, Lee DH, Porta M. Blood concentrations of Persistent Organic Pollutants and prediabetes and diabetes in the general population of Catalonia. *Environ Sci Technol.* 2012; 46: 7799-7810.
74. Gasull M, Castell C, Pallarès N, Miret C, Pumarega J, Téllez-Plaza M, et al. Blood concentrations of persistent organic pollutants and unhealthy metabolic phenotypes in normal-weight, overweight and obese individuals. *Am J Epidemiol.* 2018; 187: 494-506.
75. Porta M, Puigdomènech E, Gasull M, Bosch de Basea M, Garí M, Grimalt JO. Distribució de les concentracions sèriques de Compostos Orgànics Persistents (COPs) en una mostra representativa de la població general de Catalunya. Barcelona: Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, Institut Municipal d'Investigació Mèdica; 2009 (215 pp). Disponible a: http://salutweb.gencat.cat/web/content/ambits-actuacio/Per-perfils/Empreses-i-establiments/ambit-alimentari/distribucioconcentracions_seriquespersistents.pdf [citad 26 agost 2019]
76. Rose G. The strategy of preventive medicine. 1a edició. Oxford: Oxford University Press; 1992.
77. Porta M. Persistent toxic substances: exposed individuals and exposed populations. *J Epidemiol Community Health.* 2004; 58: 534-535.
78. Porta M, Gasull M, López T, Pumarega J. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in representative samples of the general population. United Nations Environment Programme – Regional Activity Centre for Cleaner Production (CP/RAC) Annual Technical Publication 2010; 9: 24-31. Disponible a: www.cprac.org/docs/CP_RAC_n.9.pdf [citad 26 agost 2019]
79. Kortenkamp A, Faust M. Regulate to reduce chemical mixture risk. *Science.* 2018; 361: 224-226.

80. Porta M, Gasull M, Pumarega J. A step towards more comprehensive analyses of life-course effects of mixtures of environmental factors. *Int J Epidemiol.* 2012; 41: 843–846.
81. Weinhold B. Body of evidence. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: A394-399.
82. Houlihan J, Wiles R, Thayer K, Gray S. *Body Burden: The Pollution in People.* Washington, DC: Environmental Working Group (EWG); 2003.
83. Thornton JW, McCally M, Houlihan J. Biomonitoring of industrial pollutants: health and policy implications of the chemical body burden. *Public Health Rep.* 2002; 117: 315-323.
84. European Commission. Communication from the Commission to the Council - The combination effects of chemicals. *Chemical Mixtures.* Brussels: European Commission; 2012. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52012DC0252&from=EN> [citat 26 agost 2019]
85. Kortenkamp A, Backhaus T, Faust M. State of the Art Report on Mixture Toxicity. Final Report to the Environment Directorate General of the European Commission. Brussels: European Commission; 2009. Disponible a: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/effects/pdf/report_mixture_toxicity.pdf [citat 26 agost 2019]
86. Kapraun DF, Wambaugh JF, Ring CL, Tornero-Velez R, Setzer RW. A Method for Identifying Prevalent Chemical Combinations in the U.S. Population. *Environ Health Perspect.* 2017; 125: 087017.
87. Bopp SK, Barouki R, Brack W, Dalla Costa S, Dorne JCM, Drakvik PE, et al. Current EU research activities on combined exposure to multiple chemicals. *Environ Int.* 2018; 120: 544-562.
88. Porta M, Pumarega J, Gasull M, Lopez T. Chapter Six - Contamination from endocrine disrupters of the general population at low and high concentrations. *Vitam Horm.* 2014; 94: 167-192.
89. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics (NCHS): National Health and Nutrition Examination Survey. Atlanta, GA. 2003–2004. Disponible a: <https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/ContinuousNhanes/Default.aspx?BeginYear=2003> [citat 26 agost 2019].
90. Patterson DG Jr, Wong LY, Turner WE, Caudill SP, Dipietro ES, McClure PC, et al. Levels in the U.S. population of those persistent organic pollutants (2003-2004) included in the Stockholm Convention or in other long range transboundary air pollution agreements. *Environ Sci Technol.* 2009; 43: 1211–1218.
91. Pumarega J, Gasull M, Lee DH, López T, Porta M. Number of Persistent Organic Pollutants Detected at High Concentrations in Blood Samples of the United States Population. *PLoS One.* 2016; 11: e0160432.
92. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 107. Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016. Disponible a: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/08/mono107.pdf> [citat 26 agost 2019]
93. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 113. DDT, Lindane, and 2,4-D. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018. Disponible a: <http://publications.iarc.fr/550> [citat 26 agost 2019]
94. Engel LS, Lan Q, Rothman N. Polychlorinated biphenyls and non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16: 373-376.
95. Cohn BA, La Merrill M, Krigbaum NY, Yeh G, Park JS, Zimmermann L, Cirillo PM. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 2865-2872.
96. VoPham T, Bertrand KA, Hart JE, Laden F, Brooks MM, Yuan JM, et al. Pesticide exposure and liver cancer: a review. *Cancer Causes Control.* 2017; 28: 177-190.

97. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* 2015; 36: E1-E150.
98. Lee DH, Steffes MW, Sjödin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR Jr. Low dose of some persistent organic pollutants predicts type 2 diabetes: a nested case-control study. *Environ Health Perspect.* 2010; 118: 1235-1242.
99. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev.* 2012; 33: 378-455.
100. Kim MJ, Pelloux V, Guyot E, Tordjman J, Bui LC, Chevallier A, et al. Inflammatory pathway genes belong to major targets of persistent organic pollutants in adipose cells. *Environ Health Perspect.* 2012; 120: 508-514.
101. Veiga-Lopez A, Pu Y, Gingrich J, Padmanabhan V. Obesogenic Endocrine Disrupting Chemicals: Identifying Knowledge Gaps. *Trends Endocrinol Metab.* 2018; 29: 607-625.
102. Suarez-Lopez JR, Lee DH, Porta M, Steffes MW, Jacobs DR Jr. Persistent organic pollutants in young adults and changes in glucose related metabolism over a 23-year follow-up. *Environ Res.* 2015; 137: 485-494.
103. Lee DH, Lee IK, Porta M, Steffes M, Jacobs DR Jr. Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and the prevalence of metabolic syndrome among nondiabetic adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetologia.* 2007; 50: 1841-1851.
104. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol.* 2011; 73: 135-162.
105. Stein RA. Epigenetics and environmental exposures. *J Epidemiol Community Health* 2012; 66: 8-13.
106. Curtis SW, Cobb DO, Kilaru V, Terrell ML, Kennedy EM, Marder ME, et al. Exposure to polybrominated biphenyl (PBB) associates with genome-wide DNA methylation differences in peripheral blood. *Epigenetics.* 2019; 14: 52-66.
107. Henkler F, Luch A. Adverse health effects of environmental chemical agents through non-genotoxic mechanisms. *J Epidemiol Community Health.* 2011; 65: 1-3.
108. Lee DH, Jacobs DR Jr, Porta M. Hypothesis: a unifying mechanism for nutrition and chemicals as lifelong modulators of DNA hypomethylation. *Environ Health Perspect.* 2009; 117: 1799-1802.
109. Taylor KW, Novak RF, Anderson HA, Birnbaum LS, Blystone C, Devito M, et al. Evaluation of the association between persistent organic pollutants (POPs) and diabetes in epidemiological studies: a national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect.* 2013; 121: 774-783.
110. Donat-Vargas C, Åkesson A, Tornevi A, Wennberg M, Sommar J, Kiviranta H, et al. Persistent Organochlorine Pollutants in Plasma, Blood Pressure, and Hypertension in a Longitudinal Study. *Hypertension.* 2018; 71: 1258-1268.
111. Berg V, Nøst TH, Pettersen RD, Hansen S, Veyhe AS, Jorde R, et al. Persistent Organic Pollutants and the Association with Maternal and Infant Thyroid Homeostasis: A Multipollutant Assessment. *Environ Health Perspect.* 2017; 125: 127-133.
112. Faroon O, Ruiz P. Polychlorinated biphenyls: New evidence from the last decade. *Toxicol Ind Health.* 2016; 32: 1825-1847.
113. Saeedi Saravi SS, Dehpour AR. Potential role of organochlorine pesticides in the pathogenesis of neurodevelopmental, neurodegenerative, and neurobehavioral disorders: A review. *Life Sci.* 2016; 145: 255-264.

114. Richardson JR, Roy A, Shalat SL, von Stein RT, Hossain MM, Buckley B, et al. Elevated serum pesticide levels and risk for Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2014; 71: 284-290.
115. Yegambaram M, Manivannan B, Beach TG, Halden RU. Role of environmental contaminants in the etiology of Alzheimer's disease: a review. *Curr Alzheimer Res.* 2015; 12: 116-146.
116. Lee DH, Porta M, Lind L, Lind PM, Jacobs DR Jr. Neurotoxic chemicals in adipose tissue: a role in puzzling findings on obesity and dementia. *Neurology.* 2018; 90: 176-182.
117. Richardson JR, Roy A, Shalat SL, Buckley B, Winnik B, Gearing M, et al. β -Hexachlorocyclohexane levels in serum and risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology.* 2011; 32: 640-645.
118. Lee DH, Jacobs DR Jr, Porta M. Association of serum concentrations of persistent organic pollutants with prevalence of learning disability and attention deficit disorder. *J Epidemiol Community Health.* 2007; 61: 591-596.
119. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, et al. Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 1245-1255.
120. Lee DH, Jacobs DR Jr, Porta M. Could low level background exposure to Persistent Organic Pollutants contribute to the social burden of type 2 diabetes? [Editorial]. *J Epidemiol Community Health.* 2006; 60: 1006-1008.
121. Van Larebeke N, Sioen I, Hond ED, Nelen V, Van de Mierop E, Nawrot T, et al. Internal exposure to organochlorine pollutants and cadmium and self-reported health status: a prospective study. *Int J Hyg Environ Health.* 2015; 218: 232-245.
122. Baron-Epel O. Self-reported health. A: Anderson NB, eds. *Encyclopedia of health and behavior.* Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 2004. p. 714-719.
123. DeSalvo KB, Bloser N, Reynolds K, He J, Muntner P. Mortality prediction with a single general self-rated health question. A meta-analysis. *J General Intern Med.* 2006; 21: 267-275.
124. Porta M, Lee DH. Review of the Science Linking Chemical Exposures to the Human Risk of Obesity and Diabetes. A CHEM Trust report. Norwich, UK: CHEM Trust; 2012. Disponible a: <https://chemtrust.org/obesity-and-diabetes/> [citad 26 agost 2019]
125. Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review. *Environ Health Perspect.* 2012; 120: 779-789.
126. Lee DH, Lee IK, Song K, Steffes M, Toscano W, Baker BA, Jacobs DR Jr. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care.* 2006; 29: 1638-1644.
127. Wu H, Bertrand KA, Choi AL, Hu FB, Laden F, Grandjean P, Sun Q. Persistent organic pollutants and type 2 diabetes: a prospective analysis in the Nurses' Health Study and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2013; 121: 153-161.
128. Zong G, Valvi D, Coull B, Göen T, Hu FB, Nielsen F, et al. Persistent organic pollutants and risk of type 2 diabetes: A prospective investigation among middle-aged women in Nurses' Health Study II. *Environ Int.* 2018; 114: 334-342.
129. Evangelou E, Ntritsos G, Chondrogiorgi M, Kavvoura FK, Hernández AF, Ntzani EE, Tzoulaki I. Exposure to pesticides and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int.* 2016; 91: 60-68.
130. Song Y, Chou EL, Baecker A, You NC, Song Y, Sun Q, Liu S. Endocrine-disrupting chemicals, risk of type 2 diabetes, and diabetes-related metabolic traits: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes.* 2016; 8: 516-532.
131. Lee DH, Porta M, Jacobs DR Jr, Vandenberg LN. Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2014; 35: 557-601.

132. Gauthier MS, Rabasa-Lhoret R, Prud'homme D, Karelis AD, Geng D, van Bavel B, Ruzzin J. The metabolically healthy but obese phenotype is associated with lower plasma levels of persistent organic pollutants as compared to the metabolically abnormal obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: E1061-1066.
133. Dirinck EL, Dirtu AC, Govindan M, Covaci A, Jorens PG, Van Gaal LF. Endocrine-disrupting polychlorinated biphenyls in metabolically healthy and unhealthy obese subjects before and after weight loss: difference at the start but not at the finish. *Am J Clin Nutr.* 2016; 103: 989-998.
134. Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Enquesta de salut de Catalunya 2002. Aspectes metodològics. Barcelona, 2002. Disponible a: http://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaris/enquestes/esca/resultats_enquesta_salut_catalunya/enquesta_2002/ [citad 26 agost 2019]
135. Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Examen de salut a la població de Catalunya de 18 a 74 anys. Disponible a: http://salutweb.gencat.cat/web/content/departament/estadistiques_sanitaris/enquestes/Enquesta-de-salut-de-Catalunya/Resultats-de-lenquesta-de-salut-de-Catalunya/Enquesta-2002/documents/examensalut_poblacio_2002.pdf [citad 26 agost 2019]
136. Juncà S, Guillén M, Aragay JM, Brugulat P, Castell C, Séculi E, et al. Aspectos metodológicos de la evaluación de los objetivos de salud y disminución de riesgo del Plan de Salud de Cataluña para el año 2000. *Med Clin.* 2003; 121: 10-19.
137. Rodríguez-Sanz M, Morales E, Pasarín MI, Borrell C. Enquesta de Salut de Barcelona 2006. Barcelona: Agència de Salut Pública de Barcelona; 2008. Disponible a: <https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2016/05/Enquesta-Salut-Barcelona-2006.pdf> [citad 26 agost 2019]
138. Zipf G, Chiappa M, Porter KS, Ostchega Y, Lewis BG, Dostal J. National Health and Nutrition Examination Survey: Plan and operations, 1999–2010. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat 1.* 2013; (56): 1-37.
139. Porta M. Vive más y mejor reduciendo tóxicos y contaminantes ambientales. Barcelona: Grijalbo / Penguin Random House; 2018. ISBN: 978-84-253-5583-7.
140. Hernán MA, Robins JM. Causal Inference. Nova York: Chapman & Hall / CRC; 2020. Disponible a: <https://www.hsph.harvard.edu/miguel-hernan/causal-inference-book/> [citad 26 agost 2019].
141. Ruzzin J, Petersen R, Meugnier E, Madsen L, Lock EJ, Lillefosse H, et al. Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome. *Environ Health Perspect.* 2010; 118: 465-471.
142. Hernán MA. The C-word: scientific euphemisms do not improve causal inference from observational data. *Am J Public Health.* 2018; 108: 616-619.
143. Donat-Vargas C, Gea A, Sayon-Orea C, Carlos S, Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M. Association between dietary intakes of PCBs and the risk of obesity: the SUN project. *J Epidemiol Community Health.* 2014; 68: 834-841.
144. López Alcalde J, Bonfill X. Sobre la salud pública basada en pruebas. *Rev Esp Salud Pública.* 2008; 82: 1-4.
145. Rodríguez-Artalejo F. La salud pública basada en la evidencia. *Gac Sanit.* 1997; 11: 201-203.
146. Porta M. Los beneficios de la salud pública. Visualizarlos y cuantificarlos para darles valor. Reflexiones a propósito del proyecto de Ley General de Salud Pública del Gobierno de España. *Gestión Clínica y Sanitaria.* 2010; 40: 43-46. Disponible a: <http://www.iiss.es/gcs/gestion44.pdf> [citad 26 agost 2019].

147. Freiler A, Muntaner C, Shankardass K, Mah CL, Molnar A, Renahy E, O'Campo P. Glossary for the implementation of Health in All Policies (HiAP). *J Epidemiol Community Health*. 2013; 67: 1068-1072.
148. Benach J, Malmusi D, Yasui Y, Martínez JM. A new typology of policies to tackle health inequalities and scenarios of impact based on Rose's population approach. *J Epidemiol Community Health*. 2013; 67: 286-291.
149. Aldrich T, Griffith J, Cooke C. *Environmental epidemiology and risk assessment*. Hoboken: Wiley; 2002.
150. European Environment Agency. *Late Lessons from Early Warnings: Science, Precaution, Innovation*. EEA Report No 1/2013. Copenhagen: European Environment Agency; 2013. Disponible a: <http://www.eea.europa.eu/publications/late-lessons-2> [citad 26 agost 2019].
151. Asante-Duah K. *Public health risk assessment for human exposure to chemicals*. Dordrecht: Kluwer; 2002.
152. Gallo V, Egger M, McCormack V, Farmer PB, Ioannidis JP, Kirsch-Volders M, et al. STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology: Molecular Epidemiology STROBE-ME. An extension of the STROBE statement. *J Epidemiol Community Health*. 2012; 66: 844-854.
153. Phillips DL, Pirkle JL, Burse VW, Bernert JT Jr., Henderson LO, Needham LL. Chlorinated hydrocarbon levels in human serum: effects of fasting and feeding. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1989; 18: 495-500.
154. Bernert JT, Turner WE, Patterson DG Jr, Needham LL. Calculation of serum "total lipid" concentrations for the adjustment of persistent organohalogen toxicant measurements in human samples. *Chemosphere*. 2007; 68: 824-831.
155. Suarez-Lopez JR, Clemesha CG, Porta M, Gross MD, Lee DH. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls (PCBs) in early adulthood and blood lipids over a 23-year follow-up. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2019; 66: 24-35.
156. Porta M, Jarrod M, López T, Pumarega J, Puigdomènech E, Marco E, et al. Correcting serum concentrations of organochlorine compounds by lipids: alternatives to the organochlorine / total lipids ratio. *Environ Int*. 2009; 35: 1080-1085.
157. Wild CP. Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14: 1847-1850.
158. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol*. 2012; 41: 24-32.
159. Dennis KK, Marder E, Balshaw DM, Cui Y, Lynes MA, Patti GJ, et al. Biomonitoring in the era of the exposome. *Environ Health Perspect*. 2017; 125: 502-510.
160. Gasull M, Bosch de Basea M, Puigdomènech E, Pumarega J, Porta M. Empirical analyses of the influence of diet on human concentrations of persistent organic pollutants: a systematic review of all studies conducted in Spain. *Environ Int*. 2011; 37: 1226-1235.
161. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*. 2006; 296: 1885-1899.
162. Domingo JL. Nutrients and Chemical Pollutants in Fish and Shellfish. *Balancing Health Benefits and Risks of Regular Fish Consumption*. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016; 56: 979-988.
163. Åkesson A, Donat-Vargas C, Berglund M, Glynn A, Wolk A, Kippler M. Dietary exposure to polychlorinated biphenyls and risk of heart failure - A population-based prospective cohort study. *Environ Int*. 2019; 126: 1-6.
164. Perelló G, Díaz-Ferrero J, Llobet JM, Castell V, Vicente E, Nadal M, Domingo JL. Human exposure to PCDD/Fs and PCBs through consumption of fish and seafood in Catalonia (Spain): Temporal trend. *Food Chem Toxicol*. 2015; 81: 28-33.

165. Vilavert L, Borrell F, Nadal M, Jacobs S, Minnens F, Verbeke W, et al. Health risk/benefit information for consumers of fish and shellfish: FishChoice, a new online tool. *Food Chem Toxicol.* 2017; 104: 79-84.
166. Agència Catalana de Seguretat Alimentària. Generalitat de Catalunya. Estudi de dieta total. Disponible a: http://acsa.gencat.cat/ca/Publicacions/estudis/estudis_de_dieta_total/ [citad 26 agost 2019].
167. Zoeller RT. Regulation of endocrine-disrupting chemicals insufficient to safeguard public health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 1993–1994.
168. Porta M. Los tóxicos y tú: tanto que hacer. *El País*, 1 d'octubre de 2018. Disponible a: https://elpais.com/elpais/2018/09/26/ciencia/1537954285_072375.html [citad 26 agost 2019].
169. Porta M. Emocions i raons per menjar ecològic. *Informatiu Especial de la Setmana BIO per l'Alimentació Ecològica* (octubre 2018): 9-11. Disponible a: http://setmanabio.cat/wp-content/uploads/2018/10/SetmanaBio2018_Edicio_Especial.pdf [citad 26 agost 2019].
170. Porta M. Tu dignidad es la de todos. A: Porta M, ed. *Los imaginarios colectivos, la salud pública y la vida. Para conversar desde las artes sobre nuestro bienestar en sociedad.* Madrid: Los libros de la Catarata; 2019. p. 15-21. Disponible a: https://www.catarata.org/libro/los-imaginarios-colectivos-la-salud-publica-y-la-vida_95376/ [citad 26 agost 2019].
171. Lin YS, Caffrey JL, Hsu PC, Chang MH, Faramawi MF, Lin JW. Environmental exposure to dioxin-like compounds and the mortality risk in the U.S. population. *Int J Hyg Environ Health.* 2012; 215: 541-546.

ANNEXOS

Annex A. Publicacions relacionades

Article A1

Títol: Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Catalonia.

Autors: Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, Bosch de Basea M, Garí M, Guillén M, López T, Bigas E, Grimalt JO, Tresserras R.

Revista: Environment International. 2010 Oct;36:655-664.

Factor d'impacte:

Any 2009, últim disponible en el moment de publicació: 4.786 (Q1, D1 Environmental Sciences).

Any 2018, últim disponible actualment: 7.943 (Q1, D1 Environmental Sciences).

DOI: [10.1016/j.envint.2010.04.013](https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.04.013).

Article A2

Títol: Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Barcelona in 2006, and comparison with levels in 2002.

Autors: Porta M, López T, Gasull M, Rodríguez-Sanz M, Garí M, Pumarega J, Borrell C, Grimalt JO.

Revista: Science of the Total Environment. 2012 Apr;423:151-161.

Factor d'impacte:

Any 2010, últim disponible en el moment de publicació: 3.190 (Q1 Environmental Sciences).

Any 2018, últim disponible actualment: 5.589 (Q1 Environmental Sciences).

DOI: [10.1016/j.scitotenv.2012.02.001](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.02.001).

Article A3

Títol: Sociodemographic factors influencing participation in the Barcelona Health Survey study on serum concentrations of persistent organic pollutants.

Autors: Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, Rodríguez-Sanz M, Pumarega J, Rebato C, Borrell C.

Revista: Chemosphere. 2009 Jun; 76:216-225.

Factor d'impacte:

Any 2008, últim disponible en el moment de publicació: 3.054 (Q1 Environmental Sciences).

Any 2018, últim disponible actualment: 5.108 (Q1 Environmental Sciences).

DOI: [10.1016/j.chemosphere.2009.03.030](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.03.030).

Article A4

Títol: Relative effects of educational level and occupational social class on body concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the general population of Catalonia, Spain.

Autors: Gasull M, Pumarega JA, Rovira G, López T, Alguacil J, Porta M.

Revista: Environment International. 2013 Oct;60:190-201.

Factor d'impacte:

Any 2012, últim disponible en el moment de publicació: 6.248 (Q1, D1 Environmental Sciences).

Any 2018, últim disponible actualment: 7.943 (Q1, D1 Environmental Sciences).

DOI: [10.1016/j.envint.2013.08.001](https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.08.001).

Article A5

Títol: Number of persistent organic pollutants detected at high concentrations in a general population.

Autors: Porta M, Pumarega J, Gasull M.

Revista: Environment International. 2012 Sep;44:106-111.

Factor d'impacte:

Any 2011, últim disponible en el moment de publicació: 5.297 (Q1, D1 Environmental Sciences).

Any 2018, últim disponible actualment: 7.943 (Q1, D1 Environmental Sciences).

DOI: [10.1016/j.envint.2012.02.005](https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.02.005).

Article A6

Títol: Blood Concentrations of Persistent Organic Pollutants and Prediabetes and Diabetes in the General Population of Catalonia.

Autors: Gasull M, Pumarega J, Téllez-Plaza M, Castell C, Tresserras R, Lee DH, Porta M.

Revista: Environmental Science & Technology. 2012 Jul;46:7799-7810.

Factor d'impacte:

Any 2011, últim disponible en el moment de publicació: 5.228 (Q1, D1 Environmental Sciences, Q1, D1 Engineering, Environmental).

Any 2018, últim disponible actualment: 7.149 (Q1, D1 Environmental Sciences, Q1, D1 Engineering, Environmental).

DOI: [10.1021/es300712g](https://doi.org/10.1021/es300712g).

Annex B. Llistat de publicacions i altres documents i materials científics elaborats pel Grup de Recerca en Epidemiologia Clínica i Molecular del Càncer (GRECMC PSMar) sobre els Compostos Tòxics Persistents (CTPs) i altres agents químics ambientals

Des de fa més de 20 anys, el Grup de Recerca en Epidemiologia Clínica i Molecular del Càncer (GRECMC) del Parc de Salut Mar (PSMar), liderat pel Dr. Miquel Porta, desenvolupa una línia de recerca sòlida, reconeguda a nivell internacional, sobre els compostos tòxics persistents (CTPs) i altres contaminants ambientals. Com en alguna altra ocasió, en el present annex d'aquesta tesi ens ha semblat adient presentar, actualitzat, un llistat que recull la major part de publicacions científiques –i alguns dels altres documents i materials científics relacionats amb aquestes exposicions ambientals– als que ha donat lloc aquesta recerca al llarg dels anys. A banda dels documents llistats a continuació convé esmentar que la recerca també ha generat nombroses intervencions de qualitat en institucions locals i globals, mitjans de comunicació, organitzacions ciutadanes i xarxes socials. Alguns exemples d'aquests i altres materials del grup es poden consultar a:

<https://www.imim.cat/programesrecerca/epidemiologia/grecm.html>. D'altres es poden trobar fàcilment amb els buscadors habituals. El llistat que segueix exclou les publicacions científiques i altres documents relacionats amb les altres línies de recerca del GRECMC.

2019

Gasull M, Pumarega J, Kiviranta H, (...) Duell E, Vineis P, Porta M. Methodological issues in a prospective study on plasma concentrations of persistent organic pollutants and pancreatic cancer risk within the EPIC cohort. *Environ Res.* 2019; 169: 417-433.

Gómez-Tomás Á, Pumarega J, Alguacil J, Amaral AFS, Malats N, Pallarès N, Gasull M, Porta M; PANKRAS II Study Group. Concentrations of trace elements and KRAS mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Environ Mol Mutagen.* 2019 (en premsa).

Camargo J, Pumarega J, Alguacil J, Sanz-Gallén P, Gasull M, Delclos GL, Amaral AF, Porta M. Toenail concentrations of trace elements and occupational history in pancreatic cancer. *Environ Int.* 2019; 127: 216-225.

Suarez-Lopez JR, Clemesha CG, Porta M, Gross MD, Lee DH. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls (PCBs) in early adulthood and blood lipids over a 23-year follow-up. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2019; 66: 24–35.

Porta M, Vandenberg LN. There are good clinical, scientific, and social reasons to strengthen links between biomedical and environmental research. *J Clin Epidemiol.* 2019; 111: 124-126.

Porta M. Tu dignidad es la de todos. A: Porta M, ed. *Los imaginarios colectivos, la salud pública y la vida. Para conversar desde las artes sobre nuestro bienestar en sociedad.* Madrid: Los libros de la Catarata; 2019. p. 15-21. https://www.catarata.org/libro/los-imaginarios-colectivos-la-salud-publica-y-la-vida_95376/

2018

Lee DH, Porta M, Lind L, Lind PM, Jacobs DR Jr. Neurotoxic chemicals in adipose tissue: A role in puzzling findings on obesity and dementia. *Neurology.* 2018; 90: 176-182.

Gasull M, Castell C, Pallarès N, Miret C, Pumarega J, Téllez-Plaza M, López T, Salas-Salvadó J, Lee DH, Goday A, Porta M. Blood concentrations of persistent organic pollutants and unhealthy metabolic phenotypes in normal-weight, overweight and obese individuals. *Am J Epidemiol*. 2018; 187: 494-506.

Porta M. Vive más y mejor. Reduciendo tóxicos y contaminantes ambientales. Barcelona: Grijalbo / Penguin Random House Mondadori, 2018. <https://www.megustaleer.com/libros/vive-ms-y-mejor/MES-083079>.

Porta M. Los tóxicos y tú: tanto que hacer. *El País*, 1 octubre 2018. Ed. digital. https://elpais.com/elpais/2018/09/26/ciencia/1537954285_072375.html.

2017

Pumarega J, Larrea C, Muñoz A, Pallarès N, Gasull M, Rodriguez G, Jarrod M, Porta M. Citizens' perceptions of the presence and health risks of synthetic chemicals in food: results of an online survey in Spain. *Gac Sanit*. 2017; 31: 371-381. <https://bit.ly/2MISme5>.

Fernandez MF, Pumarega J, Porta M, Molina-Molina JM, Arrebola JP, Olea N. Changes in the total effective xenoestrogen burden (TEXB) of breast cancer patients during an 18-month post-surgical follow-up. *Reproduct Toxicol*. 2017; 69: 212-220.

Larrea-Killinger C, Muñoz A, Mascaró J, Zafra E, Porta M. Discourses on the toxic effects of internal chemical contamination in Catalonia, Spain. *Med Anthropol*. 2017; 36:125-140.

Porta M. Causas del cáncer: estilos y condiciones de vida. *Contexto y Acción - cxtx*, 24 setembre 2017; núm. 135. <http://bit.ly/2fLrQ1D>

2016

Pumarega J, Gasull M, Lee DH, López T, Porta M. Number of Persistent Organic Pollutants detected at high concentrations in blood samples of the United States population. *PLoS One*. 2016; 11: e0160432.

Trasande L, Attina T, Skakkebaek NE, Juul A, Porta M, Soto AM, Vandenberg L, Sathyanarayana S, Fletcher T, Demeneix B, Bergman A, Bellanger M, Gore AC, Legler J, Bourguignon JP, Slama R, Toppari J, Blumberg B, Myers JP, Zoeller RT, Kortenkamp A, DiGangi J, Grandjean P, Hauser R, Rudel R. Endocrine disruptors: Refereed science to guide action on EDCs. *Nature*. 2016; 536: 30. <https://www.nature.com/articles/536030d> + <https://media.nature.com/original/nature-assets/nature/journal/v536/n7614/extref/535030d-s1.pdf>

Ibarluzea J, Aurekoetxea JJ, Porta M, Sunyer J, Ballester F. La biomonitorización de sustancias tóxicas en muestras biológicas de población general. *Gac Sanit*. 2016; 30: 45-54.

Gasull M. Relació entre la salut autopercebuda i les concentracions sanguínies de compostos tòxics persistents. *UAB Divulga*, 2016. <https://bit.ly/2ZIB0ej>.

Porta M. Entre el fútbol y el glifosato, no hay partido. *Claves de Razón Práctica* 2016; núm. 249: 126-135. <https://bit.ly/2LK8tIU>.

Porta M. Como sombras de nubes en el fondo del lago. *Revista Folia Humanística* 2016; 2: 66-78. <https://goo.gl/QTQFPE>

2015

Gasull M, Pallarès N, Salcedo N, Pumarega J, Alonso J, Porta M. Self-rated health and chronic conditions are associated with blood concentrations of persistent organic pollutants in the general population of Catalonia, Spain. *Environ Res.* 2015; 143: 211-220.

Legler J, Fletcher T, Govarts E, Porta M, Blumberg B, Heindel JJ, Trasande L. Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2015; 100: 1278-1288.

Suarez-Lopez JR, Lee DH, Porta M, Steffes MW, Jacobs DR Jr. Persistent organic pollutants in young adults and changes in glucose related metabolism over a 23-year follow-up. *Environ Res.* 2015; 137: 485-494.

Park SY, Kim KS, Lee YM, Kim MJ, Jacobs DR, Porta M, Kim DS, Lee DH. Persistent organic pollutants and promoter hypermethylation of the O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene. *Biomarkers.* 2015; 20: 136-142.

Pearce N, Blair A, Vineis P, (...) Porta M, Pukkala E, Rice C, (...) Wesseling C, Weiderpass E, Zahm SH. IARC Monographs: 40 years of evaluating carcinogenic hazards to humans. *Environ Health Perspect.* 2015; 123: 507-514.

Porta M. ¿Podemos actuar sobre las causas ambientales del enfermar? Podemos. Contra la desazón, la desolación y el negacionismo ambiental. En: Casino G, Fernández E, eds. *Epidemiología para periodistas y comunicadores. Cuadernos de la Fundación Dr. A. Esteve, N° 32.* Barcelona: Fundación Dr. A. Esteve y Asociación Española de Comunicación Científica, 2015: 39-48. 93 pp.
<https://goo.gl/DXIEQV>

Porta M. Human contamination by persistent toxic substances: The rationale to improve exposure assessment. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2015; 22: 14560-14565.

Porta M. El cáncer de mama fue más frecuente en las mujeres cuyas madres tenían mayores concentraciones de DDT cuando estaban embarazadas de ellas. Comentario bibliográfico de: Cohn B, et al. DDT Exposure in utero and breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100: 2865-2872). *Gestión Clínica y Sanitaria* 2015; 17: 67.

Porta M. Química electoral. *El País*, 8 maig 2015. Ed. digital.
http://elpais.com/elpais/2015/04/20/opinion/1429556079_704125.html

Porta M. La política, el poder y la carne. *El País*, 27 octubre 2015: 26 y ed. online.
<https://goo.gl/lo6J2P>.

2014

Beguiria A, Larrea C, Muñoz A, Zafra E, Mascaró-Pons J, Porta P. Social discourses concerning pollution and contamination in Spain: an analysis of online comments by digital press readers. *Contributions to Science* 2014; 10: 35-47.
<http://revistes.iec.cat/index.php/CtS/article/view/136947/135666>.

López T, Pumarega JA, Pollack AZ, Lee DH, Richiardi L, Jacobs DR Jr, Schisterman EF, Porta M. Adjusting serum concentrations of organochlorine compounds by lipids and symptoms: a causal framework for the association with K-ras mutations in pancreatic cancer. *Chemosphere.* 2014; 114: 219-225.

Porta M, Pumarega J, Gasull M, Lopez T. Contamination from endocrine disruptors of the general population at low and high concentrations. *Vitam Horm.* 2014; 94: 167-192.

Vineis P, Stringhini S, Porta M. The environmental roots of non-communicable diseases (NCDs) and the epigenetic impacts of globalization. *Environ Res.* 2014; 133: 424-30.

Lee DH, Porta M, Jacobs DR Jr, Vandenberg LN. Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2014; 35: 557-601.

Aylward LL, Green E, Porta M, Toms LM, Den Hond E, Schulz C, Gasull M, Pumarega J, Conrad A, Kolossa-Gehring M, Schoeters G, Mueller JF. Population variation in biomonitoring data for persistent organic pollutants (POPs): An examination of multiple population-based datasets for application to Australian pooled biomonitoring data. *Environ Int.* 2014; 68: 127-138.

Muncke J, Myers JP, Scheringer M, Porta M. Food packaging and migration of food contact materials: will epidemiologists rise to the neotoxic challenge? *J Epidemiol Community Health.* 2014; 68: 592-594.

Yus E, Gasull M. Disruptors endocrins, els tòxics d'última generació. *Agró Negre (Revista Depana)* nº 27, 2014.

2013

Gasull M, Pumarega J, Rovira G, López T, Alguacil J, Porta M. Relative effects of educational level and occupational social class on body concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the general population of Catalonia, Spain. *Environ Int.* 2013; 60: 190-201.

Arrebola JP, Pumarega J, Gasull M, Fernandez MF, Martin-Olmedo P, Molina-Molina JM, Fernández-Rodríguez M, Porta M, Olea N. Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and prevalence of type 2 diabetes in adults from Southern Spain. *Environ Res.* 2013; 122: 31-37.

Kelly RS, Lundh T, Porta M, Bergdahl IA, Palli D, Johansson AS, Botsivali M, Vineis P, Vermeulen R, Kyrtopoulos SA, Chadeau-Hyam M, on behalf of the EnviroGenoMarkers Project Consortium. Blood erythrocyte concentrations of cadmium and lead and the risk of B-cell non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma: A nested case-control study. *PLoS One.* 2013; 8(11): e81892.

Espina C, Porta M, Schüz J, Hernández-Aguado I, Percival RV, Dora C, Slevin T, Rodriguez Guzman J, Meredith T, Landrigan PJ, Neira M. Environmental and occupational interventions for primary prevention of cancer: A cross-sectorial policy framework. *Environ Health Perspect.* 2013; 121: 420-426.

Gore AC, Balthazart J, Bikle D, (...) Porta M, Poth M, Power DM, (...) Wang Z, Wartofsky L, Watson CS. Policy decisions on endocrine disruptors should be based on science across disciplines: a response to Dietrich et al. *Publicat simultàniament a Endocrinology* 2013; 154: 3957-3960; *Eur J Endocrinol* 2013; 169: E1-E4 ; *Frontiers Neuroendocrinol* 2014; 35: 2-5; *Hormones and Behavior* 2014; 65: 190-193 ; *Andrology* 2013; 1: 802-805; *Hormone Research in Paediatrics* 2013; 80: 305-308.

Llop S, Porta M, Martinez MD, Aguinagalde X, Fernández MF, Fernández-Somoano A, Casas M, Vrijheid M, Ayerdi M, Tardón A, Ballester F. Estudio de la evolución de la exposición a plomo en la población infantil española en los últimos 20 años. ¿Un ejemplo no reconocido de «salud en todas las políticas»? *Gac Sanit.* 2013; 27: 149-155.

Porta M. Ponent, Timing and concentrations of multiple environmental exposures in the general population. Sessió plenària. Conference on the Environment and Health. ISEE-International Society

for Environmental Epidemiology, ISES-International Society of Exposure Science i ISIAQ-International Society of Indoor Air Quality and Climate. Basilea (Suïssa), 19-23 agost 2013.

2012

Amaral AFS, Porta M, Silverman DT, Milne RL, Kogevinas M, Rothman N, Cantor KP, Jackson BP, Pumarega JA, López T, Carrato A, Guarner L, Real FX, Malats N. Pancreatic cancer risk and levels of trace elements. *Gut*. 2012; 61: 1583-1588.

Porta M, Pumarega J, Gasull M. Number of persistent organic pollutants detected at high concentrations in a general population. *Environ Int*. 2012; 44: 106-111.

Porta M, López T, Gasull M, Rodríguez-Sanz M, Garí M, Pumarega J, Borrell C, Grimalt JO. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Barcelona in 2006, and comparison with levels in 2002. *Sci Total Environ*. 2012; 423: 151-161.

Gasull M, Pumarega J, Téllez-Plaza M, Castell C, Tresserras R, Lee DH, Porta M. Blood concentrations of persistent organic pollutants and prediabetes and diabetes in the general population of Catalonia. *Environ Sci Technol*. 2012; 46: 7799-7810.

Porta M. Human contamination by environmental chemical pollutants: can we assess it more properly?. *Prev Med*. 2012; 55: 560-562.

Porta M, Gasull M, Pumarega J. Commentary: a step towards more comprehensive analyses of life course effects of mixtures of environmental factors. *Int J Epidemiol*. 2012; 41: 843-846.

Porta M, Lee DH. Review of the science linking chemical exposures to the human risk of obesity and diabetes. A CHEM Trust report. Norwich, UK: CHEM Trust; 2012.

Porta M. Baja la 'contaminación interior'. *El País*, 13 març 2012: 36.

2011

Howard SG, Heindel JJ, Thayer KA, Porta M. Environmental pollutants and beta cell function: relevance for type 1 and gestational diabetes. *Diabetologia*. 2011; 54: 3168-3169.

Porta M. La nostra contaminació interna: concentracions de compostos tòxics en la població general catalana. In: Àvila A, Terradas J, eds. *Aula d'Ecologia, Cicle de Conferències 2010. Col·lecció Ciència i Tècnica*, núm. 43. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona, Servei de Publicacions, 2011: 57-63. ISBN: 978-84-490-2676-8.

Gasull M, Bosch de Basea M, Puigdomènech E, Pumarega J, Porta M. Empirical analyses of the influence of diet on human concentrations of persistent organic pollutants: A systematic review of all studies conducted in Spain. *Environ Int*. 2011; 37: 1226-1235.

Bosch de Basea M, Porta M, Alguacil J, Puigdomènech E, Gasull M, Garrido JA, López T, for the PANKRAS II Study Group. Relationships between occupational history and serum concentrations of organochlorine compounds in exocrine pancreatic cancer. *Occup Environ Med*. 2011; 68: 332-338.

Porta M. Compareciente, Congreso de los Diputados, Comisión de Sanidad, Política Social y Consumo. Madrid, 4 de mayo de 2011. Comparecencias en relación con el Proyecto de Ley General

de Salud Pública. Diario de Sesiones del Congreso de los Diputados, Año 2011, IX Legislatura, Núm. 772, pp. 11–16.

Porta M. Steve y Fernando. El País, 20 de diciembre de 2011. ed. digital. <https://goo.gl/8H7dgt>

2010

Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, Garí M, Bosch de Basea M, Guillén M, López T, Bigas E, Pumarega J, Llebaria X, Grimalt JO, Tresserras R. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in a representative sample of the population of Catalonia. *Environ Int.* 2010; 36: 655-664.

Gasull M, Porta M, Pumarega J, Vioque J, Bosch de Basea M, Puigdomènech E, Morales E, Grimalt JO, Malats N, for the PANKRAS II Study Group. The relative influence of diet and serum concentrations of organochlorine compounds on K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Chemosphere.* 2010; 79: 686-697.

Arrebola JP, Fernandez MF, Porta M, Rosell J, Martínez de la Ossa R, Olea N, Martín-Olmedo P. Multivariate models to predict human adipose tissue PCB concentrations in Southern Spain. *Environ Int.* 2010; 36:705-713.

Porta M, Gasull M, López T, Pumarega J. Distribution of blood concentrations of persistent organic pollutants in representative samples of the general population. CP/RAC Annual Technical Publication 2010; 9: 24-31. http://www.cprac.org/docs/CP_RAC_n.9.pdf.

2009

Porta M, López T, Pumarega J, Jariod M, Crous-Bou M, Marco E, Rifà J, Grimalt JO, Malats N, Real FX, for the PANKRAS II Study Group. In pancreatic ductal adenocarcinoma blood concentrations of some organochlorine compounds and coffee intake are independently associated with KRAS mutations. *Mutagenesis.* 2009; 24: 513-521.

Porta M, Pumarega J, López T, Jariod M, Marco E, Grimalt JO, for the PANKRAS II Study Group. Influence of tumor stage, symptoms and time of blood draw on serum concentrations of organochlorine compounds in exocrine pancreatic cancer. *Cancer Causes Control.* 2009; 20: 1893-1906.

Porta M, Jariod M, López T, Pumarega J, Puigdomènech E, Marco E, Malats N, Grimalt JO, Real FX, for the PANKRAS II Study Group. Correcting serum concentrations of organochlorine compounds by lipids: alternatives to the organochlorine / total lipids ratio. *Environ Int.* 2009; 35: 1080-1085.

Arrebola JP, Martín-Olmedo P, Fernández MF, Sanchez-Cantalejo E, Jimenez-Rios JA, Torne P, Porta M, Olea N. Predictors of concentrations of hexachlorobenzene in human adipose tissue: a multivariate analysis by gender in Southern Spain. *Environ Int.* 2009; 35: 27-32.

Lee DH, Jacobs DR Jr, Porta M. Hypothesis: a unifying mechanism for nutrition and chemicals as lifelong modulators of DNA Hypomethylation. *Environ Health Perspect.* 2009; 117: 1799-1802.

Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, Rodríguez-Sanz M, Pumarega J, Rebato C, Borrell C. Sociodemographic factors influencing participation in the Barcelona Health Survey study on serum concentrations of persistent organic pollutants. *Chemosphere.* 2009; 76: 216-225.

Porta M, Puigdomènech E, Gasull M, Bosch de Basea M, Garí M, Grimalt JO. Distribució de les concentracions sèriques de Compostos Orgànics Persistentes (COPs) en una mostra representativa de la població general de Catalunya. Barcelona: Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, 2009 (215 pp)

Porta M, Puigdomènech E, Ballester F (eds.), Gasull M, Bosch de Basea M (eds. asociadas). Nuestra contaminación interna. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española. Madrid: Libros de la Catarata; 2009.

Gasull M, Puigdomènech E, Bosch de Basea M, Porta M. La química está servida: plaguicidas y otros Compuestos Tóxicos Persistentes en la dieta. En: Observatorio DKV de Salud y Medio Ambiente en España. Estado de la cuestión. Alimentación, medio ambiente y salud. Madrid: DKV Seguros y ECODES (Fundación Ecología y Desarrollo), 2009: 37-53.

Porta M, Gasull M, Bosch de Basea M. La epigenómica ambiental, la medicina y la salud pública ante la contaminación humana por compuestos tóxicos persistentes. Eidon - Revista de la Fundación de Ciencias de la Salud 2009; 31: 16-22.

Porta M, Gasull M, Bosch de Basea M. El enemigo invisible. Contaminación por compuestos tóxicos persistentes de la población general española. Revista Daphnia. 2009; 49: III-V.

Bosch de Basea M, Gasull M. Compostos organoclorats en la dieta. Secció Menjar Ecològic. Revista Campverd – Revista d'agricultura ecològica. 2009; 4: 17.

Porta M, Lee DH, Puigdomènech E. Transgenerational inheritance of environmental obesogens [Editorial]. Occup Environ Med. 2009; 66: 141-142.

Porta M, Puigdomènech E, Ballester F. Un “filtro” sin indicios de relevancia para los estudios sobre concentraciones en humanos de compuestos tóxicos persistentes. Gac Sanit. 2009; 23: 82-83.

Porta M. Cuerpos tóxicos. El impacto cultural de nuestra contaminación interior. La Vanguardia, 25 noviembre 2009, Suplement *Cultura/s* (388): 1-5.

<http://www.lavanguardia.com/cultura/20091125/53829839508/cuerpos-toxicos.html>

2008

Porta M, Puigdomènech E, Ballester F, Selva J, Ribas-Fitó N, Llop S, López T. Monitoring concentrations of persistent organic pollutants in the general population: The international experience. Environ Int. 2008; 34: 546-561.

Porta M, Puigdomènech E, Ballester F, Selva J, Ribas-Fitó N, Domínguez-Boada L, Martín-Olmedo P, Olea N, Llop S, Fernández M. Estudios Realizados en España sobre concentraciones en humanos de compuestos tóxicos persistentes. Gac Sanit. 2008; 22: 248-266.

Porta M, Bosch de Basea M, Benavides FG, López T, Fernandez E, Marco E, Alguacil J, Grimalt JO, Puigdomènech E; PANKRAS II Study Group. Differences in serum concentrations of organochlorine compounds by occupational social class in pancreatic cancer. Environ Res. 2008; 108: 370-379.

Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, Bosch de Basea M. La influencia de la dieta en las concentraciones corporales de Compuestos Orgánicos Persistentes. Un informe científico elaborado para la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). Barcelona: Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Universitat Autònoma de Barcelona, 2008.

Porta M, Puigdomènech E, Gasull M. Estudio de las actuaciones nacionales que se están llevando a cabo sobre bio-vigilancia y que pudieran integrarse en la futura estrategia de contaminantes químicos ambientales en la población humana. Barcelona: Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Universitat Autònoma de Barcelona, 2008.

2007

Escorza F, Puigdomènech E, Gasull M. Informes de factores de riesgo ambientales: 'Compuestos químicos tóxicos y peligrosos y salud'. Bases para el Plan Nacional de Salud y Medio Ambiente. Barcelona: Institut Municipal d'Investigació Mèdica, 2007.

Porta M, Gasull M, Puigdomènech E, Rebato C. Determinació sanguínia de Compostos Orgànics Persistents (COPs) en una submostra de participants en l'Enquesta de Salut de Barcelona. Informe final: reclutament, participació i extraccions sanguínies. Barcelona: Institut Municipal d'Investigació Mèdica, 2007.

Lee DH, Lee I-K, Porta M, Steffes M, Jacobs DR Jr. Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and the prevalence of metabolic syndrome among nondiabetic adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetologia*. 2007; 50: 1841-1851.

Porta M, Grimalt JO, Jarrod M, Ruiz L, Marco E, López T, Malats N, Puigdomènech E, Zumeta E, for the PANKRAS II Study Group. The influence of lipid and lifestyle factors upon correlations between highly prevalent organochlorine compounds in patients with exocrine pancreatic cancer. *Environ Int*. 2007; 33: 946-954.

Porta M, Pumarega J, Ferrer-Armengou O, López T, Alguacil J, Malats N, Fernández E, for the PANKRAS II Study Group. Timing of blood extraction in epidemiologic and proteomic studies: Results and proposals from the PANKRAS II Study. *Eur J Epidemiol* 2007; 22: 577-588.

Lee DH, Jacobs DR Jr., Porta M. Association of serum concentrations of persistent pollutants with prevalence of learning disability and attention deficit disorder. *J Epidemiol Community Health*. 2007; 61: 591-596.

Porta M, Puigdomenech E, Gasull M. Comment on "Concentration and distribution of dioxins and related compounds in human tissues by Takao Iida, Takashi Todaka, et al". *Chemosphere*. 2007; 69: 507-508.

Porta M. Cerco a las sustancias tóxicas persistentes (Más cercano que Kioto). *El País*, 30 gener 2007: 41. https://elpais.com/diario/2007/01/30/salud/1170111601_850215.html

2006

Porta M. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the national Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002: response to Lee et Al. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2567.

Lee DH, Jacobs DR Jr., Porta M. Could low level background exposure to Persistent Organic Pollutants contribute to the social burden of type 2 diabetes? *J Epidemiol Community Health*. 2006; 60: 1006-1008.

Porta M. Persistent organic pollutants and the burden of diabetes. *Lancet*. 2006; 368: 558-559.

Porta M, Ballester F, Ribas-Fitó N, et al. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población general española. Criterios para un diagnóstico de la situación actual. *Gac Sanit.* 2006; 20: 233-238.

Porta M. Los viajeros ocultos de la obesidad. *El País*, 18 abril 2006: 38.
https://elpais.com/diario/2006/04/18/salud/1145311201_850215.html

2005

Porta M. Commentary on Chapter 7 (Epidemiology, by Li D, Jiao L). En: Von Hoff DD, Evans DB, Hruban RH, eds. *Pancreatic cancer*. Boston: Jones and Bartlett Publishers, 2005: 113-117.

Porta M, Crous M. La acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas: un proceso causal clave entre el medio ambiente y las enfermedades de etiología compleja [Editorial]. *Gac Sanit.* 2005; 19: 273-276.

Porta M. Conocer la contaminación por compuestos tóxicos persistentes y prevenir sus efectos ¿utopías asequibles?. *Revista Quadern CAPS.* 2004; 32: 76-84.

2004

Porta M. Persistent toxic substances: exposed individuals and exposed populations. *J Epidemiol Community Health.* 2004; 58: 534-535. <http://dx.doi.org/10.1136/jech.2004.021238>.

Porta M. Abre los ojos, sin miedo. Por una pedagogía científica culturalmente sostenible. *Revista WorldWatch* 2004; 22: 12-13.

2003

Alguacil J, Porta M, Kauppinen T, Malats N, Kogevinas M, Carrato A for the PANKRAS II Study Group. Occupational exposure to dyes, metals, polycyclic aromatic hydrocarbons and other agents and K-ras activation in human exocrine pancreatic cancer. *Int J Cancer.* 2003; 107: 635-641.

Porta M, Zumeta E, Ruiz L, Sunyer J, Kogevinas M, Ribas-Fitó N, Jarrod M. Persistent toxic substances and public health in Spain. *Int J Occup Environ Health.* 2003; 9: 112-117.

Porta M, Ayude D, Alguacil J, Jarrod M. Exploring environmental causes of altered ras effects: fragmentation plus integration? *Molec Carcinogenesis.* 2003; 36: 45-52.

Porta M. The genome sequence is a jazz score. *Int J Epidemiol.* 2003; 32: 29-31.

Porta M. La influencia del medio ambiente en la salud pública. *Eidon - Revista de la Fundación de Ciencias de la Salud.* 2003; 13: 20-25.

2002

Porta M. Bovine spongiform encephalopathy, persistent organic pollutants and the achievable utopias. *J Epidemiol Community Health.* 2002; 56: 806-807.

Porta M, Zumeta E. Implementing the Stockholm treaty on POPs [Editorial]. *Occup Environ Med.* 2002; 59: 651-652.

Porta M, Zumeta E, Ruiz L, Jarrod M, Malats N, Marco E, Carrato A, Real FX, Grimalt JO. The influence of age and gender on serum concentrations of p,p' DDT, p,p' DDE and the DDT / DDE ratio in subjects with exocrine pancreatic cancer. *Organohalogen Compd.* 2002; 59: 351-354.

Porta M, Ruiz L, Jarrod M, Zumeta E, Malats N, Marco E, Carrato A, Real FX, Grimalt JO. Correlations among serum concentrations of highly prevalent organochlorine compounds in patients with exocrine pancreatic cancer. *Organohalogen Compd.* 2002; 55: 307-310.

Porta M, Malats N, Vioque J, Carrato C, Soler M, Ruiz L, Barberà V, Ayude D, Real FX. Incomplete overlapping of biological, clinical and environmental information in molecular epidemiologic studies: a variety of causes and a cascade of consequences. *J Epidemiol Community Health.* 2002; 56: 734-738.

Porta M, Kogevinas M, Zumeta E, Sunyer J, Ribas-Fitó N y los miembros del Grupo de Trabajo sobre Compuestos Tóxicos Persistentes y Salud del IMIM. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección de la salud pública. *Gac Sanit.* 2002; 16: 257-266.

Porta M, Ponent, Persistent toxic substances and public health in Spain, Second Technical Workshop on Assessment of (eco)toxicological impact of PTS and transboundary transport. United Nations Environment Programme (UNEP), Regionally-Based Assessment of Persistent Toxic Substances, Mediterranean Region. Roma (Italia), 3-5 abril 2002.

Porta M. Contaminantes para nuestros nietos. Utopías asequibles, más allá de Estocolmo. *El País*, 15 gener 2002: 26-27. https://elpais.com/diario/2002/01/15/salud/1011049201_850215.html

2001

Porta M. Role of organochlorine compounds in the etiology of pancreatic cancer: A proposal to develop methodological standards. *Epidemiology.* 2001; 12: 272-276.

Porta M. Ponència inaugural, Efectos sobre la salud humana de la exposición a compuestos organoclorados en España. Incógnitas y realidades. I Reunión Nacional sobre Dioxinas, Furanos y Compuestos Orgánicos Persistentes Relacionados. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, 18 de octubre de 2001.

Porta M. Ponent, Contaminantes Orgánicos Persistentes: repercusiones ambientales, alimentarias y sobre la salud. Congrés 'Implementación del Convenio sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes ('Convenio de Estocolmo')'. Organitzat per CC.OO., ISTAS, Fraternidad Muprespa i Ministerio de Sanidad y Consumo, amb CSIC, Universidad Politécnica de Madrid i Universitat Autònoma de Barcelona. Madrid, 26-27 novembre 2001.

Porta M. Ponent, V Conferencia Nacional sobre Disruptores Endocrinos y IX Jornada Técnica de la Sociedad Española de Sanidad Ambiental. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 3 abril 2001.

Porta M. Utopies asequibles. *Revista El Temps Ambiental* 2001; 58: 11.

2000

Porta M, Jarrod M, Malats N, Grimalt JO, Carrato A, Guarnier L, Salas A, Rifà J, Corominas JM, Alguacil J, Andreu M, Real FX for the PANKRAS II Study Group. Prevalence of K-ras mutations at diagnosis and serum levels of DDT, DDE, PCBs and other organochlorine compounds in exocrine

pancreatic cancer. In: Gress TM, ed. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. Amsterdam: IOS Press, 2000: 37-44. ISBN: 1 58603 040 X.

Porta M, Real FX, Grimalt JO, Malats N, Jariod M, Guarner L, Carrato A, Rifà J, Alguacil J, Corominas JM, Salas A, Andreu M, Santiago-Silva M, en nombre de los Investigadores del Estudio PANKRAS II. Mutaciones en el gen K-ras y concentraciones séricas de DDT, DDE, PCBs y otros compuestos organoclorados en el cáncer de páncreas exocrino. *Quadern CAPS*. 2000; 29: 24-29.

Porta M, en nom dels Investigadors de l'Estudi PANKRAS II. Residus organoclorats i mutacions en el gen K-ras en el càncer de pàncrees: les raons i els resultats d'un estudi en persones. *L'Informatiu* (Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears) 2000; 1: 16-19.

Porta M, Malats N, Jariod M, et al. Lipid-mobilisation and the role of organochlorine compounds in the etiology of pancreatic cancer: a quantitative assessment. XIIth Conference of the International Society for Environmental Epidemiology. Buffalo (New York, EE.UU), 19-23 de agosto de 2000. *Epidemiology*. 2000; 11 (suppl. 4): 94/273.

1999

Porta M, Malats N, Jariod M, Grimalt JO, Rifà J, Carrato A, Guarner L, Salas A, Santiago-Silva M, Corominas JM, Andreu M, Real FX for the PANKRAS II Study Group. Serum concentrations of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Lancet*. 1999; 354: 2125-2129. [VII Premio MSD al Mejor artículo de Investigación en Epidemiología publicado en 1999, concedit per la Sociedad Española de Epidemiología y Merck, Sharp & Dohme. Madrid, 26 octubre 2000. II Premi al Millor article d'Oncologia publicat en 1999, concedit per la Sociedad Catalano-Balear de Oncología (Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears). Barcelona, maig 2000].

Vineis P, Malats N, Porta M, Real FX. Human cancer, carcinogenic exposures and mutation spectra. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research* 1999; 436: 185-194.

Porta M, Jariod M, Malats N, Santiago-Silva, Carrato A, Guarner L, Rifà J, Salas A, Corominas JM, Grimalt J, Real FX. Association of serum organochlorine levels and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. Second International Workshop, 'Biliopancreatic malignancy: from gene to cure'. European Cancer Center, Amsterdam, 4-5 febrer 1999. Abstractbook: 119.

Porta M. Ponent, Compuestos organoclorados y cáncer de páncreas exocrino, IV Conferencia sobre Disruptores Endocrinos y Jornadas sobre Riesgos Ambientales y Salud. Barcelona, 26 novembre 1999.

1998

Weiderpass E, Partenen T, Kaaks R, Vainio H, Porta M, Kauppinen T, Ojajarvi A, Boffetta P, Malats N. Occurrence, trends and environmental etiology of pancreatic cancer. *Scand J Work Environ Health*. 1998; 24: 165-174.

Porta M, Jariod M, Malats N, Santiago-Silva M, Carrato A, Guarner J, Rifà J, Salas A, Corominas JM, Grimalt JO, Real FX. Los niveles séricos de DDT se asocian a la activación del gen K-ras en el cáncer de páncreas exocrino. XVI Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Sevilla, 21-24 octubre 1998.

Porta M. Ponent, Association of serum levels of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, 16 novembre 1998; Channing Laboratory, Harvard School of Medicine, Epidemiology of Chronic Disease

Seminars, Boston, 9 març 1999; National Cancer Institute, National Institutes of Health, Rockville (Maryland, EE.UU.), 21 abril 1999; University of North Carolina School of Public Health, Chapel Hill (Carolina del Nord, EE.UU.), 7 maig 1999.

1997 - 1993

Vneis P, Porta M. Causal thinking, biomarkers and mechanisms of carcinogenesis. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49: 951-956.

Malats N, Real FX, Porta M. DDT and pancreatic cancer [Letter]. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85: 328-329.

Annex C. Activitats científiques de la doctoranda

Durant el procés de realització de la tesi s'han dut a terme diverses activitats científiques addicionals com les que es detallen a continuació. Les dades actualitzades sobre l'activitat científica de la doctoranda es poden consultar a: <https://orcid.org/0000-0003-4546-3650>.

Comunicacions a congressos

M. Gasull, C. Castell, N. Pallarès, C. Miret, J. Pumarega, T. López, J. Salas-Salvadó, DH. Lee, A. Goday, et al. Blood concentrations of persistent organic pollutants and unhealthy metabolic phenotypes in normal-weight, overweight and obese individuals. *Gac Sanit* 2017; 31 Supl : 251. XXXV Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología: (SEE) y XII Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia (APE). Barcelona, 6-8 setembre 2017. *Comunicació oral*

M. Porta, J. Pumarega, M. Gasull, T. López, DH Lee. Number of persistent organic pollutants (POPs) detected at high concentrations in the U.S. population (NHANES 2003-2004). 20th. International Epidemiological Association (IEA) World Congress of Epidemiology. Alaska, EEUU, 17-21 agost 2014. *Pòster*

G. Rovira, M. Gasull, T. López, J. Pumarega, M. Porta. Concentraciones sanguíneas de compuestos tóxicos persistentes. ¿qué influye más, la clase social o el nivel educativo?. *Gac Sanit* 2012; 26 (Espec Congr 3): 117-118. XXX Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Santander, 17-19 d'Octubre de 2012. *Comunicació oral*

T. Lopez, M. Gasull, J. Pumarega, M. Porta. Descenso en las concentraciones sanguíneas de compuestos tóxicos persistentes en la población general de Barcelona. *Gac Sanit* 2012; 26 (Espec Congr 3): 118. XXX Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Santander, 17-19 d'Octubre de 2012. *Comunicació oral*

M. Gasull, J. Pumarega, M. Porta. Relación entre concentraciones sanguíneas de compuestos tóxicos persistentes y diabetes en Cataluña. *Gac Sanit* 2011; 25 (Espec Congr 2): 106-107. XXIX Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología y XIV Congreso de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria. Madrid, 6-8 d'Octubre de 2011. *Comunicació oral*

N. Salcedo, M. Gasull, J. Alonso, M. Porta. Relación entre concentraciones de compuestos tóxicos persistentes y salud autopercebida en Cataluña. *Gac Sanit* 2011; 25 (Espec Congr 2): 204-205. XXIX Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología y XIV Congreso de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria. Madrid, 6-8 d'Octubre de 2011. *Comunicació oral*

J. Pumarega, M. Gasull, L. Fina, M. Porta. Mezclas de compuestos tóxicos persistentes a altas concentraciones en la población general. *Gac Sanit* 2011; 25 (Espec Congr 2): 210-211. XXIX Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología y XIV Congreso de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria. Madrid, 6-8 d'Octubre de 2011. *Pòster*

M. Gasull, M. Bosch de Basea, E. Puigdomènech, M. Garí, J. Grimalt, J. Sunyer, M. Porta. Principales predictores y confusores sociodemográficos de las concentraciones de compuestos orgánicos persistentes en la población de Cataluña. *Gac Sanit* 2009; 23 (Espec Congr 3): 104-105. XXVII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Saragossa, 27-30 d'Octubre de 2009. *Comunicació oral*

M. Bosch de Basea, M. Gasull, E. Puigdomènech, M. Garí, J. Sunyer, J. Grimalt, M. Porta. Distribución de las concentraciones de compuestos orgánicos persistentes en la población general de Cataluña. Resultados globales. *Gac Sanit* 2009; 23 (Espec Congr 3): 104. XXVII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Saragossa, 27-30 d'Octubre de 2009. *Comunicació oral*

M. Porta, M. Gasull, M. Bosch de Basea, E. Puigdomènech. Propósitos y usos de los estudios sobre la distribución de las concentraciones de compuestos orgánicos persistentes en la población general. *Gac Sanit* 2009; 23 (Espec Congr 3): 105. XXVII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Saragossa, 27-30 d'Octubre de 2009. *Comunicació oral*

M. Gasull Panadès, E. Puigdomènech Puig, M. Bosch de Basea Gómez, M. Porta Serra. La influencia de la dieta en las concentraciones corporales de compuestos orgánicos persistentes: una revisión de la literatura española. *Gac Sanit* 2009; 23 (Espec Congr 1): 83. XII Congreso de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria. Sevilla, 4-6 de Març de 2009. *Comunicació oral*

M. Gasull, M. Porta, J. Pumarega, E. Puigdomènech, E. Morales, N. Malats, F.X. Real. La alimentación como proceso mediador de la relación entre las concentraciones séricas de organoclorados y las mutaciones en el gen k-ras en el cáncer de páncreas. *Gac Sanit* 2008; 22 (Espec Congr): 24. XXVI Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Girona, 15-17 d'Octubre de 2008. *Comunicació oral*

E. Puigdomènech, M. Gasull, M. Rodríguez-Sanz, J. Pumarega, C. Rebato, C. Borrell, M. Porta. 2008. Análisis de las concentraciones de compuestos orgánicos persistentes en la encuesta de salud de barcelona de 2006: diseño, proceso de reclutamiento y porcentajes de respuesta. *Gac Sanit* 2008; 22 (Espec Congr): 117-8. XXVI Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Girona, 15-17 d'Octubre de 2008. *Comunicació oral*

Elaboració de projectes de recerca i sol·licituds d'ajuts

La doctoranda ha participat activament en l'elaboració de diversos projectes de recerca i sol·licituds d'ajuts, diversos dels quals han obtingut finançament. En són un exemple el projecte que dona continuïtat a la recerca de la present tesi (vegeu l'apartat 5.4. del capítol de *Discussió*) i el projecte 'Concentracions sanguínies de compostos organoclorats, estils de vida i risc de càncer de pàncrees en la cohort EPIC' finançat per La Marató de TV3.

També ha participat activament en la coordinació del treball de camp i altres aspectes d'aquests i altres projectes del grup.

Participació en cursos d'especialització metodològica i assistència a seminaris

Alguns dels cursos d'especialització metodològica que ha realitzat la doctoranda són:

Causal Diagrams: Draw Your Assumptions Before Your Conclusions.

Course of study offered by HarvardX, an online learning initiative of Harvard University through edX (octubre 2017 – març 2018)

Getting published in journals.

Programa Intervals del Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB) (juny 2016)

Curs d'Introducció a l'anàlisi i maneig de dades amb el programa R.

Àrea de Formació Continuada de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM) (febrer – març 2012)

Assisteix regularment als seminaris impartits per experts estatals i internacionals organitzats tant pel Programa d'Epidemiologia i Salut Pública (EPISAP) de l'IMIM com pel PRBB o per altres institucions. Assisteix anualment al *Retreat* que organitza l'IMIM i participa en els seminaris interns del GRECMC.

Tasques docents

Ha col·laborat en diverses activitats docents a la UD PSMar (Unitat Docent del Parc Salut Mar) de la Universitat Autònoma de Barcelona i actualment n'és professora associada. Participa en la docència de les assignatures 'Epidemiologia i Demografia Sanitària' i 'Medicina Preventiva i Salut Pública' de 3er i 6è curs, respectivament, del Grau de Medicina conjunt de les Universitats Autònoma de Barcelona i Pompeu Fabra. També ha col·laborat en tasques docents del Màster en Salut Pública impartit per les mateixes universitats.

Revisió d'articles

Ha estat revisora per les següents revistes científiques internacionals (*peer-review*): *European Journal of Epidemiology*, *Environment International*, *Environmental Research*, *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, *Reviews on Environmental Health* i *Journal of Human and Ecological Risk Assessment*.

Altres afiliacions

La doctoranda és membre de la 'Sociedad Española de Epidemiología' (SEE) des de l'any 2008 i del 'Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública' (CIBERESP). També forma part de la xarxa 'NCDs (Non-communicable diseases) Risk Factor Collaboration'.