

Agenzia regionale di sanità della Toscana



**Studio epidemiologico per la valutazione
dell'impatto dell'esposizione a tallio a seguito
della contaminazione dell'acquedotto di
Valdicastello e Pietrasanta centro**

Settembre 2016

www.ars.toscana.it

Relazione dell'attività per il progetto

Studio epidemiologico per la valutazione dell'impatto dell'esposizione a tallio a seguito della contaminazione dell'acquedotto di Valdicastello e Pietrasanta centro

cura di

Autori

Daniela Nuvolone

Funzionario di ricerca
Osservatorio Epidemiologia

Pasquale Pepe, Davide Petri

Collaboratori
Osservatorio Epidemiologia

Coordinamento

Fabio Voller

Coordinatore
Osservatorio Epidemiologia

Francesco Cipriani

Direttore
Agenzia regionale di sanità Toscana

Gruppo di Lavoro Sanitario

Ida Aragona, Stefano Pieroni

Dipartimento di Prevenzione
Azienda USL Toscana Nord Ovest

Cristina Aprea

Laboratorio di Sanità Pubblica
Azienda USL Toscana Sud Est

Silvano Bertelloni

UO Pediatria
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Pietro Comba, Luca Lucentini

Istituto Superiore di Sanità

8 Settembre 2016

Premessa

A seguito della contaminazione da tallio delle acque destinate al consumo umano verificatasi nel territorio dell'Azienda USL 12 di Viareggio, in particolare nella zona di Valdicastello Carducci e nel centro storico del Comune di Pietrasanta (LU), è stato siglato in data 2 febbraio 2015 un Accordo di Programma tra Regione Toscana, Provincia di Lucca, Comune di Pietrasanta, Azienda USL 12, ARS, Autorità Idrica Toscana, GAIA Spa, CNR - Istituto di Chimica dei composti organo metallici UOS Pisa, Università di Pisa - Dipartimento di Scienza della Terra. Lo schema di accordo è stato approvato con Delibera di Giunta Regionale Toscana n. 1259 del 22-12-2014.

Con Decreto n. 772 del 23-02-2015 è stato approvato il "Protocollo di studio" redatto dal gruppo di lavoro "Sanitario" composto da Azienda USL 12 di Viareggio, ARS Toscana, Laboratori di Sanità Pubblica, UO di Pediatria dell'Azienda Ospedaliera Pisana, Istituto Superiore di Sanità e rappresentanti dei comitati di cittadini.

Sulla base di quanto previsto dal Protocollo, l'attività di più diretta competenza di ARS si inserisce tra le attività a medio-termine, che oltre alla prosecuzione delle campagne di biomonitoraggio su matrici umane, vegetali e animali, hanno previsto la conduzione di uno studio di coorte residenziale retrospettivo, finalizzato a valutare e confrontare lo stato di salute generale tra le popolazioni che hanno vissuto nelle aree soggette alla contaminazione da tallio e quelle che hanno vissuto nelle altre aree del comune.

Il presente documento, oltre ad una sintesi non tecnica dei metodi applicati e dei principali risultati delle analisi condotte, si articola in due sezioni principali. La prima è dedicata ad una panoramica sullo stato delle conoscenze in materia di effetti sulla salute dell'esposizione a tallio, con particolare riferimento agli effetti sulla salute umana di esposizioni croniche a concentrazioni medio-basse. La seconda sezione riporta una descrizione della metodologia applicata nello studio di coorte retrospettivo e i risultati ottenuti. Infine si riportano come allegati i risultati di tutte le analisi eseguite, non presenti nella sezione dei risultati.

Indice

Sintesi

1. Tallio e salute: revisione della letteratura scientifica	7
1.1 Il tallio: proprietà chimiche, utilizzi e presenza nell'ambiente	7
1.2 Effetti acuti e cronici sulla salute	8
1.3 Raccomandazioni e linee guida	14
2. Studio di coorte residenziale retrospettivo nel comune di Pietrasanta	18
2.1 Introduzione	18
2.2 Materiali e metodi	20
2.2.1 La coorte in studio	20
2.2.2 Georeferenziazione degli indirizzi di residenza	21
2.2.3 Valutazione dell'esposizione a tallio	21
2.2.4 L'indice di livello socioeconomico	22
2.2.5 Procedure di follow-up e dati sanitari	23
2.2.6 Esiti in studio	24
2.2.7 Analisi statistica	26
2.3 Risultati	29
2.3.1 Caratteristiche della coorte in studio	29
2.3.2 Associazione tra residenza nelle aree di esposizione a tallio e mortalità	31
2.3.3 Associazione tra residenza nelle aree di esposizione e morbosità	34
2.3.4 Associazione tra residenza nelle aree di esposizione ed esiti del parto	35
3. Discussione	37
4. Bibliografia	43

Allegati

Allegato 1: Associazione tra area di esposizione a tallio e mortalità. Maschi.

Allegato 2: Associazione tra area di esposizione a tallio e mortalità. Femmine.

Allegato 3: Associazione tra area di esposizione a tallio e mortalità. Residenza \geq 5 anni

Allegato 4: Associazione tra area di esposizione a tallio e morbidità. Maschi.

Allegato 5: Associazione tra area di esposizione a tallio e morbidità. Femmine.

Allegato 6: Associazione tra area di esposizione a tallio e morbidità. Residenza \geq 5 anni

Sintesi

Il Tallio è un metallo pesante ampiamente distribuito a basse concentrazioni nella crosta terrestre. In rare situazioni, quali la presenza di alcuni impianti industriali, o siti minerari o per particolari proprietà chimiche dei suoli, può trovarsi nell'ambiente a concentrazioni più alte, nelle acque, accumulato nei prodotti vegetali o in aria. Ed è proprio per la sua rarità in natura che non è ad oggi incluso nei parametri per il controllo della qualità delle acque potabili previsti dalla normativa europea e nazionale.

In letteratura sono disponibili numerose evidenze di tossicità acuta e cronica del tallio per esposizioni a dosi molto alte. Simile al potassio, tende, infatti, a sostituirsi ad esso e a interferire con vari processi biologici potassio-dipendenti. Non a caso il tallio veniva utilizzato come topicida e in caso di omicidi o suicidi. Non mancano anche i report di casi di avvelenamento da tallio in ambito occupazionale.

Molto scarsi sono, invece, gli studi epidemiologici sugli effetti di esposizioni croniche a concentrazioni di tallio medio-basse. Sulla base della revisione delle poche indicazioni di letteratura disponibili, un gruppo di esperti incaricati dall'OMS si è espresso concludendo che l'esposizione che determina una concentrazione urinaria di tallio sotto i 5 µg/l non è probabile causa di effetti sanitari avversi. Nell'intervallo 5-500µg/l l'entità del rischio e la severità degli effetti avversi sono incerti, mentre l'esposizione che porta a concentrazioni urinarie oltre i 500 µg/L è associata con l'avvelenamento.

Secondo i primi risultati delle campagne di biomonitoraggio condotte nelle aree di Pietrasanta interessate dalla contaminazione da tallio delle acque potabili, la concentrazione media dei livelli urinari di tallio risulta essere di 0.42 µg/L, con un range di 0.005-8.96 µg/L , quindi ben al di sotto del valore di 5 µg/l indicato dall'OMS.

Al fine di valutare gli effetti sullo stato di salute delle popolazioni residenti nelle aree interessate dalla contaminazione da tallio, è stato condotto uno studio di coorte residenziale retrospettivo. La coorte di residenti nel comune di Pietrasanta è stata seguita dal 1 Gennaio 2000 al 15 Marzo 2015, includendo le principali dinamiche demografiche, ovvero nascite, immigrazioni, emigrazioni, decessi, variazioni di indirizzo di residenza intracomunale e durata delle singole residenze. L'esposizione è stata definita sulla base degli indirizzi di residenza, considerando esposti coloro che hanno risieduto alle utenze soggette ad ordinanza di divieto di utilizzo dell'acqua nelle frazioni di Valdicastello, del Pollino e nel centro storico di Pietrasanta. I non esposti sono stati definiti come coloro che hanno risieduto nella restante area del territorio comunale, non interessata dai problemi di contaminazione da tallio. Gli esiti sanitari presi in esame sono stati: la mortalità generale e

per causa (circa 30 tra i principali gruppi di patologie, di cui 19 patologie oncologiche); i ricoveri per causa, il basso peso alla nascita e la nascita pretermine.

I risultati non hanno mostrato per le aree esposte al tallio situazioni di particolare criticità, sia in termini di mortalità che di ricoveri, rispetto al resto del comune di Pietrasanta. Solo per il basso peso alla nascita è emerso un lieve segnale di aumento di rischio, non statisticamente significativo. E comunque, proprio perché i bambini e ragazzi costituiscono un sottogruppo di popolazione a maggiore suscettibilità, tra le attività del gruppo di lavoro sanitario (ARS, ASL, Laboratori di sanità pubblica e Università), costituitosi in seguito all'emergenza, era già previsto un approfondimento specifico su tale popolazione a maggior rischio.

Secondo quanto risulta agli autori di questo documento, l'indagine di coorte del comune di Pietrasanta rappresenta l'unico studio disponibile in letteratura internazionale che ha valutato le associazioni tra esposizione a tallio ed effetti sulla salute della popolazione esposta, utilizzando dati di mortalità, ricoveri e parti. Per questo lo studio fornisce un contributo epidemiologico importante allo stato delle conoscenze sugli effetti dell'esposizione a livelli medio-bassi di tallio.

1. Tallio e salute: revisione della letteratura scientifica

1.1 Il tallio: proprietà chimiche, utilizzi e presenza nell'ambiente

Il tallio (Tl: numero atomico 81; peso atomico 204,38), scoperto nel 1861 da W. Crookes, è un metallo che nella sua forma elementare si presenta di colore bianco-bluastrò, morbido e malleabile. I sali di tallio sono incolori, inodori e insapori. È un metallo estremamente reattivo, che esposto ad aria o umidità, si ossida rapidamente in superficie. È presente in natura in due principali stati ossidativi, il tallio monovalente – Tl(I) – e tallio trivalente – Tl(III). I composti monovalenti, detti tallosi, si comportano come i metalli alcalini, come il potassio, mentre i composti trivalenti sono meno basici, simili all'alluminio [1-3].

Il tallio è presente nell'ambiente come prodotto sia di processi naturali che di fonte antropica. È ampiamente distribuito nella crosta terrestre sotto forma di sali e minerali, generalmente a concentrazioni che variano nel range 0.3 mg/kg e 0.6 mg/kg [1]. Nella crosta oceanica le concentrazioni si abbassano a circa 0.013 mg/kg [1]. In aree non contaminate le concentrazioni in aria sono generalmente inferiori a 1 ng/m³, quelle in acqua minori di 1 µg/litro, nei sedimenti acquatici inferiori a 1 mg/kg [1]. Si presenta, invece, in alte concentrazioni in alcuni minerali, come galena, sfalerite e pirite (23-1300 mg/kg) [1].

Nel secolo scorso il tallio era utilizzato come medicinale per il trattamento delle sudorazioni notturne persistenti e per la tigna (malattia cutanea infettiva), o per la depilazione [2, 4, 5]. Era ampiamente utilizzato come topicida e insetticida, oltre che per suicidi e omicidi, ma a causa dei frequenti episodi involontari di avvelenamento, l'uso domestico fu vietato dalla metà degli anni '70 in USA e numerosi altri Paesi [2, 6, 7]. Oggi l'uso domestico di tallio è ancora attivo in alcuni Paesi del Terzo mondo. Le prime raccomandazioni dell'OMS contro l'uso del tallio risalgono al 1973 [8].

Prima che si raggiungesse la consapevolezza sulla sua tossicità, era utilizzato anche per il trattamento di alcune malattie a trasmissione sessuale, come la sifilide e la gonorrea. Ed è proprio grazie a questo uso terapeutico indiscriminato che vennero descritti e riportati i primi sintomi tossici indotti dal tallio, soprattutto a carico del sistema neuromuscolare e gastrointestinale. Oggi è ancora utilizzato in clinica come agente di contrasto nella diagnostica per immagini in oncologia e cardiologia [3].

L'uso industriale del tallio è ancora oggi largamente diffuso: trova impiego nell'industria chimica come catalizzatore e nei processi di sintesi, nell'industria elettrica ed elettronica, nella produzione di sistemi ottici e nella fabbricazione di cementi [1-3].

Le principali fonti di esposizione ambientale sono rappresentate dall'acqua (pozzi e sorgenti, acque superficiali, acque ad uso potabile in prossimità di siti minerari) e dal suolo, da cui può essere concentrato in alcuni vegetali ad uso alimentare (cavoli, rape, etc.). In alcune situazioni ambientali anche l'aria può essere fonte di inquinamento. Elevati livelli di piogge e alte temperature ambientali possono favorire il passaggio del tallio nelle acque.

I meccanismi biologici che regolano la tossicità del tallio sono ad oggi ancora poco conosciuti e definiti. Potrebbe sostituirsi agli ioni di potassio in numerosi processi biologici a causa dello stesso raggio ionico e dell'incapacità della membrana cellulare di differenziare tra i due elementi, fino ad alterare quei processi potassio-dipendenti. Un altro possibile meccanismo di tossicità si basa sulla capacità del tallio di reagire con i gruppi tiolici. Il tallio, infatti, sembrerebbe in grado di inibire una serie di reazioni enzimatiche e di interferire con una vasta gamma di processi metabolici vitali, determinando squilibri cellulari, che portano ad intossicazione generalizzata [1].

1.2 Effetti acuti e cronici sulla salute

Numerosi studi sperimentali in vitro e su animali da laboratorio e studi osservazionali (*case-reports*) sull'uomo hanno indagato gli effetti acuti dell'esposizione ad elevate dosi di tallio. In questo documento viene riportata una sintesi delle principali evidenze di letteratura, in particolare quelle relative agli studi sull'uomo. Per una trattazione più completa e approfondita si rimanda ai documenti scientifici sull'argomento [1-3].

I sintomi di tossicità acuta da tallio dipendono dall'età, dal modo di somministrazione e dalla dose [9]. Nell'uomo adulto le dosi che si sono rivelate letali variano tra i 6 e i 40 mg / kg, con una media dai 10 ai 15 mg / kg [10]. In assenza di terapia questa dose media si traduce solitamente in morte entro 10-12 giorni [11], anche se sono stati riportati casi di morte anche entro 8-10 ore [12]. Secondo Sharma et al. [13] un decimo, ossia 2-10 mg/persona della dose letale di tallio per un adulto causa la morte anche nei bambini.

Gastroenterite, polineuropatia e alopecia sono considerate le sintomatologie classiche dell'avvelenamento da tallio, sebbene in alcuni casi gastroenterite e alopecia non sono state osservate [14]. In caso di intossicazione si possono verificare anche altri segni e sintomi, molto variabili per intensità, estensione e sequenza temporale. Subito dopo l'evento di intossicazione sono stati riportati anoressia, nausea, vomito, sapore metallico, salivazione, dolore retrosternale e addominale ed, occasionalmente, emorragie

gastrointestinali e stipsi [1, 15-20]. Dopo 2 - 5 giorni possono svilupparsi altri sintomi tipici dell'intossicazione da tallio, indipendentemente dalla via di esposizione. Gli effetti sul sistema nervoso centrale e periferico possono variare, anche se una caratteristica tipica dell'intossicazione da tallio negli uomini è l'estrema sensibilità delle gambe, la sensazione di bruciore ai piedi e parestesia [1-3, 15-20]. Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (CNS) è indicato dalla comparsa di alcuni sintomi, quali allucinazioni, letargia, delirio, convulsioni e coma. Tra gli effetti a carico del sistema circolatorio, i più comuni sono l'ipertensione, la tachicardia e, nei casi gravi, l'insufficienza cardiaca [21]. La perdita di capelli e di peli del corpo può verificarsi a volte dopo la seconda settimana di avvelenamento, mentre la distrofia delle unghie si manifesta con la comparsa di strisce bianche (linee di Mees) da 3 a 4 settimane dopo l'intossicazione [22]. In caso di avvelenamento sub-letale, il recupero delle funzionalità può richiedere anche dei mesi e comunque possono permanere disturbi neurologici e mentali, anomalie elettroencefalografiche e cecità [1].

I casi di intossicazione acuta nell'uomo sono anche riportati in studi di epidemiologia occupazionale. Disturbi sensoriali periferici, disturbi mentali, perdita di peso e insonnia sono quelli osservati con più frequenza nei casi di intossicazione acuta durante incidenti sul lavoro [19, 23, 24].

Nel caso di intossicazione cronica, i sintomi sono simili a quelli dell'intossicazione acuta, ma in generale sono più lievi [10, 16, 22, 25, 26]. A seconda della durata dell'esposizione, per un periodo di latenza relativamente lungo compaiono solo pochi sintomi, tra cui i più comuni sono disturbi sensoriali periferici, aberrazioni mentali, perdita di peso, insonnia [18, 27]. Nei casi più severi sono stati osservati disturbi della vista, polineurite e perdita di capelli. Successivamente, in caso di permanenza dell'esposizione, possono comparire polineuriti severe, inabilità a camminare, cecità, cacheria, ipertensione, polso irregolare, albuminuria, ematuria, mancanza di appetito, disordini endocrini, psicosi e encefaliti [1].

Non ci sono dati sufficienti per valutare gli effetti mutageni, cancerogeni e teratogeni e gli effetti del tallio sulla riproduzione [1].

Se la letteratura scientifica fornisce numerose evidenze sugli effetti di intossicazioni acute e croniche a elevate dosi di tallio, molto meno numerosi sono gli studi che hanno affrontato gli effetti di esposizioni a livelli di tallio medio-bassi.

Gran parte degli studi hanno avuto l'obiettivo principale di quantificare le concentrazioni di tallio in matrici umane, sia per caratterizzare la popolazione generale, non professionalmente esposta, ed avere così dei valori di riferimento, sia per determinare gli

impatti di esposizioni in aree caratterizzate dalla presenza di tallio, o per la vicinanza a impianti industriali, a depositi minerari, o per contaminazione di acque, suoli e prodotti vegetali.

In uno studio condotto in Italia per determinare i livelli di tallio, oltre a quelli di numerosi altri elementi, nelle urine, sangue e siero umano, è stato analizzato un campione non esposto professionalmente di residenti in Lombardia, tra le province di Brescia, Pavia e Varese, di età media pari a 42 anni circa [28]. Per il tallio furono analizzati 490 campioni di urine, 418 campioni di sangue e 360 campioni di siero, provenienti da soggetti residenti in aree sia urbane che rurali. La concentrazione urinaria media di tallio risultò essere di $0.42 \pm 0.09 \mu\text{g/l}$ (range 0.07-0.7 $\mu\text{g/l}$), quella media nel sangue $0.39 \pm 0.05 \mu\text{g/l}$ (range 0.15-0.63 $\mu\text{g/l}$) e quella nel siero $0.18 \pm 0.009 \mu\text{g/l}$ (range 0.02-0.34 $\mu\text{g/l}$). In un successivo studio degli stessi autori, in un campione di 123 residenti nella regione Marche, i valori medi di tallio nelle urine e nel sangue risultarono più bassi rispetto all'indagine precedente, rispettivamente 0.066 $\mu\text{g/l}$ nelle urine e 0.063 $\mu\text{g/l}$ nel sangue [29]. Gli stessi autori addussero con buona probabilità tali differenze di valori al fatto che nelle due indagini furono utilizzati due diversi metodi analitici. Nell'indagine del 1994 nelle Marche, infatti, fu utilizzato il metodo ICP-MS che ha un limite di rilevabilità più basso del metodo utilizzato nell'indagine precedente del 1990, ovvero il GF-AAS, diversità questa che può influire sulle misurazioni. Le campagne di biomonitoraggio in Italia vengono riepilogate e coordinate a livello nazionale dall'Istituto Superiore di Sanità, all'interno del progetto PROBE (*PROgram for the Biomonitoring of the Exposure of the population*), il cui report più aggiornato sui valori di riferimento è del 2010 [30].

Le valutazioni più aggiornate sui valori di riferimento dei metalli in matrici umane per la popolazione italiana non professionalmente esposta sono prodotte dalla Società Italiana Valori di riferimento (SIVR)⁴. Nell'ultima edizione del 2011 per il tallio sono riportati come valori urinari una media geometrica di 0.1 $\mu\text{g/l}$ ed un range 5° - 95° percentile pari a 0.05 – 0.5 $\mu\text{g/l}$.

A livello internazionale il primo programma di biomonitoraggio (*National Human Monitoring Program*, NHMP), promosso dall' *Environmental Protection Agency* (EPA)⁵ risale al 1967; negli stessi anni è nato lo studio NHATS (*National Human Adipose Tissue Survey*) con lo scopo di monitorare i pesticidi nel tessuto adiposo umano. Da questa data in poi, il NHATS ha raccolto circa 12.000 campioni di tessuti umani e fornito dati sul grado di esposizione della popolazione degli Stati Uniti ad oltre 130 pesticidi [31]. Ma le campagne di

⁴ <http://associazione.squarespace.com/>

⁵ <https://www3.epa.gov/>

biomonitoraggio statunitensi più consistenti, in termini di rappresentatività del campione considerato e di numerosità degli inquinanti studiati, sono le campagne NHANES (*National Health And Nutrition Examination Surveys*), svolte già dagli anni '70 dal *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)⁶ e progettate per valutare l'esposizione a sostanze chimiche di interesse tossicologico nella popolazione generale americana non professionalmente esposta. I risultati di tali campagne sono pubblicati in una serie di rapporti (*Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*) che forniscono una puntuale valutazione della dose interna degli inquinanti indagati e dell'andamento nel tempo di tali inquinanti sia per l'intera popolazione americana che per popolazioni sensibili come bambini, anziani e etnie differenti della popolazione stessa⁷. L'ultimo report "Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals"⁸ del 2009 riporta per il tallio valori di riferimento per la popolazione totale, e distinti per sesso, classe d'età ed etnia. Sul totale del campione, gli ultimi dati (campagna 2003-2004) mostrano una media geometrica di 0.155 µg/l ed un 95° percentile di 0.44 µg/l, nei maschi la media è di 0.167 µg/l (95° percentile 0.43 µg/l), nelle femmine di 0.144 µg/l (95° percentile 0.45 µg/l). Relativamente alla classe d'età la media geometrica più alta si registra nella classe d'età 12-19 anni (MG: 0.201 µg/l, 95° percentile: 0.5 µg/l), rispetto ad una media di 0.191 (95° percentile: 0.51 µg/l) nella classe 6-11 anni e 0.145 (95° percentile: 0.42 µg/l) nella classe +20 anni. Non si rilevano particolari differenze tra le varie etnie.

A livello comunitario europeo l'esperienza più avanzata in ambito di biomonitoraggio è probabilmente quella della Germania, dove le campagne GerES (*German Environmental Surveys*)⁹ vengono condotte dal 1985 e sono finalizzate a definire l'esposizione della popolazione generale e/o di gruppi suscettibili a diversi tipi di inquinanti. Dal 1996 in Germania è insediata la commissione *Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes*, composta da esperti internazionali, nata per approfondire le conoscenze in ambito di biomonitoraggio e stabilire procedure standardizzate per integrare i dati con i protocolli internazionalmente riconosciuti di valutazione del rischio [32, 33]. Le campagne GerES svolte finora sono state quattro, l'ultima (GerES IV), conclusa nel 2006, è stata dedicata interamente ai bambini (1.800 bambini di età compresa tra 3 e 14 anni) [34-36]. Dal 2007 la Commissione ha fornito un aggiornamento dei valori di riferimento per vari metalli, tra cui i livelli urinari di tallio [37-38]. Per gli adulti

⁶ <http://www.cdc.gov/>

⁷ <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>

⁸ <https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/fourthreport.pdf>

⁹ <http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit-e/survey/index.htm>

(20-29 anni) il 95° percentile delle concentrazioni urinarie di tallio è fissato a 0.5 µg/l, stesso valore proposto dalla SIVR, e per i bambini (3-14 anni) a 0.6 µg/l.

Quelle esaminate finora sono campagne di biomonitoraggio eseguite su scala nazionale dai vari Paesi su campioni di popolazione sana, non professionalmente esposta, finalizzate a fornire valori di riferimento per i livelli dei metalli, incluso il tallio, nelle varie matrici umane.

In letteratura sono, poi, disponibili una serie di studi condotti in aree in cui sono presenti sorgenti di esposizione a tallio, accertate o sospette, e che sono state quindi condotti proprio per valutare l'impatto di tali esposizioni sulla popolazione, attraverso la determinazione dei livelli di tallio nelle varie matrici.

Il primo, in ordine cronologico, è lo studio tedesco di Brockhaus et al. [39-40] del 1981 su una popolazione che vive nelle vicinanze di un cementificio con emissioni accertate di tallio. L'indagine dei ricercatori tedeschi ha previsto un monitoraggio con determinazioni analitiche di tallio nelle urine delle 24 ore (1265 soggetti) e nei capelli (1163 soggetti) e la compilazione di un questionario su informazioni individuali e sintomatologia potenzialmente legata all'esposizione a tallio. L'indagine è stata allargata ad un gruppo di controllo selezionato tra i residenti in un'area urbana e rurale della Germania Ovest. La media dei livelli di tallio nelle urine nella popolazione dello studio tedesco è pari a 5.2 µg/l (media geometrica di 2.6 µg/l), con un range di <0.1–76.5 µg/l. Nelle aree di controllo la concentrazione urinaria media di tallio è risultata di 0.4 µg/l nell'area rurale e di 0.3 µg/l nell'area urbana. I livelli di tallio nel campione di capelli hanno mostrato una concentrazione media di 20 ng/g (media geometrica: 9.5 ng/g) con un range 0.6-565 ng/g. Nell'indagine tedesca, inoltre, non è stata osservata alcuna associazione tra aumenti di livelli di tallio nelle urine e i vari sintomi rilevati tramite questionario, ad eccezione dei disturbi del sonno e di minori alterazioni dell'umore. Successivamente ulteriori indagini furono condotte nei sottogruppi di popolazione che avevano mostrato valori più alti di tallio nella prima indagine o in gruppi di popolazione considerati a maggior rischio, come i bambini che frequentavano un parco distante 500m dal cementificio [39]. I ricercatori hanno evidenziato una tendenza alla diminuzione dei livelli di tallio, sebbene risultino ancora maggiori ai valori di riferimento di una popolazione non esposta. La riduzione nel tempo, spiegano gli autori dello studio, è probabilmente associata alla maggiore consapevolezza trasmessa ai cittadini dell'area dalle autorità, che ha disincentivato il consumo di vegetali prodotti in orti locali. Inoltre, dato che alcuni studi di laboratorio dell'epoca indicavano la possibilità di effetti teratogeni legati all'esposizione al tallio, fu

condotta anche una indagine in neonati, nel periodo gennaio 1978-agosto 1979, da donne esposte a tallio durante la gravidanza. Gli autori concludono che, sebbene le malformazioni congenite mostrino una frequenza maggiore dell'atteso, è improbabile che ci sia una relazione causale con l'esposizione al tallio [39].

Ben diversa la situazione descritta nello studio cinese da Xiao et al. [41] in un'area rurale della Cina con contaminazione naturale da tallio presente nei suoli. In questo caso la popolazione locale ha manifestato nel periodo 1960-1970 i chiari sintomi di intossicazione da tallio, quali stanchezza, dolori muscolari, disturbi visivi, perdita di capelli, per un totale di 189 casi di intossicazione [42-43]. Le prime indagini condotte mostrarono valori di tallio nell'acqua potabile piuttosto alti, nel range 3.7-40 µg/l [43]. Ma soprattutto furono determinate alte concentrazioni di tallio nei cavoli prodotti negli orti locali su suoli con valori di pH molto bassi. In seguito al trattamento dei suoli per alzare il pH a 7.5-9.0 gli autori riportano che non si verificarono più casi di intossicazione nei successivi 6 anni del monitoraggio dopo il 1977. Negli anni '90 alle comunità locali iniziò ad essere distribuita acqua potabile non contenente tallio, utilizzando sorgenti al di fuori dell'area contaminata [44]. Nonostante ciò nelle successive indagini nel periodo 1998-2003 i ricercatori continuarono ad osservare nella popolazione i sintomi di intossicazione da tallio, ed anche le campagne di monitoraggio dei prodotti vegetali continuavano a mostrare livelli di tallio molto alti: in uno dei villaggi si sono osservati valori medi di tallio nei cavoli verdi di 224.4 mg/kg. [45]. Per questi motivi, seppur su un ristretto numero di persone, è stata avviata una indagine per determinare le concentrazioni urinarie di tallio dei residenti in tre villaggi dell'area contaminata, oltre ad un campione di controllo. I risultati del campionamento furono allarmanti: nei tre villaggi contaminati il range di valori urinari di tallio risultò 2.5 - 2668 µg/l, con una media di 521.9 µg/l. I ricercatori notarono, comunque, un'ampia variabilità tra i 3 villaggi, ed in generale valori di tallio nelle aree contaminate 1-4 ordini di grandezza più elevati rispetto alle aree di controllo. Nella capitale di questa provincia cinese, presa come campione di riferimento, le concentrazioni urinarie di tallio risultarono nel range 0.387-0.96 µg/l.

Un altro studio cinese del 2015 ha analizzato la relazione tra i livelli di alcuni metalli, tra cui il tallio, nelle urine della madre e il basso peso alla nascita [46]. Si tratta di uno studio caso-controllo, che ha fatto seguito ad uno studio pilota di Hu et al. [47], che ha riguardato 816 donne in gravidanza (di cui 204 casi di basso peso alla nascita e 612 controlli) residenti nella provincia di Hubei. I valori urinari mediani di tallio nelle donne che hanno avuto un parto con basso peso alla nascita sono risultati di 0,64 µg/g creatinina (range:

<LOD-8.15 µg/g creatinina), mentre nei controlli sono stati osservati valori mediani di 0.55 µg/g creatinina (range: <LOD-6.90 µg/g creatinina). Nel modello di regressione logistica multivariata, a livelli crescenti di tallio (distribuzione per terzi) è risultato un aumento di rischio di basso peso del 90% (OR=1.90 IC95% 1.01-3.58), tenuto conto dell'età gestazionale, reddito, indice di massa corporea della madre, fumo passivo, parità e ipertensione durante la gravidanza.

Infine uno studio di ricercatori croati ha indagato la presenza di tallio e uranio in una zona est della Croazia, caratterizzata dalla presenza di concentrazioni elevate di vari metalli nell'acqua potabile, in particolare per l'utilizzo da parte della popolazione di pozzi privati non monitorati [48]. La campagna di monitoraggio ha previsto per il tallio la raccolta di 221 campioni di urine e siero, e 36 campioni di capelli in 3 siti diversi dell'area in studio. I valori ottenuti sono decisamente bassi, con la media geometrica dei livelli urinari più alta registrata a Draž, pari a 0.15 µg/l [48].

1.3 Raccomandazioni e linee guida

La panoramica sulla letteratura disponibile sugli effetti di esposizioni croniche a livelli medio-bassi di tallio evidenzia una scarsità di informazioni, in gran parte giustificate dalla rarità del tallio nell'ambiente a concentrazioni elevate. Se si escludono infatti le indagini nell'area cinese fortemente contaminata da tallio e lo studio tedesco legato alla presenza di un impianto industriale, restano a disposizione alcune indagini nazionali ed internazionali sulla produzione di valori di riferimento di popolazioni sane non professionalmente esposte.

In tabella 1 si riporta un riepilogo dei valori di riferimento prodotti dai vari enti e organismi citati nel paragrafo precedente.

Tabella 1: Valori di riferimento per i livelli di tallio nelle urine

	classe d'età anni	Media µg/l (MG)	5° - 95°pct µg/l (95° pct)	anno	metodo
Minoia [28]	media 42	0.42	-	1990	GF-AAS
Sabbioni [29]	21-71	0.07	.	1994	ICP-MS
SIVR	18-65	(0.1)	0.05-0.5	2011	ICP-MS
NHANES – CDC USA	6-11	(0.191)	(0.51)	2003	ICP-MS
	12-19	(0.201)	(0.5)		
	>20	(0.145)	(0.42)	2004	
	totale	(0.155)	(0.44)		
Commissione tedesca [36]	20-29	-	0.5	2007	ICP-MS
	3-14	-	0.6		

* MG: media geometrica

** pct: percentile

Ed è proprio in virtù della sua rarità ad elevate concentrazioni che il tallio non è ad oggi inserito nella lista dei parametri per valutare la potabilità delle acque destinate al consumo umano, previsti dalla normativa europea e nazionale (Dlgs 31/2001).

Per il tallio il valore raccomandato dall' *Environmental Protection Agency* americana (EPA) come livello massimo di contaminante (MCL) nell'acqua potabile è pari a 2 µg/l [49]. E' opportuno ripercorrere il procedimento matematico-tossicologico che ha portato al calcolo di questo valore.

L'MCL si calcola dalla seguente formula:

$MCL = (RFD * \text{peso corporeo in Kg}) / \text{volume di acqua potabile in l per die}$

[formula 1]

dove l'RFD è la stima dell'esposizione giornaliera per la popolazione umana che non comporta un rischio apprezzabile di effetti avversi nel corso della vita.

Per il tallio l'EPA ha adottato un RFD di 0.07 µg/kg/die. Tale valore, a sua volta, risulta dalla formula:

$$\text{RFD} = \text{NOAEL} / \text{fattore di incertezza}$$

[formula 2]

Dove per NOAEL si intende "No Observed Adverse Effect Level", ovvero il livello al di sotto del quale non si osservano effetti avversi. Per il tallio è stato scelto il valore di NOAEL = 0.25mg Ti_2SO_3 /Kg/die, ovvero la dose al di sotto della quale non sono stati osservati danni istologici in ratti esposti a solfati di tallio per 90 giorni.

Il fattore di incertezza è utilizzato per estrapolare i risultati ottenuti negli studi sperimentali su animali alla popolazione umana. E' generalmente variabile da 10 a 100 a 1000 ed è influenzato dalla natura dell'elemento in studio e dalla quantità e qualità delle informazioni tossicologiche disponibili al momento della decisione. Il fattore di incertezza è ridotto a 10 quando si hanno a disposizione dati derivanti da studi osservazionali sull'uomo. Oppure può essere alzato a 1000 quando il protocollo sperimentale utilizzato negli esperimenti di laboratorio ha previsto tempi ridotti. Generalmente al NOAEL viene applicato un fattore di incertezza pari a 100, che tiene conto della differenza tra specie (fattore 10) e della variabilità di risposte all'interno della popolazione (fattore 10). Nel caso del tallio l'EPA ha applicato un fattore di incertezza pari a 3000, che tiene conto dell'estrapolazione dei dati da uno studio sub-cronico ad una situazione di esposizione cronica (fattore 10), del fatto che si tratta di studi condotti su animali e non sull'uomo (fattore 10), e della variabilità intraspecie (fattore 10), più un ulteriore fattore di 3 che tiene conto della mancanza di dati sulla tossicità riproduttiva e cronica.

Andando a sostituire nelle formula 2 si ottiene:

$$\text{RFD} = (0.25 \text{ mg } \text{Ti}_2\text{SO}_3/\text{Kg}/\text{die}) / 3000 = 0.08 \text{ } \mu\text{g } \text{Ti}_2\text{SO}_3/\text{Kg}/\text{die} = 0.07 \text{ } \mu\text{g } \text{Ti}/\text{Kg}/\text{die}$$

e, quindi, riprendendo la formula 1, per un adulto di 70 kg che assume in media 2 litri di acqua al giorno, si ottiene:

$$\text{MCL} = (0.07 \text{ } \mu\text{g } \text{Ti}/\text{Kg}/\text{die} * 70) / 2 \text{ l die} = 2.45 \text{ } \mu\text{g } \text{Ti}/\text{l} = 2 \text{ } \mu\text{g } \text{Ti}/\text{l}$$

La scelta di 2 µg/l come limite dei livelli di tallio per l'acqua potabile deriva, pertanto, da un approccio altamente cautelativo e protettivo per la salute umana, proprio perché 3000 volte inferiore ad una dose che ha provocato i primi effetti avversi in esperimenti di laboratorio.

Seppur con le dovute cautele causate dalla scarsità di studi disponibili, soprattutto su effetti di esposizioni croniche a basse dosi, anche l'OMS si è espressa in merito a delle stime su livelli di tallio potenzialmente dannosi per la salute umana. Nel documento del 1996 dell'International Programme on Chemical Safety "Environmental Health Criteria 182. Thallium" [1] il gruppo di lavoro composto da esperti internazionali, incaricato di fare una revisione della letteratura su tutti gli studi disponibili sul tallio, sia quelli sperimentali di laboratorio che quelli epidemiologici osservazionali su uomo, arriva a concludere che:

"The Task group considered that exposure causing urinary thallium concentrations below 5 µg/L are unlikely to cause adverse health effects. In the range of 5-500 µg/L the magnitude of risk and severity of adverse effects are uncertain, while exposure giving values over 500 µg/L have been associated with clinical poisoning"

che, tradotto:

Il gruppo di lavoro ha concluso che l'esposizione che determina una concentrazione urinaria di tallio sotto i 5 µg/L non è probabile causa di effetti sanitari avversi. Nell'intervallo 5-500µg/L l'entità del rischio e la severità degli effetti avversi sono incerti, mentre l'esposizione che porta a concentrazioni urinarie oltre i 500 µg/L è associata con l'avvelenamento.

2. Studio di coorte residenziale retrospettivo nel comune di Pietrasanta

L'obiettivo principale dello studio è valutare lo stato di salute generale dei cittadini che vivono o hanno vissuto nel comune di Pietrasanta e confrontare i principali indicatori epidemiologici tra coloro che hanno vissuto nelle aree interessate dalla contaminazione da tallio con coloro che hanno vissuto nel restante territorio comunale non interessato dalla contaminazione.

2.1 Introduzione

Il disegno di studio applicato per la valutazione epidemiologica dei possibili effetti del tallio sulla salute della popolazione esposta è uno studio di coorte retrospettivo residenziale.

Lo studio di coorte è un tipo di studio classico dell'epidemiologia: è uno studio osservazionale in cui, a differenza degli studi sperimentali generalmente svolti su animali da laboratorio o in vitro, il ricercatore non assegna o somministra al soggetto in studio alcuna esposizione. Questo tipo di studio ha, infatti, la caratteristica di osservare un gruppo di soggetti per un determinato periodo di tempo. Unitamente agli studi sperimentali, gli studi di coorte sono quelli più attendibili per effettuare le valutazioni epidemiologiche che includono il fattore tempo come elemento fondamentale.

Nell'approccio prospettico, il tipo più comune di studio di coorte è quello nel quale un gruppo di individui esposti ad un fattore di rischio è seguito nel tempo per valutare l'incidenza di un determinata malattia. In questo caso può essere considerato parallelamente un gruppo di persone non esposte al fattore di rischio considerato e possono essere confrontati i tassi d'incidenza ottenuti con quelli della popolazione di riferimento. Poiché lo studio di coorte è focalizzato sulla manifestazione della malattia nei soggetti appartenenti ad una coorte, esso non si addice a malattie rare o a lunga latenza, il cui numero dei partecipanti da coinvolgere sarebbe in questo caso molto elevato o il tempo di manifestazione dell'outcome di interesse troppo lungo.

L'altra tipologia di studio di coorte, ampiamente utilizzata in epidemiologia ambientale e che è stato applicato in questo studio sul tallio, perché meno esosa in termini di tempi e risorse necessari, è l'approccio retrospettivo. In questo caso vale lo stesso criterio di seguire un gruppo di persone nel tempo ma l'inizio dell'indagine è spostato nel passato e si raccolgono i dati mediante la documentazione esistente sia in relazione all'insorgenza delle malattie che agli agenti espositivi.

In numerose esperienze epidemiologiche di oggi e del passato, lo studio di coorte è stato spesso utilizzato per studiare gruppi specifici di popolazione o persone affette da un particolare malattia o condizione clinica. Si pensi ai numerosi studi di coorti occupazionali, alle coorti di nati, al celebre Framingham Heart Study¹⁰ sui rischi cardiovascolari o allo studio internazionale EPIC¹¹ su cancro e nutrizione e via discorrendo.

Nello studio sul tallio a Pietrasanta la popolazione in esame è costituita da tutti i soggetti che nel periodo analizzato hanno risieduto nel territorio comunale e la definizione dell'esposizione è valutata con approccio geografico, utilizzando proprio la residenza come proxy dell'esposizione. Ecco perché si parla di studio di coorte retrospettivo residenziale.

Tra i numerosi studi nazionali ed internazionali che hanno utilizzato lo studio di coorte retrospettivo residenziale per la valutazione degli effetti di esposizioni ambientali merita citarne alcuni tra i più significativi.

Lo studio ESCAPE (European Study of Cohorts for Air Pollution Effects)¹², progetto europeo nato per valutare gli effetti a lungo termine dell'inquinamento dell'aria, ha coinvolto 9 Paesi europei, tra cui l'Italia (le città coinvolte nell'indagine erano Torino, Roma e Varese) ed ha utilizzando i dati di 17 studi di coorte residenziali retrospettivi. Nel corso del 2013 sono stati pubblicati i primi risultati su due autorevoli riviste, *Lancet Oncology* [50] e *The Lancet* [51] – che hanno confermato in maniera netta il legame che già si sospettava tra l'inquinamento atmosferico con l'insorgenza del cancro del polmone e con la mortalità a lungo termine. Fu proprio in conseguenza di tali evidenze che poi l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro - IARC¹³ - rese nota la propria decisione di classificare il particolato atmosferico come cancerogeno certo per l'uomo, fatto che ha avuto una grande risonanza mediatica sia a livello scientifico che di opinione pubblica¹⁴.

Sulla questione degli effetti sulla salute delle emissioni degli inceneritori, una delle esperienze più rilevanti a livello nazionale ed internazionale è quella promossa dalla regione Emilia-Romagna con il progetto MONITER (Monitoraggio degli inceneritori nel territorio dell'Emilia-Romagna) [52]. Una delle linee progettuali di MONITER ha riguardato proprio l'individuazione della popolazione residente esposta nel corso degli scorsi decenni alle emissioni degli inceneritori e la conduzione di una indagine di coorte sulla loro salute.

¹⁰ <https://www.framinghamheartstudy.org/>

¹¹ <http://epic.iarc.fr/>

¹² <http://www.escapeproject.eu/>

¹³ <https://www.iarc.fr/>

¹⁴ https://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/pdf/pr221_E.pdf

Anche in questo caso per la definizione dell'esposizione è stato adottato un approccio geografico, basato sulla residenza e sulla disponibilità di mappe di ricaduta degli inquinanti. Un altro caso che ha suscitato molta attenzione e clamore da parte di tecnici, cittadini, amministratori e organi giudiziari è la vicenda degli impatti sulla salute delle emissioni dell'impianto siderurgico ILVA di Taranto. Anche in questo caso i risultati ottenuti, ovvero che i quartieri più vicini alla zona industriale presentano un quadro di mortalità e ospedalizzazione più compromesso rispetto al resto dell'area studiata, derivano da uno studio di coorte retrospettivo residenziale, peraltro condotto nel quadro di un incidente probatorio ordinato dal giudice per le indagini preliminari del tribunale di Taranto [53].

2.2 Materiali e metodi

2.2.1 *La coorte in studio*

La coorte in studio è rappresentata dai residenti iscritti all'anagrafe del comune di Pietrasanta al 1 gennaio 2000 e da tutti quelli che sono successivamente registrati come residenti nell'area, per nascita o immigrazione, fino al 31 marzo 2015. La coorte ricostruita è aperta e dinamica, poiché sono stati considerati:

- i movimenti migratori in uscita e in entrata nel comune;
- i movimenti migratori all'interno del comune;
- le nascite e i decessi dei residenti nel comune, avvenuti durante l'intero periodo di osservazione.

L'archivio dei residenti trasmesso dall'ufficio anagrafico di Pietrasanta è stato sottoposto a procedure di controllo di qualità, con correzione dei casi impropriamente duplicati ed esclusione dei soggetti iscritti all'Anagrafe degli italiani residenti all'estero (AIRE). Per ogni soggetto entrato a far parte della coorte è stata ricostruita la storia residenziale, cioè sono stati registrati tutti i cambi di residenza fino al 31.03.2015; per i soggetti emigrati dal comune prima di tale data il periodo di osservazione si è concluso alla data di emigrazione.

2.2.2 *Georeferenziazione degli indirizzi di residenza*

A ciascuna residenza dei soggetti in studio sono state attribuite le coordinate geografiche (procedura di georeferenziazione), ed inclusi in un sistema informativo geografico, gestito con il software ARCGIS. La georeferenziazione degli indirizzi di residenza è stata effettuata utilizzando parte della banca dati geografica della Regione Toscana

(denominata “grafo stradale”)¹⁵ e il servizio regionale di normalizzazione degli indirizzi¹⁶. Mediante sovrapposizione con ortofoto e carta tecnica regionale, i risultati della georeferenziazione sono stati sottoposti ad analisi di qualità del dato, verificandone il grado di completezza, espresso dalla percentuale dei numero di civici georeferenziati sul totale degli indirizzi presenti in anagrafe, ed il livello di precisione. In un precedente studio, gli stessi autori di questo studio avevano verificato l’impatto che la precisione della georeferenziazione può avere in uno studio di epidemiologia ambientale, confrontando sistemi di geocodifica diversi (Google Maps, Bing Microsoft, etc.). Da questo confronto è emerso che il sistema regionale toscano produce risultati decisamente migliori rispetto a quelli di altri sistemi di geocodifica commerciali [54]. Nello studio di Pietrasanta, infatti, si è raggiunta una percentuale di indirizzi georeferenziati molto elevata (99.2%) e di buona precisione, anche grazie ad un lavoro manuale di recupero degli indirizzi non geocodificati con le procedure automatiche.

2.2.3 Valutazione dell’esposizione a tallio

L’esposizione al tallio è stata definita sulla base dei valori di tallio riscontrati nei numerosi campioni di acqua della rete acquedottistica eseguiti dall’ente gestore e dalla Asl di Viareggio. Sulla base di questi controlli sono state emanate le varie ordinanze di divieto di utilizzo dell’acqua potabile, nonché le successive revoche. Nel presente studio sono definiti come esposti i cittadini residenti ai numeri civici che nel periodo ottobre 2014 - luglio 2015 sono stati interessati dalle ordinanze di divieto di utilizzo dell’acqua potabile. Nella mappa (Figura 1) sono riportate le utenze interessate dalle ordinanze di divieto. In verde quelle della frazione di Valdicastello, in fucsia l’area del centro storico di Pietrasanta ed in rosso la zona del Pollino. In grigio sono mostrate le altre utenze del comune di Pietrasanta non interessate dagli episodi di contaminazione dell’acqua potabile. Secondo i dati di campioni di acqua effettuati dall’ente gestore e dall’Asl, l’area di Valdicastello risulta quella con i maggiori livelli di tallio nella rete acquedottistica.

¹⁵ <http://www.regione.toscana.it/-/geoscopio>

¹⁶ <http://mappe.rete.toscana.it/#>

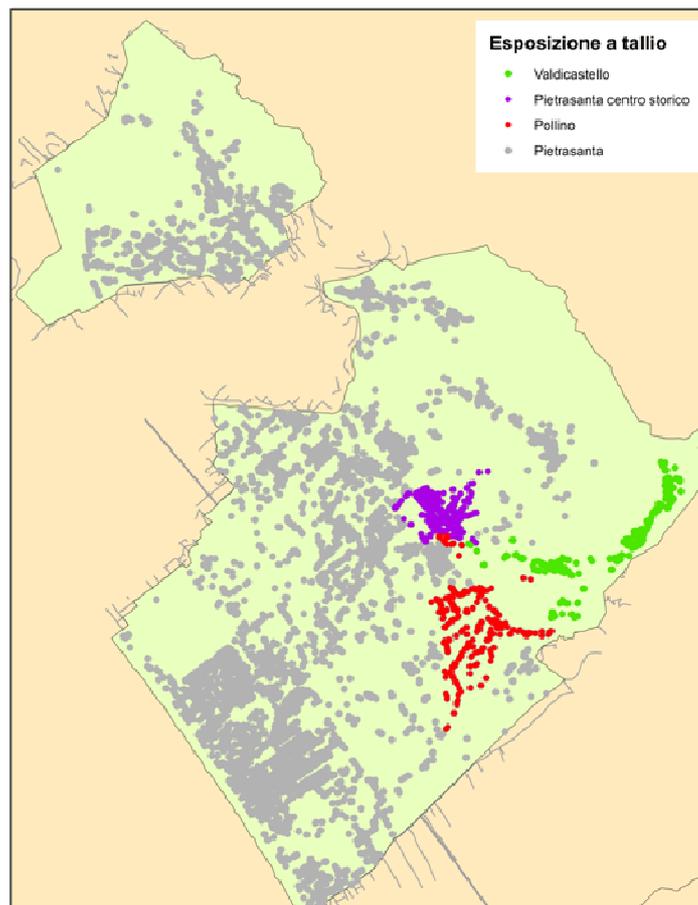


Figura 1: Aree di esposizione al tallio nel comune di Pietrasanta

2.2.4 L'indice di livello socioeconomico

Negli studi epidemiologici è molto importante tener conto del livello socioeconomico che è, infatti, uno dei principali determinanti dello stato di salute di una popolazione, come dimostra la costante maggiore mortalità e morbosità delle popolazioni più svantaggiate dal punto di vista socioeconomico [55-58].

Per classificare il livello individuale socioeconomico, in Italia si fa spesso ricorso all'indice di deprivazione (o indice di posizione socioeconomica - SES) per sezione di censimento, messo a punto dal Ministero della Salute sulla base di dati Istat [59]. Per ogni sezione di censimento, l'indice sintetico tiene conto della quota di popolazione con istruzione pari o inferiore alla licenza elementare, di popolazione attiva disoccupata o in cerca di prima occupazione, di abitazioni occupate in affitto, di famiglie monogenitoriali con figli dipendenti conviventi e della densità abitativa. L'indice è una variabile continua e rappresenta lo scarto rispetto alla media nazionale (o altri aggregati geografici) di caratteristiche di deprivazione ed è classificato in 5 livelli: alto, medio-alto, medio, medio-basso, basso. La classificazione si basa sui quintili di popolazione; nel caso in esame

l'indice è stato ricalcolato a livello regionale, con una ricalibrazione mediante standardizzazione con media e deviazione standard regionali e suddivisione in quintili relativi alla popolazione della regione.

A ogni soggetto della coorte in studio è stato pertanto attribuito il valore dell'indice di deprivazione della sezione di censimento dove è allocata la propria residenza. Nella mappa (Figura 2) è mostrata la distribuzione dei 5 livelli dell'indice di deprivazione nel comune di Pietrasanta e le zone di esposizione a tallio.

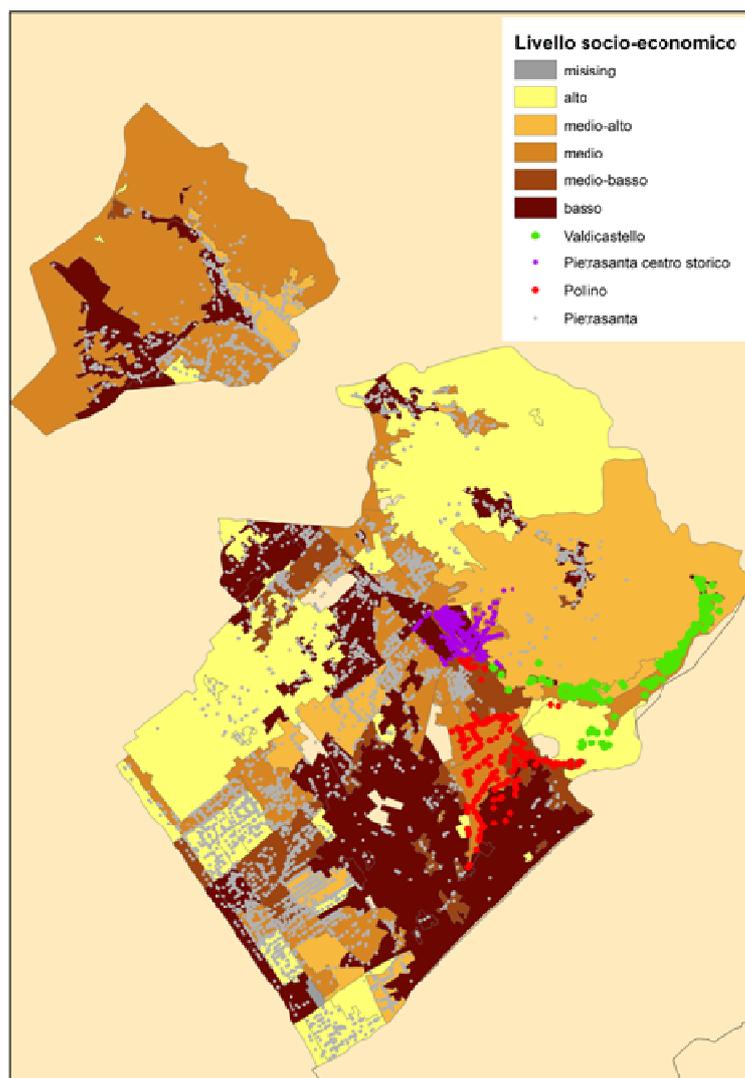


Figura 2: Distribuzione dell'indice di deprivazione nelle sezioni di censimento del comune di Pietrasanta.

2.2.5 Procedure di follow-up e dati sanitari

Per ogni soggetto presente nella coorte dei residenti a Pietrasanta è stato effettuato il follow-up dello stato in vita al 15.03.2015, utilizzando gli archivi anagrafici del comune. Per i soggetti deceduti dal 2004 al 2012 la causa di morte è stata attribuita utilizzando i dati presenti nel Registro di Mortalità Regionale della Toscana (RMR), attivo dal 1987 e gestito dall'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica di Firenze (ISPO), che registra i decessi dei residenti nella regione Toscana ovunque avvenuti, entro e fuori regione. La procedura di identificazione dei decessi e della causa di morte avviene in forma anonima attraverso un codice in uso da parte della regione Toscana, attribuito per tutelare la privacy e costruito attraverso il codice fiscale.

L'analisi dei ricoveri relativi alla coorte di soggetti in studio è stata effettuata sui dati delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) della regione Toscana, relativi ai ricoveri in regime ordinario e in regime di day-hospital, avvenuti entro e fuori regione nel periodo 2000-2014. Come per la mortalità, anche per i ricoveri le procedure sono del tutto anonime nel rispetto della normativa sulla privacy. Un soggetto che è stato ricoverato più volte per cause diverse, è stato conteggiato una volta per ogni patologia di ricovero. Al fine di considerare i soli casi incidenti, un soggetto che è stato ricoverato più volte per la stessa patologia è stato conteggiato solo una volta, relativamente al primo ricovero. In fase di analisi è stata considerata solo la diagnosi principale alla dimissione.

Per la valutazione di alcuni esiti sfavorevoli relativi al parto, ai soggetti della coorte sono state attribuite anche le informazioni utili presenti nei certificati di assistenza al parto, relativi al periodo 2001-2014. A differenza degli archivi di mortalità e di ospedalizzazione che registrano anche i casi avvenuti fuori regione, i certificati di assistenza al parto registrano solo le informazioni dei parti avvenuti in Toscana.

2.2.6 Esiti in studio

In Tabella 2 sono riportate le cause di malattia e decesso considerate in analisi, con il dettaglio dei codici della Classificazione Internazionale delle Malattie, secondo le due versioni, ICD-9 e ICD-10, in uso in Toscana.

Tabella 2: Elenco delle condizioni morbose incluse nelle analisi di mortalità e morbidità secondo i criteri di classificazione ICD-9 e ICD-10.

CAUSA	ICD-9	ICD-10
Tutte le cause naturali	0-799	A00-R99
Tutti i tumori maligni	140-208	C00-C97
Tumori maligni dello stomaco	151	C16
Tumori maligni del colon-retto	153-159	C18-C21,C26.0
Tumori maligni del fegato. della colecisti e dei dotti biliari	155-156	C22-C24
Tumori maligni del pancreas	157	C25
Tumori maligni della laringe	161	C32
Tumori maligni della trachea. dei bronchi e del polmone	162	C33-C34
Tumori maligni del connettivo e di altri tessuti molli	171	C49
Tumori maligni della mammella	174-175	C50
Tumori maligni dell'ovaio e di altri annessi uterini	183	C56
Tumori maligni della vescica	188	C67
Tumori maligni del rene e di altri non specificati organi urinari	189	C64-C65
Tumori maligni del sistema nervoso centrale	191-192. 225. 239.6	C69-C72
Tumori maligni della tiroide	193	C73
Tumori maligni del tessuto linfoematopoietico	200-208	C81-C96
Linfomi non Hodgkin	200. 202	C82-C85
Mieloma multiplo e neoplasie immunoproliferative	203	C88,C90
Leucemie	204-208	C91-C95
Diabete Mellito	250	E10-E14
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	320-389	G00-G99
Malattie del sistema circolatorio	390-459	I00-I99
Malattie ischemiche del cuore	410	I20-I25
Malattie dell'apparato respiratorio	460-519	J00-J99
Broncopneumopatie croniche ostruttive	490-492, 494-496	J40-J46
Malattie dell'apparato digerente	520-579	K00-K93
Malattia epatica cronica e cirrosi	571	K70,K73,K74
Malattie del sistema genitourinario	580-629	N00-N93
Insufficienza renale acuta e cronica	584-586	N17-N19
Malformazioni congenite	740-759	Q00-Q99

Tra gli esiti sfavorevoli della riproduzione sono stati considerati la nascita pretermine (nati vivi entro le 37 settimane di gestazione) e il basso peso alla nascita (peso alla nascita <2.500 gr).

In figura 3 è schematizzato il processo per la ricostruzione della storia residenziale e di esposizione dei soggetti inclusi nella coorte in studio.

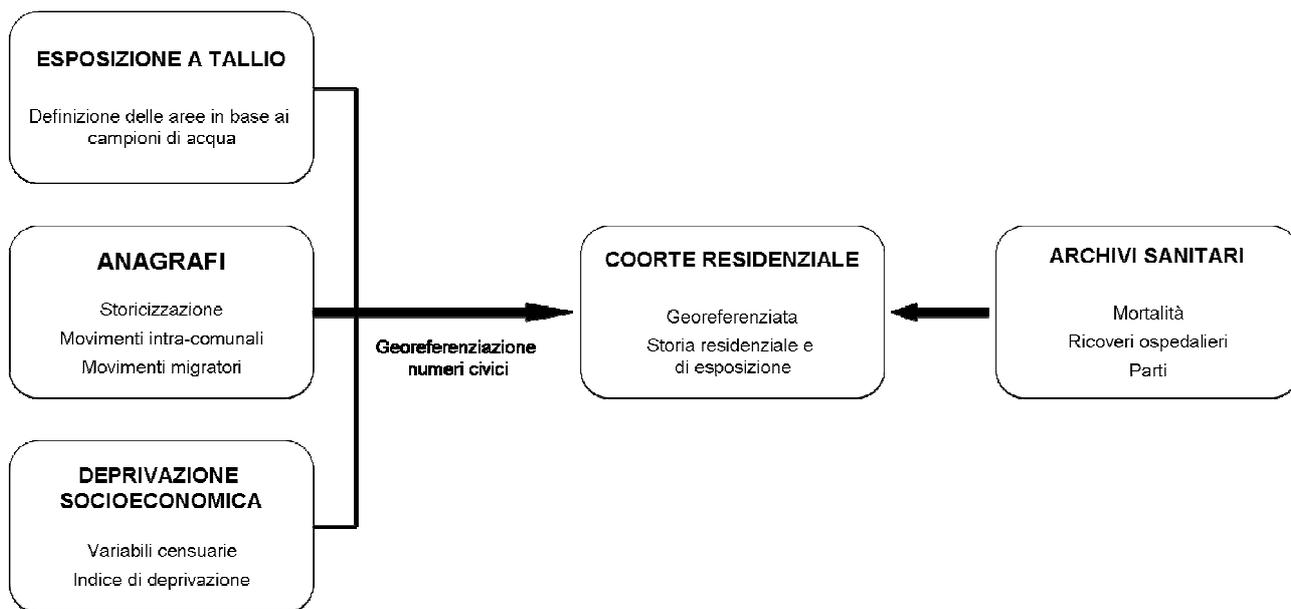


Figura 3: Schema del disegno di studio

2.2.7 Analisi statistica

Ogni residente della coorte ha contribuito al computo degli anni-persona a rischio a partire dal 1 gennaio 2000 se presente nel comune a questa data o a partire dalla data della sua iscrizione all'anagrafe comunale se entrato nel comune dopo il 1 gennaio 2000, fino alla data di morte, emigrazione o fine del follow-up. In altre parole per ciascun soggetto della coorte gli anni-persona rappresentano una misura del tempo di osservazione relativo a quella persona.

In figura 4 è riportato uno schema riassuntivo dello studio di coorte. Nel periodo di follow-up fissato tra t_0 e t_1 , nel nostro caso dal 1 gennaio 2000 al 31 marzo 2015, un soggetto può essere già presente a t_0 (casi a, c, d), può entrare successivamente (caso b), può emigrare senza aver manifestato l'evento in studio (caso a), può manifestare l'evento in studio (casi b e c) o può restare in osservazione per tutta la durata del follow-up senza manifestare l'evento in studio (caso d). Gli anni-persona per ciascun soggetto equivalgono alla lunghezza della barra orizzontale (AP).

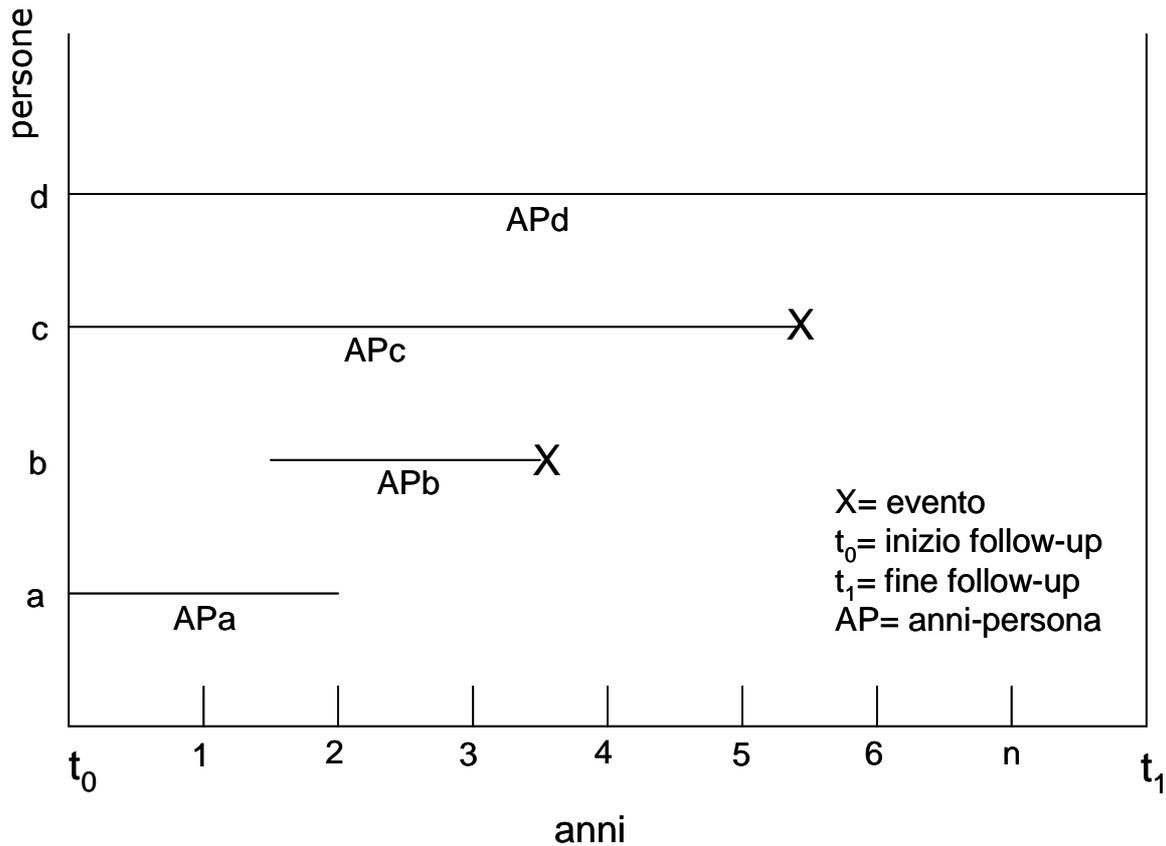


Figura 4: Schema dello studio di coorte

L'associazione tra l'esposizione a tallio e mortalità o morbosità è stata valutata con un modello di Cox (Cox proportional hazard model), con la stima di rischi relativi (Hazard Ratio - HR) e degli intervalli di confidenza al 95% (IC95%), separatamente per maschi e femmine. L'Hazard Ratio è una misura epidemiologica che confronta l'incidenza dell'evento in studio (decesso, ricovero) nella popolazione esposta con quella nella popolazione non esposta, fornendo una stima del rischio di occorrenza dell'evento nella popolazione esposta rispetto alla non esposta. L'intervallo di confidenza è l'intervallo di valori entro i quali si stima che cada, con un livello di confidenza scelto a piacere, il valore vero della popolazione. In epidemiologia si utilizza quasi sempre un livello di confidenza del 95%, più raramente 99% o 90%, che equivale a dire che si ammette un errore di stima del 5%. Gli intervalli di confidenza danno anche una misura della precisione della stima: più la numerosità degli eventi in studio è bassa più gli intervalli sono ampi e la stima meno precisa.

Nel modello statistico si è tenuto conto anche del livello socioeconomico. Per quanto riguarda l'esposizione sono stati condotti due diversi modelli:

- nel primo modello gli esposti sono definiti come coloro che hanno avuto la residenza nella frazione di Valdicastello, considerata quella più a rischio;
- nel secondo modello gli esposti sono definiti come coloro che hanno avuto la residenza in una delle tre aree del comune interessate (Valdicastello, Pietrasanta centro storico e Pollino), denominata “esposizione complessiva”.

L’analisi è stata condotta anche tenendo conto della durata della residenza ed i modelli sono stati ristretti ai residenti di lunga durata, ossia coloro che hanno risieduto nell’area in studio per almeno 5 anni.

2.3 RISULTATI

2.3.1 Caratteristiche della coorte in studio

La coorte di residenti in studio è costituita da 33.708 persone, 15.940 maschi e 17.768 femmine, le cui principali caratteristiche socio-demografiche sono riportate in Tabella 3. Il 38% ha un basso livello socioeconomico, mentre gli abbienti sono il 7% del totale. Il 68% dei soggetti è residente nel comune di Pietrasanta già al 1° Gennaio 2000 e il 47% risulta nato nel comune di Pietrasanta. Da notare che tra coloro che risultano nati nei comuni toscani (il 35%), una buona quota (oltre il 70%) è rappresentata da comuni limitrofi a Pietrasanta (Camaione, Viareggio, Carrara, Massa). I nati all'estero sono il 9%. Alla fine del follow-up (marzo 2015), il 69% è risultato vivo, il 19% emigrato e 3.442 soggetti (10%) sono deceduti. Nel periodo di osservazione sono stati stimati complessivamente 883.655 anni-persona.

Tabella 3: Principali caratteristiche della coorte dei residenti di Pietrasanta. Anni 2000-2015.

	MASCHI		FEMMINE		TOTALE		ANNI PERSONA	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Totale	15.940	100	17.768	100	33.708	100	883.655	100
Classi d'età (anni) al reclutamento								
0*	1.377	8,6	1.380	7,8	2.757	8,2	18.900	2,1
1-9	1.263	7,9	1.256	7,1	2.519	7,5	34.514	3,9
10-19	1.244	7,8	1.233	6,9	2.477	7,3	52.554	5,9
20-29	2.104	13,2	2.289	12,9	4.393	13,0	96.690	10,9
30-39	2.915	18,3	2.980	16,8	5.895	17,5	127.421	14,4
40-49	2.328	14,6	2.342	13,2	4.670	13,9	126.523	14,3
50-59	1.886	11,8	2.134	12,0	4.020	11,9	133.909	15,2
60-69	1.618	10,2	1.997	11,2	3.615	10,7	146.360	16,6
70-79	966	6,1	1.523	8,6	2.489	7,4	114.628	13,0
>=80	239	1,5	634	3,6	873	2,6	32.157	3,6
Stato socio-economico								
Alto	1.099	6,9	1.344	7,6	2.443	7,2	50.991	5,8
Medio-alto	1.496	9,4	1.709	9,6	3.205	9,5	87.237	9,9
Medio	4.910	30,8	5.507	31,0	10.417	30,9	282.842	32,0
Medio-basso	2.249	14,1	2.450	13,8	4.699	13,9	124.257	14,1
Basso	6.182	38,8	6.755	38,0	12.937	38,4	338.128	38,3
Missing	3	0,02	4	0,02	7	0,02	200	0,02
Periodo d'ingresso nella coorte								
Presenti al 1 gennaio 2000	10.894	68,3	12.037	67,7	22.931	68,0	823.116	93,1
Entrati tra il 2000 e il 2004	1.461	9,2	1.594	9,0	3.055	9,1	27.636	3,1
Entrati tra il 2005 e il 2009	1.890	11,9	2.162	12,2	4.052	12,0	24.436	2,8
Entrati tra il 2010 e il 2015	1.695	10,6	1.975	11,1	3.670	10,9	8.467	1,0

Luogo di nascita								
Pietrasanta	7.628	47,9	8.096	45,6	15.724	46,6	723.019	81,8
Toscana	5.579	35,0	6.072	34,2	11.651	34,6	111.821	12,7
Italia	1.568	9,8	1.844	10,4	3.412	10,1	30.864	3,5
Eestero	1.165	7,3	1.756	9,9	2.921	8,7	17.951	2,0
Stato in vita (al 15/03/2015)								
Vivi e residenti	10837	68,0	12.297	69,2	23.134	68,6	635.132	71,9
Emigrati	3.059	19,2	3.399	19,1	6.458	19,2	89.655	10,1
Deceduti	1.669	10,5	1.773	10,0	3.442	10,2	153.427	17,4
Altro	375	2,4	299	1,7	674	2,0	5.441	0,6

* Include i soggetti nati durante il follow-up

La Tabella 4 illustra le principali caratteristiche socio demografiche dei residenti nelle 3 aree di Pietrasanta esposte alla contaminazione da tallio (frazione di Valdicastello, parte del centro storico, zona del Pollino). L'età media della coorte è più elevata nell'area del centro (39 anni), dove il livello socioeconomico è anche più basso e maggiore è la proporzione di nati all'estero (14%). La zona di Valdicastello presenta la maggiore percentuale di persone con livello socioeconomico medio-alto.

Tabella 4: Principali caratteristiche della coorte per residenza nelle 3 aree di esposizione a tallio. Anni 2000-2015.

	Valdicastello		Pietrasanta centro		Pollino		Esposizione complessiva	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Totale	1682		3665		1703		6854	
Sesso								
Maschi	772	45,9	1742	47,5	813	47,7	3232	47,1
Femmine	910	54,1	1923	52,5	890	52,3	3622	52,9
Età al reclutamento								
Media (DS)	35,5 (22,4)		38,6 (22,8)		35,4 (22,7)		37,2 (22,8)	
Stato socio-economico								
Alto	50	3,0	0	0,0	57	3,3	108	1,6
Medio-alto	604	35,9	19	0,5	20	1,2	643	9,4
Medio	704	41,9	498	13,6	941	55,3	2.109	30,8
Medio-basso	118	7,0	744	20,3	545	32,0	1.355	19,8
Basso	206	12,2	2.397	65,4	140	8,2	2.632	38,4
Missing	50	3,0	0	0,0	57	3,3	107	1,6
Periodo d'ingresso nella coorte								
Presenti al 1 gennaio 2000	1.135	67,5	2.234	61,0	1060	62,2	4288	62,6
Entrati tra il 2000 e il 2004	169	10,0	451	12,3	209	12,3	801	11,7
Entrati tra il 2005 e il 2009	187	11,1	520	14,2	225	13,2	912	13,3
Entrati tra il 2010 e il 2015	191	11,4	460	12,6	209	12,3	853	12,4
Luogo di nascita								
Pietrasanta	954	56,7	1781	48,6	949	55,7	3580	52,2
Toscana	467	27,8	928	25,3	518	30,4	1878	27,4

Italia	118	7,0	456	12,4	112	6,6	667	9,7
Estero	143	8,5	500	13,6	124	7,3	729	10,6
Stato in vita (al 15/03/2015)								
Vivi	1255	74,6	2480	67,7	1318	77,4	4890	71,4
Emigrati	274	16,3	727	19,8	234	13,7	1212	17,7
Deceduti	138	8,2	384	10,5	136	8,0	645	9,4
Altro	15	0,9	75	2,0	15	0,9	107	1,6

2.3.2 Associazione tra residenza nelle aree di esposizione a tallio e mortalità

Dei 3.442 decessi totali registrati nel comune di Pietrasanta nel periodo 2000-2015, 645 (19%) sono avvenuti in una delle tre aree di esposizione, e 138 (4%) nella frazione di Valdicastello.

Uno dei principali indicatori epidemiologici per valutare lo stato di salute generale di una popolazione è il tasso di mortalità generale standardizzato per età. Questo indicatore consente di confrontare i livelli di mortalità tra due popolazioni, rimuovendo l'effetto dell'età. In questo modo il confronto tra i tassi standardizzati di mortalità tra due popolazioni non risente del fatto che una popolazione più anziana tende ad avere una mortalità più alta di una popolazione più giovane.

Se si confronta il tasso di mortalità generale delle popolazioni residenti nelle aree di esposizione al tallio (gli esposti) con quello di coloro che vivono nel resto del comune di Pietrasanta (i non esposti) si nota un sostanziale allineamento, con le aree di esposizione che mostrano un livello di mortalità più basso rispetto al resto di Pietrasanta (figura 5).

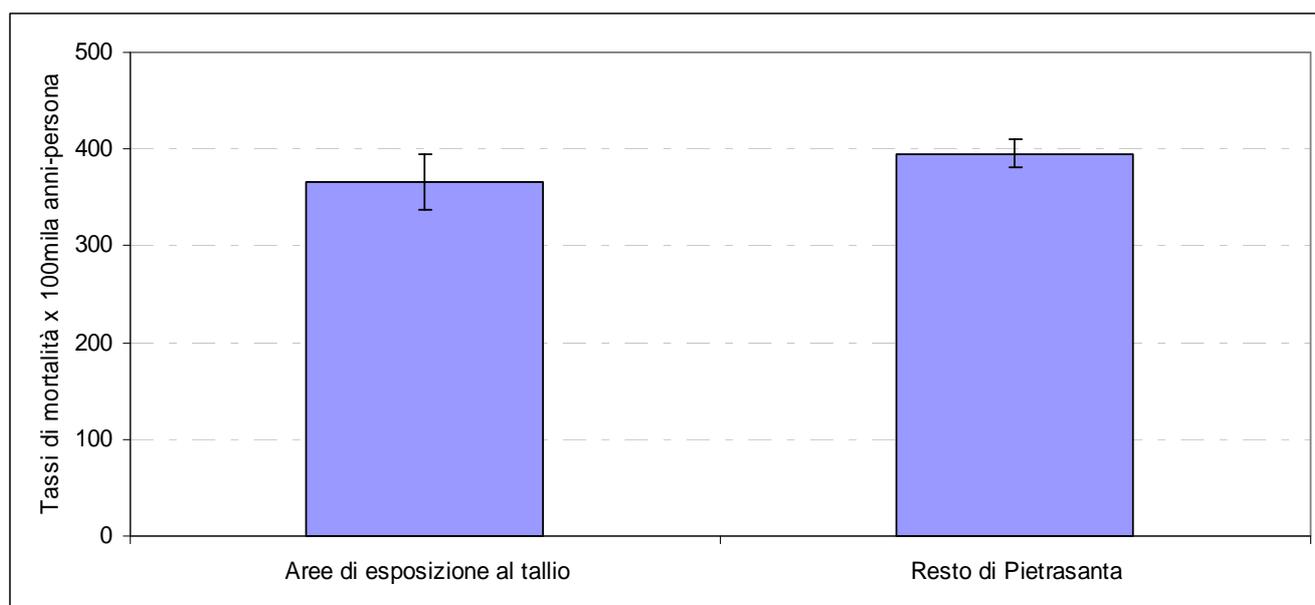


Figura 5: Tassi di mortalità generale per 100mila anni-persona: confronto tra aree di esposizione e resto del comune di Pietrasanta

I decessi occorsi tra il 2004 e il 2012, periodo per il quale è stato possibile recuperare la causa di morte codificata nel Registro di mortalità regionale, sono 2.638, pari al 77% del totale dei decessi osservati nel periodo 2000 - 2015. Di questi, 492 sono avvenuti in una delle tre aree di esposizione a tallio e 97 nella frazione di Valdicastello. Rispetto alla distribuzione delle principali cause di morte, la causa di morte più frequente è rappresentata dalle malattie del sistema circolatorio, seguita dai tumori e dalle malattie respiratorie.

In Tabella 5 sono riportati i rischi di mortalità generale e per causa e gli intervalli di confidenza al 95%, per i due modelli distinti, il primo in cui si includono tutte e tre le aree di esposizione (in tabella esposizione complessiva), il secondo in cui si considera solo la frazione di Valdicastello. In entrambi i modelli il riferimento è il resto del comune di Pietrasanta.

Per la lettura ed interpretazione dei risultati, in termini di Hazard Ratio (HR) e intervalli di confidenza al 95%, si precisa che quando l'HR è >1 allora il rischio di verificarsi dell'evento (ad esempio la prima riga della tabella 5 è la mortalità per tutte le cause) è maggiore nell'area di esposizione rispetto all'area di riferimento; se l'HR è <1 il rischio nell'area di esposizione è minore. Si dice che il rischio di evento è statisticamente più alto nell'area di esposizione se l'HR è maggiore di 1 e se i limiti di confidenza non contengono l'unità, ovvero se il limite inferiore al 95% è >1 . Parallelamente si dice che il rischio di evento è statisticamente più basso nell'area di esposizione, rispetto al riferimento, se l'HR è minore di 1 e se i limiti di confidenza non contengono l'unità, ovvero se il limite superiore al 95% è <1 . Se i limiti di confidenza al 95% contengono l'unità non vi è una differenza significativa tra area di esposizione e area di controllo.

E' da segnalare anche la scarsa numerosità degli eventi in studio, dovuta alla modesta dimensione demografica delle comunità in studio, che determina degli intervalli di confidenza molto ampi e limita la potenza dell'analisi statistica. Al netto di questa osservazione, non si registrano particolari differenze tra i livelli di mortalità dei residenti nelle aree servite dalla rete dell'acquedotto inquinato da tallio e quelli di chi abita nel resto del comune di Pietrasanta. Al contrario, sono maggiori i segnali di una minore mortalità nelle aree di esposizione. In particolare, la probabilità di morte per tutte le cause nelle aree di esposizione appare significativamente inferiore a quella delle aree non inquinate [HR: 0,88; IC95%: 0,81-0,96]. Questo è vero anche per la mortalità per tutti i tumori [HR: 0,81; IC95%: 0,68-0,96] e in particolare per il tumore polmonare [HR: 0,58; IC95%: 0,36-0,92], per diabete [HR: 0,34; IC95%: 0,16-0,74] e per malattie dell'apparato digerente [HR:0,60;

IC95%: 0,37-0,99]. Anche se a livelli non significativi, un eccesso di decessi sembra riguardare la mortalità per tumore della vescica [HR: 2,07; IC95%: 0,92-4,63], per linfomi non-Hodgkin [HR: 2,63; IC95%: 0,74-9,40] e per il tumore del fegato [HR: 1,22; IC95%: 0,79-1,87]. La scarsa numerosità delle osservazioni impone comunque cautela nell'interpretazione di questi risultati.

Tabella 5: Associazione tra residenza nell'area di esposizione a tallio e mortalità generale e per causa. Riferimento: comune di Pietrasanta

CAUSA	Riferimento n.	Esposizione complessiva*			Valdicastello		
		n.	HR**	95%CI	n.	HR	95%CI
Tutte le cause	2.797	645	0,881	0,809 0,960	138	0,764	0,643 0,907
Tutti i tumori maligni	764	157	0,811	0,682 0,964	31	0,599	0,418 0,860
Tumori dello stomaco	47	9	0,772	0,378 1,578	2	0,668	0,161 2,770
Tumori del colon-retto	97	21	0,852	0,531 1,367	4	0,617	0,226 1,688
Tumori del fegato	89	27	1,212	0,786 1,867	6	0,920	0,401 2,110
Tumori del pancreas	49	8	0,634	0,300 1,340	1	0,309	0,042 2,252
Tumori della laringe	18	1	0,232	0,031 1,740	0	n.d.	n.d. n.d.
Tumori del polmone	141	21	0,578	0,362 0,924	2	0,226	0,056 0,916
Tumori del connettivo	2	0	n.d.	n.d. n.d.	0	n.d.	n.d. n.d.
Tumori della mammella	43	11	0,994	0,511 1,934	1	0,290	0,040 2,105
Tumori dell'ovaio	18	4	0,892	0,301 2,648	1	0,699	0,093 5,259
Tumori della vescica	18	9	2,066	0,922 4,632	3	1,810	0,532 6,159
Tumori del rene	14	2	0,583	0,132 2,573	1	1,173	0,150 9,156
Tumori del sistema nervoso	19	2	0,427	0,099 1,835	1	0,741	0,098 5,621
Tumori della tiroide	0	0	n.d.	n.d. n.d.	0	n.d.	n.d. n.d.
Tumori del tessuto linfoematopoietico	66	19	1,089	0,653 1,817	4	0,961	0,348 2,657
Linfomi non Hodgkin	6	4	2,633	0,737 9,402	1	2,048	0,247 16,957
Mieloma multiplo	14	2	0,548	0,124 2,420	0	n.d.	n.d. n.d.
Leucemie	29	5	0,647	0,250 1,674	2	1,261	0,295 5,391
Diabete Mellito	75	7	0,340	0,157 0,739	1	0,245	0,034 1,778
Malattie del sistema nervoso	96	20	0,792	0,489 1,285	3	0,525	0,166 1,665
Malattie del sistema circolatorio	836	217	0,974	0,838 1,131	48	0,885	0,660 1,187
Malattie ischemiche del cuore	228	66	1,127	0,856 1,484	19	1,179	0,734 1,891
Malattie dell'apparato respiratorio	137	38	1,033	0,720 1,481	8	0,958	0,465 1,972
Broncopneumopatie croniche ostruttive	71	19	1,017	0,612 1,688	3	0,732	0,228 2,352
Malattie dell'apparato digerente	113	18	0,601	0,365 0,989	3	0,433	0,137 1,371
Malattia epatica cronica e cirrosi	46	6	0,490	0,209 1,148	0	n.d.	n.d. n.d.
Malattie del sistema	35	11	1,154	0,585 2,278	2	0,942	0,222 3,996

genitourinario									
Insufficienza renale	21	4	0,712	0,244	2,079	0	n.d.	n.d.	n.d.
Malformazioni congenite	2	0	n.d.	n.d.	n.d.	0	n.d.	n.d.	n.d.
* Esposizione complessiva: residenza in una delle tre aree contaminate, Valdicastello, Pietrasanta-centro e Pollino.									
** HR: Hazard Ratio da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (2000-2004, 2005-2009, 2010-2015) e aggiustato per sesso, età e indice di deprivazione. Riferimento: resto del comune di Pietrasanta, Anni 2000-2015 per la mortalità generale e 2004-2012 per la mortalità per causa									

L'analisi distinta per sesso (vedi Allegati 1 e 2 del materiale supplementare), riduce la potenza statistica delle stime e non evidenzia particolari risultati aggiuntivi, se non che l'eccesso di mortalità per tumore della vescica è concentrato nella popolazione femminile. Anche l'analisi limitata ai residenti di lungo periodo, ovvero con almeno 5 anni di presenza (Allegato 3 del materiale supplementare), conferma i risultati generali.

2.3.3 Associazione tra residenza nelle aree di esposizione e morbosità

La Tabella 6 riporta i rischi di primo ricovero e gli intervalli di confidenza al 95% dei residenti nelle aree servite dai tratti dell'acquedotto inquinati rispetto a quelli del comune di Pietrasanta. Anche per l'ospedalizzazione non si evidenziano differenze tra i residenti nelle aree inquinate e quelli delle aree non inquinate. Al contrario, per alcune patologie l'ospedalizzazione sembra essere meno frequente nelle aree di esposizione rispetto al riferimento. E' il caso dei tumori nel loro complesso [HR: 0,85; IC95%: 0,77-0,95], dei tumori dello stomaco [HR: 0,47; IC95%: 0,24-0,94], delle malattie del sistema nervoso [HR: 0,88; IC95%: 0,78-0,98], del sistema circolatorio [HR: 0,85; IC95%: 0,79-0,92], del sistema genitourinario [HR: 0,90; IC95%: 0,82-0,99], di quello respiratorio [HR: 0,90; IC95%: 0,82- 0,98] e delle malformazioni congenite [HR: 0,72; IC95%: 0,55-0,93]. Le analisi stratificate per sesso e per durata della residenza confermano questi risultati (Tabelle 4-6 del materiale supplementare).

Tabella 6: Associazione tra residenza nell'area di esposizione a tallio e ospedalizzazione per causa. Riferimento: Comune di Pietrasanta.

CAUSA	Riferimento n.	Esposizione complessiva*			Valdicastello		
		n.	HR**	95%CI	n.	HR	95%CI
Tutti i tumori maligni	1926	425	0,854	0,768 0,949	96	0,704	0,573 0,864
Tumori dello stomaco	75	9	0,470	0,235 0,939	1	0,209	0,029 1,506
Tumori del colon-retto	229	58	1,002	0,750 1,337	13	0,778	0,444 1,362
Tumori del fegato	123	28	0,908	0,602 1,371	8	0,925	0,451 1,897
Tumori del pancreas	43	9	0,829	0,403 1,703	2	0,666	0,160 2,761

Tumori della laringe	51	15	1,193	0,670	2,124	3	0,943	0,293	3,042
Tumori del polmone	165	36	0,853	0,592	1,229	8	0,762	0,373	1,554
Tumori del connettivo	8	4	1,962	0,589	6,533	1	1,583	0,197	12,751
Tumori della mammella	270	69	0,973	0,746	1,268	14	0,625	0,365	1,070
Tumori dell'ovaio	31	9	1,103	0,523	2,325	3	1,132	0,346	3,708
Tumori della vescica	187	40	0,867	0,616	1,221	13	1,080	0,613	1,901
Tumori del rene	73	13	0,745	0,412	1,346	5	0,998	0,401	2,480
Tumori del sistema nervoso	81	14	0,682	0,386	1,204	7	1,244	0,572	2,706
Tumori della tiroide	70	13	0,731	0,404	1,322	6	1,275	0,550	2,957
Tumori del tessuto linfoematopoietico	168	39	0,898	0,633	1,273	10	0,867	0,457	1,646
Linfomi non Hodgkin	85	22	1,010	0,631	1,616	6	1,000	0,435	2,296
Mieloma multiplo	26	2	n.d.	n.d.	n.d.	0	n.d.	n.d.	n.d.
Leucemie									
Diabete Mellito	136	21	0,596	0,376	0,944	8	0,886	0,433	1,815
Malattie del sistema nervoso	1632	374	0,876	0,782	0,980	87	0,742	0,598	0,921
Malattie del sistema circolatorio	3636	798	0,854	0,791	0,923	192	0,751	0,649	0,869
Malattie ischemiche del cuore	1070	252	0,922	0,803	1,058	56	0,771	0,589	1,010
Malattie dell'apparato respiratorio	2550	590	0,899	0,822	0,984	163	0,882	0,752	1,034
Broncopneumopatie croniche ostruttive	882	200	0,871	0,747	1,016	64	0,989	0,766	1,276
Malattie respiratorie acute	135	27	0,753	0,498	1,139	6	0,718	0,316	1,634
Malattie dell'apparato digerente	3239	772	0,925	0,855	1,000	197	0,846	0,732	0,978
Malattia epatica cronica e cirrosi	238	66	1,076	0,819	1,415	13	0,738	0,422	1,290
Malattie del sistema genitourinario	2364	554	0,899	0,819	0,987	143	0,791	0,668	0,937
Insufficienza renale	288	59	0,794	0,599	1,051	11	0,565	0,309	1,035
Malformazioni congenite	374	67	0,716	0,552	0,929	20	0,737	0,469	1,159
* Esposizione complessiva: residenza in una delle tre aree contaminate, Valdicastello, Pietrasanta-centro e Pollino.									
** HR: Hazard Ratio da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (2000-2004, 2005-2009, 2010-2014) e aggiustato per sesso, età e indice di deprivazione. Riferimento: resto del comune di Pietrasanta, Anni 2000-2014									

2.3.4 Associazione tra residenza nelle aree di esposizione ed esiti del parto

Secondo l'anagrafe comunale, i nati nel comune di Pietrasanta nel periodo 2000-2015 sono 2.629. Di questi, 2.102 sono riscontrabili anche nell'archivio dei certificati di assistenza al parto, che sono disponibili dal 2001 ed aggiornati per questa analisi al 2014. Dei 2.102 nati, 1.056 sono maschi e 1.046 femmine, 117 sono residenti nella frazione di Valdicastello e 393 in una delle tre zone di esposizione.

La prevalenza di nati con basso peso (< 2500 gr) è del 5,2% nella frazione di Valdicastello, del 7,8% nell'area di esposizione complessiva e del 6,1% nel resto del comune di Pietrasanta. La prevalenza di nati pretermine (entro le 37 settimane di gestazione) è del 2,6% nella frazione di Valdicastello, del 5,7% nell'area di esposizione complessiva e del 4,5% nel resto del comune.

Per la stima dei rischi nei modelli multivariati di analisi sono stati inseriti anche i dati relativi ad altri fattori di rischio per la nascita pretermine e per il basso peso, presenti nei certificati di assistenza al parto, quali l'abitudine al fumo della madre durante la gravidanza, il titolo di studio della madre, il ricorso alla fecondazione assistita e il parto plurimo. I risultati dell'analisi multivariata sono riportati in Tabella 7.

Tabella 7: Associazione tra residenza nell'area di esposizione a tallio ed esiti del parto. Riferimento: Comune di Pietrasanta.

	Comune di Pietrasanta	Residenza nelle aree inquinate*				Residenza a Valdicastello			
	N	N.	OR**	95%CI	N	OR	95%CI		
Basso peso alla nascita	102	30	1,430	0,911 2,245	6	0,898	0,381 2,117		
Nascita pretermine	75	22	1,395	0,821 2,372	3	0,549	0,169 1,784		

* Residenza a Valdicastello o Pietrasanta-centro o Pollino.
 ** OR: Odds ratio da modello logistico multivariato aggiustato per fumo della madre, titolo di studio della madre e parto plurimo. Riferimento: resto del comune di Pietrasanta, Anni 2001-2014

Nelle aree interessate dall'inquinamento dell'acquedotto si rileva un aumento di rischio ai limiti della significatività statistica del 43% per il basso peso alla nascita e del 40% per la nascita pretermine, rispetto al resto del comune di Pietrasanta. Per la frazione di Valdicastello le numerosità dei casi di basso peso alla nascita e di nascite pretermine sono talmente ridotte da non consentire una affidabile interpretazione dei risultati.

In una ulteriore analisi è stata esclusa la frazione del Pollino, in quanto si tratta di un'area che potrebbe aver risentito anche di altre esposizioni ambientali, in particolare l'esposizione alle emissioni di un inceneritore, oggi non più attivo. Infatti, uno dei segnali più frequentemente riportati in letteratura sull'impatto degli inceneritori di nuova generazione è proprio il basso peso alla nascita [52]. Nell'analisi che, dunque, include solo

la frazione di Valdicastello e il centro storico di Pietrasanta, l'aumento di rischio di basso peso alla nascita scende dal 43% al 24%, e di nascita pretermine dal 40% all'11%.

3. DISCUSSIONE

Lo studio intendeva valutare gli eventuali effetti sanitari sui residenti nelle aree del territorio comunale di Pietrasanta interessate dall'episodio di contaminazione da tallio dell'acqua potabile. Questa vicenda rappresenta un evento eccezionale che ha imposto misure emergenziali per riportare i livelli di tallio dell'acquedotto a valori di sicurezza ed interrompere l'esposizione della popolazione. L'esclusione della sorgente contaminata, la pulitura e sostituzione di tratti di tubature della rete acquedottistica, pur determinando disagi alle comunità interessate, hanno consentito l'abbassamento dei valori di tallio e la revoca delle ordinanze di divieto di utilizzo dell'acqua potabile per uso alimentare.

La vicenda del tallio è stata ancora più eccezionale se si considera la rarità di questo elemento, tanto da non rientrare tra i parametri di potabilità delle acque previsti dalla normativa. Questa circostanza ha, tra l'altro, vanificato la possibilità di recuperare dati storici sui livelli di tallio nelle acque potabili, determinando di fatto l'impossibilità di risalire alla reale durata dell'esposizione della popolazione.

Lo studio di coorte retrospettivo condotto nel comune di Pietrasanta non ha mostrato particolari eccessi di rischio in termini di mortalità e ospedalizzazione nella popolazione residente nelle aree servite da rami dell'acquedotto contaminati da tallio (valori > 2 µg/l), rispetto al resto del comune di Pietrasanta. Del resto, come ampiamente descritto nel paragrafo introduttivo di questo documento, il valore di 2 µg/l è stato calcolato da EPA mediante un approccio estremamente cautelativo e protettivo per la salute umana, avendo utilizzato un fattore di incertezza pari a 3000. Inoltre nella popolazione delle aree di esposizione sono state condotte estese campagne di biomonitoraggio per la determinazione di tallio nelle urine e capelli, insieme alla raccolta di informazioni personali tramite questionario. I risultati preliminari [60] mostrano che nel campionamento A (n=637), ovvero quello condotto entro due settimane dall'emissione dell'ordinanza di divieto di utilizzo dell'acqua per uso alimentare, i livelli urinari di tallio sono risultati pari a 0.42 µg/l (media geometrica; min-max: 0.005-8.96 µg/l). Nel campionamento B (n=700), ovvero quello eseguito a circa 2 mesi di distanza dalla cessazione dell'esposizione, è stata rilevata una significativa riduzione dei valori urinari del metallo (media geometrica 0.29 µg/l; min-max: 0.005-5.44 µg/l). Nel campionamento A, il 42,5% dei soggetti presentava concentrazioni di tallio maggiori di 0.5 µg/l (95° percentile dei valori di TI nella popolazione

generale; SIVR 2011); tale percentuale si è più che dimezzata nel campionamento B (soggetti con talluria >0.5 µg/l: 20,9%). Non sono state rilevate differenze significative in rapporto all'età dei soggetti esaminati in ambedue i campionamenti, seppure i dati nei bambini sembrano tendenzialmente inferiori di quelli di adulti e adolescenti. Analoga situazione è stata rilevata nel confronto tra maschi e femmine con dati leggermente superiori nei maschi. Mentre è stato evidenziato un chiaro trend geografico, con livelli urinari significativamente più elevati negli abitanti della parte alta di Valdicastello, ovvero quella in cui sono stati misurati anche concentrazioni di tallio più alte nell'acqua potabile proprio per la vicinanza alla sorgente della contaminazione.

Queste concentrazioni urinarie di tallio riscontrate nella popolazione di Valdicastello e Pietrasanta-centro sono leggermente superiori ai valori di riferimento proposti dalle varie Società ed Enti nazionali ed Internazionali, ma di fatto nettamente più basse sia rispetto alle poche esperienze di letteratura discusse nel paragrafo introduttivo, sia rispetto al valore di 5 µg/l che l'OMS indica come limite al di sotto del quale il tallio non sarebbe probabile causa di effetti significativi per la salute [1].

In tabella 8 si riporta un confronto riepilogativo dei livelli urinari di tallio osservati nel campione raccolto nelle aree di esposizione di Pietrasanta con quelli riportati negli altri studi di letteratura, che sono stati condotti in aree interessate in vario modo all'inquinamento da tallio.

Tabella 8: Riepilogo dei valori urinari di tallio negli studi di letteratura.

Autori	Area	Media (MG)	Range
Brockhaus et al. [40]	cementificio In Germania	5.2 µg/l (2.6 µg/l)	< 0.1 – 76.5 µg/l
Xiao et al. [41]	contaminazione di suoli in area rurale della Cina	521.9 µg/l	2.5 – 2668 µg/l
Xia et al. [46]	caso-controllo su basso peso in zona della Cina	0.64 µg/g creat.	< LOD – 8.45 µg/g creat.
Curkovic et al. [48]	presenza di metalli nelle acque in area est della Croazia	0.15 µg/l (mediana)	0.05 – 0.27 µg/l (25° – 75°)

Aprea et al. [61]	contaminazione acque potabili a Pietrasanta	(0.42 µg/l)	0.005 – 8.96 µg/l
-------------------	---	-------------	-------------------

Per completezza di informazione e contestualizzazione dell'area in studio, è opportuno evidenziare che l'area della Versilia, incluso il comune di Pietrasanta, presenta storicamente livelli di mortalità generale più alti della media regionale.

Nelle figure 6 e 7 sono mostrati i trend dei tassi di mortalità standardizzati per età, separatamente per maschi e femmine, per decenni di accorpamento, con confronto tra comune di Pietrasanta con Versilia, Area Vasta Nord-Ovest e Regione Toscana. Oltre alla generale diminuzione nel tempo osservata ovunque, si nota come i residenti in Versilia e nel comune di Pietrasanta mostrino livelli di mortalità generale più alti della Asl Nord-Ovest e della media regionale, sia nei maschi che nelle femmine.

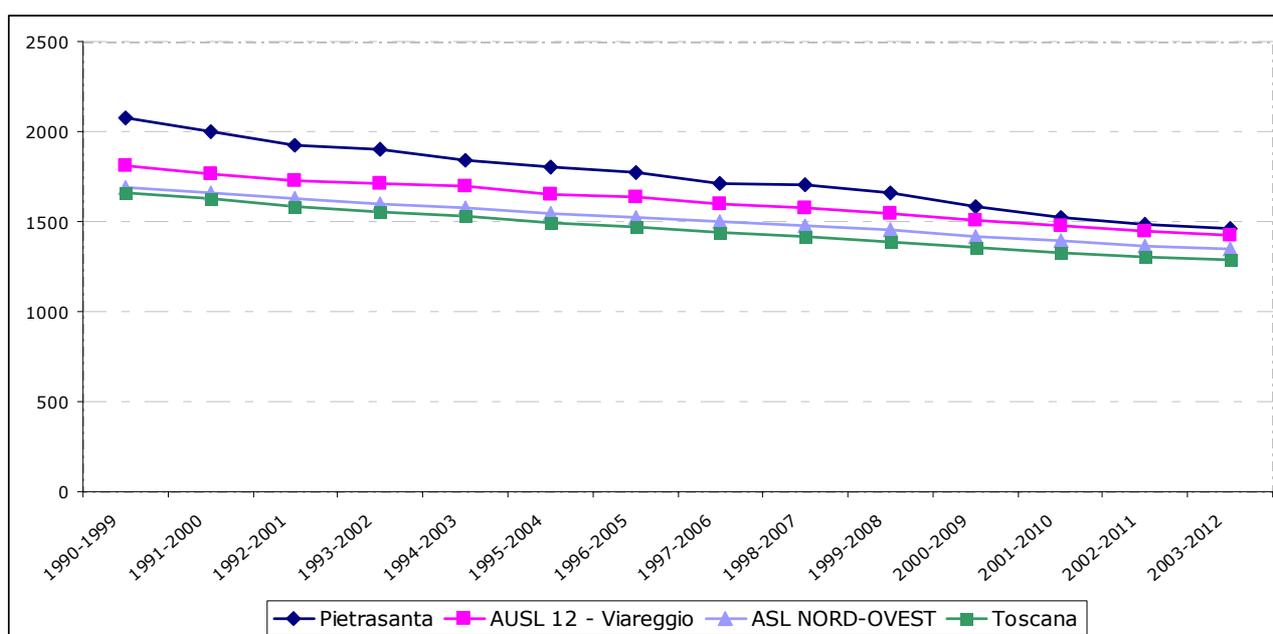


Figura 6: Mortalità generale. Maschi residenti nel comune di Pietrasanta, Asl Versilia, Asl Nord-Ovest e Regione Toscana. Tassi standardizzati per età (per 100.000 residenti; popolazione standard: Toscana 2000). Anni 1990-2010.

Per il comune di Pietrasanta, oltre ad un maggiore incertezza della stima legata alla bassa numerosità degli eventi, si nota, anche, una tendenza alla diminuzione degli eccessi di mortalità rispetto alle altre aree. Il gap osservato nei primi anni '90, sia nei maschi che nelle femmine, si è via via ridotto e si è verificato un sostanziale riallineamento ai dati della Versilia, che comunque continuano a essere in eccesso rispetto alla Toscana.

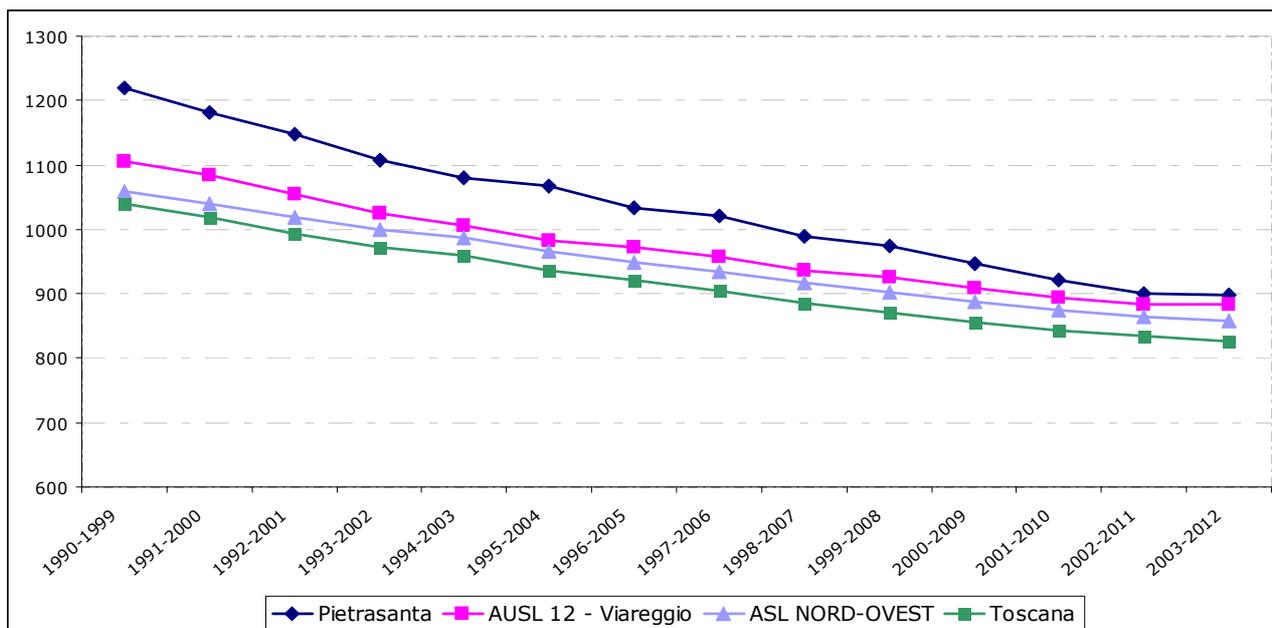


Figura 7: Mortalità generale. Femmine residenti nel comune di Pietrasanta, Asl Versilia, Asl Nord-Ovest e Regione Toscana. Tassi standardizzati per età (per 100.000 residenti; popolazione standard: Toscana 2000). Anni 1990-2010

In Figura 8 si riporta anche il dettaglio dei tassi di mortalità generale standardizzati per età per singolo comune della Versilia, confrontati con il totale della Versilia, l'Asl Nord-Ovest e la regione. Tutti i comuni mostrano un eccesso di mortalità rispetto alla Toscana.

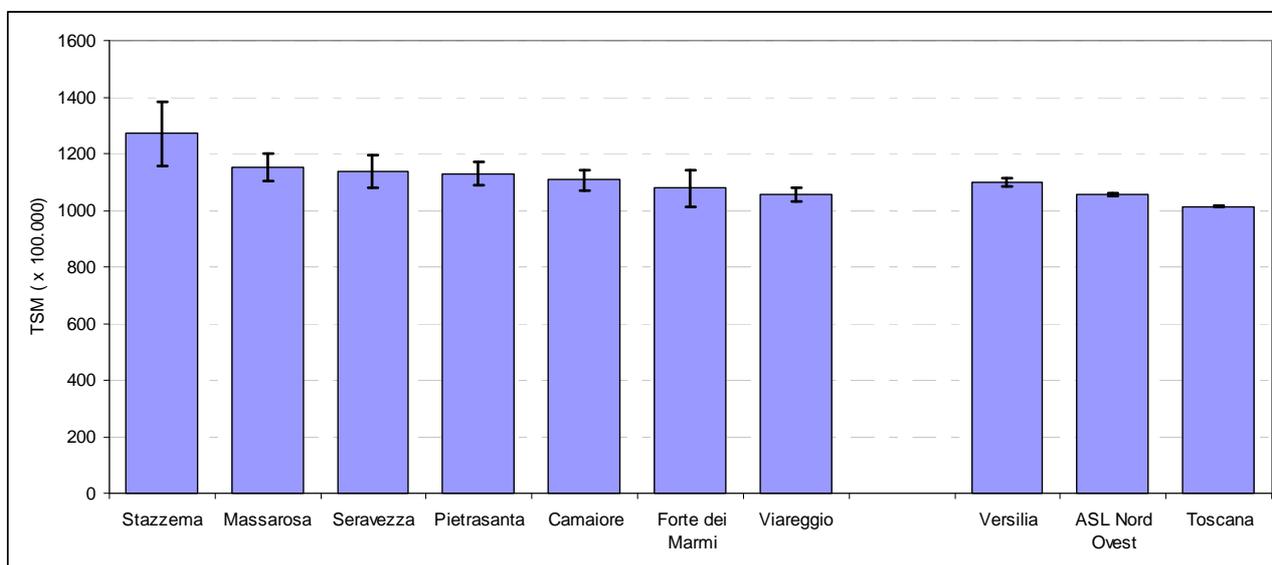


Figura 8: Tassi di mortalità generale standardizzati per età: confronto tra i comuni della Versilia, e con Asl Nord-Ovest e regione Toscana. Anni 2003-2012

Come mostrato nella figura 9 in Toscana storicamente si osservano zone caratterizzate da livelli di mortalità più alti rispetto alla media, i cosiddetti "cluster" di mortalità. Si tratta, oltre alla Versilia, delle zone di Massa-Carrara, Lunigiana, Amiata ed alcune aree del Grossetano. Cluster geografici di che poi si presentano anche per specifici gruppi di

malattie, come i cluster di tumori che tanto allarme generano nelle popolazioni. Non è facile risalire alle cause che determinano in Versilia, così come nelle altre aree, livelli di mortalità più alti rispetto alla media regionale. Sono, infatti, molteplici le possibili cause in gioco, dai fattori individuali riconducibili agli stili di vita ed al tipo di lavoro, a quelli ambientali, laddove per ambientale si intende sia la presenza di inquinanti sia il contesto sociale, economico e culturale, alle diversità in termini di accesso e qualità dei servizi.

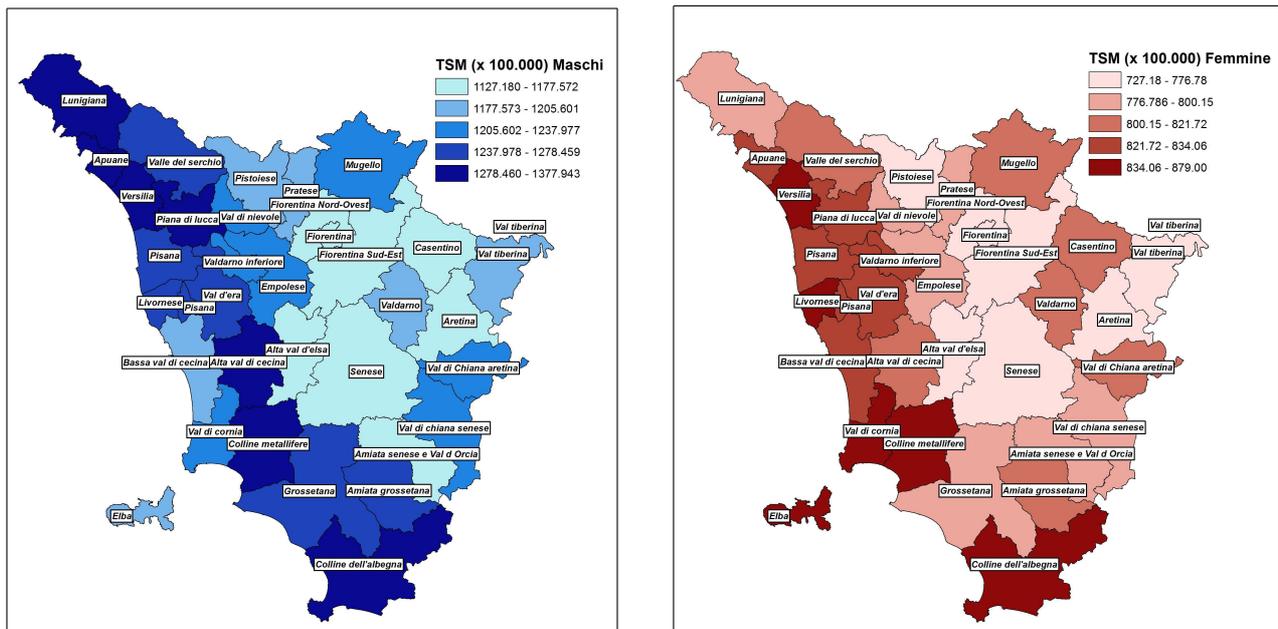


Figura 9: Mortalità generale: tassi standardizzati per età (per 100.000 residenti; popolazione standard: Toscana 2000) per maschi (a sinistra) e femmine (a destra). Anni 2008-2012.

Come ulteriore elemento di riflessione, va comunque rimarcato il fatto che in Toscana si osservano livelli di mortalità inferiore alla media nazionale.

Per una consultazione approfondita dei dati epidemiologici relativi ai comuni della Toscana si rimanda ad un Portale Web, realizzato da ARS e consultabile al seguente link: <https://www.ars.toscana.it/it/relazione-comuni.html>.

Solo per il basso peso alla nascita e la nascita pretermine sembra esserci un segnale, per quanto debole e non statisticamente significativo, che assimila lo studio di Pietrasanta all'indagine cinese del 2015. Del resto ulteriori approfondimenti sui bambini nati nelle aree del comune di Pietrasanta più a rischio sono già previsti nel Protocollo di studio..

Un punto di forza di questo studio è l'aver considerato una coorte aperta e dinamica di circa 33.708 residenti, per un totale di circa 880.000 anni-persona, studiata con misure di esposizione basate su numerosi campioni di acqua potabile e con stima di rischi sanitari

nei diversi livelli di esposizione, corretti per indice di deprivazione socioeconomica. Partendo dalla ricostruzione della storia residenziale che considera anche gli spostamenti intra-area (resa possibile grazie alla storicizzazione delle anagrafi e alla georeferenziazione dei soggetti), è stato possibile ricostruire per ogni soggetto appartenente alla coorte la storia di esposizione al tallio in modo dettagliato e accurato.

L'utilizzo di informazioni geografiche per la conduzione di questo come di altri studi di epidemiologia ambientale è resa possibile anche grazie alla crescente disponibilità di informazioni digitali e allo sviluppo dei sistemi informativi geografici (GIS) che permette di analizzare e gestire dati localizzati spazialmente. Inoltre, l'uso di un approccio metodologico comparabile con altri studi nazionali rende affidabile il confronto dei risultati.

Un limite metodologico dello studio è la mancanza, nell'analisi di mortalità e di ospedalizzazione, di dati individuali sui potenziali fattori di confondimento, quali le condizioni socioeconomiche, l'esposizione professionale, lo stile di vita dei soggetti (abitudine al fumo, consumo di alcol, attività fisica) e la dieta, tutti fattori che influenzano notevolmente lo stato di salute di una popolazione. L'indice di deprivazione socioeconomica disponibile a livello di sezione di censimento è stato utilizzato come proxy della deprivazione individuale al fine di aggiustare le stime di rischio sanitario; tale scelta, in linea con quella di altri studi di rilevanza internazionale [50-53] è stata decisa con la consapevolezza che non si tratta di una misura individuale ma relativa alla sezione di censimento di appartenenza, con l'inevitabile introduzione di distorsione nella stima dei rischi.

Secondo quanto risulta agli Autori di questo documento, l'indagine di coorte del comune di Pietrasanta rappresenta l'unico studio disponibile in letteratura internazionale che ha valutato le associazioni tra esposizione a tallio ed effetti sulla salute della popolazione esposta, utilizzando dati di mortalità, ricoveri e parti. Per questo lo studio fornisce un contributo epidemiologico importante allo stato delle conoscenze sugli effetti dell'esposizione a livelli medio-bassi di tallio, che ad oggi risulta estremamente scarno.

4. Bibliografia

1. WHO World Health Organization (1996) Thallium. International Programme on chemical safety. Environmental Health Criteria 182.
2. EPA U.S. Environmental Protection Agency (2009) Toxicological review of thallium and compounds.
3. ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry U.S. Public Health Service (1992). Toxicological profile for thallium.
4. Emsley J. The trouble with thallium. *New Sci* 1978;79:392-394
5. Briese C, Nessler F. Historical data on the discovery of thallium and its first applications. *Wiss Z Humboldt-Univ Math-Naturwiss Reihe* 1985;34: 750-751.
6. Kemper FH, Bertram HP. Thallium. In: Merian E ed. *Metals in the environment*. Weinheim, Verlag Chemie 1984;571-583.
7. Manzo L, Sabbioni E. Thallium toxicity and the nervous system. In: Bondy SC & Prasad KN ed. *Metal neurotoxicity*. Boca Raton, Florida, CRC Press 1988;pp 35-54.
8. Galván-Arzate S, Santamaria A. Thallium toxicity. *Toxicol Lett* 1998;99:1-13.
9. Venugopal B, Luckey TD. *Metal toxicity in mammals. Volume 2: Chemical toxicity of metals and metalloids*. New York, Plenum Press 1978.
10. Schoer J (1984) Thallium. In: Hutzinger O ed. *The handbook of environmental chemistry. Volume 3: Anthropogenic compounds, Part C*. Berlin, Springer Verlag 1984:143-214.
11. Kemper FH. Thallium poisonings. *Münch Med Wochenschr* 1979;121:1357-1358.
12. Potes-Gutierrez J & Del Real E (1966) Acute thallium intoxication. *Ind Med Surg* 1966;35:618-619.
13. Sharma J, Sharma RL, Singh HB, Satake M. Hazards and analysis of thallium. A review. *Toxicol Environ Chem* 1986;11:93-116.
14. Gastel B. Clinical conferences at the Johns Hopkins hospital: thallium poisoning. *Johns Hopkins Med J* 1978;142:27-31.
15. Muller L. Thallium poisoning. In: Baader EW ed. *Handbook of total occupational medicine*. Berlin, Urban & Schwarzenberg, vol II, part 1 1961;244-250.
16. Moeschlin S. *Poisoning: diagnosis and treatment*. Stuttgart, Georg Thieme 1965.
17. Moeschlin S. *Poisoning: diagnosis and treatment*. Stuttgart, Georg Thieme 1986.
18. Sabbioni E, Manzo L. Metabolism and toxicity of thallium. In: *Proceedings of the International Congress on Neurotoxicology* 1980;249-270.
19. Saddique A, Peterson CD. Thallium poisoning: a review. *Vet Hum Toxicol* 1983;25:16-22.
20. Hayes WJ, Laws ER. *Handbook of pesticide toxicology - Volume 2: Classes of pesticides*. New York, London, Academic Press 1981.
21. Romero Romero E, Cherem JH, Lifshitz A. Arterial hypertension in acute thallitoxicois. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 1989;27:43-47.
22. Buschke A, Langer E. The forensic and the industrial-hygienic importance of thallium. *Münch Med Wochenschr* 1927;74:1494-1497.
23. Malcolm D. Toxicology of metals other than lead. In: Gardner AW ed. *Current approaches to occupational medicine*. Bristol, John Wright and Sons Ltd. 1979;18-43.
24. Triebig G, Büttner J. Occupational relevant neurotoxins: I. Metals and their compounds - A literature review of the years 1970 to 1982. *Zbl Bakt Hyg I. Abt Orig B* 1983;177:11-36.
25. Gefel A, Liron M, Hirsch W. Chronic thallium poisoning. *Isr J Med Sci* 1970;6:380-382.
26. Goldblatt D. Pollutants and industrial hazards. In: Rowland LP ed. *Merritt's textbook of neurology*, 8th ed. Philadelphia, Pennsylvania, Lea and Febinger 1989;919-928.
27. Nessler F. Importance and history of occupational thallium intoxications as a type of chronic thallium poisoning. *Wiss Z Humboldt-Univ Math-Naturwiss Reihe* 1985;34:773-777.

28. Minoia C, Sabbioni E, Appostoli P, Pietra R, Pozzoli L, Gallorini M, Nicolaou G, Alessio L, & Capodaglio E (1990) Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Community I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects. *Sci Total Environ*, 95: 89-105.
29. Sabbioni E, Minoia C, Ronchi A, Hansen BG, Pietra R, Balducci C. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. VIII. Thallium in the Italian population. *Sci Total Environ* 1994;158:227-36.
30. Alimonti A, Bocca B, Mattei D, Pino A. Biomonitoraggio della popolazione italiana per l'esposizione ai metalli: valori di riferimento 1990-2009. Rapporti ISTISAN 10/22 Istituto Superiore di Sanità 2010.
31. National Research Council (NRC). *Monitoring Human Tissues for Toxic Substances*. Washington:National Academy Press; 1991.
32. Angerer J, Ewers U, Wilhelm M. Human Biomonitoring. State of the art. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210:201-28.
33. Schulz C, Angerer J, Ewers U, Kolossa-Gehring M. The German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210:375-84.
34. Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring K, Seiwert M. 20 years of German Environmental Survey (GerES): human biomonitoring and trends over time. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210:271-97.
35. Becker K, Conrad A, Kirsch N, Kolossa-Gehring M. German Environmental Survey (GerES): Human biomonitoring as a tool to identify exposure pathways. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210:267-9.
36. Schulz C, Angerer J, Ewers U, Kolossa-Gehring M. The German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210:375-84.
37. Schulz C, Angerer J, Ewers U, Heudorf U, Wilhelm M. Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environment Agency. Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German environmental survey on children 2003-2006 (GerES IV). *Int J Hyg Environ Health* 2009;212:637-47.
38. Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M; Human Biomonitoring Commission of the German Federal Environment Agency. Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*. 2011 Dec;215(1):26-35.
39. Dolgner R, Brockhaus A, Ewers U, Wiegand H, Majewski F, Soddemann H. Repeated surveillance of exposure to thallium in a population living in the vicinity of a cement plant emitting dust containing thallium. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;52:79-94.
40. Brockhaus A, Dolgner R, Ewers U, Krämer U, Soddemann H, Wiegand H. Intake and health effects of thallium among a population living in the vicinity of a cement plant emitting thallium containing dust. *Int Arch Occup Environ Health* 1981;48:375-89.
41. Xiao T, Guha J, Liu C-Q, Zheng B, Wilson G, Ning Z, He L. Potential health risk in areas of high natural concentrations of thallium and importance of urine screening. *Applied Geochemistry* 2007;22:919-929.
42. Liu JD. Report of 4 cases of neuroretinopathy by chronic thallium poisoning. *Chin. J. Thaum. Occup. Ophthalmol* 1983;1,22-23.
43. Zhou DX, Liu DN. Chronic thallium poisoning in a rural area of Guizhou Province, China. *J. Environ. Health* 1985;48:14-18.
44. Xiao T, Boyle D, Guha J, Rouleau A, Hong Y, Zheng B. Groundwater-related thallium transfer processes and their impact on the ecosystem: southwest Guizhou Province, China. *Appl. Geochem* 2003;18,675-691.

45. Xiao T, Guha J, Boyle D, Liu CQ, Chen J. Environmental concerns related to high thallium levels in soils and thallium uptake by plants in southwest Guizhou, China. *Sci. Total Environ* 2004;318:223–244.
46. Xia W. Du X. Zhang B. Li Y. Bassig BA. Zhou A. Wang Y. Xiong C. Li Z. Yao Y. Hu J. Zhou Y. Wang Q. Liu J. Xue W. Ma Y. Pan X. Peng Y. Zheng T. Xu S. A Case-Control Study of Prenatal Thallium Exposure and Low Birth Weight in China. *Environ Health Perspect.* 2016;124:164-9.
47. Hu X, Zheng T, Cheng Y, Holford T, Lin S, Leaderer B, Qiu J, Bassig BA, Shi K, Zhang Y, Niu J, Zhu Y, Li Y, Guo H, Chen Q, Zhang J, Xu S, Jin Y. Distributions of heavy metals in maternal and cord blood and the association with infant birth weight in China. *J Reprod Med* 2015;60:21-9.
48. Curković M, Sipos L, Puntarić D, Dodig-Ćurković K, Pivac N, Kralik K. Detection of thallium and uranium in well water and biological specimens of an eastern Croatian population. *Arh Hig Rada Toksikol* 2013 Sep;64:385-94.
49. EPA. Toxicological review of thallium and compounds. U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC 2009
50. Raaschou-Nielsen O et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol.* 2013;14:813-22.
51. Beelen R. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet.* 2014;383:785-95
52. Regione Emilia-Romagna. I risultati del progetto Monitor. Gli effetti degli inceneritori sull'ambiente e la salute in Emilia-Romagna. "Quaderni di Monitor" 2011.
53. Mataloni F, Stafoggia M, Alessandrini E, Triassi M, Biggeri A, Forastiere F. A cohort study on mortality and morbidity in the area of Taranto, Southern Italy. *Epidemiol Prev.* 2012;36:237-52.
54. Nuvolone D, Santini M, Pepe P, Cipriani F. Impacts of geocoding quality in environmental epidemiology studies: two case-studies in Tuscany Region (Central Italy). *Epidemiol Prev.* 2016;40:44-50
55. Cernigliaro A. Cesaroni G. Pollina Addario Setal (2009). Un indicatore comunale di posizione socioeconomica e mortalità nell'anziano in Sicilia. *Epidemiol Prev* 2009;33(4 5):169-75.
56. Agabiti N. Pirani M. Schifano P et al. (2009) Income level and chronic ambulatory care sensitive conditions in adults: a multicity population- based study in Italy. *BMC Public Health* 2009;9:457.
57. Cesaroni G. Agabiti N. Forastiere F. Perucci CA (2009). Socioeconomic differences in stroke incidence and prognosis under a universal healthcare system. *Stroke* 2009;40(8): 2812-9.
58. Agabiti N. Picciotto S. Cesaroni G et al. (2007) The influence of socioeconomic status on utilization and outcomes of elective total hip replacement: a multicity population-based longitudinal study. *Int J Qual Health Care* 2007;19(1):37-44.
59. Caranci N. Biggeri A. Grisotto L. Pacelli B. Spadea T. Costa G (2010). L'indice di deprivazione italiano a livello di sezione di censimento: definizione, descrizione e associazione con la mortalità. *Epidemiol Prev* 2010;34:167-76.
60. Aprea C. Aragona I. Bertelloni S. Cipriani F. Nuvolone D. Pieroni S. Sciarra G (2015) Biomonitoraggio Umano della Contaminazione da Tallio dell'acqua Potabile a Pietrasanta (LU). Risultati Preliminari. *Toscana medica* 2015;9: 32-34.

Allegati – materiale supplementare

Allegato 1: Associazione tra area di esposizione a tallio e mortalità. Maschi.

CAUSA	Riferimento n.	Esposizione complessiva*			
		n.	HR**	95%CI	
Tutte le cause	1377	292	0,866	0,763	0,982
Tutti i tumori maligni	459	84	0,753	0,596	0,951
Tumori dello stomaco	26	6	0,994	0,408	2,419
Tumori del colon-retto	66	10	0,638	0,328	1,242
Tumori del fegato	55	18	1,342	0,787	2,287
Tumori del pancreas	23	3	0,530	0,159	1,768
Tumori della laringe	16	1	0,264	0,035	1,997
Tumori del polmone	112	17	0,595	0,352	1,005
Tumori del connettivo	1	0	n.d.	n.d.	n.d.
Tumori della vescica	16	4	1,076	0,357	3,240
Tumori del rene	11	2	0,787	0,174	3,567
Tumori del sistema nervoso	14	1	0,294	0,039	2,236
Tumori della tiroide	0	0	n.d.	n.d.	n.d.
Tumori del tessuto linfoematopoietico	16	10	1,589	0,764	3,305
Linfomi non Hodgkin	4	2	2,141	0,386	11,863
Mieloma multiplo	4	1	1,027	0,114	9,254
Leucemie	10	4	1,692	0,526	5,439
Diabete Mellito	35	2	0,236	0,057	0,981
Malattie del sistema nervoso	37	4	0,462	0,164	1,298
Malattie del sistema circolatorio	356	83	0,951	0,749	1,209
Malattie ischemiche del cuore	129	35	1,115	0,766	1,621
Malattie dell'apparato respiratorio	74	23	1,229	0,769	1,964
Broncopneumopatie croniche ostruttive	50	11	0,857	0,446	1,646
Malattie dell'apparato digerente	57	8	0,567	0,270	1,188
Malattia epatica cronica e cirrosi	23	5	0,883	0,336	2,326
Malattie del sistema genitourinario	18	5	1,117	0,414	3,012
Insufficienza renale	12	2	0,686	0,153	3,068
Malformazioni congenite	2	0	n.d.	n.d.	n.d.

* Esposizione complessiva: residenza in una delle tre aree contaminate, Valdicastello, Pietrasanta-centro e Pollino.

** HR: Hazard Ratio da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (2000-2004, 2005-2009, 2010-2015) e aggiustato per sesso, età e indice di deprivazione. Riferimento: resto del comune di Pietrasanta, Anni 2000-2015 per la mortalità generale e 2004-2012 per la mortalità per causa

Allegato 2: Associazione tra area di esposizione a tallio e mortalità. Femmine

CAUSA	Riferimento n.	Esposizione complessiva*			
		n.	HR**	95%CI	
Tutte le cause	1420	353	0,892	0,793	1,003
Tutti i tumori maligni	305	73	0,894	0,692	1,156
Tumori dello stomaco	21	3	0,528	0,157	1,777
Tumori del colon-retto	31	11	1,240	0,621	2,478
Tumori del fegato	34	9	1,024	0,489	2,145
Tumori del pancreas	26	5	0,721	0,276	1,884
Tumori della laringe	2	0	n.d.	n.d.	n.d.
Tumori del polmone	29	4	0,526	0,185	1,501
Tumori del connettivo	1	0	n.d.	n.d.	n.d.
Tumori della mammella	43	11	0,994	0,511	1,934
Tumori dell'ovaio	18	4	0,892	0,301	2,648
Tumori della vescica	2	5	9,132	1,732	48,159
Tumori del rene	3	0	n.d.	n.d.	n.d.
Tumori del sistema nervoso	5	1	0,863	0,099	7,537
Tumori della tiroide	0	0	n.d.	n.d.	n.d.
Tumori del tessuto linfomatopoiетico	40	9	0,797	0,386	1,645
Linfomi non Hodgkin	2	2	3,552	0,496	25,429
Mieloma multiplo	10	1	0,369	0,047	2,894
Leucemie	19	1	0,185	0,025	1,384
Diabete Mellito	40	5	0,425	0,167	1,080
Malattie del sistema nervoso	59	16	0,959	0,550	1,670
Malattie del sistema circolatorio	480	134	0,986	0,813	1,195
Malattie ischemiche del cuore	99	31	1,147	0,764	1,724
Malattie dell'apparato respiratorio	63	15	0,848	0,481	1,495
Broncopneumopatie croniche ostruttive	21	8	1,412	0,620	3,212
Malattie dell'apparato digerente	56	10	0,649	0,330	1,276
Malattia epatica cronica e cirrosi	23	1	0,156	0,021	1,159
Malattie del sistema genitourinario	17	6	1,089	0,426	2,784
Insufficienza renale	9	2	0,685	0,147	3,196
Malformazioni congenite	2	0	n.d.	n.d.	n.d.

* Esposizione complessiva: residenza in una delle tre aree contaminate, Valdicastello, Pietrasanta-centro e Pollino.

** HR: Hazard Ratio da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (2000-2004, 2005-2009, 2010-2015) e aggiustato per sesso, età e indice di deprivazione. Riferimento: resto del comune di Pietrasanta, Anni 2000-2015 per la mortalità generale e 2004-2012 per la mortalità per causa

Allegato 3: Associazione tra area di esposizione a tallio e mortalità. Residenza >= 5 anni

CAUSA	Riferimento n. (%)	n. (%)	Esposizione complessiva*		
			HR**	95%CI	
Tutte le cause	2506	579	0,881	0,805	0,965
Tutti i tumori maligni	674	137	0,798	0,663	0,959
Tumori dello stomaco	43	8	0,743	0,349	1,583
Tumori del colon-retto	87	15	0,670	0,387	1,159
Tumori del fegato	76	24	1,242	0,784	1,968
Tumori del pancreas	43	7	0,629	0,282	1,399
Tumori della laringe	13	1	0,314	0,041	2,406
Tumori del polmone	126	17	0,544	0,328	0,903
Tumori del connettivo	2	0	n.d.	n.d.	n.d.
Tumori della mammella	38	9	0,895	0,432	1,856
Tumori dell'ovaio	15	4	1,069	0,353	3,239
Tumori della vescica	15	9	2,501	1,085	5,767
Tumori del rene	11	2	0,734	0,162	3,316
Tumori del sistema nervoso	17	2	0,489	0,113	2,120
Tumori della tiroide	0	0	n.d.	n.d.	n.d.
Tumori del tessuto linfoematopoietico	60	16	1,002	0,576	1,741
Linfomi non Hodgkin	6	4	2,633	0,737	9,402
Mieloma multiplo	13	2	0,576	0,130	2,562
Leucemie	25	3	0,455	0,137	1,509
Diabete Mellito	71	7	0,360	0,165	0,783
Malattie del sistema nervoso	84	17	0,772	0,458	1,303
Malattie del sistema circolatorio	738	189	0,955	0,814	1,122
Malattie ischemiche del cuore	203	60	1,141	0,854	1,523
Malattie dell'apparato respiratorio	119	34	1,075	0,733	1,575
Broncopneumopatie croniche ostruttive	60	19	1,215	0,724	2,038
Malattie dell'apparato digerente	101	16	0,596	0,351	1,010
Malattia epatica cronica e cirrosi	42	5	0,452	0,179	1,144
Malattie del sistema genitourinario	29	9	1,134	0,535	2,402
Insufficienza renale	16	3	0,704	0,205	2,423
Malformazioni congenite	0	0	n.d.	n.d.	n.d.

* Esposizione complessiva: residenza in una delle tre aree contaminate, Valdicastello, Pietrasanta-centro e Pollino.

** HR: Hazard Ratio da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (2000-2004, 2005-2009, 2010-2015) e aggiustato per sesso, età e indice di deprivazione. Riferimento: resto del comune di Pietrasanta, Anni 2000-2015 per la mortalità generale e 2004-2012 per la mortalità per causa

Allegato 4: Associazione tra area di esposizione a tallio e morbidità. Maschi.

CAUSA	Riferimento n.	n.	Esposizione complessiva*		
			HR**	95%CI	
Tutti i tumori maligni	993	216	0,880	0,759	1,020
Tumori dello stomaco	46	7	0,624	0,281	1,383
Tumori del colon-retto	132	29	0,899	0,601	1,344
Tumori del fegato	69	20	1,201	0,729	1,978
Tumori del pancreas	24	5	0,878	0,334	2,309
Tumori della laringe	47	13	1,133	0,612	2,096
Tumori del polmone	125	31	0,995	0,668	1,483
Tumori del connettivo	4	2	2,064	0,375	11,347
Tumori della vescica	153	29	0,787	0,529	1,172
Tumori del rene	59	9	0,655	0,324	1,322
Tumori del sistema nervoso	39	6	0,629	0,266	1,488
Tumori della tiroide	21	4	0,802	0,275	2,341
Tumori del tessuto linfoematopoietico	84	20	0,987	0,605	1,609
Linfomi non Hodgkin	46	9	0,808	0,395	1,652
Diabete Mellito	72	10	0,565	0,291	1,095
Malattie del sistema nervoso	714	169	0,945	0,799	1,118
Malattie del sistema circolatorio	1978	428	0,885	0,797	0,983
Malattie ischemiche del cuore	687	159	0,944	0,794	1,122
Malattie dell'apparato respiratorio	1418	328	0,927	0,822	1,046
Malattie respiratorie acute	496	106	0,855	0,693	1,055
Broncopneumopatie croniche ostruttive	73	17	0,929	0,548	1,577
Malattie dell'apparato digerente	1771	424	0,958	0,862	1,066
Malattia epatica cronica e cirrosi	134	39	1,164	0,814	1,663
Malattie del sistema genitourinario	876	179	0,819	0,696	0,962
Insufficienza renale	171	23	0,554	0,359	0,857
Malformazioni congenite	224	38	0,710	0,503	1,002

* Esposizione complessiva: residenza in una delle tre aree contaminate, Valdicastello, Pietrasanta-centro e Pollino.

** HR: Hazard Ratio da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (2000-2004, 2005-2009, 2010-2014) e aggiustato per sesso, età e indice di deprivazione. Riferimento: resto del comune di Pietrasanta, Anni 2000-2014.

Allegato 5: Associazione tra area di esposizione a tallio e morbidità. Femmine

CAUSA	Riferimento n.	Esposizione complessiva*			
		n.	HR**	95%CI	
Tutti i tumori maligni	933	209	0,834	0,718	0,970
Tumori dello stomaco	29	2	0,252	0,060	1,058
Tumori del colon-retto	97	29	1,163	0,766	1,765
Tumori del fegato	54	8	0,568	0,270	1,197
Tumori del pancreas	19	4	0,778	0,264	2,293
Tumori della laringe	4	2	1,836	0,334	10,088
Tumori del polmone	40	5	0,462	0,182	1,171
Tumori del connettivo	4	2	1,920	0,351	10,494
Tumori della mammella	267	69	0,984	0,754	1,283
Tumori dell'ovaio	31	9	1,103	0,523	2,325
Tumori della vescica	34	11	1,210	0,612	2,395
Tumori del rene	14	4	1,132	0,371	3,457
Tumori del sistema nervoso	42	8	0,737	0,345	1,574
Tumori della tiroide	49	9	0,704	0,345	1,434
Tumori del tessuto linfoematopoietico	84	19	0,823	0,499	1,355
Linfomi non Hodgkin	39	13	1,239	0,660	2,327
Diabete Mellito	64	11	0,627	0,330	1,191
Malattie del sistema nervoso	918	205	0,830	0,713	0,967
Malattie del sistema circolatorio	1658	370	0,826	0,738	0,925
Malattie ischemiche del cuore	383	93	0,898	0,715	1,127
Malattie dell'apparato respiratorio	1132	262	0,869	0,759	0,995
Malattie respiratorie acute	386	94	0,891	0,710	1,117
Broncopneumopatie croniche ostruttive	62	10	0,573	0,293	1,119
Malattie dell'apparato digerente	1468	348	0,892	0,793	1,002
Malattia epatica cronica e cirrosi	104	27	0,984	0,643	1,507
Malattie del sistema genitourinario	1488	375	0,947	0,845	1,061
Insufficienza renale	117	36	1,115	0,766	1,622
Malformazioni congenite	150	29	0,739	0,496	1,101

* Esposizione complessiva: residenza in una delle tre aree contaminate, Valdicastello, Pietrasanta-centro e Pollino.

** HR: Hazard Ratio da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (2000-2004, 2005-2009, 2010-2015) e aggiustato per sesso, età e indice di deprivazione. Riferimento: resto del comune di Pietrasanta, Anni 2000-2015 per la mortalità generale e 2004-2012 per la mortalità per causa

Allegato 6: Associazione tra area di esposizione a tallio e morbidità. Residenza >= 5 anni

CAUSA	Riferimento n.	n.	Esposizione complessiva*		
			HR**	95%CI	
Tutti i tumori maligni	1596	363	0,882	0,787	0,989
Tumori dello stomaco	65	7	0,417	0,191	0,910
Tumori del colon-retto	189	46	0,968	0,700	1,337
Tumori del fegato	109	24	0,873	0,560	1,359
Tumori del pancreas	37	8	0,857	0,399	1,844
Tumori della laringe	42	14	1,376	0,751	2,522
Tumori del polmone	140	33	0,920	0,626	1,351
Tumori del connettivo	6	4	2,607	0,734	9,258
Tumori della mammella	226	56	0,949	0,708	1,273
Tumori dell'ovaio	23	8	1,303	0,580	2,924
Tumori della vescica	148	34	0,937	0,645	1,362
Tumori del rene	61	13	0,899	0,493	1,639
Tumori del sistema nervoso	66	11	0,676	0,356	1,281
Tumori della tiroide	60	9	0,597	0,296	1,205
Tumori del tessuto linfoematopoietico	139	35	0,978	0,675	1,418
Linfomi non Hodgkin	74	21	1,104	0,679	1,794
Diabete Mellito	97	15	0,610	0,354	1,051
Malattie del sistema nervoso	1136	277	0,948	0,831	1,081
Malattie del sistema circolatorio	2843	640	0,879	0,807	0,958
Malattie ischemiche del cuore	877	210	0,943	0,811	1,096
Malattie dell'apparato respiratorio	1754	389	0,874	0,783	0,975
Malattie respiratorie acute	508	91	0,710	0,568	0,889
Broncopneumopatie croniche ostruttive	90	17	0,721	0,429	1,212
Malattie dell'apparato digerente	1463	593	0,949	0,868	1,039
Malattia epatica cronica e cirrosi	184	51	1,090	0,799	1,488
Malattie del sistema genitourinario	1755	419	0,933	0,838	1,038
Insufficienza renale	259	55	0,830	0,620	1,112
Malformazioni congenite	233	38	0,703	0,499	0,991

* Esposizione complessiva: residenza in una delle tre aree contaminate, Valdicastello, Pietrasanta-centro e Pollino.

** HR: Hazard Ratio da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (2000-2004, 2005-2009, 2010-2015) e aggiustato per sesso, età e indice di deprivazione. Riferimento: resto del comune di Pietrasanta, Anni 2000-2015 per la mortalità generale e 2004-2012 per la mortalità per causa