

Agenzia regionale di sanità della Toscana
Osservatorio di Epidemiologia



ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità

Esposizione a basse dosi di arsenico e mercurio ed effetti sulla salute

Uno studio di coorte in Amiata

**Francesco Profili, Daniela Nuvolone,
Fabio Barbone, Fabio Voller**

dicembre 2016

Indice

1. Introduzione	3
2. Metodi	4
2.1 Disegno di studio	4
2.2 Valutazione dell'esposizione	4
2.3 Fonti dei dati	4
2.4 Esiti sanitari	5
2.5 Variabili di confondimento	5
2.6 Analisi statistica	5
3. Risultati	7
3.1 Confronto con la popolazione residente nei comuni di riferimento	7
3.2 Gli effetti dell'arsenico	11
3.3 Gli effetti del mercurio	15
4. Conclusioni	22
5. Bibliografia	24
Allegati	27

1. Introduzione

Questo studio si inquadra nel più ampio panorama di attività previste dal progetto triennale “Geotermia e salute” finanziato da Regione Toscana, che fanno seguito ai primi studi condotti nelle aree geotermiche (1) che hanno evidenziato in Amiata delle criticità sanitarie, sulle quali si è ritenuto necessario condurre degli approfondimenti epidemiologici. L’obiettivo principale di questo progetto triennale che ARS coordina in collaborazione con ARPAT, Asl, medici di famiglia e pediatri di libera scelta, è quello di valutare lo stato di salute degli amiatini, in relazione sia alla presenza delle centrali geotermiche sia a altri fattori di rischio, individuali e ambientali.

L’obiettivo di questo studio è quello di valutare le associazioni tra le concentrazioni urinarie ed ematiche di arsenico (As) e mercurio (Hg) e gli effetti cronici sulla salute.

Nel 1998 l’Asl 7 di Siena, in collaborazione con l’Istituto superiore di Sanità (ISS) ha condotto uno studio campionario sulla popolazione residente in quattro comuni dell’area senese del Monte Amiata (Abbadia San Salvatore, Piancastagnaio, Radicofani, Castiglione d’Orcia) per valutare le fonti di esposizione ad arsenico (As) e mercurio (Hg) nell’area. Quest’area vulcanica, infatti, è caratterizzata da una presenza diffusa di metalli, come confermano i livelli di arsenico misurati in alcune sorgenti utilizzate per la captazione dell’acqua potabile, tant’è che in diversi comuni dell’area amiatina solo dal 2010, grazie all’installazione di filtri abbattitori, è terminata la richiesta di deroghe al decreto del 2001, con il quale il limite fu abbassato da 50 a 10 µg/l, ed i valori di arsenico sono rientrati nei limiti normativi per le acque potabili. Inoltre, quest’area è stata storicamente teatro di una intensa attività mineraria per la produzione di mercurio, conclusasi agli inizi degli anni ’80. E nel frattempo, proprio agli inizi degli anni ’90, è andata sviluppandosi anche l’attività di sfruttamento dell’energia geotermica per la produzione di energia elettrica.

Nell’indagine del 1998 furono campionate circa 900 persone, di età compresa tra i 20 ed i 55 anni, escludendo tutti coloro che precedentemente potessero aver avuto un’esposizione di tipo lavorativo (principalmente attività mineraria, lavorazione di metalli, produzione di pesticidi).

Ai soggetti arruolati fu chiesto di compilare un questionario su stili di vita (fumo, alcol, abitudini alimentari, consumo di pesce, attività fisica) e possibili fonti di esposizione a metalli (uso di lenti a contatto, otturazioni dentali, ecc.) e, contestualmente, furono raccolti campioni di sangue e urine per misurare la concentrazione urinaria di As e Hg e quella ematica di Hg.

Gli Autori dello studio del ’98, evidenziarono un’associazione tra i livelli nelle matrici umane di As e Hg con il consumo dell’acqua dell’acquedotto locale e con l’ingestione di particolari cibi (pesce in particolare), meno probabile l’associazione con l’esposizione legata alle emissioni delle centrali geotermiche.

Il presente studio, concluso a Settembre 2016, ha avuto l’obiettivo di testare eventuali associazioni tra le concentrazioni di As e Hg nel sangue e nelle urine e possibili effetti sulla salute, durante i 16 anni seguenti al campionamento del 1998 attraverso l’utilizzo di flussi sanitari correnti. L’ipotesi valutata è se a concentrazioni di metalli maggiori nelle urine e nel sangue fossero corrisposti maggiori rischi maggiori per la salute.

2. Metodi

2.1 Disegno dello studio

Il disegno di studio adottato è stato quello definito “longitudinale di coorte”, dove un gruppo di soggetti (i 900 arruolati nel 1998) sono stati monitorati fino al 2015 attraverso l’utilizzo dei flussi sanitari informatizzati per rilevare se si fossero verificati eventi di salute che avessero portato ad un ricovero ospedaliero o al decesso. Per ogni evento sanitario rilevato è stata considerata la data di primo ricovero o la data di morte come insorgenza della patologia in questione. Il soggetto quindi è rimasto in osservazione fino all’insorgenza della patologia, oppure considerato sano e vivo fino al termine del 2015 qualora l’evento non si fosse mai manifestato. L’analisi ha considerato quindi contestualmente la presenza o meno dell’evento e la tempestività con la quale si manifesta, mettendolo in relazione con il livello di concentrazione di metalli misurato nel sangue o nelle urine, al fine di testare l’ipotesi che il rischio di salute per soggetti con livelli di concentrazione più alti sia maggiore rispetto a quello delle persone con livelli bassi o trascurabili.

2.2 Valutazione dell’esposizione

I livelli di As e Hg nelle matrici del campione arruolato nel 1998 sono stati determinati con tecniche standard che hanno consentito per l’As di ottenere la concentrazione intesa come somma di As inorganico (As_i) e delle forme mono (MDA) e dimetilate (DMA), e per il Hg, di ottenere la concentrazione totale.

La strumentazione disponibile presso il Laboratorio di Sanità Pubblica della Asl di Siena (oggi Asl Toscana Sud-Est) non consente la speciazione delle singole forme dell’arsenico, ma solo di misurare la somma di esse.

2.3 Fonti dei dati

I dati raccolti nel corso dell’indagine del 1998 sono stati integrati con i dati del sistema sanitario regionale, grazie alla possibilità di collegare i soggetti arruolati con i flussi sanitari regionali, in forma anonimizzata.

In particolare sono stati utilizzati l’archivio dei ricoveri ospedalieri (disponibile dal 1996 al 2015) e il registro regionale di mortalità (disponibile fino al 2012). In base alla disponibilità del registro di mortalità regionale, la causa di morte è rilevabile solo fino al 2012. Dopo tale anno, ad oggi, è disponibile solamente l’eventuale decesso e la data in cui è avvenuto, senza indicazione della patologia principale che ha portato al decesso. Per questo motivo il periodo di osservazione per le analisi di mortalità per causa si limita al 1999-2012, invece che al 2015.

2.4 Esiti sanitari

Gli esiti sanitari considerati riguardano patologie che hanno portato al ricovero o al decesso la persona. Sono stati selezionati quindi i principali gruppi di patologia, tumorale e non, ed alcune patologie o sedi tumorali specifiche, potenzialmente associate all'esposizione, sulla base delle evidenze presenti in letteratura scientifica.

La patologia è stata selezionata osservando la causa principale che ha portato al ricovero nella scheda di dimissione ospedaliera e la causa principale segnalata nel certificato di morte della persona.

2.5 Variabili di confondimento

Alcune informazioni raccolte tramite il questionario sottoposto ai partecipanti sono state utilizzate per tenere conto in analisi dei possibili effetti confondenti. Per confondente s'intende un altro fattore che potrebbe modificare la stima della reale associazione tra esposizione studiata (As e Hg) ed esito sanitario, in quanto associato sia all'esposizione (ad esempio più frequente nei soggetti con alti livelli di concentrazione dell'esposizione) che all'esito sanitario (perché ad esempio da solo potrebbe aumentare il rischio di malattia).

Nel nostro studio sono state considerate come potenziali confondenti le variabili sull'abitudine al fumo (fumatore o non fumatore), sul consumo abituale di alcol (bevitore a rischio o no) e sul peso corporeo (sovrappeso/obeso o normopeso). Com'è noto, infatti, questi fattori di per sé sono considerati i principali fattori di rischio per molte patologie. Tutte le analisi, inoltre, tengono conto dell'età e genere del soggetto, due altri fattori che da soli possono spiegare alcuni eccessi di rischi per molte patologie. Tutte queste variabili si riferiscono ai valori osservati sul campione di popolazione alla fine del 1998.

2.6 Analisi statistica

Le analisi sugli esiti sanitari sono di due tipi: una prima analisi di confronto esterno con un gruppo di comuni presi come riferimento e una seconda analisi di confronto interno ai 4 comuni per testare l'associazione tra esposizione e malattie.

L'analisi di confronto esterno ha confrontato gli eventi osservati nella coorte in studio con quelli attesi sulla base dell'andamento rilevato tra i residenti in un gruppo di comuni compresi nel raggio di 50km dal centro dell'area geotermica, nello stesso periodo. Si tratta dello stesso gruppo di comuni utilizzati negli studi precedenti nelle aree geotermiche toscane (1). Sono stati quindi prodotti rapporti osservati/attesi di mortalità (SMR) e di ospedalizzazione (SHR). Queste misure consentono di stimare l'eccesso di mortalità e di ospedalizzazione tra i nostri 900 arruolati rispetto alla popolazione di riferimento scelta. Le analisi sono state aggiustate per età, genere e periodo di calendario, per pulire le stime dall'effetto di eventuali differenze demografiche e temporali.

Le analisi di confronto interno hanno adottato un modello di sopravvivenza per rischi competitivi, che consente di stimare l'entità dell'eventuale aumento (o diminuzione) di rischio di malattia al variare dell'esposizione. Per rischio competitivo s'intende un altro evento che può limitare la probabilità di sperimentare l'evento oggetto dell'analisi ed è comunque a esso correlato. Ad esempio, nel nostro caso, il decesso può rappresentare un evento competitivo per il ricovero

ospedaliero: sono correlati tra loro (è noto che la probabilità di morte e di ricovero sono fortemente associate), ma sperimentare il decesso, soprattutto precocemente, limita la possibilità di essere ricoverato. Il modello adottato permette quindi di aggiustare le stime di rischio anche per questa eventuale situazione. Come detto nel precedente paragrafo tutte le stime sono state aggiustate per fumo, alcol, peso, età e genere. Tutte le analisi sono state stratificate per maschi e femmine.

L'esposizione (concentrazione di metalli in sangue e urine) è stata valutata sia come variabile continua che come variabile categorica, ovvero secondo tre gruppi corrispondenti ai terzili della distribuzione. Nel primo caso (esposizione continua) si valuta l'aumento di rischio di malattia in funzione di un aumento di $1\mu\text{g/l}$ di concentrazione. Nel secondo caso (esposizione categorica), i 900 soggetti sono stati divisi in tre gruppi sulla base del loro livello di concentrazione (bassa, media, alta) e si è valutato quindi l'aumento di rischio in funzione del gruppo di appartenenza: media vs bassa, alta vs bassa. La lettura congiunta dei rischi per esposizione continua e categorica consente di valutare in maniera esaustiva la presenza di un eventuale rischio legato all'esposizione e l'eventuale presenza di un effetto dose-risposta (aumento del rischio coerente con l'aumento del livello di esposizione).

3. Risultati

3.1 Confronto con la popolazione residente nei comuni di riferimento (50km da centro area geotermica)

In totale, nel periodo 1999-2015, sono avvenuti 41 decessi tra gli arruolati. Di questi, 30 sono i casi avvenuti entro il 2012, per i quali disponiamo della causa di morte. I ricoveri ospedalieri dal 1999 al 2015 sono stati invece 441 (Tabella 1). Come si nota, per molte delle patologie esaminate gli eventi osservati sono molto pochi, in particolare per le singole sedi tumorali. Questo vale soprattutto per la mortalità. La relativa giovane età dei soggetti al momento dell'arruolamento (20-55 anni) e i tempi di latenza delle patologie oncologiche limitano l'osservazione di eventi mortali e/o oncologici. Queste numerosità così esigue hanno rilevanti conseguenze sull'analisi, in termini di potenza statistica e la precisione delle stime ottenute. Come vedremo in seguito per alcune patologie gli intervalli di confidenza al 95%, misura della precisione della stima, sono molto ampi e non consentono di valutare con la sufficiente precisione i rischi.

Tabella 1. Ricoveri e decessi osservati, per patologia e genere.

Patologia	Decessi			Ricoveri		
	Femmine	Maschi	Totale	Femmine	Maschi	Totale
Cause naturali	10	20	30	240	201	441
Tumori benigni				43	10	53
Tumori maligni	8	13	21	40	47	87
ovaio	2			3		
colon-retto		2	2		8	8
polmone	1	1	2	3	5	8
utero				1		
mammella	3			8		
prostata					6	
vescica				2	1	3
stomaco	2	1	3	1	3	4
rene		2	2	1	3	4
cute				3	3	6
labbro, cavo orale		1	1		3	3
linfomi		1	1	1	4	5
altre sedi, natura sconosciuta		5	5	17	11	28
Mal. endocrine	1		1	23	9	32
Mal. sangue				7	7	14
Mal. sist. nervoso				36	24	60
Mal. circolatorie	1	3	4	64	71	135
infarto		1	1	3	21	24
ictus		1	1	9	9	18
scompenso cardiaco				3	4	7
Mal. respiratorie		2	2	24	31	55
Mal. digerente				60	92	152
Mal. urinarie		1	1	21	24	45
Mal. pelle				6	12	18
Mal. osteomuscolari				67	75	142

I risultati dei confronti esterni con la popolazione dei comuni presi come riferimento evidenziano problematiche sanitarie note, rilevate negli studi precedenti condotti nell'area amiatina (1). Questo ci consente di affermare che il campione selezionato per l'indagine può ritenersi rappresentativo della popolazione residente nell'area, presentando un quadro relativo ad eccessi di mortalità e ospedalizzazione congruente (Figure 1-4). Nelle figure un eccesso significativo è rappresentato da un valore il cui intervallo di confidenza al 95% (barrette orizzontali) sta completamente al di sopra del valore 0, che corrisponde alla totale assenza di effetto. Quando tutto l'intervallo sta al di sopra infatti possiamo escludere, con un ragionevole margine di errore, che l'eccesso osservato sia attribuibile al caso.

Gli eccessi osservati riguardano in particolare la mortalità per tumori maligni complessivi, tumore dell'ovaio, dello stomaco e del rene e l'ospedalizzazione per cause naturali, tumori maligni

complessivi, tumore del polmone, della prostata e dello stomaco, malattie del sistema circolatorio, malattie dell'apparato digerente, urinario e osteomuscolare.

Gli eccessi sono imputabili principalmente alla popolazione maschile, in coerenza con quanto emerso nei precedenti studi che evidenziavano la stessa criticità a svantaggio degli uomini.

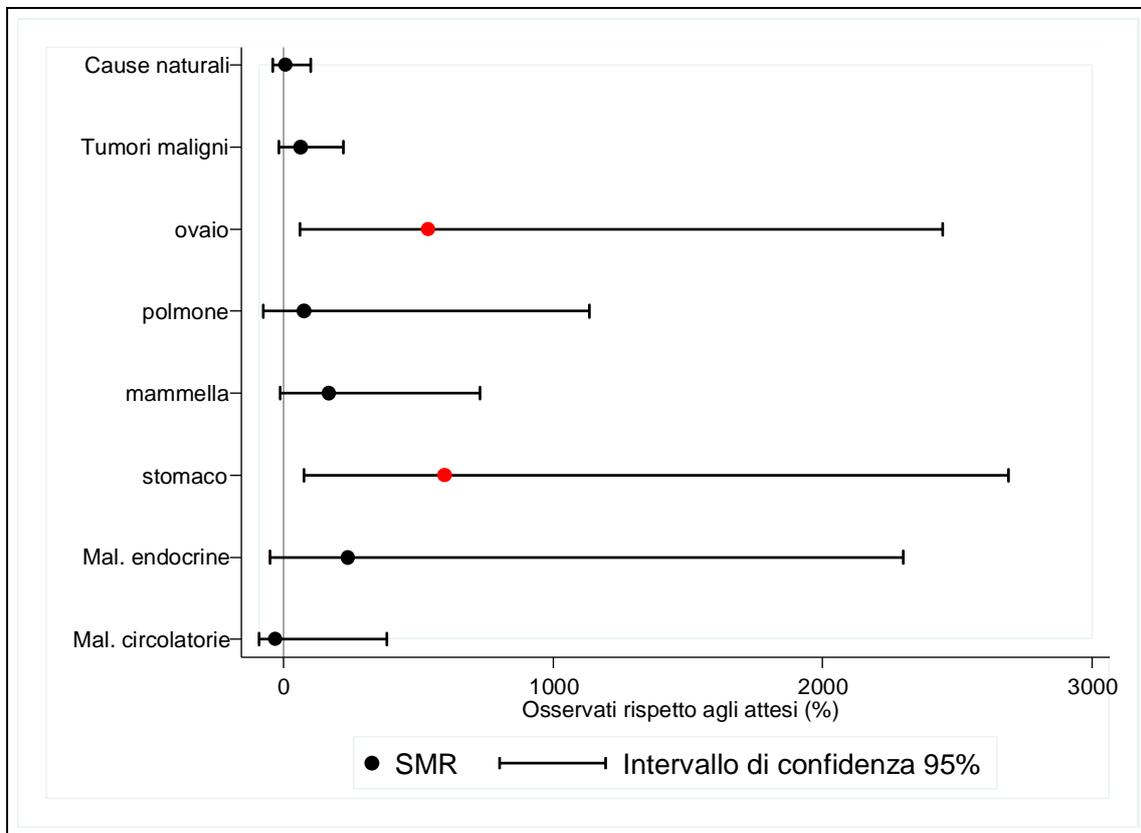


Figura 1. Decessi osservati rispetto agli attesi (SMR), espressi in termini percentuali, e intervallo di confidenza al 95%. In rosso sono evidenziati gli eccessi significativi. Femmine.

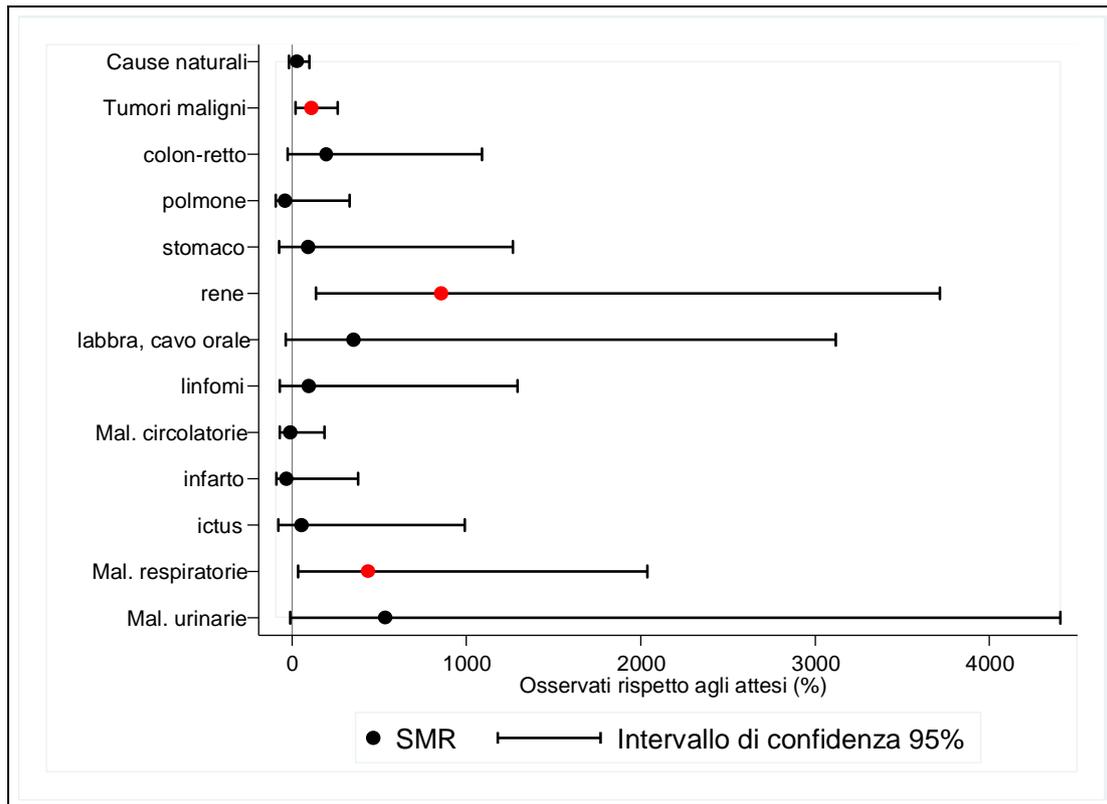


Figura 2. Decessi osservati rispetto agli attesi (SMR), espressi in termini percentuali, e intervallo di confidenza al 95%. In rosso sono evidenziati gli eccessi significativi. Maschi.

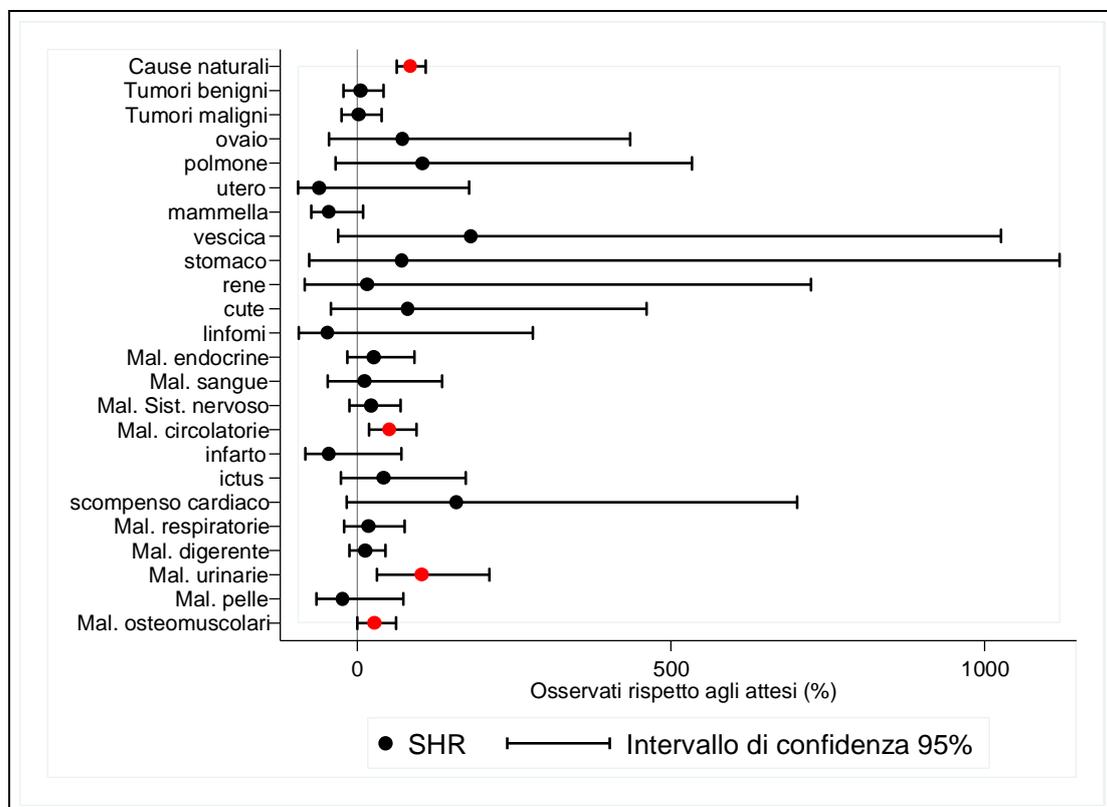


Figura 3. Ricoveri osservati rispetto agli attesi (SHR), espressi in termini percentuali, e intervallo di confidenza al 95%. In rosso sono evidenziati gli eccessi significativi. Femmine.

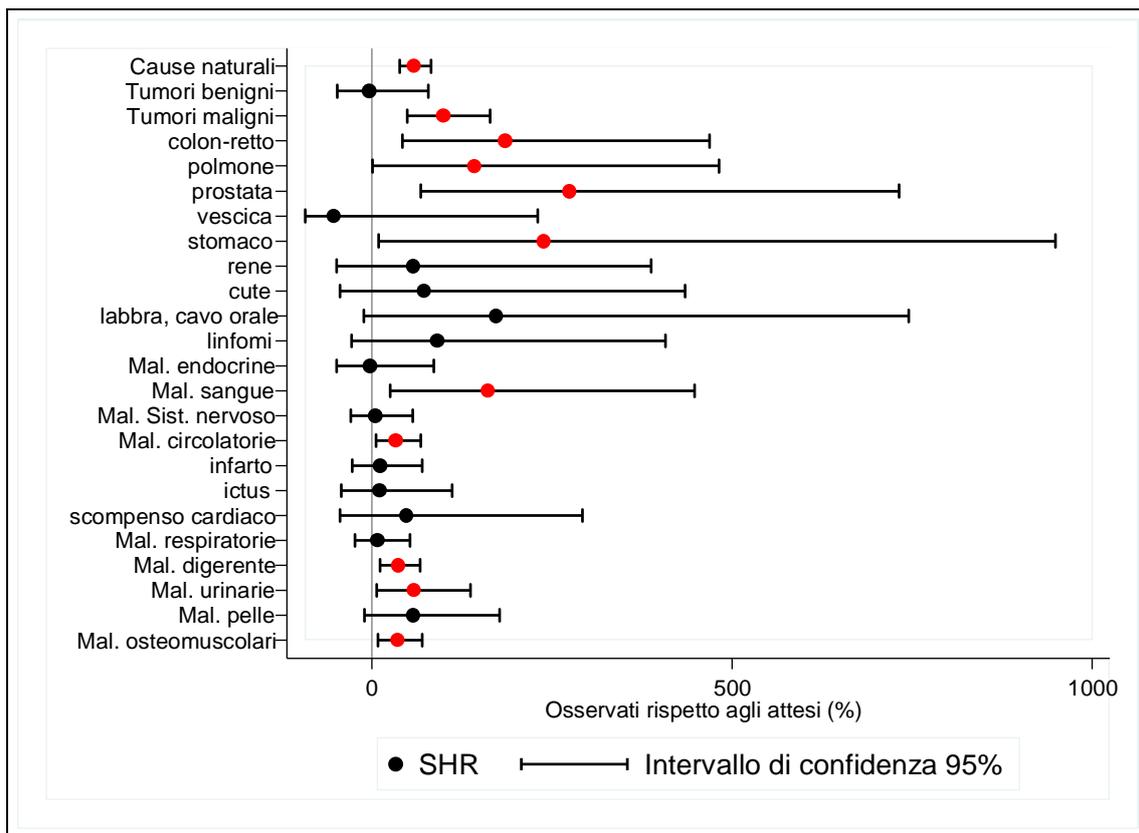


Figura 4. Ricoveri osservati rispetto agli attesi (SHR), espressi in termini percentuali, e intervallo di confidenza al 95%. In rosso sono evidenziati gli eccessi significativi. Maschi.

3.2 Gli effetti dell'arsenico

L'As inorganico è un metallo naturalmente presente in natura, inserito dall'Agenzia Internazionale di Ricerca sul Cancro (IARC) tra i cancerogeni noti per l'uomo (2). Gli effetti di un'esposizione a elevate dosi di As riguardano principalmente i tumori maligni (pelle, polmone, vescica, reni e prostata in particolare) e altre patologie non oncologiche come diabete, malattie della pelle, del sistema circolatorio, respiratorio e del sistema riproduttivo. Più incerto lo stato delle conoscenze sugli effetti delle esposizioni a basse dosi: non c'è evidenza di effetti di tipo oncologico, mentre sono stati rilevati effetti non oncologici sulla pelle, sul sistema circolatorio, sul diabete e sul sistema riproduttivo (4-24).

I valori delle concentrazione di As urinario nella coorte del '98 sono nei limiti di riferimento forniti dalla Società Italiana dei Valori di Riferimento - SIVR (3), che indica un range 5°-95° pari a 2-15µg/l. I valori osservati nella nostra coorte sono 1,8-15,5µg/l (figura 5).²

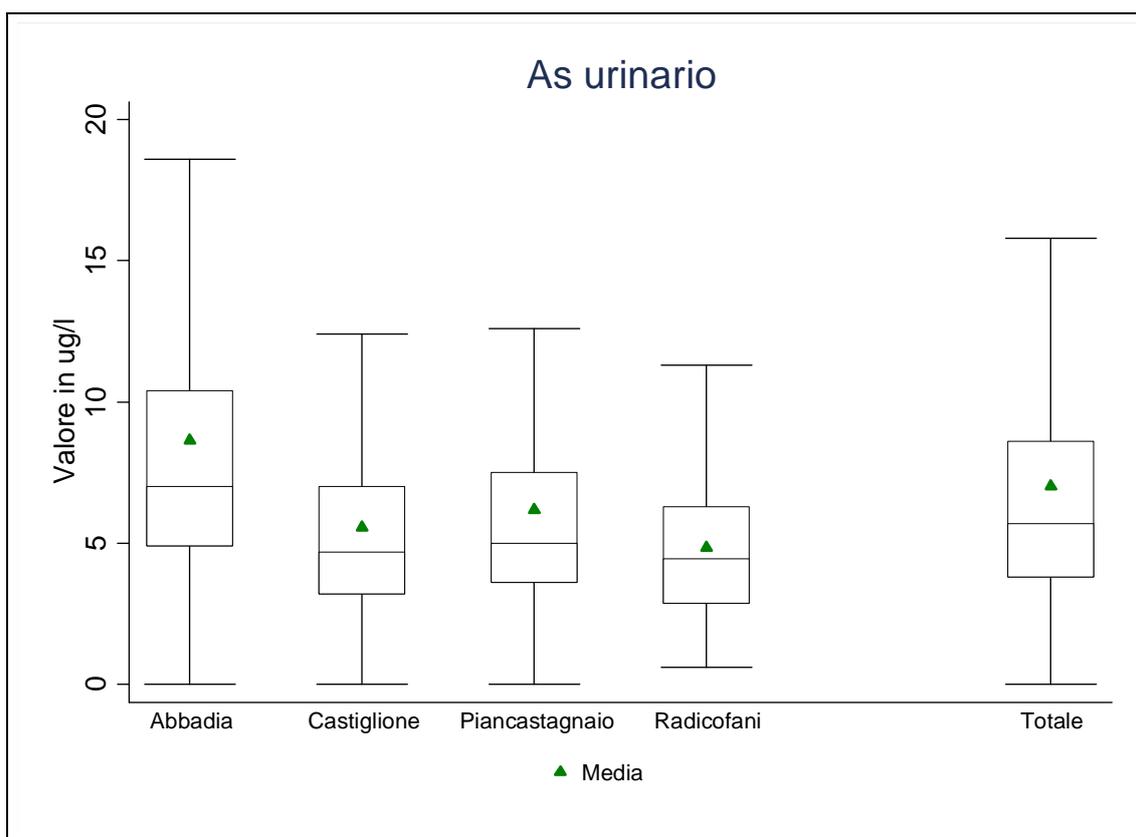


Figura 5. Distribuzione e media della concentrazione urinaria di Arsenico, per comune di residenza e totale Maschi+Femmine.

I valori più alti si registrano nel comune di Abbadia con un range 5°-95° percentile pari a 2,7-18,5µg/l. I livelli urinari di As risultano associati al consumo di acqua dell'acquedotto locale e al consumo di prodotti coltivati in orti locali.

Le analisi sull'associazione tra le concentrazioni urinarie di As ed esiti sanitari non hanno mostrato effetti sulla mortalità (figura 6), né sui ricoveri per patologie oncologiche (figure 7-9). Da segnalare un aumento di rischio per il tumore del labbro e cavo orale (figura 9), ma la stima, basata solamente su 3 casi osservati, deve necessariamente essere interpretata con cautela.

Sono risultati invece significativi gli aumenti di rischio tra i maschi per le malattie della pelle (+8% per ogni µg/l di As urinario) e le malattie del sistema circolatorio (+3%) (figura 8). Tra le malattie del sistema circolatorio è stato escluso un effetto per patologie acute più letali, infarto del miocardio e ictus, il che fa pensare ad un aumento di rischio legato a patologie del sistema circolatorio periferico (aterosclerosi, aneurismi o altre malattie delle vene e dei vasi linfatici) o ad altre patologie del cuore (aritmie o malattie cardiopolmonari acute). Altri studi hanno evidenziato un aumento di rischio per problematiche simili, le quali comunque rappresentano anche fattori di rischio per eventi cardiovascolari acuti.

Come atteso le associazioni tra esiti cardiovascolari e altri fattori di rischio sono risultate ben più forti e solide: +84% per il fumo, +87% per forte consumo di alcol e +100% per l'eccesso di peso.

Anche per le malattie della pelle, altri studi sull'As hanno interpretato risultati simili come patologie antecedenti, se non trattate tempestivamente, di patologie tumorali della pelle (10,11,14-16, 19-21).

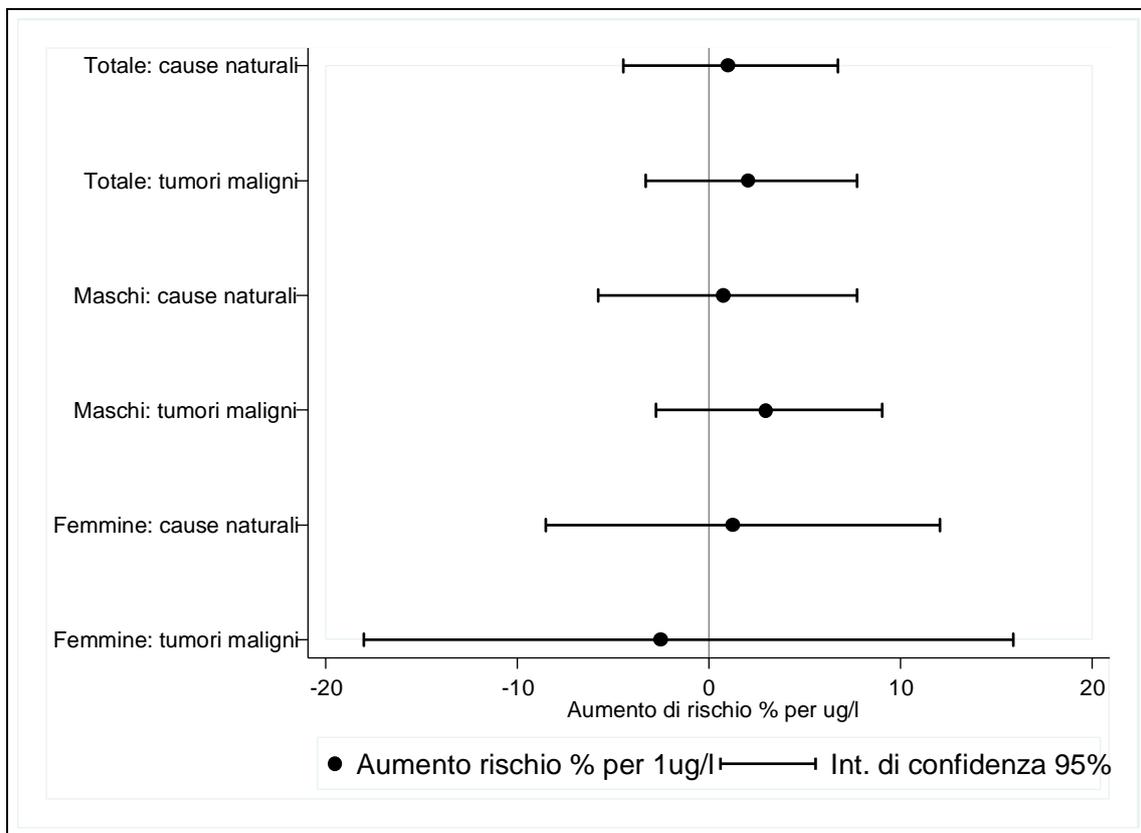


Figura 6. Aumento di rischio % di mortalità per ogni µg/l di Arsenico nelle urine, per genere e patologia. In rosso sono evidenziati gli aumenti di rischio significativi.

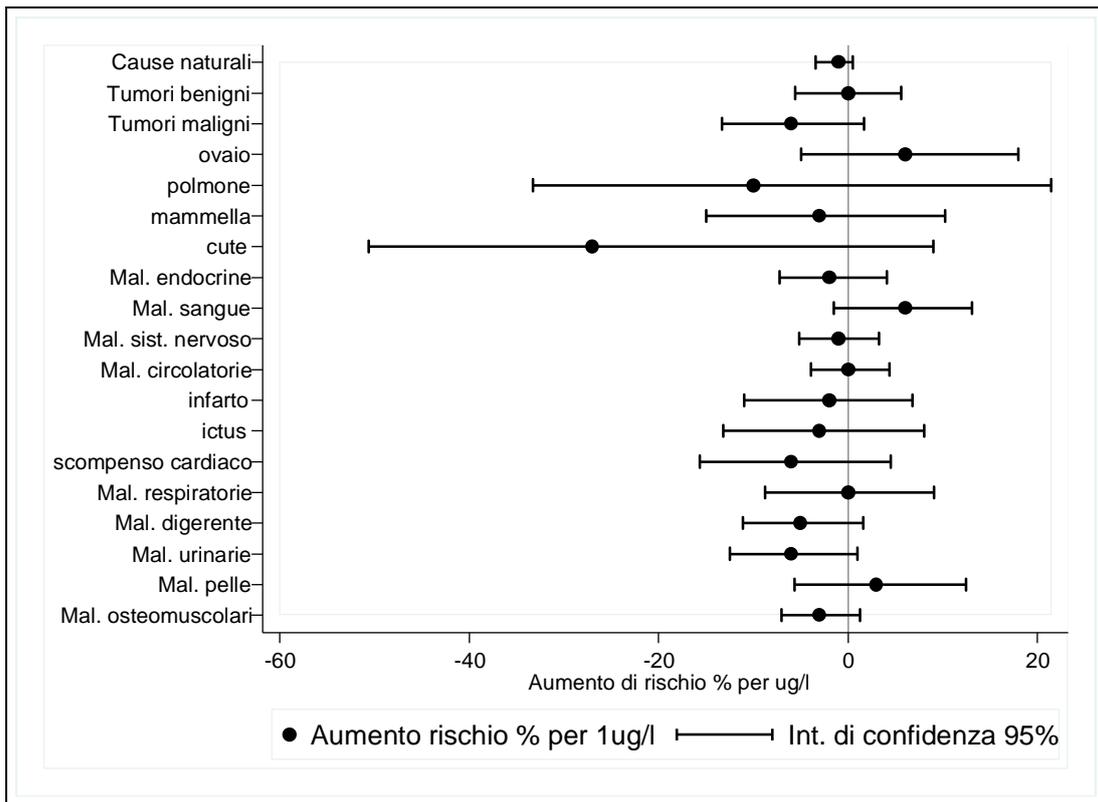


Figura 7. Aumento di rischio % di ospedalizzazione per ogni µg/l di Arsenico nelle urine, per patologia. In rosso sono evidenziati gli aumenti di rischio significativi. Femmine.

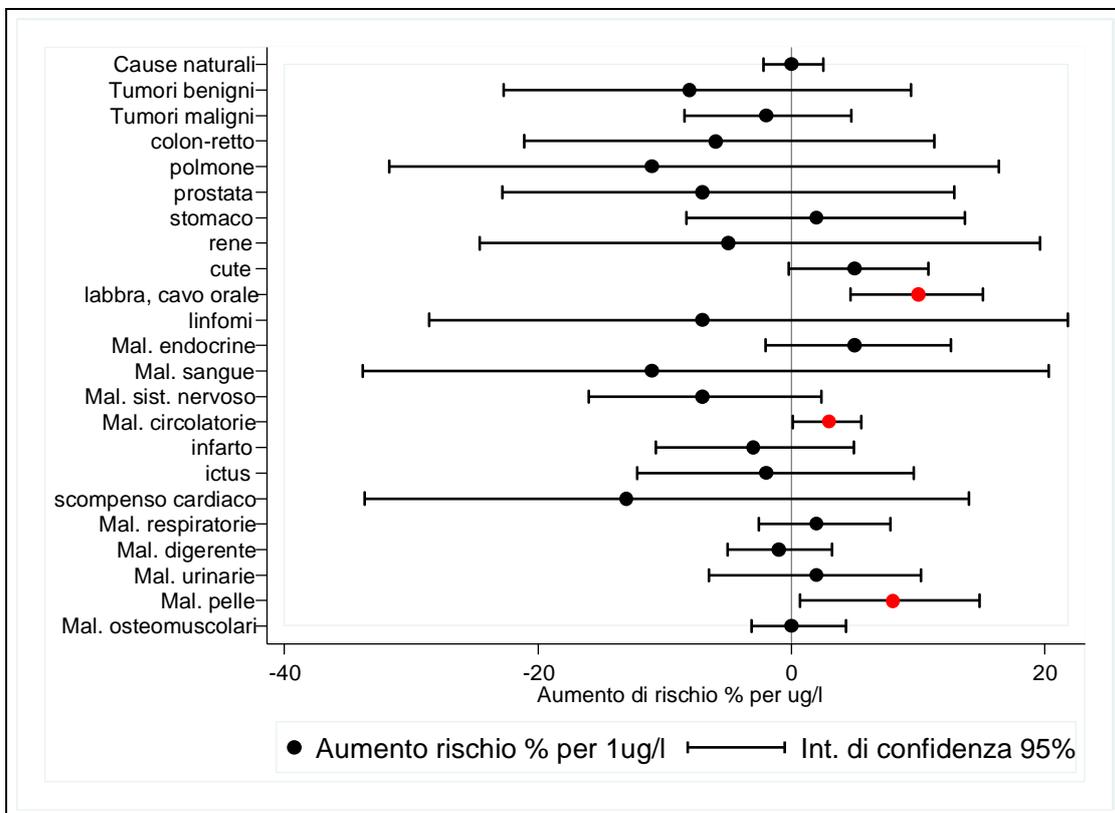


Figura 8. Aumento di rischio % di ospedalizzazione per ogni µg/l di Arsenico nelle urine, per patologia. In rosso sono evidenziati gli aumenti di rischio significativi. Maschi.

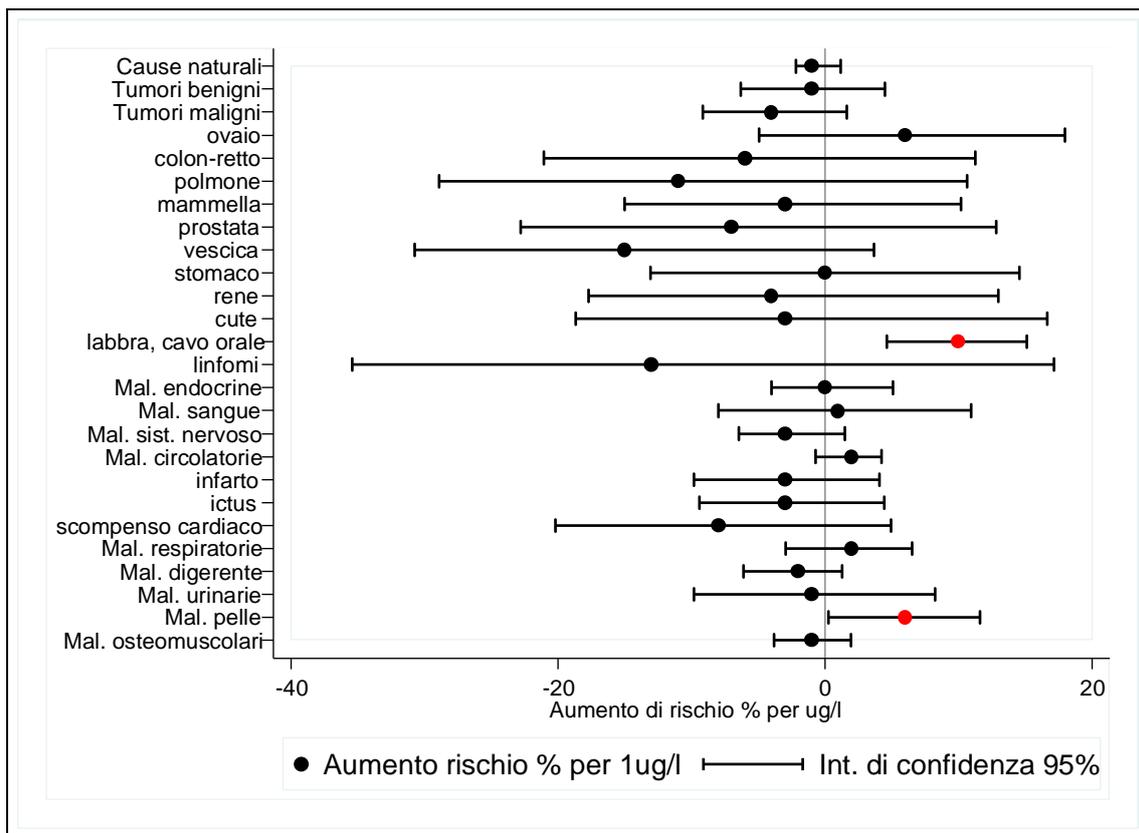


Figura 9. Aumento di rischio % di ospedalizzazione per ogni µg/l di Arsenico nelle urine, per patologia. In rosso sono evidenziati gli aumenti di rischio significativi. Maschi+Femmine.

3.3 Gli effetti del mercurio

L'Hg è un metallo naturalmente presente in natura i cui principali effetti riguardano il sistema nervoso centrale e periferico, in particolare per neonati e bambini (24-32). Solamente il metilmercurio (forma di natura organica) è classificato come possibile cancerogeno per l'uomo (33).

Anche per il Hg è necessario distinguere le forme inorganiche da quelle organiche. Le prime sono solitamente assunte per inalazione, mentre le seconde per ingestione. Il Hg organico è solitamente rappresentato dalle concentrazioni ematiche, mentre quello inorganico dalle concentrazioni urinarie.

I valori delle concentrazioni di Hg urinario nella coorte dello studio Asl Siena-ISS sono nei limiti di riferimento forniti dalla SIVR, che indica un range 5°-95° pari a 0,1-5µg/l (3). I valori osservati nella nostra coorte sono infatti 0,5-4µg/l (figura 10). I valori di Hg ematico, invece, sono superiori ai limiti di riferimento: 1-4,5µg/l i valori di riferimento, 1,9-9,2µg/l i valori osservati nella coorte (figura 11). Come per l'As, anche per il Hg, il comune di Abbadia presenta i valori più alti, sebbene con differenze rispetto agli altri comuni inferiori rispetto a quanto osservato per l'As.

Le principali fonti di esposizione a Hg rilevate sono il consumo di pesce e molluschi e il numero di otturazioni dentali (che contengono Hg nell'amalgama) per il Hg ematico, il consumo di pesce e il consumo abituale di chewingum in presenza di otturazioni dentali per il Hg urinario.

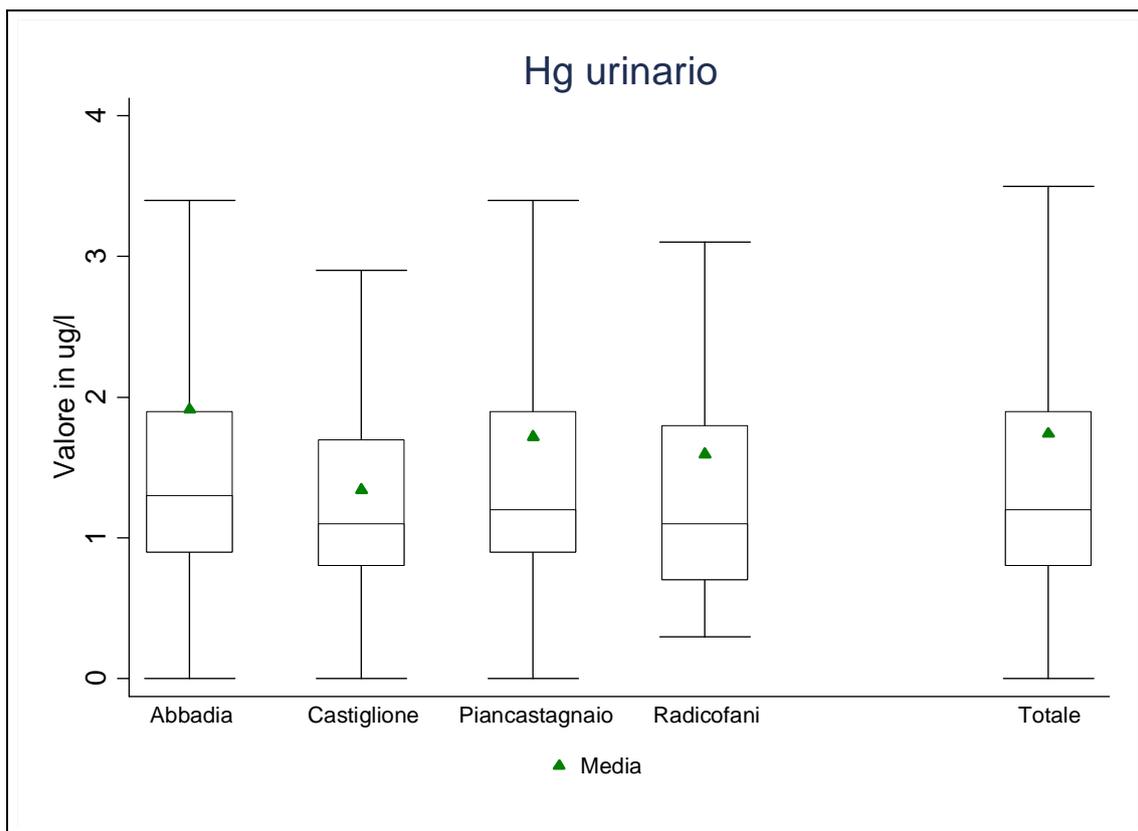


Figura 10. Distribuzione e media della concentrazione urinaria di Mercurio, per comune di residenza e totale Maschi+Femmine.

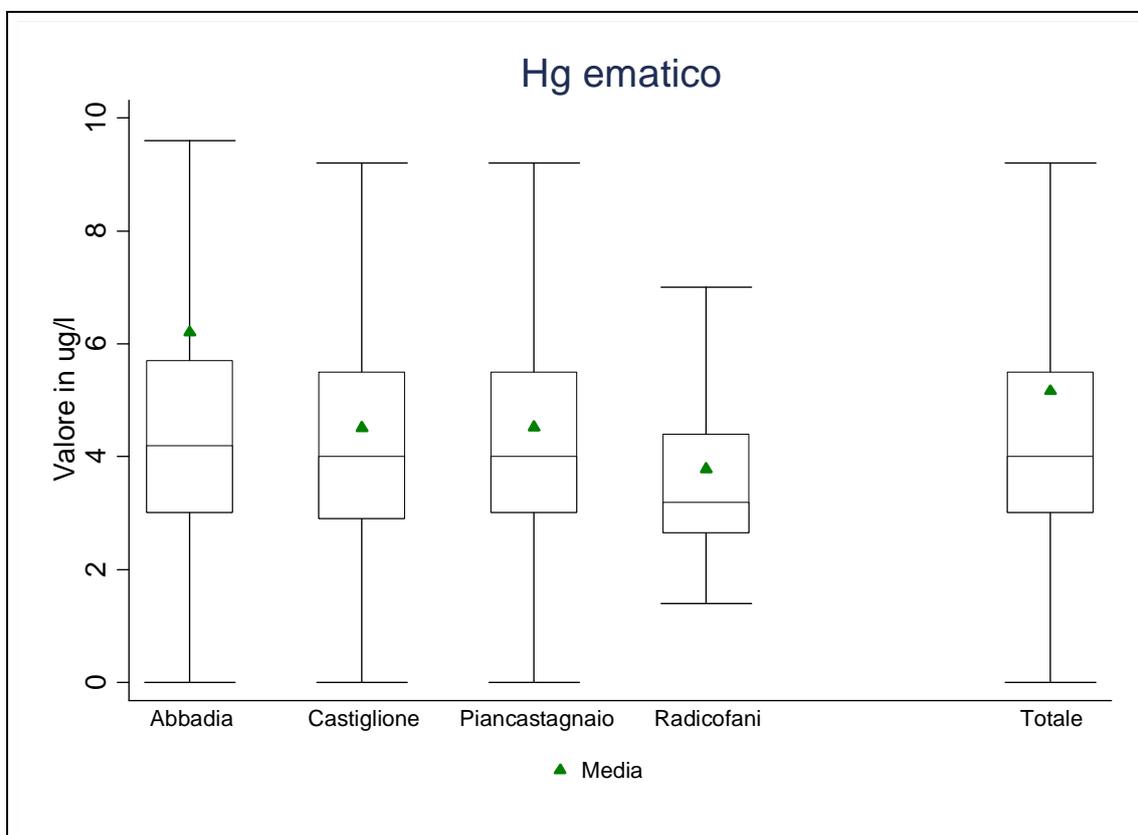


Figura 11. Distribuzione e media della concentrazione ematica di Mercurio, per comune di residenza e totale Maschi+Femmine.

Le analisi sull'associazione tra le concentrazioni di Hg ed esiti sanitari non hanno mostrato effetti coerenti sulle patologie oncologiche, anche in conseguenza della scarsa numerosità degli eventi osservati che può portare a stime imprecise. Si rileva un aumento di rischio di mortalità per tumori maligni, in particolare nella popolazione femminile, all'aumentare della concentrazione di Hg urinario (figura 12), mentre al contrario l'effetto di concentrazioni elevate di Hg ematico ha una tendenza protettiva (figura 13), cioè il rischio di mortalità per tumore tende a diminuire all'aumentare dell'Hg nel sangue, confermato anche dai dati di ospedalizzazione. Tali risultati, oltre a non avere una coerenza interna, sono anche disallineati rispetto alle evidenze di letteratura. La IARC, infatti, classifica come possibile cancerogeno (gruppo 2b della classificazione) il mercurio organico (quindi quello prevalentemente ematico), mentre per il Hg inorganico (prevalentemente urinario) non vi è alcuna evidenza di cancerogenicità.

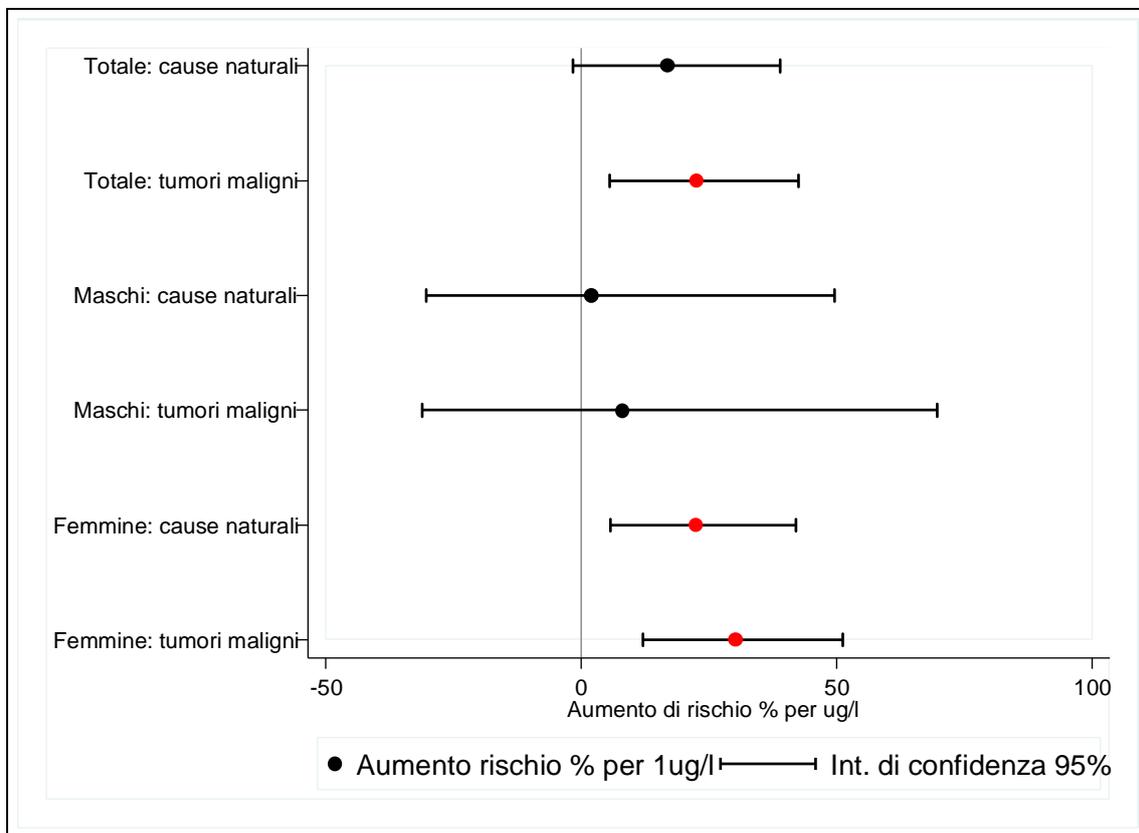


Figura 12. Aumento di rischio % di mortalità per ogni µg/l di Mercurio nelle urine, per genere e patologia. In rosso sono evidenziati gli aumenti di rischio significativi.

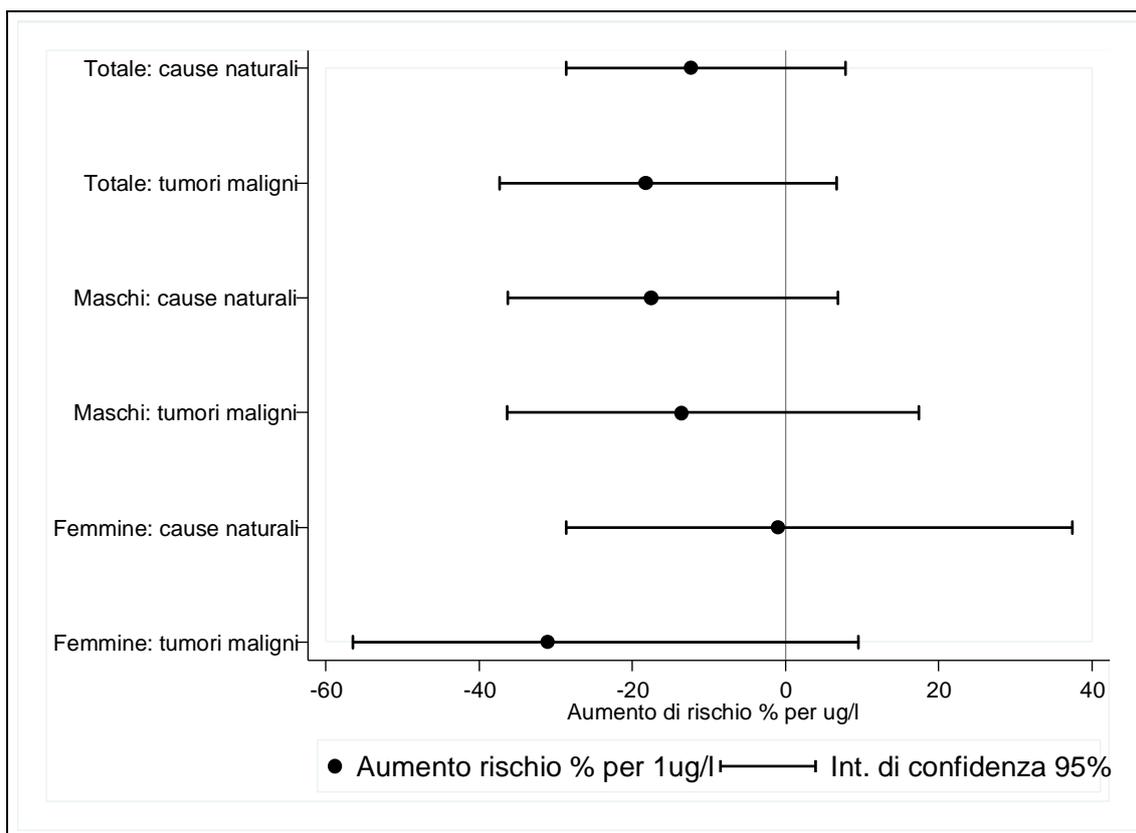


Figura 13. Aumento di rischio % di mortalità per ogni µg/l di Mercurio nel sangue, per genere e patologia. In rosso sono evidenziati gli aumenti di rischio significativi.

Si rileva un aumento di rischio di ospedalizzazione in funzione del Hg urinario per malattie dell'apparato respiratorio (+14% per µg/l di Hg nelle urine) e per tutte le cause naturali (+6%) tra le donne. Sempre tra le donne emergono anche significativi aumenti di rischio per tumore del polmone e scompenso cardiaco, ma tali risultati, basati su meno di 3 casi osservati, devono necessariamente essere interpretati con cautela (figura 14). Tra i maschi non si rilevano aumenti di rischio significativi di ospedalizzazione (figura 15), mentre un aumento di rischio per malattie dell'apparato urinario (+15% per µg/l di Hg nelle urine) si rileva esclusivamente osservando la popolazione generale, ovvero maschi e femmine (figura 16). Mentre per l'apparato respiratorio non si conoscono effetti noti nella letteratura scientifica, è plausibile un effetto sull'apparato urinario. Va detto che, come negli aumenti di rischio associati all'As urinario, anche in questo caso l'effetto non è imputabile a patologie più severe (ad es. insufficienza renale), circa la metà dei casi osservati, infatti, riguarda calcoli renali.

Nessun effetto significativo emerge invece dalle analisi dei rischi in funzione delle concentrazioni di Hg ematico (figure 17-19). Solo un aumento di rischio per tumore della cute tra le donne, basato però solamente su soli 3 casi osservati (figura 17).

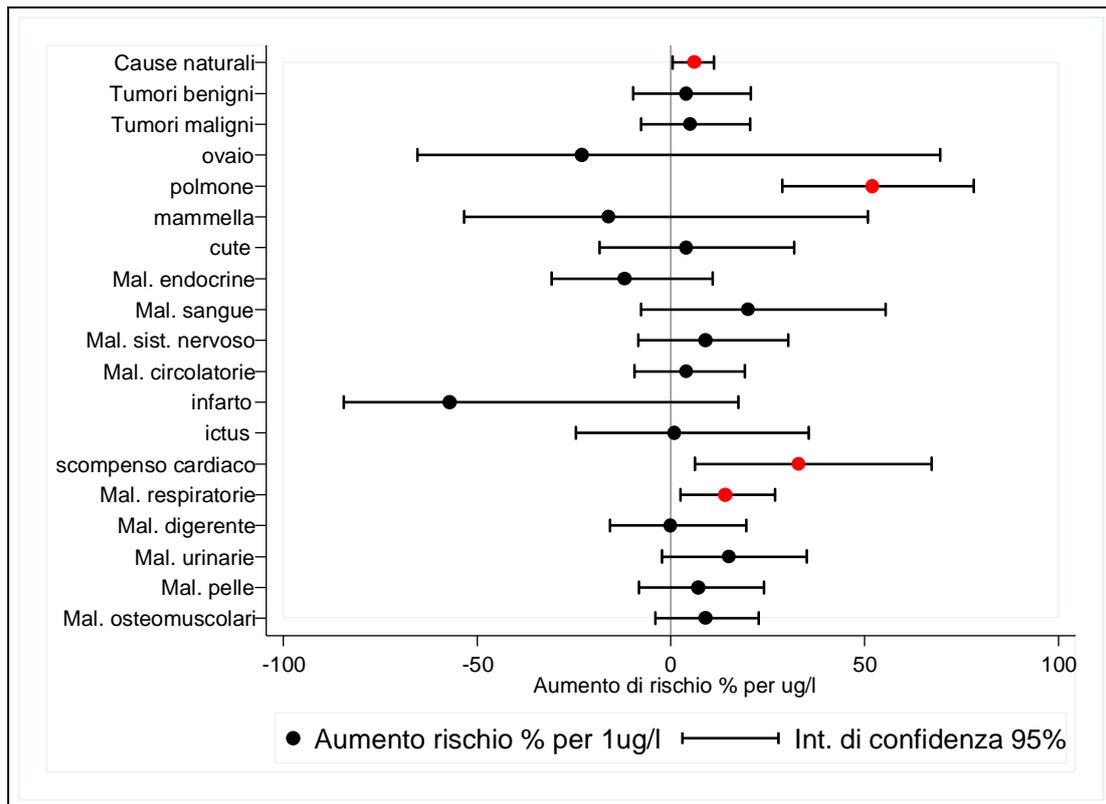


Figura 14. Aumento di rischio % di ospedalizzazione per ogni µg/l di Mercurio nelle urine, per patologia. In rosso sono evidenziati gli aumenti di rischio significativi. Femmine.

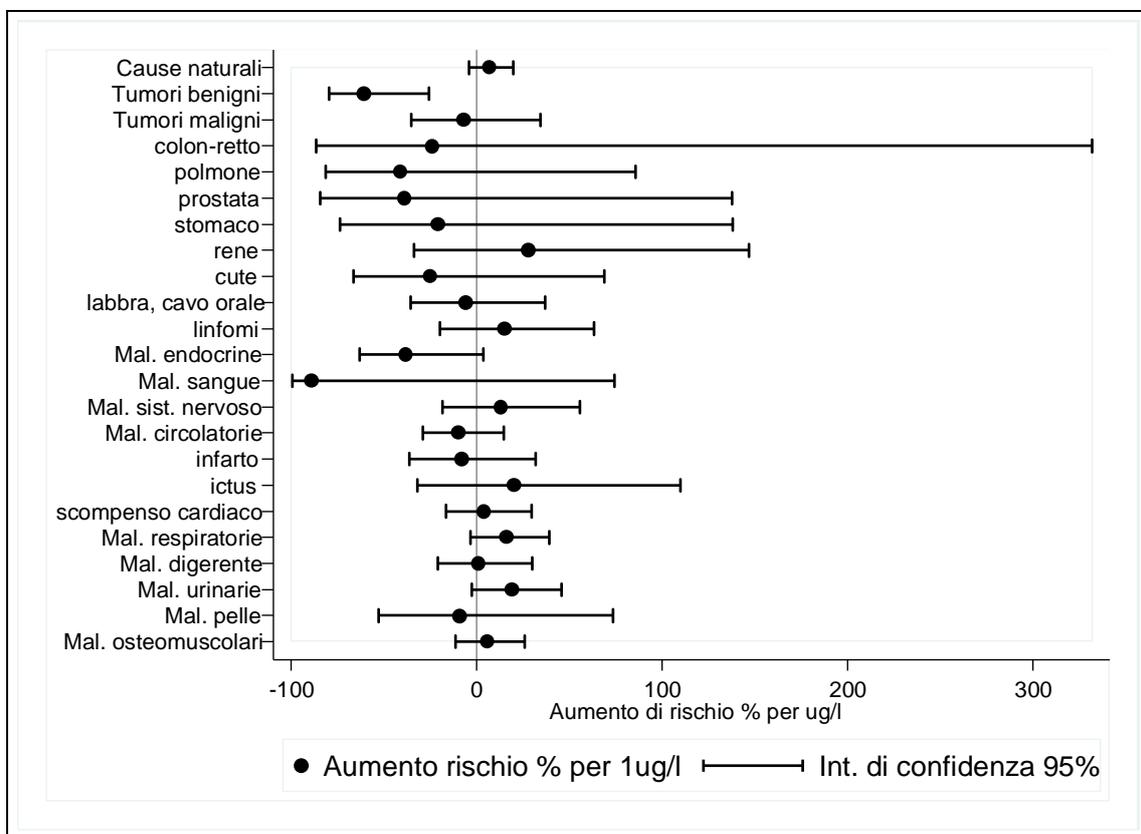


Figura 15. Aumento di rischio % di ospedalizzazione per ogni µg/l di Mercurio nelle urine, per patologia. In rosso sono evidenziati gli aumenti di rischio significativi. Maschi.

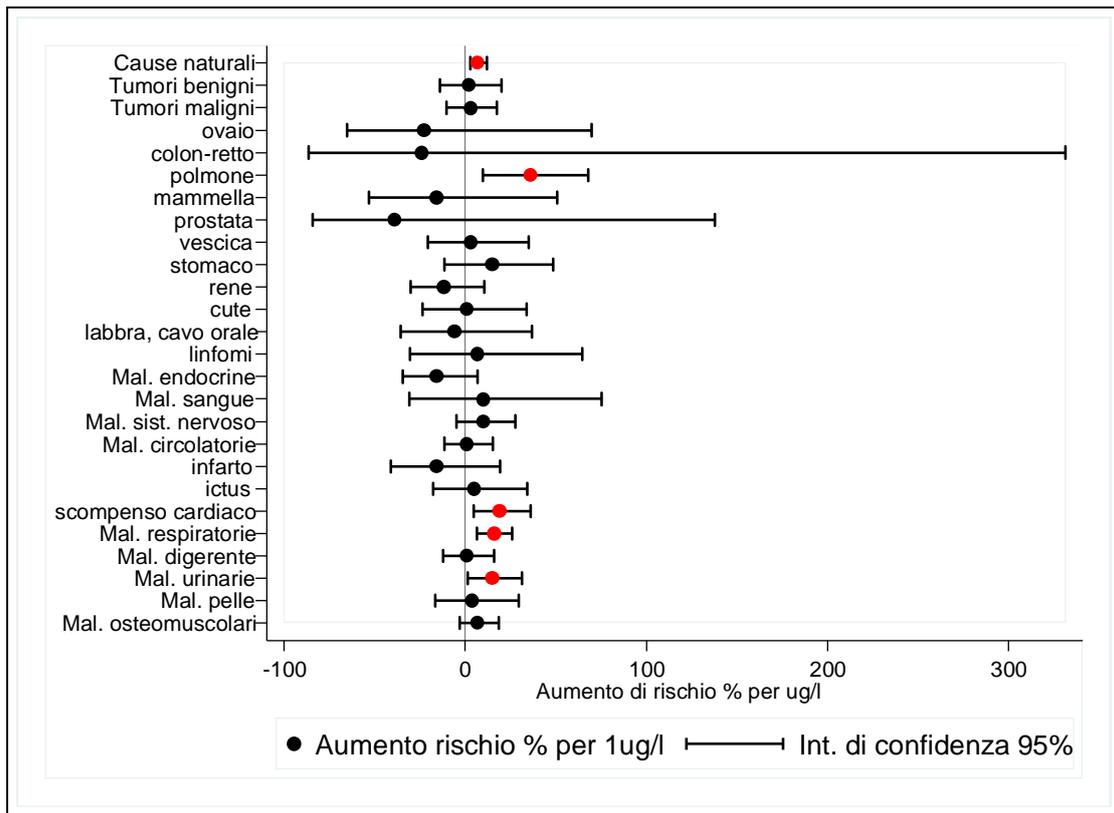


Figura 16. Aumento di rischio % di ospedalizzazione per ogni µg/l di Mercurio nelle urine, per patologia. In rosso sono evidenziati gli aumenti di rischio significativi. Maschi+Femmine.

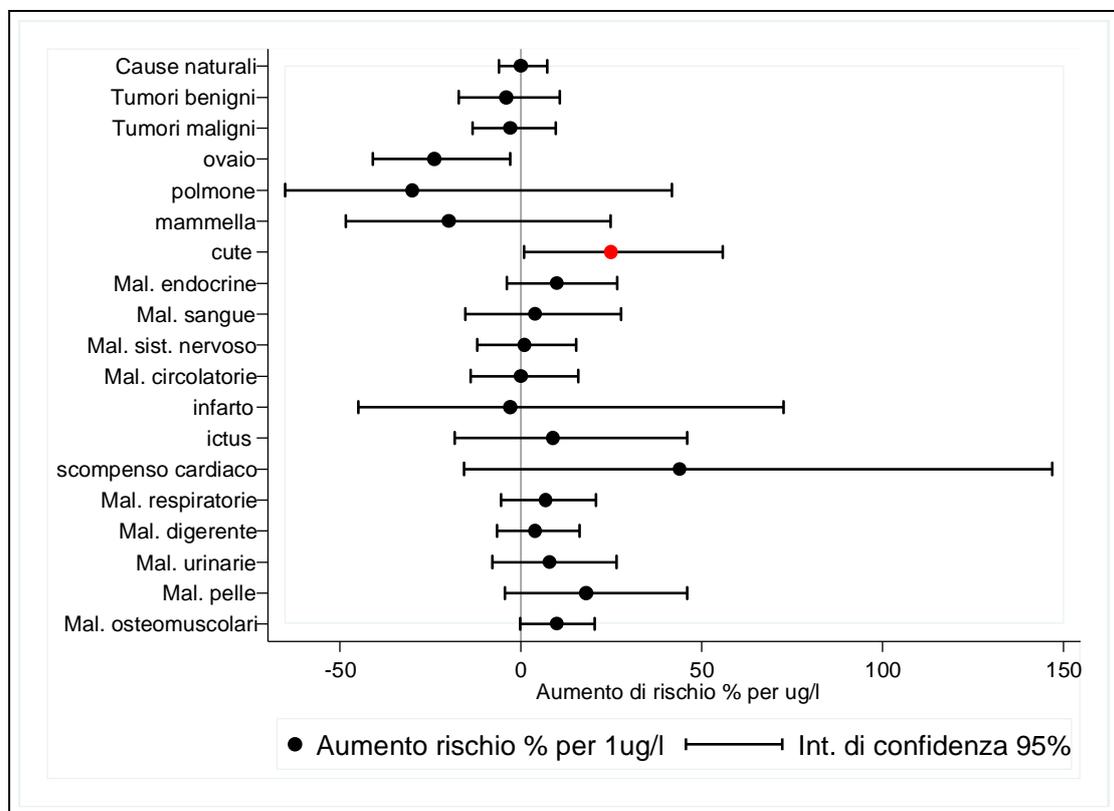


Figura 17. Aumento di rischio % di ospedalizzazione per ogni µg/l di Mercurio nel sangue, per patologia. In rosso sono evidenziati gli aumenti di rischio significativi. Femmine.

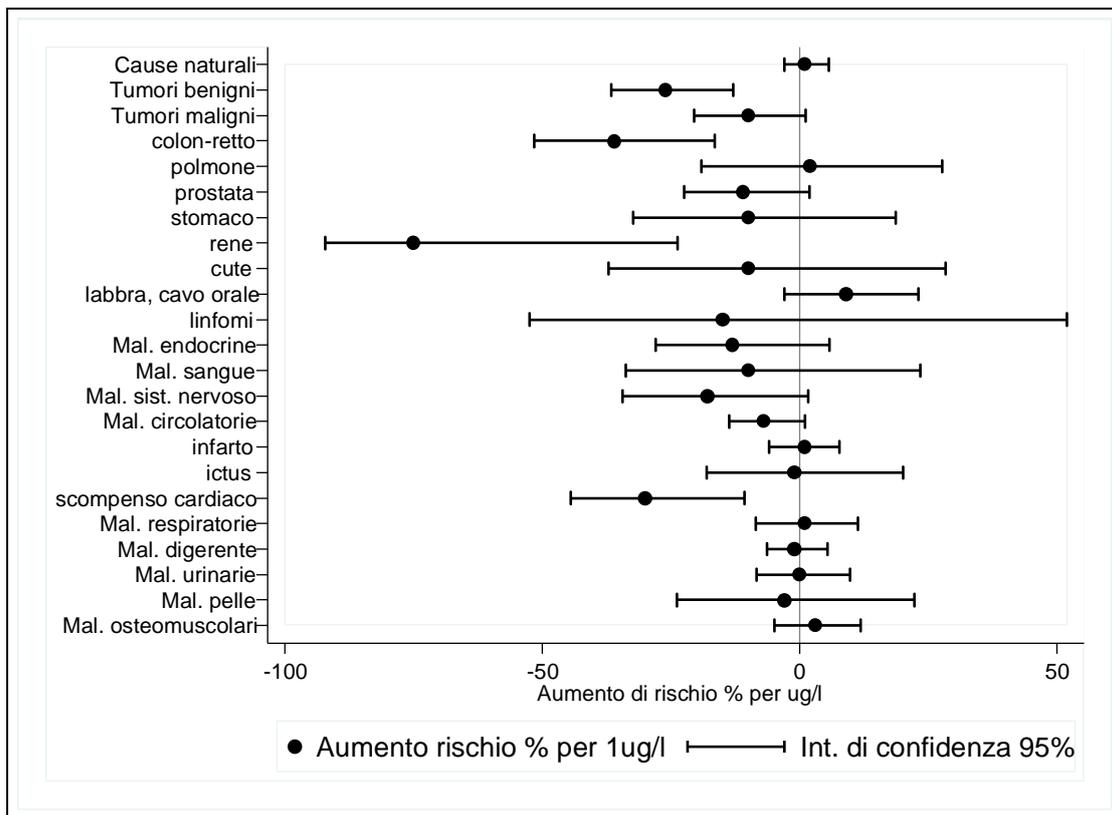


Figura 18. Aumento di rischio % di ospedalizzazione per ogni µg/l di Mercurio nel sangue, per patologia. In rosso sono evidenziati gli aumenti di rischio significativi. Maschi.

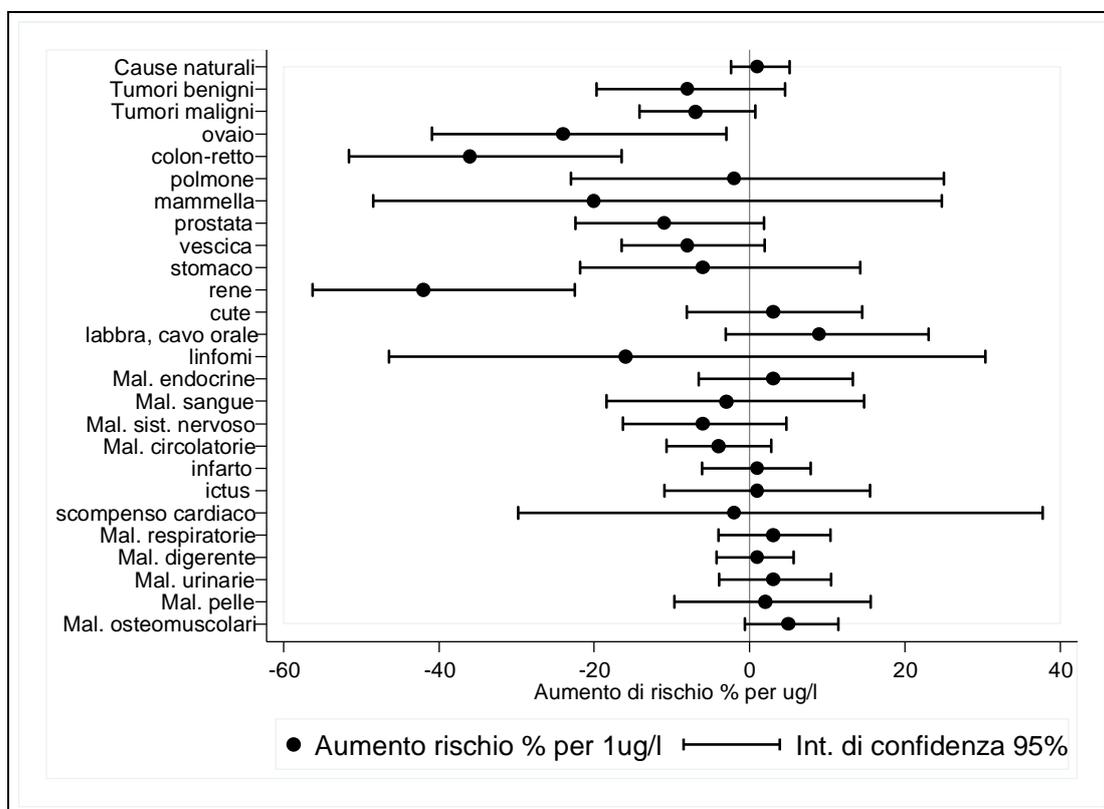


Figura 19. Aumento di rischio % di ospedalizzazione per ogni µg/l di Mercurio nel sangue, per patologia. In rosso sono evidenziati gli aumenti di rischio significativi. Maschi+Femmine.

4. Conclusioni

L'obiettivo di questo studio è stato valutare se a livelli crescenti di As e Hg, misurati in matrici umane di un campione di persone che vivono nella zona dell'Amiata, fossero associati esiti cronici sulla salute, valutati sulla base dei dati di mortalità e ricovero, nei 16 anni successivi all'indagine campionaria.

Lo studio si inquadra nel filone degli studi scientifici sugli effetti dell'esposizione a basse dosi di As e Hg. Se, infatti, la letteratura ha prodotto negli ultimi decenni evidenze chiare sugli effetti di intossicazioni ed esposizioni ad alte dosi di metalli, molto più incerte sono le conoscenze sugli effetti dell'esposizione alle basse dosi. Nel campione amiatino, infatti, le concentrazioni urinarie ed ematiche di As e Hg sono nel range dei valori prodotti dalla SIVR sulla popolazione italiana non professionalmente esposta (3). Solo per il Hg ematico vi è un lieve superamento del range di riferimento.

Le analisi condotte non hanno evidenziato effetti dell'esposizione ad As e Hg sulla mortalità, generale o per causa specifica. L'aumento di mortalità per tumori maligni in funzione delle concentrazioni di Hg urinario tra le donne non mostra coerenza interna e non è supportato da alcuna evidenza in letteratura.

E' stato invece rilevato un aumento di rischio di malattie della pelle e del sistema circolatorio nella popolazione maschile in funzione della concentrazione di As nelle urine. Tali associazioni sono coerenti con evidenze di letteratura sull'esposizione a basse dosi di As e potrebbero essere interpretati come i primi segnali di patologie acute o più severe (eventi cardiovascolari acuti e patologie tumorali della pelle).

Gli effetti dell'esposizione ad Hg riguardano essenzialmente la concentrazione urinaria (di probabile origine inorganica), a svantaggio delle patologie dell'apparato respiratorio e dell'apparato urinario. Solo per queste ultime la letteratura scientifica ha prodotto delle indicazioni di un possibile effetto del mercurio, mentre effetti sull'apparato respiratorio sono segnalati solo nei casi di forte intossicazione.

Tra i punti di forza di questo studio vi è senza dubbio l'approccio longitudinale dello studio di coorte, basato su dati individuali, sia per la valutazione dell'esposizione che per l'identificazione degli eventi sanitari. La disponibilità di un numero consistente di campioni di urine e sangue, oltre alle altre informazioni individuali raccolte tramite questionario, ha consentito di valutare la reale esposizione delle persone a As e Hg, indipendentemente dalla fonte di esposizione. La storia clinica di ciascuna persona, ricostruita mediante le fonti informative a disposizione (decessi e ricoveri), ha consentito di valutare alcuni possibili effetti sulla salute dell'esposizione, quanto meno le condizioni più gravi che hanno determinato un decesso e/o un ricovero. Inoltre, l'approccio longitudinale di coorte consente di valutare l'evento in funzione del momento in cui si manifesta, contribuendo ad una stima più precisa dei rischi di malattia.

Questo studio ha consentito, quindi, di fare un passo in avanti nella valutazione delle problematiche legate all'esposizione ad As e Hg nell'area amiatina. Gli studi condotti finora (1), infatti, erano stati di tipo trasversale (osservazione cumulativa in un dato periodo di tempo) ed ecologico, ovvero l'esposizione e gli esiti sanitari sono stati valutati a livello comunale. La disponibilità di misure individuali di concentrazione ematica ed urinaria riduce fortemente, se non

del tutto, il possibile bias legato alla misclassificazione dell'esposizione, ovvero l'erronea attribuzione del reale livello di esposizione a ciascun soggetto, aumentando di fatto la validità delle stime prodotte.

Tra i limiti dello studio vi è la scarsa numerosità di alcuni esiti di salute, soprattutto per specifiche patologie oncologiche, che non ha consentito di produrre stime di effetto consistenti. Ciò è essenzialmente legato alla giovane età del campione arruolato nel '98, per cui risulta necessario prolungare il periodo di osservazione, in base alla disponibilità dei flussi sanitari, per aumentare la potenza statistica. Anche l'esclusivo utilizzo delle banche dati sanitarie per la valutazione degli esiti di salute ha limitato l'osservazione agli eventi più gravi, cioè quelli che hanno determinato un decesso o un ricovero, non consentendo di valutare gli effetti più lievi.

La non disponibilità di strumentazione specifica per la speciazione delle singole forme dell'As, pur non inficiando le stime di effetto prodotte, non consente di valutare con maggiore dettaglio alcuni aspetti tossicologici. L'arsenico, infatti, esiste in natura sotto forma di un numero estremamente elevato di forme inorganiche ed organiche, caratterizzate da proprietà biologiche differenti e in particolare da differente tossicità. L'As inorganico è la forma più tossica, cancerogena, mentre il processo di metilazione (forme MMA e DMA) porta ad una progressiva riduzione della tossicità. La speciazione, pertanto, rappresenta uno strumento rilevante nelle attività di sorveglianza e di controllo, in quanto consente di discriminare e quantificare selettivamente le specie chimiche dell'arsenico aventi maggiore rilevanza in termini di impatto sulla salute umana. Uno studio precedente, condotto su un piccolo campione di residenti nel comune di Abbadia San Salvatore (34), ha previsto anche la speciazione delle singole forme dell'As ed ha mostrato come la forma dimetilata (DMA) rappresenti il 51% del totale $As_3 + DMA + MMA$, la forma metilata il 27% e l'As inorganico il 27%.

L'altro aspetto da considerare è il fatto che l'indagine del '98, coordinata dalla Asl di Siena, si riferisce ad un campione di popolazione residente nel versante senese dell'Amiata. Dato che il progetto triennale di ARS mira a valutare lo stato di salute degli amiatini, in relazione a fattori di rischio ambientali ed individuali, risulta chiaramente necessario estendere l'attività di biomonitoraggio umano anche alla popolazione residente nel versante grossetano.

Ed è proprio una nuova indagine campionaria, più ampia di quella del '98, il cuore del progetto triennale di ARS, che oltre ai campioni biologici umani prevede: un set di esami clinici (sangue e urine) di screening su specifici indicatori di salute generale, cardiovascolare, e funzionalità renale; la misurazione della pressione arteriosa e misure antropometriche; una spirometria per valutare la funzionalità respiratoria; e la somministrazione di un questionario molto approfondito su abitudini (fumo, alcol, dieta) di oggi e del passato, attività lavorativa, storia clinica, salute riproduttiva.

Questa indagine rappresenterà anche l'occasione per approfondire le indicazioni emerse da questo studio di coorte su As e Hg, in particolare in merito al rischio cardiovascolare e ai possibili effetti sulla funzionalità renale.

Bibliografia

1. Minichilli F, Nuvolone D, Bustaffa E, et al. State of health of populations residing in geothermal areas of Tuscany. *Epidemiol Prev.* 2012 Sep-Oct;36(5 Suppl 1):1-104.
2. IARC (2012). Arsenic and arsenic compounds. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks. Hum;* 100C: 41-93.
3. Terza lista dei valori di riferimento per elementi, composti organici e loro metaboliti. Società Italiana Valori di Riferimento (SIVR). Anno 2011
4. Bates MN, Rey OA, Biggs ML, et al. Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *Am J Epidemiol.* 2004 Feb 15;159(4):381-9.
5. Celik I, Gallicchio L, Boyd K, et al. Arsenic in drinking water and lung cancer: a systematic review. *Environ Res.* 2008 Sep;108(1):48-55. doi: 10.1016/j.envres.2008.04.001.
6. Yuan Y, Marshall G, Ferreccio C, et al. Kidney cancer mortality: fifty-year latency patterns related to arsenic exposure. *Epidemiology.* 2010 Jan;21(1):103-8. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181c21e46.
7. Lewis DR, Southwick JW, Ouellet-Hellstrom R, et al. Drinking water arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Environ Health Perspect.* 1999 May;107(5):359-65.
8. Wadhwa SK, Kazi TG, Chandio AA, et al. Comparative study of liver cancer patients in arsenic exposed and non-exposed areas of Pakistan. *Biol Trace Elem Res.* 2011 Dec;144(1-3):86-96. doi: 10.1007/s12011-011-9036-7.
9. Lisabeth LD, Ahn HJ, Chen JJ, et al. Arsenic in drinking water and stroke hospitalisations in Michigan. *Stroke.* 2010; 41(11):2499-504.
10. Chen Y, Graziano JH, Parvez F, et al. Arsenic exposure from drinking water and mortality from cardiovascular disease in Bangladesh: prospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d2431.
11. Moon K, Guallar E, Navas-Acien A. Arsenic exposure and cardiovascular disease: an updated systematic review. *Curr Atheroscler Rep.* 2012 Dec;14(6):542-55. doi: 10.1007/s11883-012-0280-x.
12. Navas-Acien A, Silbergeld EK, Streeter RA, et al. Arsenic exposure and type 2 diabetes: a systematic review of the experimental and epidemiological evidence. *Environ Health Perspect.* 2006 May;114(5):641-8.
13. Sanchez TR, Perzanowski M, Graziano JH. Inorganic arsenic and respiratory health, from early life exposure to sex-specific effects: A systematic review. *Environ Res.* 2016 May;147:537-55. doi: 10.1016/j.envres.2016.02.009.
14. Argos M, Kalra T, Pierce BL, et al. A prospective study of arsenic exposure from drinking water and incidence of skin lesions in Bangladesh. *Am J Epidemiol* 2011; 174(2): 185-194.
15. McDonald C, Hoque R, Huda N, et al. Risk of arsenic-related skin lesions in Bangladeshi villages at relatively low exposure: a report from Gonoshasthaya Kendra. *Bull World Health Organ* 2007; 85(9): 668-673.
16. Ahsan H, Chen Y, Parvez F, et al. Arsenic exposure from drinking water and risk of premalignant skin lesions in Bangladesh: baseline results from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 1138-1148.

17. Bustaffa E, Bianchi F. Studies on markers of exposure and early effect in areas with arsenic pollution: methods and results of the project SEpiAs. *Epidemiological studies on population exposed to low-to-moderate arsenic concentration in drinking water*. *Epidemiol Prev*. 2014 May-Aug;38(3-4 Suppl 1):14-24.
18. Mink PJ, Alexander DD, Barraj LM, et al. Low-level arsenic exposure in drinking water and bladder cancer: a review and meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008 Dec;52(3):299-310. doi: 10.1016/j.yrtph.2008.08.010. Epub 2008 Aug 26.
19. Chen Y, Parvez F, Gamble M, et al. Arsenic exposure at low-to-moderate levels and skin lesions, arsenic metabolism, neurological functions, and biomarkers for respiratory and cardiovascular diseases: review of recent findings from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (HEALS) in Bangladesh. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009 Sep 1;239(2):184-92. doi: 10.1016/j.taap.2009.01.010. Epub 2009 Jan 27.
20. Medrano MAJ, Boix R, Pastor-Barriuso R, et al. Arsenic in public water supplies and cardiovascular mortality in Spain. *Environ Res*. 2010; 110(%):448-54.
21. Islam MR, Khan I, Attia J, et al. Association between hypertension and chronic arsenic exposure in drinking water: a cross-sectional study in Bangladesh. *Int J Environ Res Public Health* 2012; 9(12): 4522-4536.
22. Begum M, Horowitz J, Hossain MI. Low-dose risk assessment for arsenic: a meta-analysis approach. *Asia Pac J Public Health*. 2015 Mar;27(2):NP20-35. doi: 10.1177/1010539512466568. Epub 2012 Nov 27.
23. Meliker JR, Wahl RL, Cameron LL, et al. Arsenic in drinking water and cerebrovascular disease, diabetes mellitus, and kidney disease in Michigan: a standardized mortality ratio analysis. *Environmental Health* 2007; 6: 4.
24. World Health Organization. Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects. (Concise International Chemical Assessment Document No. 50. 2003).
25. World Health Organization. Exposure to mercury: A major public health concern, 2010.
26. Fellows K, Bates MN. Mercury concentrations in ambient air of the Rotorua, New Zealand, geothermal area. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1998 Jun;60(6):885-91.
27. Tchounwou PB, Ayensu WK, Ninashvili N, et al. Environmental exposure to mercury and its toxicopathologic implications for public health. *Environ Toxicol*. 2003 Jun; 18(3):149-75. Review.
28. Franzblau A, d'Arcy H, Ishak MB, et al. Low-level mercury exposure and peripheral nerve function. *Neurotoxicology*. 2012 Jun;33(3):299-306. Epub 2012 Feb 19.
29. Mozaffarian D, Shi P, Morris JS, et al. Mercury exposure and risk of hypertension in US men and women in 2 prospective cohorts. *Hypertension* 2012 Aug 6.
30. Fernandes AB, Barros FL, Pecanha FM, et al. Toxic effects of mercury on the cardiovascular and central nervous systems. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:949048.
31. Franzblau A, d'Arcy H, Ishak MB, et al. Low-level mercury exposure and peripheral nerve function. *Neurotoxicology* 2012 Jun;33(3):299-306. Epub 2012 Feb 19.
32. Valent F, Mariuz M, Bin M, Little D, Mazej D, Tognin V, Tratnik J, McAfee AJ, Mulhern MS, Parpinel M, Carrozzi M, Horvat M, Tamburlini G, Barbone F. Associations of prenatal mercury

exposure from maternal fish consumption and polyunsaturated fatty acids with child neurodevelopment: a prospective cohort study in Italy. *J Epidemiol.* 2013;23(5):360-70.

33. IARC (1993). Beryllium, Cadmium, *Mercury* and exposures in the Glass Manufacturing Industry.. IARC Monogr Eval Carcinog Risks. Hum; Volume 58.
34. Bustaffa E, Minichilli F, Andreassi MG, et al, Gruppo di lavoro SEpiAS. Studies on markers of exposure and early effect in areas with arsenic pollution: methods and results of the project SEpiAs. *Epidemiological surveillance in areas with environmental pollution by natural or anthropogenic arsenic.* *Epidemiol Prev.* 2014 May-Aug;38(3-4 Suppl 1):27-94.

Allegati

Tabella 1. Decessi osservati, SMR e intervallo di confidenza al 95%, per genere.	30
Tabella 2. Ricoveri osservati, SHR e intervallo di confidenza al 95%, per genere.	31
Tabella 3. Aumenti di rischio di morte (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione urinaria di As (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua), per genere.	32
Tabella 4. Aumenti di rischio di morte (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione urinaria di Hg (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua), per genere.	33
Tabella 5. Aumenti di rischio di morte (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione ematica di Hg (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua), per genere.	33
Tabella 6. Aumenti di rischio di ospedalizzazione (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione urinaria di As (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua). Femmine.	34
Tabella 7. Aumenti di rischio di ospedalizzazione (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione urinaria di As (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua). Maschi.	35
Tabella 8. Aumenti di rischio di ospedalizzazione (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione urinaria di As (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua). Maschi+Femmine.	36
Tabella 9. Aumenti di rischio di ospedalizzazione (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione urinaria di Hg (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua). Femmine.	37
Tabella 10. Aumenti di rischio di ospedalizzazione (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione urinaria di Hg (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua). Maschi.	38
Tabella 11. Aumenti di rischio di ospedalizzazione (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione urinaria di Hg (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua). Maschi+Femmine.	39

Tabella 12. Aumenti di rischio di ospedalizzazione (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione ematica di Hg (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua). Femmine.	40
Tabella 13. Aumenti di rischio di ospedalizzazione (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione ematica di Hg (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua). Maschi.	41
Tabella 14. Aumenti di rischio di ospedalizzazione (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione ematica di Hg (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua). Maschi+Femmine.	42

Tabella 1. Decessi osservati, SMR e intervallo di confidenza al 95%, per genere.

Causa	Femmine		Maschi		Totale	
	N	SMR (IC95%)	N	SMR (IC95%)	N	SMR (IC95%)
Cause naturali	10	1,07 (0,58-1,99)	20	1,28 (0,83-1,99)	30	1,21 (0,84-1,72)
Tumori maligni	8	1,61 (0,81-3,22)	13	2,10 (1,22-3,62)	21	1,88 (1,23-2,89)
ovaio	2	6,37 (1,59-25,45)				
colon-retto			2	2,97 (0,74-11,89)	2	1,62 (0,40-6,47)
polmone	1	1,74 (0,24-12,34)	1	0,61 (0,09-4,32)	2	0,90 (0,23-3,60)
mammella	3	2,67 (0,86-8,28)				
stomaco	2	6,98 (1,75-27,91)	1	1,93 (0,27-13,67)	3	3,72 (1,20-11,54)
rene			2	9,54 (2,39-38,16)	2	6,24 (1,56-24,94)
labbra, cavo orale			1	4,53 (0,64-32,19)	1	3,66 (0,52-25,99)
linfomi			1	1,96 (0,28-13,94)	1	1,13 (0,16-8,03)
altre sedi, natura sconosciuta			5		5	
Mal. endocrine	1	3,38 (0,48-23,99)			1	1,17 (0,16-8,31)
Mal. circolatorie	1	0,68 (0,10-4,82)	3	0,92 (0,30-2,85)	4	0,84 (0,32-2,25)
infarto			1	0,67 (0,09-4,79)	1	0,53 (0,07-3,76)
ictus			1	1,54 (0,22-10,91)	1	0,93 (0,13-6,57)
Mal. respiratorie			2	5,34 (1,34-21,37)	2	3,17 (0,79-12,66)
Mal. genitourinarie			1	6,81 (0,96-48,32)	1	3,60 (0,51-25,59)
Mal. urinarie			1	6,35 (0,89-45,05)	1	3,47 (0,49-24,65)

Note: in grassetto gli eccessi significativi.

Tabella 2. Ricoveri osservati, SHR e intervallo di confidenza al 95%, per genere.

Causa	Femmine		Maschi		Totale	
	N	SHR (IC95%)	N	SHR (IC95%)	N	SHR (IC95%)
Cause naturali	240	1,85 (1,63-2,10)	201	1,58 (1,38-1,82)	441	1,72 (1,56-1,89)
Tumori benigni	43	1,05 (0,78-1,42)	10	0,96 (0,52-1,78)	53	1,03 (0,79-1,35)
Tumori maligni	40	1,02 (0,75-1,39)	47	1,98 (1,49-2,64)	87	1,38 (1,12-1,71)
ovaio	3	1,73 (0,56-5,36)				
colon-retto	0		8	2,84 (1,42-5,68)	8	1,43 (0,71-2,86)
polmone	3	2,05 (0,66-6,34)	5	2,42 (1,01-5,82)	8	2,27 (1,13-4,53)
utero	1	0,39 (0,06-2,79)				
mammella	8	0,55 (0,27-1,10)				
prostata			6	3,74 (1,68-8,32)		
vescica	2	2,82 (0,70-11,27)	1	0,46 (0,07-3,30)	3	1,05 (0,34-3,25)
stomaco	1	1,72 (0,24-12,20)	3	3,39 (1,09-10,50)	4	2,72 (1,02-7,26)
rene	1	1,16 (0,16-8,24)	3	1,57 (0,51-4,88)	4	1,44 (0,54-3,85)
cute	3	1,81 (0,58-5,62)	3	1,73 (0,56-5,35)	6	1,77 (0,79-3,94)
labbra, cavo orale	0		3	2,73 (0,88-8,45)	3	1,80 (0,58-5,59)
linfomi	1	0,54 (0,08-3,81)	4	1,90 (0,71-5,07)	5	1,26 (0,52-3,03)
altre sedi, natura sconosciuta	17		11		28	
Mal. endocrine	23	1,27 (0,84-1,91)	9	0,96 (0,50-1,85)	32	1,17 (0,83-1,65)
Mal. sangue	7	1,12 (0,53-2,35)	7	2,61 (1,25-5,48)	14	1,57 (0,93-2,65)
Mal. sist. nervoso	36	1,22 (0,88-1,69)	24	1,05 (0,70-1,56)	60	1,15 (0,89-1,47)
Mal. circolatorie	64	1,52 (1,19-1,95)	71	1,33 (1,05-1,68)	135	1,42 (1,20-1,68)
infarto	3	0,55 (0,18-1,71)	21	1,11 (0,72-1,70)	24	0,98 (0,66-1,47)
ictus	9	1,42 (0,74-2,73)	9	1,10 (0,57-2,11)	18	1,24 (0,78-1,97)
scompenso cardiaco	3	2,58 (0,83-8,01)	4	1,47 (0,55-3,92)	7	1,81 (0,86-3,79)
Mal. respiratorie	24	1,18 (0,79-1,76)	31	1,07 (0,76-1,53)	55	1,12 (0,86-1,46)
Mal. digerente	60	1,13 (0,88-1,45)	92	1,36 (1,11-1,67)	152	1,26 (1,07-1,48)
Mal. urinarie	21	2,03 (1,32-3,11)	24	1,58 (1,06-2,36)	45	1,76 (1,32-2,36)
Mal. pelle	6	0,78 (0,35-1,73)	12	1,57 (0,89-2,77)	18	1,17 (0,74-1,86)
Mal. osteomuscolari	67	1,28 (1,01-1,62)	75	1,35 (1,08-1,69)	142	1,32 (1,12-1,55)

Note: in grassetto gli eccessi significativi.

Tabella 3. Aumenti di rischio di morte (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione urinaria di As (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua), per genere.

Genere	Causa	HR per esposizione categorica		HR per esposizione continua
		II vs I terzile	III vs I terzile	
Femmine	Cause naturali	0,78 (0,16-3,86)	0,90 (0,21-3,86)	1,01 (0,91-1,12)
	Tumori maligni	0,49 (0,09-2,67)	0,64 (0,14-3,03)	0,97 (0,82-1,16)
	mammella	0,91 (0,06-13,21)	0,72 (0,06-8,06)	0,99 (0,81-1,21)
Maschi	Cause naturali	0,79 (0,27-2,35)	0,99 (0,32-3,05)	1,01 (0,94-1,08)
	Tumori maligni	0,93 (0,19-4,64)	2,51 (0,60-10,52)	1,03 (0,97-1,09)
	Mal. circolatorie	0,59 (0,04-8,49)	n. c.	0,78 (0,49-1,22)
Totale	Cause naturali	0,80 (0,32-2,00)	0,95 (0,39-2,33)	1,01 (0,96-1,07)
	Tumori maligni	0,74 (0,22-2,48)	1,46 (0,50-4,28)	1,02 (0,97-1,08)
	stomaco	0,92 (0,06-12,99)	0,84 (0,04-19,00)	1,04 (0,89-1,20)
	Mal. circolatorie	1,06 (0,15-7,47)	n. c.	0,85 (0,64-1,14)

Note: in grassetto gli HR significativi.

n. c.: Non calcolabile per numerosità insufficiente.

Tabella 4. Aumenti di rischio di morte (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione urinaria di Hg (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua), per genere.

Genere	Causa	HR per esposizione categorica		HR per esposizione continua
		II vs I terzile	III vs I terzile	
Femmine	Cause naturali	6,47 (0,78-53,93)	3,14 (0,32-31,11)	1,23 (1,06-1,42)
	Tumori maligni	4,19 (0,48-36,88)	3,31 (0,33-32,96)	1,30 (1,12-1,51)
	mammella	n. c.	n. c.	0,65 (0,34-1,24)
Maschi	Cause naturali	0,84 (0,29-2,45)	1,47 (0,53-4,13)	1,02 (0,70-1,50)
	Tumori maligni	1,13 (0,32-4,01)	1,47 (0,37-5,82)	1,08 (0,69-1,70)
	Mal. circolatorie	n. c.	n. c.	0,19 (0,05-0,72)
Totale	Cause naturali	1,51 (0,67-3,41)	1,48 (0,60-3,62)	1,17 (0,98-1,39)
	Tumori maligni	1,70 (0,63-4,59)	1,73 (0,59-5,07)	1,23 (1,06-1,43)
	stomaco	n. c.	2,35 (0,29-19,13)	1,15 (0,99-1,34)
	Mal. circolatorie	0,50 (0,07-3,71)	n. c.	0,31 (0,14-0,68)

Note: in grassetto gli HR significativi.

n. c.: Non calcolabile per numerosità insufficiente.

Tabella 5. Aumenti di rischio di morte (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione ematica di Hg (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua), per genere.

Genere	Causa	HR per esposizione categorica		HR per esposizione continua
		II vs I terzile	III vs I terzile	
Femmine	Cause naturali	0,97 (0,25-3,80)	0,74 (0,14-4,04)	0,99 (0,71-1,37)
	Tumori maligni	0,96 (0,24-3,82)	n. c.	0,69 (0,43-1,10)
	mammella	0,49 (0,05-4,71)	n. c.	0,55 (0,21-1,39)
Maschi	Cause naturali	0,30 (0,09-0,99)	0,32 (0,11-0,94)	0,83 (0,64-1,07)
	Tumori maligni	0,32 (0,08-1,37)	0,28 (0,07-1,14)	0,86 (0,64-1,17)
	Mal. circolatorie	n. c.	n. c.	0,51 (0,35-0,74)
Totale	Cause naturali	0,48 (0,20-1,13)	0,41 (0,16-1,02)	0,88 (0,71-1,08)
	Tumori maligni	0,57 (0,22-1,46)	0,23 (0,07-0,83)	0,82 (0,63-1,07)
	stomaco	n. c.	n. c.	0,98 (0,86-1,13)
	Mal. circolatorie	n. c.	0,32 (0,03-3,48)	0,94 (0,57-1,57)

Note: in grassetto gli HR significativi.

n. c.: Non calcolabile per numerosità insufficiente.

Tabella 6. Aumenti di rischio di ospedalizzazione (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione urinaria di As (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua). Femmine.

Causa	HR per esposizione categorica		HR per esposizione continua
	II vs I terzile	III vs I terzile	
Cause naturali	0,84 (0,61-1,15)	0,85 (0,63-1,14)	0,99 (0,97-1,01)
Tumori benigni	0,86 (0,39-1,88)	0,94 (0,45-1,96)	1,00 (0,94-1,06)
Tumori maligni	0,66 (0,31-1,41)	0,53 (0,25-1,12)	0,94 (0,87-1,02)
ovaio	n. c.	1,56 (0,26-9,41)	1,06 (0,95-1,18)
polmone	0,77 (0,04-16,19)	0,68 (0,03-13,28)	0,90 (0,67-1,21)
mammella	1,22 (0,20-7,36)	1,02 (0,16-6,49)	0,97 (0,85-1,10)
cute	0,38 (0,04-3,72)	n. c.	0,73 (0,49-1,09)
Mal. endocrine	1,19 (0,40-3,52)	1,36 (0,50-3,67)	0,98 (0,93-1,04)
Mal. sangue	0,96 (0,15-6,27)	1,13 (0,20-6,35)	1,06 (0,98-1,13)
Mal. sist. nervoso	3,13 (1,15-8,51)	2,32 (0,86-6,28)	0,99 (0,95-1,03)
Mal. circolatorie	1,16 (0,62-2,18)	1,11 (0,60-2,07)	1,00 (0,96-1,04)
infarto	n. c.	n. c.	0,98 (0,89-1,07)
ictus	1,25 (0,23-6,90)	1,39 (0,26-7,45)	0,97 (0,87-1,08)
scompenso cardiaco	n. c.	n. c.	0,94 (0,84-1,04)
Mal. respiratorie	0,64 (0,23-1,76)	0,65 (0,25-1,67)	1,00 (0,91-1,09)
Mal. digerente	0,72 (0,38-1,35)	0,63 (0,35-1,15)	0,95 (0,89-1,02)
Mal. urinarie	0,76 (0,27-2,18)	0,86 (0,32-2,32)	0,94 (0,88-1,01)
Mal. pelle	0,53 (0,04-6,52)	1,31 (0,20-8,84)	1,03 (0,94-1,12)
Mal. osteomuscolari	1,70 (0,89-3,22)	1,15 (0,61-2,15)	0,97 (0,93-1,01)

Note: in grassetto gli HR significativi.

n. c.: Non calcolabile per numerosità insufficiente.

Tabella 7. Aumenti di rischio di ospedalizzazione (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione urinaria di As (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua). Maschi.

Causa	HR per esposizione categorica		HR per esposizione continua
	II vs I terzile	III vs I terzile	
Cause naturali	0,86 (0,62-1,19)	1,12 (0,79-1,57)	1,00 (0,98-1,03)
Tumori benigni	0,63 (0,14-2,74)	0,51 (0,10-2,58)	0,92 (0,77-1,09)
Tumori maligni	0,55 (0,27-1,11)	0,77 (0,39-1,53)	0,98 (0,92-1,05)
colon-retto	0,90 (0,17-4,86)	0,65 (0,11-3,93)	0,94 (0,79-1,11)
polmone	0,27 (0,04-1,71)	0,24 (0,03-1,89)	0,89 (0,68-1,16)
prostata	0,92 (0,12-7,20)	1,06 (0,14-7,93)	0,93 (0,77-1,13)
stomaco	1,02 (0,07-15,47)	1,39 (0,09-22,52)	1,02 (0,92-1,14)
rene	0,53 (0,04-7,20)	0,57 (0,03-12,01)	0,95 (0,75-1,20)
cute	n. c.	n. c.	1,05 (1,00-1,11)
labbra, cavo orale	n. c.	n. c.	1,10 (1,05-1,15)
linfomi	0,47 (0,05-4,38)	0,47 (0,05-4,06)	0,93 (0,71-1,22)
Mal. endocrine	3,42 (0,39-29,95)	4,43 (0,49-40,12)	1,05 (0,98-1,13)
Mal. sangue	0,33 (0,04-3,06)	1,05 (0,19-5,85)	0,89 (0,66-1,20)
Mal. sist. nervoso	1,13 (0,46-2,79)	0,48 (0,15-1,54)	0,93 (0,84-1,02)
Mal. circolatorie	0,86 (0,47-1,59)	1,36 (0,77-2,39)	1,03 (1,00-1,06)
infarto	0,48 (0,15-1,48)	0,92 (0,34-2,52)	0,97 (0,89-1,05)
ictus	0,55 (0,07-4,30)	1,33 (0,33-5,30)	0,98 (0,88-1,10)
scompenso cardiaco	0,47 (0,06-3,94)	0,44 (0,03-7,08)	0,87 (0,66-1,14)
Mal. respiratorie	1,07 (0,44-2,58)	1,29 (0,57-2,91)	1,02 (0,97-1,08)
Mal. digerente	0,84 (0,51-1,38)	1,12 (0,68-1,85)	0,99 (0,95-1,03)
Mal. urinarie	0,94 (0,38-2,31)	0,60 (0,20-1,79)	1,02 (0,94-1,10)
Mal. pelle	0,20 (0,02-1,60)	1,30 (0,41-4,11)	1,08 (1,01-1,15)
Mal. osteomuscolari	1,16 (0,67-1,99)	1,12 (0,62-2,01)	1,00 (0,97-1,04)

Note: in grassetto gli HR significativi.

n. c.: Non calcolabile per numerosità insufficiente.

Tabella 8. Aumenti di rischio di ospedalizzazione (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione urinaria di As (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua). Maschi+Femmine.

Causa	HR per esposizione categorica		HR per esposizione continua
	II vs I terzile	III vs I terzile	
Cause naturali	0,80 (0,64-1,01)	0,95 (0,76-1,19)	0,99 (0,98-1,01)
Tumori benigni	0,80 (0,40-1,58)	0,85 (0,45-1,61)	0,99 (0,94-1,04)
Tumori maligni	0,60 (0,36-1,01)	0,64 (0,39-1,06)	0,96 (0,91-1,02)
colon-retto	0,90 (0,17-4,85)	0,65 (0,11-3,93)	0,94 (0,79-1,11)
polmone	0,34 (0,07-1,71)	0,34 (0,06-1,77)	0,89 (0,71-1,11)
vescica	0,47 (0,06-3,53)		0,85 (0,69-1,04)
stomaco	0,50 (0,05-5,47)	0,59 (0,05-7,60)	1,00 (0,87-1,15)
rene	1,91 (0,17-20,89)	1,23 (0,08-19,98)	0,96 (0,82-1,13)
cute	1,48 (0,23-9,46)	0,49 (0,04-6,39)	0,97 (0,81-1,17)
labbra, cavo orale	n. c.	n. c.	1,10 (1,05-1,15)
linfomi	0,29 (0,03-2,44)	0,26 (0,03-2,29)	0,87 (0,65-1,17)
Mal. endocrine	1,55 (0,60-4,00)	1,85 (0,74-4,63)	1,00 (0,96-1,05)
Mal. sangue	0,57 (0,14-2,36)	1,08 (0,32-3,63)	1,01 (0,92-1,11)
Mal. sist. nervoso	1,77 (0,93-3,38)	1,14 (0,58-2,22)	0,97 (0,94-1,01)
Mal. circolatorie	0,99 (0,64-1,53)	1,22 (0,81-1,86)	1,02 (0,99-1,04)
infarto	0,69 (0,25-1,91)	0,98 (0,37-2,56)	0,97 (0,90-1,04)
ictus	0,84 (0,24-2,98)	1,34 (0,47-3,82)	0,97 (0,91-1,04)
scompenso cardiaco	1,16 (0,24-5,47)	0,70 (0,09-5,52)	0,92 (0,80-1,05)
Mal. respiratorie	0,83 (0,43-1,60)	0,95 (0,51-1,76)	1,02 (0,97-1,07)
Mal. digerente	0,80 (0,54-1,18)	0,87 (0,59-1,29)	0,98 (0,94-1,01)
Mal. urinarie	0,87 (0,44-1,73)	0,73 (0,36-1,50)	0,99 (0,90-1,08)
Mal. pelle	0,27 (0,06-1,28)	1,27 (0,47-3,41)	1,06 (1,00-1,12)
Mal. osteomuscolari	1,39 (0,92-2,09)	1,11 (0,73-1,70)	0,99 (0,96-1,02)

Note: in grassetto gli HR significativi.

n. c.: Non calcolabile per numerosità insufficiente.

Tabella 9. Aumenti di rischio di ospedalizzazione (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione urinaria di Hg (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua). Femmine.

Causa	HR per esposizione categorica		HR per esposizione continua
	II vs I terzile	III vs I terzile	
Cause naturali	1,15 (0,83-1,59)	1,01 (0,74-1,37)	1,06 (1,01-1,11)
Tumori benigni	0,90 (0,42-1,92)	0,72 (0,35-1,50)	1,04 (0,90-1,21)
Tumori maligni	1,93 (0,82-4,55)	2,11 (0,92-4,83)	1,05 (0,92-1,20)
ovaio	1,17 (0,06-22,80)	0,91 (0,07-11,05)	0,77 (0,35-1,70)
polmone	1,34 (0,08-21,22)	1,16 (0,06-24,11)	1,52 (1,29-1,78)
mammella	2,07 (0,40-10,69)	0,97 (0,14-6,65)	0,84 (0,47-1,51)
cute	n. c.	2,46 (0,27-22,52)	1,04 (0,82-1,32)
Mal. endocrine	1,01 (0,34-2,97)	0,95 (0,33-2,73)	0,88 (0,69-1,11)
Mal. sangue	0,65 (0,09-4,49)	0,55 (0,06-4,66)	1,20 (0,92-1,55)
Mal. sist. nervoso	1,33 (0,57-3,08)	1,21 (0,51-2,84)	1,09 (0,92-1,30)
Mal. circolatorie	1,42 (0,81-2,50)	0,72 (0,38-1,37)	1,04 (0,91-1,19)
infarto	0,58 (0,07-5,00)	n. c.	0,43 (0,16-1,17)
ictus	0,79 (0,13-4,85)	1,55 (0,28-8,60)	1,01 (0,76-1,36)
scompenso cardiaco	n. c.	n. c.	1,33 (1,06-1,67)
Mal. respiratorie	0,99 (0,27-3,59)	1,96 (0,66-5,89)	1,14 (1,02-1,27)
Mal. digerente	0,58 (0,30-1,12)	0,70 (0,39-1,25)	1,00 (0,84-1,19)
Mal. urinarie	1,19 (0,36-3,91)	1,47 (0,52-4,16)	1,15 (0,98-1,35)
Mal. pelle	2,09 (0,21-20,66)	2,36 (0,26-21,13)	1,07 (0,92-1,24)
Mal. osteomuscolari	1,38 (0,73-2,60)	1,27 (0,68-2,37)	1,09 (0,96-1,23)

Note: in grassetto gli HR significativi.

n. c.: Non calcolabile per numerosità insufficiente.

Tabella 10. Aumenti di rischio di ospedalizzazione (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione urinaria di Hg (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua). Maschi.

Causa	HR per esposizione categorica		HR per esposizione continua
	II vs I terzile	III vs I terzile	
Cause naturali	1,06 (0,76-1,47)	0,96 (0,66-1,39)	1,07 (0,96-1,20)
Tumori benigni	0,42 (0,10-1,81)	n. c.	0,39 (0,21-0,74)
Tumori maligni	1,09 (0,58-2,07)	0,69 (0,30-1,59)	0,93 (0,65-1,34)
colon-retto	0,72 (0,14-3,71)	0,56 (0,07-4,73)	0,76 (0,13-4,32)
polmone	2,39 (0,43-13,32)	n. c.	0,59 (0,19-1,86)
prostata	n. c.	0,54 (0,07-4,24)	0,61 (0,16-2,38)
stomaco	2,97 (0,27-32,41)	n. c.	0,79 (0,26-2,38)
rene	7,85 (0,11-552,39)	n. c.	1,28 (0,66-2,47)
cute	2,73 (0,34-22,19)	n. c.	0,75 (0,34-1,69)
labbra, cavo orale	1,47 (0,11-20,17)	2,00 (0,13-31,78)	0,94 (0,64-1,37)
linfomi	1,10 (0,14-8,83)	1,50 (0,17-13,17)	1,15 (0,80-1,63)
Mal. endocrine	1,75 (0,47-6,47)	n. c.	0,62 (0,37-1,04)
Mal. sangue	n. c.	0,43 (0,06-3,08)	0,11 (0,01-1,74)
Mal. sist. nervoso	0,93 (0,35-2,45)	0,97 (0,34-2,76)	1,13 (0,82-1,56)
Mal. circolatorie	0,96 (0,55-1,66)	1,06 (0,59-1,92)	0,90 (0,71-1,15)
infarto	2,59 (0,98-6,83)	1,46 (0,41-5,17)	0,92 (0,64-1,32)
ictus	0,33 (0,04-2,84)	0,95 (0,18-5,09)	1,20 (0,68-2,10)
scompenso cardiaco	5,58 (0,63-49,74)	n. c.	1,04 (0,84-1,30)
Mal. respiratorie	1,66 (0,73-3,77)	1,78 (0,70-4,56)	1,16 (0,97-1,39)
Mal. digerente	0,69 (0,42-1,12)	0,75 (0,43-1,31)	1,01 (0,79-1,30)
Mal. urinarie	1,16 (0,44-3,05)	1,75 (0,67-4,53)	1,19 (0,97-1,46)
Mal. pelle	1,28 (0,38-4,34)	0,88 (0,18-4,41)	0,91 (0,47-1,74)
Mal. osteomuscolari	0,99 (0,58-1,71)	1,16 (0,66-2,06)	1,06 (0,89-1,26)

Note: in grassetto gli HR significativi.

n. c.: Non calcolabile per numerosità insufficiente.

Tabella 11. Aumenti di rischio di ospedalizzazione (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione urinaria di Hg (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua). Maschi+Femmine.

Causa	HR per esposizione categorica		HR per esposizione continua
	II vs I terzile	III vs I terzile	
Cause naturali	1,15 (0,91-1,44)	1,04 (0,82-1,32)	1,07 (1,03-1,12)
Tumori benigni	0,74 (0,39-1,41)	0,56 (0,30-1,06)	1,02 (0,86-1,20)
Tumori maligni	1,30 (0,80-2,13)	1,19 (0,72-1,99)	1,03 (0,90-1,18)
colon-retto	0,72 (0,14-3,70)	0,56 (0,07-4,72)	0,76 (0,13-4,31)
polmone	1,99 (0,45-8,73)	0,78 (0,08-7,88)	1,36 (1,10-1,68)
vescica	1,47 (0,07-32,49)	0,92 (0,11-7,73)	1,03 (0,79-1,35)
stomaco	2,73 (0,26-28,33)	2,25 (0,11-44,42)	1,15 (0,89-1,48)
rene	3,20 (0,35-28,90)	2,06 (0,23-18,69)	0,88 (0,70-1,11)
cute	1,32 (0,19-9,05)	1,38 (0,22-8,60)	1,01 (0,77-1,34)
labbra, cavo orale	1,47 (0,11-20,14)	2,00 (0,13-31,72)	0,94 (0,64-1,37)
linfomi	1,76 (0,31-9,83)	1,20 (0,10-13,75)	1,07 (0,69-1,64)
Mal. endocrine	1,16 (0,49-2,72)	0,76 (0,31-1,86)	0,84 (0,66-1,07)
Mal. sangue	0,29 (0,06-1,30)	0,47 (0,12-1,82)	1,10 (0,69-1,75)
Mal. sist. nervoso	1,14 (0,61-2,14)	1,14 (0,60-2,17)	1,10 (0,95-1,28)
Mal. circolatorie	1,19 (0,80-1,75)	0,87 (0,56-1,35)	1,01 (0,88-1,15)
infarto	2,09 (0,85-5,12)	1,01 (0,29-3,49)	0,84 (0,59-1,19)
ictus	0,51 (0,14-1,85)	1,15 (0,38-3,46)	1,05 (0,82-1,34)
scompenso cardiaco	6,34 (0,71-56,66)	4,26 (0,49-37,43)	1,19 (1,04-1,36)
Mal. respiratorie	1,40 (0,70-2,82)	2,03 (1,04-3,99)	1,16 (1,06-1,26)
Mal. digerente	0,66 (0,44-0,97)	0,75 (0,50-1,11)	1,01 (0,88-1,16)
Mal. urinarie	1,19 (0,57-2,49)	1,64 (0,81-3,31)	1,15 (1,01-1,31)
Mal. pelle	1,39 (0,49-3,99)	1,24 (0,40-3,81)	1,04 (0,83-1,29)
Mal. osteomuscolari	1,13 (0,76-1,70)	1,18 (0,78-1,79)	1,07 (0,97-1,19)

Note: in grassetto gli HR significativi.

n. c.: Non calcolabile per numerosità insufficiente.

Tabella 12. Aumenti di rischio di ospedalizzazione (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione ematica di Hg (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua). Femmine.

Causa	HR per esposizione categorica		HR per esposizione continua
	II vs I terzile	III vs I terzile	
Cause naturali	0,91 (0,67-1,22)	0,85 (0,62-1,16)	1,00 (0,94-1,07)
Tumori benigni	0,77 (0,38-1,59)	0,97 (0,47-2,01)	0,96 (0,83-1,11)
Tumori maligni	1,41 (0,65-3,03)	1,60 (0,72-3,58)	0,97 (0,87-1,10)
ovaio	0,47 (0,05-4,87)	n. c.	0,76 (0,59-0,97)
polmone	n. c.	0,54 (0,04-6,71)	0,70 (0,35-1,42)
mammella	0,46 (0,08-2,59)	0,73 (0,16-3,42)	0,80 (0,52-1,25)
cute	n. c.	n. c.	1,25 (1,01-1,56)
Mal. endocrine	1,55 (0,51-4,73)	2,49 (0,84-7,35)	1,10 (0,96-1,27)
Mal. sangue	0,97 (0,14-6,70)	2,06 (0,35-12,14)	1,04 (0,85-1,28)
Mal. sist. nervoso	1,25 (0,57-2,75)	1,04 (0,45-2,40)	1,01 (0,88-1,15)
Mal. circolatorie	0,58 (0,32-1,04)	0,75 (0,41-1,37)	1,00 (0,86-1,16)
infarto	n. c.	0,59 (0,05-6,46)	0,97 (0,55-1,73)
ictus	0,23 (0,03-2,03)	1,31 (0,34-5,00)	1,09 (0,82-1,46)
scompenso cardiaco	n. c.	n. c.	1,44 (0,84-2,47)
Mal. respiratorie	2,32 (0,82-6,58)	1,71 (0,54-5,44)	1,07 (0,95-1,21)
Mal. digerente	0,96 (0,53-1,74)	1,01 (0,53-1,92)	1,04 (0,93-1,16)
Mal. urinarie	0,81 (0,27-2,38)	1,45 (0,52-4,06)	1,08 (0,92-1,26)
Mal. pelle	0,99 (0,12-7,91)	1,24 (0,18-8,54)	1,18 (0,96-1,46)
Mal. osteomuscolari	0,80 (0,43-1,47)	1,38 (0,77-2,50)	1,10 (1,00-1,20)

Note: in grassetto gli HR significativi.

n. c.: Non calcolabile per numerosità insufficiente.

Tabella 13. Aumenti di rischio di ospedalizzazione (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione ematica di Hg (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua). Maschi.

Causa	HR per esposizione categorica		HR per esposizione continua
	II vs I terzile	III vs I terzile	
Cause naturali	0,93 (0,65-1,33)	1,02 (0,73-1,43)	1,01 (0,97-1,06)
Tumori benigni	0,97 (0,28-3,38)	n. c.	0,74 (0,63-0,87)
Tumori maligni	1,17 (0,64-2,16)	0,40 (0,18-0,90)	0,90 (0,80-1,01)
colon-retto	0,71 (0,16-3,07)	n. c.	0,64 (0,48-0,84)
polmone	3,85 (0,36-40,94)	1,64 (0,12-23,22)	1,02 (0,81-1,28)
prostata	7,32 (1,06-50,55)	n. c.	0,89 (0,78-1,02)
stomaco	1,50 (0,15-15,26)	0,82 (0,05-13,64)	0,90 (0,68-1,19)
rene	n. c.	n. c.	0,25 (0,08-0,76)
cute	1,00 (0,06-16,74)	0,87 (0,04-18,23)	0,90 (0,63-1,28)
labbra, cavo orale	n. c.	1,95 (0,21-17,88)	1,09 (0,97-1,23)
linfomi	n. c.	0,31 (0,03-3,17)	0,85 (0,48-1,52)
Mal. endocrine	2,06 (0,47-9,06)	0,92 (0,14-6,16)	0,87 (0,72-1,06)
Mal. sangue	1,17 (0,17-7,98)	0,29 (0,03-2,80)	0,90 (0,66-1,23)
Mal. sist. nervoso	0,54 (0,19-1,58)	0,65 (0,26-1,63)	0,82 (0,66-1,02)
Mal. circolatorie	0,83 (0,45-1,50)	0,90 (0,52-1,56)	0,93 (0,86-1,01)
infarto	0,63 (0,16-2,52)	2,05 (0,75-5,59)	1,01 (0,94-1,08)
ictus	1,00 (0,20-5,07)	0,96 (0,20-4,65)	0,99 (0,82-1,20)
scompenso cardiaco	1,38 (0,21-9,10)	n. c.	0,70 (0,55-0,89)
Mal. respiratorie	0,55 (0,22-1,39)	0,65 (0,29-1,45)	1,01 (0,91-1,11)
Mal. digerente	1,09 (0,65-1,82)	0,98 (0,59-1,62)	0,99 (0,94-1,05)
Mal. urinarie	2,35 (0,78-7,09)	1,64 (0,54-4,93)	1,00 (0,92-1,10)
Mal. pelle	0,15 (0,02-1,14)	0,79 (0,24-2,60)	0,97 (0,76-1,22)
Mal. osteomuscolari	0,81 (0,44-1,47)	0,95 (0,56-1,61)	1,03 (0,95-1,12)

Note: in grassetto gli HR significativi.

n. c.: Non calcolabile per numerosità insufficiente.

Tabella 14. Aumenti di rischio di ospedalizzazione (Hazard Ratio) in funzione del terzile della concentrazione ematica di Hg (esposizione categorica) e in funzione dell'incremento unitario (esposizione continua). Maschi+Femmine.

Causa	HR per esposizione categorica		HR per esposizione continua
	II vs I terzile	III vs I terzile	
Cause naturali	0,91 (0,72-1,15)	0,96 (0,77-1,21)	1,01 (0,98-1,05)
Tumori benigni	0,81 (0,44-1,52)	0,70 (0,35-1,39)	0,92 (0,80-1,05)
Tumori maligni	1,23 (0,76-1,98)	0,77 (0,44-1,36)	0,93 (0,86-1,01)
colon-retto	0,71 (0,16-3,06)	n. c.	0,64 (0,48-0,83)
polmone	0,72 (0,12-4,45)	1,04 (0,21-5,11)	0,98 (0,77-1,25)
vescica	n. c.	n. c.	0,92 (0,84-1,02)
stomaco	2,91 (0,33-25,45)	0,94 (0,06-15,57)	0,94 (0,78-1,14)
rene	0,51 (0,08-3,25)	n. c.	0,58 (0,44-0,78)
cute	3,29 (0,34-32,33)	2,17 (0,17-26,96)	1,03 (0,92-1,14)
labbra, cavo orale	n. c.	1,95 (0,21-17,86)	1,09 (0,97-1,23)
linfomi	0,34 (0,03-3,80)	0,33 (0,04-2,90)	0,84 (0,54-1,30)
Mal. endocrine	1,77 (0,71-4,41)	1,93 (0,76-4,93)	1,03 (0,93-1,13)
Mal. sangue	1,04 (0,28-3,86)	0,87 (0,22-3,36)	0,97 (0,82-1,15)
Mal. sist. nervoso	0,90 (0,49-1,64)	0,90 (0,48-1,66)	0,94 (0,84-1,05)
Mal. circolatorie	0,69 (0,45-1,04)	0,83 (0,56-1,24)	0,96 (0,89-1,03)
infarto	0,44 (0,12-1,66)	1,69 (0,70-4,12)	1,01 (0,94-1,08)
ictus	0,57 (0,16-2,00)	1,09 (0,38-3,14)	1,01 (0,89-1,16)
scompenso cardiaco	1,95 (0,45-8,48)	0,55 (0,04-6,93)	0,98 (0,70-1,38)
Mal. respiratorie	1,03 (0,55-1,95)	0,95 (0,49-1,84)	1,03 (0,96-1,10)
Mal. digerente	1,03 (0,69-1,52)	1,00 (0,67-1,49)	1,01 (0,96-1,06)
Mal. urinarie	1,36 (0,64-2,91)	1,54 (0,73-3,24)	1,03 (0,96-1,11)
Mal. pelle	0,35 (0,09-1,33)	0,90 (0,33-2,46)	1,02 (0,90-1,16)
Mal. osteomuscolari	0,79 (0,52-1,21)	1,11 (0,75-1,65)	1,05 (0,99-1,11)

Note: in grassetto gli HR significativi.

n. c.: Non calcolabile per numerosità insufficiente.