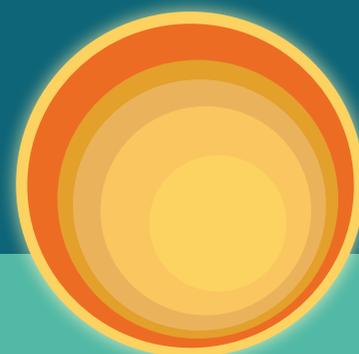




GEOTERMIA E SALUTE IN TOSCANA



VOLUME 2

**L'INDAGINE IN VETTA
RAPPORTO 2021**



GEOTERMIA E SALUTE IN TOSCANA

VOLUME 2

INDAGINE IN VETTA

AUTORI DEL RAPPORTO 2021

Daniela Nuvolone, Giorgia Stoppa, Davide Petri, Francesco Profili, Simone Bartolacci, Mirko Monnini, Emanuele Crocetti, Fabio Voller

Agenzia regionale di sanità della Toscana

Contributi esterni

- *“Studi di dispersione degli inquinanti atmosferici emessi dalle attività geotermiche”*
Volume 1 Capitolo 1 Sezione I, a cura di: Antongiulio Barbaro, Franco Giovannini, Settore Modellistica Previsionale, Agenzia regionale per la protezione ambientale della Toscana ARPAT
- *“Monitoraggio della qualità dell’aria nelle aree geotermiche toscane”*
Volume 1 Capitolo 1 Sezione II, a cura di: Alessandro Bagnoli, Ivano Gartner, Settore Geotermia ARPAT
- *“Impatto sulla salute umana dell’esposizione a acido solfidrico. Ricerca bibliografica”*
Volume 1 Appendice, a cura di: Francesca Sammartano, Elena Antonioli, Marco Poletto, Marco Righini, Edoardo Ruscio, Fabio Barbone, Università degli Studi di Udine, Dipartimento di Area Medica
- *“La percezione del rischio”*
Volume 2 Capitolo 9, a cura di: Fabrizio Bianchi, Elisa Bustaffa, Alessio Coi, Liliana Cori, Olivia Curzio, Francesca Gorini, Fabrizio Minichilli, Michele Santoro, Unità di Ricerca Epidemiologia Ambientale e Registri di Patologia, Istituto di Fisiologia Clinica del CNR Pisa

Hanno collaborato all’indagine INVETTA

ARS Toscana

Giulia Bartoccini, Marta Bigazzi, Valentina Messina, Elisa Muri

Ausl Sud Est della Toscana

Genni Bensi, Fabrizio Boldrini, Letizia Centi, Anna Ciarpi, Domenico Citarella, Lucia Ciuffoletti, Simona Dei, Riccardo Frazzetta, Eros Guerrini, Francesco Lazzi e MMG della AFT Amiata Grossetana, Paolo Madrucci, Francesca Nisticò, Rosaria Pellegrini, Paolo Piacentini, Marilena Pizzetti, Roberto Pulcinelli, Marcello Sbrilli, Maurizio Spagnesi, Pier Antonio Tosti e MMG della AFT Amiata Senese e Val d'Orcia, Adriano Turchi, Roberto Turillazzi

Laboratorio di Sanità Pubblica Area Vasta Sud Est

Maria Cristina Aprea

Laboratorio di analisi Stabilimento Ospedaliero di Nottola

Marilena Fantacci

Sindaci dei Comuni di Abbadia San Salvatore, Arcidosso, Castel del Piano, Piancastagnaio, Santa Fiora

Ringraziamenti

Si ringraziano gli operatori sanitari, i tecnici di laboratorio e il personale dell'Ausl Sud-Est della Toscana per l'indispensabile collaborazione alla realizzazione dell'indagine InVETTA.

Si ringrazia la SVS Gestione Servizi srl per l'ottima gestione dei trasporti dei campioni biologici raccolti nell'indagine InVETTA.

Si ringrazia l'Acquedotto del Fiora S.p.a. per la fornitura dei dati dei controlli interni delle sorgenti e dei punti della rete di distribuzione, con particolare riferimento al parametro arsenico.

Si ringraziano Marco Santini, Marco Lastrucci e Matteo Romanelli di ARS per il supporto logistico alla realizzazione di InVETTA.

Si ringrazia Francesco Cipriani, già Direttore di ARS, per la revisione di questo Rapporto e per il suo impegno e dedizione al tema della geotermia e salute in Toscana.

Layout, grafica di copertina e acquisizione immagini

Elena Marchini - PO Soluzioni web, data visualization e documentazione scientifica, ARS Toscana

Impaginazione

Alessandro Casini - kane.it

Stampa

ABC Tipografia - Calenzano (FI)

INDICE

VOLUME 2 - INDAGINE INVETTA

INTRODUZIONE	11
CAPITOLO 1	17
MATERIALI E METODI DELL'INDAGINE INVETTA	
1.1 Campionamento dei partecipanti	17
1.2 Reclutamento dei partecipanti	20
1.3 Organizzazione e fasi dell'indagine	21
1.4 Determinazione delle concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli	23
1.4.1 Campioni di urina	23
1.4.2 Campioni di sangue	24
1.5 Esami emato-chimici	25
1.6 Misure antropometriche, pressione arteriosa e spirometrie	26
1.7 Somministrazione dei questionari	28
1.8 Georeferenziazione e definizione delle variabili di esposizione ambientale	29
1.9 Definizione degli esiti di salute	31
1.10 Definizione delle variabili esplicative e dei confondenti	35
1.11 Analisi statistiche	37
1.11.1 Descrittive e analisi univariate di associazione	37
1.11.2 Analisi multivariate	38
Bibliografia	40
CAPITOLO 2	43
CARATTERISTICHE DEI PARTECIPANTI A INVETTA	
2.1 Caratteristiche socio-demografiche	43
2.2 Stili di vita	50
2.3 Le esposizioni ambientali	59
2.4 Esami emato-chimici	66
CAPITOLO 3	71
CONCENTRAZIONI URINARIE ED EMATICHE DEI METALLI	
3.1 Introduzione	71
3.2 Statistiche descrittive	71
3.3 Associazioni tra concentrazione dei metalli e variabili esplicative	77
3.4 Discussione	88
Bibliografia	97

CAPITOLO 4	103
LA SALUTE RESPIRATORIA	
4.1 Introduzione	103
4.2 Analisi descrittiva	103
4.2.1 Test di funzionalità respiratoria	103
4.2.2 Sintomi e malattie respiratorie	110
4.3 Associazioni tra salute respiratoria ed esposizione a H₂S	119
4.3.1 Test di funzionalità respiratoria	119
4.3.2 Sintomi e malattie respiratorie	121
4.4 Associazioni tra salute respiratoria e distanza dalle centrali e percezione dell'odore di H₂S	122
4.4.1 Test di funzionalità respiratoria	122
4.4.2 Sintomi e malattie respiratorie	124
4.5 Associazioni tra salute respiratoria e concentrazioni di arsenico e mercurio in aria, da emissioni delle centrali geotermiche	126
4.5.1 Test di funzionalità respiratoria	126
4.5.2 Sintomi e malattie respiratorie	129
4.6 Associazioni tra salute respiratoria e concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli	130
4.6.1 Test di funzionalità respiratoria	130
4.6.2 Sintomi e malattie respiratorie	133
4.7 Associazioni tra salute respiratoria e concentrazioni di arsenico nelle acque potabili	136
4.7.1 Test di funzionalità respiratoria	136
4.7.2 Sintomi e malattie respiratorie	137
4.8 Discussione	138
Bibliografia	147
CAPITOLO 5	153
LA SALUTE CARDIOVASCOLARE	
5.1 Introduzione	153
5.2 Analisi descrittiva	153
5.3 Associazioni tra salute cardiovascolare ed esposizione a H₂S	161
5.4 Associazioni tra salute cardiovascolare e distanza dalle centrali e percezione dell'odore di H₂S	162
5.5 Associazioni tra salute cardiovascolare e concentrazioni di arsenico e mercurio in aria, da emissioni delle centrali geotermiche	163
5.6 Associazioni tra salute cardiovascolare e concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli	165
5.7 Associazioni tra salute cardiovascolare e concentrazioni di arsenico nelle acque potabili	167
5.8 Discussione	169
Bibliografia	174

CAPITOLO 6	179
LE PATOLOGIE ONCOLOGICHE	
6.1 Introduzione	179
6.2 Analisi descrittiva	179
6.3 Associazioni tra patologie oncologiche ed esposizione a H ₂ S	187
6.4 Associazioni tra patologie oncologiche e distanza dalle centrali e percezione dell'odore di H ₂ S	188
6.5 Associazioni tra patologie oncologiche e concentrazioni di arsenico e mercurio in aria, da emissioni delle centrali geotermiche	190
6.6 Associazioni tra patologie oncologiche e concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli	191
6.7 Associazioni tra patologie oncologiche e concentrazioni di arsenico nelle acque potabili	193
6.8 Discussione	194
Bibliografia	202
CAPITOLO 7	207
LE MALATTIE CRONICHE NON ONCOLOGICHE	
7.1 Introduzione	207
7.2 Analisi descrittiva	207
7.3 Associazioni tra patologie croniche ed esposizione a H ₂ S	213
7.4 Associazioni tra patologie croniche e distanza dalle centrali e percezione dell'odore di H ₂ S	215
7.5 Associazioni tra patologie croniche e concentrazioni di arsenico e mercurio in aria, da emissioni delle centrali geotermiche	216
7.6 Associazioni tra patologie croniche e concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli	217
7.7 Associazioni tra patologie croniche e concentrazioni di arsenico nelle acque potabili	221
7.8 Discussione	222
Bibliografia	231
CAPITOLO 8	237
LA SALUTE RIPRODUTTIVA	
8.1 Introduzione	237
8.2 Analisi descrittiva	237
8.3 Associazioni tra salute riproduttiva ed esposizione a H ₂ S	242
8.4 Associazioni tra salute riproduttiva e distanza dalle centrali e percezione dell'odore di H ₂ S	243
8.5 Associazioni tra salute riproduttiva e concentrazioni di arsenico e mercurio in aria, da emissioni delle centrali geotermiche	244

8.6 Associazioni tra salute riproduttiva e concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli	245
8.7 Associazioni tra salute riproduttiva e concentrazioni di arsenico nelle acque potabili	248
8.8 Discussione	249
Bibliografia	254
CAPITOLO 9	259
LA PERCEZIONE DEL RISCHIO	
9.1 Introduzione	259
9.2 La percezione del rischio	260
9.3 Materiali e metodi	261
9.3.1 Analisi statistica	265
9.4 Risultati	265
9.4.1 Descrizione della popolazione	265
9.4.2 Analisi descrittive	267
9.5 Considerazioni	273
Bibliografia	275
CAPITOLO 10	279
CONSIDERAZIONI GENERALI	
10.1 Introduzione	279
10.2 L'esposizione alle emissioni delle centrali geotermiche	280
10.3 L'esposizione ai metalli	282
10.3.1 La determinazione delle concentrazioni dei metalli nei campioni biologici	282
10.3.2 L'arsenico nelle acque potabili	284
10.4 Limiti e punti di forza dell'indagine InVETTA	285
10.4.1 Limiti di InVETTA	285
10.4.2 Punti di forza di InVETTA	287
10.5 Conclusioni e sviluppi futuri	288

VOLUME 2 - INDAGINE InVETTA

INTRODUZIONE

Il percorso che ha portato alla realizzazione dell'indagine InVETTA "Indagine di biomonitoraggio e Valutazioni Epidemiologiche a Tutela della salute nei Territori dell'Amiata" è già stato delineato nell'introduzione generale del Volume 1 di questo Rapporto. Si è trattato di un percorso decennale al quale hanno contribuito sia le risultanze delle esperienze locali che le Ausl di Grosseto e Siena (oggi Ausl Toscana Sud Est) hanno attivato nel corso degli anni sia quelle di progetti di ricerca regionali, nazionali e internazionali cui ARS e CNR hanno aderito e supportato. Un punto di riferimento molto rilevante è stato senza dubbio l'attività di ricerca condotta dal gruppo del prof. Michael Bates dell'Università di Berkeley nella città di Rotorua, nel nord della Nuova Zelanda, una delle comunità più estese al mondo che vive in un'area caratterizzata da un'intensa attività geotermica, di cui i geysers e le solfatare rappresentano le manifestazioni più emblematiche. Gli studi in Amiata e gli studi a Rotorua, non a caso, presentano molte analogie, soprattutto nell'impostazione metodologica. Infatti, al netto delle specificità legate alle caratteristiche del campo geotermico (le emissioni naturali di acido solfidrico nella zona di Rotorua sono decisamente maggiori rispetto al contesto amiatino), a quelle socio-demografiche delle popolazioni residenti, l'attività di ricerca condotta in queste due aree presenta un filo conduttore comune. A Rotorua, come nelle aree geotermiche toscane, il primo livello di analisi ha riguardato una descrizione dello stato di salute generale della popolazione residente, attraverso il calcolo di indicatori epidemiologici di mortalità e ospedalizzazione e il confronto con le medie regionali e/o nazionali. Si tratta dei cosiddetti studi ecologici, basati su dati aggregati a livello comunale, che, per come sono condotti, forniscono una fotografia dello stato di salute medio delle popolazioni in studio. Sia nel caso di Rotorua che nel caso dell'Amiata sono stati proprio i risultati di questi primi studi a suggerire la necessità di ulteriori approfondimenti, con l'obiettivo di integrare le informazioni derivanti dai flussi sanitari correnti con quelle raccolte ad hoc mediante indagini di popolazione. Da qui nascono le survey su campioni della popolazione residente, che in epidemiologia si definiscono studi trasversali o "cross-sectional", la prima in ordine cronologico realizzata da Bates su un campione di 1639 cittadini di età 18-65 anni residenti a Rotorua, per i quali è stata ricostruita la storia di esposizione ad acido solfidrico. Ai partecipanti è stato sottoposto un questionario sulla storia residenziale e lavorativa, sulle abitudini individuali, ed una visita medica per la valutazione della salute respiratoria mediante spirometria e vari test per indagare i possibili effetti sul sistema neurologico e sulle funzioni cognitive. Seguendo l'approccio adottato da Bates, e alla luce dei risultati degli studi precedenti condotti in Amiata (sia quelli ecologici che lo studio di coorte residenziale descritti nel Volume 1), anche nella progettazione di InVETTA la priorità di indagine è stata data ad un approfondimento sulla salute respiratoria della popolazione residente, attraverso la conduzione di spirometrie e la somministrazione di un dettagliato questionario su sintomatologia, stato clini-

co e fattori di rischio. Le informazioni derivanti dai test spirometrici e le sintomatologie e malattie respiratorie riferite dai partecipanti all'indagine sono stati messi in relazione con i fattori di rischio ambientali e individuali, l'esposizione ad acido solfidrico in primis, ma anche l'esposizione ai metalli e i comportamenti a rischio, quali l'abitudine al fumo, la dieta, l'esposizione occupazionale, etc.

La complessità del territorio amiatino ha, però, richiesto un ulteriore livello di indagine relativo alla presenza diffusa di metalli nelle matrici ambientali di quest'area. La natura vulcanica di questo territorio, la pregressa attività mineraria per l'estrazione di cinabro per la produzione di mercurio, lo sviluppo dell'attività geotermica industriale sono, infatti, tutti elementi che contribuiscono ad un arricchimento dei livelli di metalli nell'ambiente, che possono potenzialmente avere un impatto sull'esposizione della popolazione. Ne è testimonianza il rilievo di livelli di arsenico nelle acque potabili dell'area amiatina più alti del limite normativo, che per molti anni in seguito all'abbassamento dei limiti normativi introdotti con il Decreto Legislativo 31/2001 ha richiesto il ricorso a deroghe. Per questi motivi l'indagine InVETTA ha avuto come secondo principale obiettivo, dopo la valutazione della salute respiratoria, la realizzazione di una campagna di biomonitoraggio umano su alcuni metalli, attraverso la raccolta di campioni di sangue e urina in un campione della popolazione, e la concomitante raccolta di informazioni sui numerosi fattori di rischio, ambientali e individuali, che possono influenzare i livelli urinari ed ematici dei metalli in studio. Già in passato le Ausl competenti, l'Istituto Superiore di Sanità ed il CNR avevano condotto campagne per la determinazione di arsenico e mercurio nelle matrici biologiche dei residenti nell'area amiatina. Nello studio InVETTA, l'estensione della sorveglianza ad un campione di popolazione più vasto, su un set di metalli molto ampio e con la raccolta di una notevole quantità di informazioni su caratteristiche individuali e ambientali, fornisce elementi conoscitivi di forte interesse, sia per le implicazioni di sanità pubblica che per la comunità scientifica.

A integrazione di questi due obiettivi strategici principali, salute respiratoria ed esposizione ai metalli, InVETTA ha rappresentato anche l'occasione per approfondire altri aspetti della salute dei cittadini di questo territorio, potenzialmente correlabili alle esposizioni ambientali presenti. La raccolta dei campioni di sangue e urina, oltre alla determinazione dei metalli, ha consentito di effettuare un ampio set di analisi su numerosi parametri fisiologici, quali ad esempio emoglobina glicata, creatinina, profilo lipidico, ormoni tiroidei, transaminasi e proteine epatiche, per la valutazione di condizioni patologiche come il diabete, le malattie renali, le alterazioni della funzionalità tiroidea ed epatica, l'ipercolesterolemia. Inoltre, la disponibilità di ulteriori informazioni derivanti dai questionari e la possibilità di integrare i dati dei flussi sanitari correnti hanno consentito di fornire anche una valutazione in merito alle patologie oncologiche, alla salute cardiovascolare e ad alcuni esiti relativi alla salute riproduttiva.

In questo Volume 2 è presentato lo studio InVETTA, con il riepilogo di tutte le fasi di progettazione e conduzione dell'indagine, e il dettaglio dei risultati.

Nel capitolo 1 è riportata un'ampia panoramica degli aspetti metodologici relativi al campionamento e arruolamento dei partecipanti, degli aspetti organizzativi di gestione delle visite e dei prelievi dei campioni biologici, delle tecniche di determinazione analitica dei metalli, della scelta degli indicatori di esposizione ambientale e degli esiti di salute in studio e, infine, delle tecniche di analisi statistica dei dati.

Il capitolo 2 riporta i risultati sulle caratteristiche dei partecipanti all'indagine per aspetti socio-demografici, stili di vita, esposizione ad acido solfidrico e altre sostanze emesse dalle centrali geotermiche e ad arsenico nelle acque potabili.

Il capitolo 3 è dedicato ai risultati relativi alla determinazione dei livelli urinari ed ematici dei metalli, al loro confronto con le popolazioni di riferimento e con altre indagini di biomonitoraggio umano, e alle associazioni con i fattori di rischio, sia ambientali che individuali.

I successivi cinque capitoli, dal quarto all'ottavo, dedicati rispettivamente alla salute respiratoria, alle malattie cardiovascolari, a quelle oncologiche, ad altre malattie croniche e alla salute riproduttiva, presentano una struttura omogenea. Ogni capitolo si apre con una descrizione dei dati di prevalenza degli esiti di salute indagati, per genere, fascia d'età, residenza e modalità di partecipazione all'indagine. Segue, per ciascun gruppo di patologie analizzato, un confronto delle prevalenze sulla base di un ampio set di fattori di rischio noti. Successivamente sono riportati i risultati delle analisi di associazione tra esiti di salute e indicatori di esposizione ambientale (acido solfidrico e altri proxy di esposizione alle emissioni delle centrali geotermiche, concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli, concentrazioni storiche di arsenico nelle acque potabili), al netto dell'effetto confondente degli altri fattori di rischio noti. Ogni capitolo si chiude con una dettagliata discussione dei risultati, con il confronto con lo stato delle conoscenze attuali desunte dalla letteratura disponibile, e, laddove possibile, integrando anche le risultanze del complesso di studi condotti nell'area amiatina presentati nel Volume 1.

Il capitolo 9 è dedicato alla sezione del questionario InVETTA che analizza la percezione del rischio dei partecipanti all'indagine ed offre spunti di riflessione sul tema della consapevolezza dei problemi esistenti da parte delle comunità, dell'accesso alle informazioni ambientali, della fiducia nei confronti dei soggetti istituzionali.

Il Rapporto si chiude, infine, con una discussione generale che mira a fare il punto sui principali risultati emersi dall'analisi delle informazioni di InVETTA, integrate con il complesso delle risultanze di tutti gli studi effettuati, e a valutare le possibili implicazioni in termini di salute pubblica.



CAPITOLO 1

**MATERIALI E METODI
DELL'INDAGINE
IN VETTA**

CAPITOLO 1

MATERIALI E METODI DELL'INDAGINE INVETTA

Il Protocollo di Studio dell'Indagine InVETTA (Allegato 1) è stato approvato nella sua forma originaria dal Comitato Etico Regionale per la Sperimentazione Clinica della Regione Toscana, Sezione Area Vasta Sud Est, in data 20 Marzo 2017 (Allegato 2). Successivamente, per alcune modifiche intercorse durante l'esecuzione dell'indagine, relative al trattamento dei dati ed al modulo di consenso informato, lo studio ha ottenuto una seconda approvazione in data 17 Luglio 2018 (Allegato 3).

1.1 CAMPIONAMENTO DEI PARTECIPANTI

Per valutare con un'attendibilità sufficiente i fenomeni oggetto dell'indagine InVETTA e raggiungerne gli obiettivi prefissati, la numerosità campionaria è stata definita tenendo conto di aspetti statistici e considerazioni di carattere socio-sanitario.

Da un punto di vista statistico, per stimare le dimensioni minime dello studio è stato fatto riferimento ai risultati di una precedente indagine condotta nel 1998 dall'allora Ausl 7 di Siena (oggi Ausl Toscana Sud Est), in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, in alcuni comuni dell'Amiata senese. Nell'indagine del 1998, il campione era costituito da circa 900 persone e furono raccolti campioni di sangue e urina per la determinazione delle concentrazioni urinarie di arsenico e dei livelli urinari ed ematici di mercurio.

Lo studio del '98 prevedeva quattro gruppi di campioni sulla base del comune di residenza: Piancastagnaio e Abbadia San Salvatore, come gruppi più esposti, e Castiglione d'Orcia e Radicofani come gruppi di controllo. Per l'arsenico urinario le stime delle medie campionarie e delle deviazioni standard (DS) dei livelli di arsenico risultarono pari a 7.47 µg/l (DS=5.31) e 5.17 µg/l (DS=3.33), rispettivamente nei campioni dei più esposti e dei controlli. Per il mercurio urinario le medie erano pari a 1.69 µg/l (DS=1.57) negli esposti e 1.45 µg/l (DS=1.45) nei controlli. Infine, per il mercurio ematico le medie risultavano pari a 4.68 µg/l (DS=2.83) e 4.14 µg/l (DS=2.37), negli esposti e nei controlli rispettivamente.

In base a queste assunzioni, da un punto di vista statistico si tratta di effettuare il confronto di una variabile di risposta di tipo quantitativo tra due medie. Il confronto è tra due campioni indipendenti e bilanciati. Gli elementi che entrano in gioco nel calcolo delle dimensioni campionarie sono:

- H_0 : l'ipotesi nulla, ovvero che le medie appartengano a campioni provenienti dalla stessa popolazione con media M e le differenze tra i loro valori siano legate solo alla variabilità campionaria;
- H_1 : l'ipotesi alternativa, ovvero che le medie appartengano a campioni provenienti da popolazioni diverse con medie diverse pari a M_A e M_B ;
- α è la probabilità di sbagliare rifiutando una H_0 vera (detto errore 1^a specie). α è posta pari a 0.05;
- β è la probabilità di sbagliare non rifiutando H_0 falsa (detto errore 2^a specie). La potenza di un test è pari a $1 - \beta$ e solitamente è posta non inferiore all'80%;
- DS la variabilità casuale del fenomeno studiato.

Quindi:

$$H_0: M_A = M_B \quad \text{oppure} \quad M_A - M_B = 0$$

$$H_1: M_B \neq M_A \quad \text{oppure} \quad M_B - M_A \neq 0$$

dove M_A = media del campione A degli esposti ed M_B è la media del campione B dei non esposti.

In Tabella 1.1 sono riportati i risultati della stima campionaria, considerando come valore per la potenza sia l'80% che il 90%.

Tabella 1.1 - Numerosità campionaria stimata utilizzando i risultati dello studio condotto nel 1998

Analita	α	Media A (DS A)	Media B (DS B)	Potenza 1- β	Numerosità necessaria
Arsenico urinario	0.05	7.47 (5.31)	5.17 (3.33)	90	160
				80	120
Mercurio urinario	0.05	1.69 (1.57)	1.45 (1.45)	90	1670
				80	1248
Mercurio ematico	0.05	4.68 (2.83)	4.14 (2.37)	90	984
				80	736

Quindi, sulla base di un approccio puramente statistico, la dimensione minima del campione per rilevare le differenze tra le concentrazioni dei metalli tra esposti e non esposti, fissando una potenza del 90%, è risultata pari a 1670 soggetti. Da notare che tale numerosità minima è principalmente determinata dalla capacità di rilevare le differenze relative alle concentrazioni urinarie di mercurio, che hanno mostrato minori divergenze tra il gruppo degli esposti e il gruppo dei controlli. Per gli altri analiti le maggiori differenze fra gruppi permettono di analizzare e confrontare sottogruppi numericamente più piccoli.

Considerata l'attesa dei cittadini nei confronti di questa indagine e, vista la notevole quantità di test ed esami a disposizione dei cittadini, è stato ritenuto opportuno offrire a più persone possibile questa occasione di riflessione sul proprio stato di salute, sulle proprie abitudini, sullo stato dell'ambiente in cui si vive.

Pertanto sulla base di queste considerazioni più generali di sanità pubblica, e tenendo conto anche della sostenibilità economica e logistica dell'indagine, la numerosità campionaria è stata fissata a 2000 soggetti.

E' stato, quindi, effettuato un campionamento casuale dagli archivi demografici degli uffici dei comuni oggetto d'indagine, considerando i seguenti criteri di stratificazione:

- comune di residenza;
- sesso;
- classe d'età;
- durata della residenza;

- esposizione ad acido solfidrico emesso dalle centrali geotermiche presenti in Amiata;
- disponibilità di un numero di telefono (fisso o mobile).

Relativamente alla residenza, sono stati definiti due gruppi di comuni:

- i comuni principali, più interessati dalle emissioni delle centrali geotermiche: Abbadia San Salvatore, Piancastagnaio, Arcidosso, Santa Fiora, Castel del Piano, Castell'Azzara;
- i comuni considerati come controllo: Radicofani, Castiglione d'Orcia, Seggiano, Cinigiano.

Per il campionamento dei soggetti appartenenti al primo gruppo di comuni sono stati considerati i residenti di lunga durata, ovvero coloro che non hanno modificato il proprio indirizzo di residenza dall'anno 2000. Il campionamento è stratificato per genere ed età, secondo le tre fasce: 18-39 anni, 40-54 anni e 55-70 anni. L'estrazione del campione è stata effettuata anche sulla base dei livelli di esposizione cronica ad acido solfidrico stimati alle residenze dei cittadini, considerando i risultati del modello di dispersione descritto nel capitolo 1 del Volume 1, che fornisce la stima delle concentrazioni medie di acido solfidrico secondo uno scenario emissivo riconducibile agli anni passati (orientativamente l'anno 2000), in cui le centrali geotermiche attive nell'area amiatina non erano ancora dotate di filtri per l'abbattimento delle emissioni di acido solfidrico e mercurio (impianti AMIS). Sono state considerate tre categorie di esposizione ad acido solfidrico: $<7 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $7-20 \mu\text{g}/\text{m}^3$, $>20 \mu\text{g}/\text{m}^3$. La Tabella 1.2 riporta la distribuzione prevista del campione di popolazione adulta per comune di residenza. Il maggior numero di partecipanti è previsto nel comune di Piancastagnaio, storicamente più esposto alle emissioni delle centrali geotermiche.

Tabella 1.2 - Numerosità campionaria prevista per comune di residenza

Comune	Campioni previsti	% sul totale abitanti
Piancastagnaio	550	13.0
Abbadia San Salvatore	300	4.7
Arcidosso	270	6.3
Castel del Piano	250	5.2
Santa Fiora	250	9.6
Castell'Azzara	130	9.0
Radicofani	63	5.8
Castiglione d'Orcia	63	2.7
Seggiano	62	6.4
Cinigiano	62	2.4
Totale	2000	6.5

1.2 RECLUTAMENTO DEI PARTECIPANTI

Per ciascuno dei soggetti campionati, i cosiddetti “titolari”, sono stati estratti per la stessa fascia d’età, residenza ed esposizione a acido solfidrico, ulteriori 3 soggetti, ovvero 3 sostituti. Il primo sostituto è stato selezionato nel caso in cui il “titolare” non fosse disponibile o non fosse reperibile, e così di seguito.

Per ogni soggetto campionato, inclusi i sostituti, sono state recuperate tramite la consultazione degli archivi anagrafici sanitari dell’Ausl Sud Est le seguenti informazioni: nome, cognome, indirizzo postale, numero di telefono fisso e/o cellulare e il nominativo del corrispondente medico di medicina generale (MMG).

Al soggetto campionato è stata recapitata per posta ordinaria la lettera di invito alla partecipazione, completa di istruzioni per la raccolta delle urine (Allegato 4), con allegata una brochure informativa sulle finalità e varie fasi dello studio (Allegato 5) e il modulo di consenso informato (Allegato 6). Nel modulo di consenso informato, oltre a tutte le disposizioni previste dal Comitato Etico, era prevista anche la richiesta di consenso ad informare il proprio MMG dell’eventuale rilevamento di valori anomali delle concentrazioni dei metalli nel sangue e nelle urine.

Per la gestione dell’arruolamento sono state previste le seguenti fasi:

- assegnazione di un numero progressivo a ciascun soggetto titolare campionato da 1 a 2000;
- accoppiamento a ciascun titolare dei relativi tre sostituti;
- invio della lettera di invito per partecipare allo studio;
- assegnazione, mediante contatto telefonico, a ciascun soggetto campionato (titolari e sostituti), di due appuntamenti con data e orario, uno per il prelievo di sangue e per la consegna del campione di urina, l’altro per la visita con somministrazione del questionario. Sono stati ipotizzati circa 50-60 soggetti valutati/settimana per un totale di circa 35 settimane di arruolamento. La predisposizione del calendario degli appuntamenti è stata gestita dal personale messo a disposizione da ARS.

L’arruolamento dei soggetti campionati è avvenuto in modo attivo, con modalità diverse a seconda della disponibilità o meno di un numero di telefono. Si è cercato sempre di contattare telefonicamente tutti i soggetti a cui è stata inviata la lettera di invito, dopo una settimana dall’invio. I numeri di telefono sono stati ricercati attivamente con diverse strategie di ricerca in tutte le basi dati disponibili presso la Ausl (anagrafe, registri di vaccinazioni, ecc).

Infine, le stesse considerazioni di carattere socio-sanitario alla base dell’estensione della numerosità campionaria, hanno motivato la decisione di accettare anche i cittadini che volontariamente esprimevano l’interesse a partecipare all’indagine. La presenza di volontari in un’indagine epidemiologica rappresenta un elemento molto importante, la cui sottovalutazione potrebbe inficiare i risultati e l’affidabilità dell’indagine stessa. Per definizione i volontari introducono intrinsecamente un “bias”, cioè una distorsione, in fase di selezione dei soggetti in studio. In altre parole i volontari, in quanto

auto-selezionati, potrebbero non essere rappresentativi della popolazione in studio. La direzionalità della distorsione introdotta è, peraltro, incerta: i volontari potrebbero essere i cittadini più esposti o, al contrario, quelli più attenti al proprio stato di salute. Per tutte queste considerazioni, il presente Rapporto contiene una dettagliata descrizione delle caratteristiche dei partecipanti, suddivisi tra soggetti campionati dalle liste anagrafiche e volontari, e tutte le analisi condotte hanno tenuto conto di questo fattore.

Le informazioni sull'avvio dell'indagine, sugli obiettivi e sulle modalità di partecipazione sono state diffuse mediante l'organizzazione di incontri pubblici con sindaci e cittadini (10 Febbraio 2017 a Santa Fiora, 23 Aprile 2018 a Arcidosso, 16 Ottobre 2018 a Arcidosso), mediante il coinvolgimento dei medici di medicina generale e dei medici dei distretti sanitari, e attraverso i media tradizionali e la realizzazione di un sito web dedicato¹.

1.3 ORGANIZZAZIONE E FASI DELL'INDAGINE

L'indagine InVETTA si è articolata in vari filoni di attività, riconducibili alle seguenti fasi:

- esame del sangue per la conduzione dei test emato-chimici e per la determinazione dei valori di mercurio ematico;
- consegna di un campione di urina per la determinazione di un set di metalli e per l'esecuzione di esami emato-chimici;
- contestualmente all'esame del sangue e alla consegna del campione di urina, auto-compilazione di un breve questionario su cibi e bevande consumate nelle ultime 24 ore e nell'ultima settimana (Allegato 7);
- visita con misurazioni antropometriche (peso, altezza, circonferenza vita e fianchi), misurazione della pressione arteriosa ed esecuzione di una spirometria;
- somministrazione di un questionario face-to-face.

Tutte le analisi e test sono stati offerti gratuitamente ai cittadini e finanziate tramite i fondi previsti dal Progetto Geotermia e Salute (Decreto n. 6150 del 10/12/2014). Data la forte dispersione geografica dei partecipanti in un'ampia area prevalentemente montana, l'indagine ha richiesto un'organizzazione piuttosto complessa da un punto di vista logistico. Per facilitare la partecipazione dei cittadini, gli esami del sangue e la consegna dei campioni di urina sono stati organizzati mediante sedute ad-hoc nei distretti sanitari di ciascun comune.

Nel maggio 2017 sono stati attivati gli ambulatori nei comuni di Abbadia San Salvatore e Piancastagnaio. A partire da giugno 2017 hanno iniziato l'attività anche gli ambulatori di Arcidosso, Castel del Piano, Santa Fiora e Castell'Azzara. Ad ottobre 2018, infine, sono iniziati anche i prelievi nei comuni di controllo, negli ambulatori di Radicofani, Cinigiano e Castiglione d'Orcia. I residenti di Seggiano, data la vicinanza, hanno effettuato i prelievi del sangue presso l'ambulatorio di Castel del Piano. In

¹ <https://www.ars.toscana.it/invetta.html>

Tabella 1.3 sono riportati i periodi di attività dei singoli ambulatori per la raccolta dei campioni di sangue e urina.

Tabella 1.3 - Periodo di attività degli ambulatori per la raccolta dei campioni di sangue e urina

Ambulatori - Comune	Data inizio sedute prelievi	Data fine sedute prelievi
Abbadia San Salvatore	19/05/2017	15/06/2018
Piancastagnaio	24/05/2017	17/04/2019
Arcidosso	13/06/2017	11/12/2018
Castel del Piano	13/06/2017	16/04/2019
Castell'Azzara	20/06/2017	08/05/2018
Santa Fiora	20/06/2017	18/12/2018
Castiglione d'Orcia	19/10/2018	08/03/2019
Radicofani	29/03/2019	24/05/2019
Cinigiano	09/10/2018	19/02/2019

Le analisi dei campioni sono state centralizzate presso due laboratori. Gli esami emato-chimici sono stati eseguiti presso il Laboratorio di Analisi dello Stabilimento Ospedaliero di Nottola, che al momento dell'indagine era il laboratorio di riferimento solo per l'ambulatorio di Abbadia San Salvatore. Pertanto, la centralizzazione anche dei campioni provenienti dagli altri ambulatori ha richiesto l'organizzazione e la gestione di trasporti ad hoc, in giorni della settimana e fasce orarie concordate. La determinazione analitica dei metalli è stata eseguita presso il Laboratorio di Sanità Pubblica, Area Vasta Toscana Sud Est. Tutti i campioni di urina sono conservati presso il Poliambulatorio di Via Serdini, ad Abbadia San Salvatore, come definito nelle procedure di conservazione previste dal protocollo approvato dal Comitato Etico.

Per quanto riguarda la visita e la somministrazione del questionario sono stati attivati 7 ambulatori, ad Abbadia San Salvatore, Castiglione d'Orcia e Radicofani per il versante senese, e a Castel del Piano, Santa Fiora, Castell'Azzara e Cinigiano per il versante grossetano.

La restituzione dei risultati degli esami emato-chimici è avvenuta secondo le modalità di routine, ovvero tramite ritiro presso gli ambulatori. La restituzione dei risultati relativi ai livelli urinari ed ematici dei metalli, a cura di ARS, ha richiesto tempi più lunghi di analisi e di restituzione. I partecipanti hanno ricevuto presso la propria abitazione il referto ufficiale del Laboratorio ed una sintesi dei risultati, con l'indicazione dei valori di riferimento prodotti dalla Società Italiana Valori di Riferimento (SIVR). E' opportuno puntualizzare che nel corso dell'indagine la SIVR ha aggiornato i valori di riferimento al 2017, pertanto la prima parte dei referti contiene i valori di riferimento dell'edizione precedente del 2011 (SIVR 2011), e la restante i valori dell'edizione del 2017 (Aprea 2018).

Vi è stata, comunque, tempestiva comunicazione nel caso di situazioni di particolare criticità con conseguente presa in carico della persona, in collaborazione col medico di medicina generale, con valutazione approfondita ed eventuale ripetizione dell'analisi.

In particolare, sono stati definiti i criteri per la ripetizione delle analisi dei metalli, di seguito elencati:

- superamento del valore BEI (Biological exposure index) (ACGIH 2017)
- per i metalli per i quali non esiste in letteratura il valore BEI, è stata individuata come soglia il superamento di 5 volte del 95° percentile SIVR, ad eccezione del tallio per il quale la soglia è stata fissata a 5 µg/l (WHO 1996).

1.4 DETERMINAZIONE DELLE CONCENTRAZIONI URINARIE ED EMATICHE DEI METALLI

La scelta dei metalli da determinare si è basata principalmente sulle caratteristiche geologiche dell'area in esame e sulla presenza in natura degli elementi, oltre che sulla necessità di avere una panoramica generale dell'esposizione ai metalli della popolazione residente.

La Tabella 1.4 riporta la lista di metalli che sono stati determinati e la relativa matrice biologica.

Tabella 1.4 - Elenco dei metalli e matrice biologica

Metallo	Matrice
Arsenico inorganico + forme mono e dimetilate (As ₃ +MMA+DMA)	urina
Mercurio totale	urina, sangue
Tallio	urina
Antimonio	urina
Vanadio	urina
Cadmio	urina
Cromo	urina
Nichel	urina
Manganese	urina
Berillio	urina
Cobalto	urina

Dopo circa un anno dall'avvio dell'indagine, il berillio è stato escluso dal set di metalli poiché è risultato sistematicamente al di sotto del limite di quantificazione.

La scelta della matrice biologica su cui eseguire le analisi ha tenuto conto delle indicazioni riportate nei documenti pubblicati dall'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH 2017) e dal WHO (WHO 1996).

1.4.1 Campioni di urina

Il campione da analizzare (campione spot di urina del mattino, preferibilmente la seconda urina del mattino) è stato raccolto in contenitori di plastica decontaminati e senza aggiunta di conservativi e stabilizzanti. La quantità ottimale di campione per la determinazione di tutti gli analiti è stata definita in 50 ml, mentre la quantità minima accettabile era di 30 ml. Dopo la raccolta, il campione è stato congelato a temperatura inferiore a -20°C. Una volta pervenuto in laboratorio, il campione è stato conservato in congelatore a una temperatura inferiore a -20°C fino al momento dell'analisi. Era consentita la conservazione per brevi periodi (inferiori a 2 giorni) a temperature <8°C (frigorifero). Il

ricongelamento a temperatura inferiore a -20°C del campione dopo il prelievo dell'aliquota da analizzare non compromette il risultato analitico.

Il Laboratorio di Sanità Pubblica Area Vasta Toscana Sud-Est è accreditato ACCREDIA con il numero 0790. Tutta l'attività analitica è stata svolta seguendo un processo ben definito dalla documentazione della qualità in vigore. In particolare il laboratorio ha adottato una specifica procedura per la validazione e l'approvazione dei metodi di prova e la stima dell'incertezza degli stessi. In aggiunta, un'ulteriore procedura è stata dedicata al controllo routinario delle prestazioni dei metodi di prova per l'assicurazione della qualità e la verifica dell'incertezza.

La determinazione dei metalli urinari, ad eccezione di mercurio, vanadio e arsenico (As_i +MMA+DMA) è stata effettuata utilizzando il metodo di prova interno MP 107 "URINA: Determinazione del contenuto di Antimonio (Sb), Berillio (Be), Cadmio (Cd), Cobalto (Co), Cromo totale (Cr), Indio (In), Manganese (Mn), Nichel (Ni), Piombo (Pb), Platino (Pt), Tallio (Tl) - Metodo ICP/MS", accreditato ACCREDIA.

La determinazione di mercurio urinario è stata effettuata utilizzando il metodo di prova interno MP 041 "URINA: Determinazione del contenuto di Mercurio totale - Metodo AAS - Vapori freddi" accreditato ACCREDIA.

La determinazione di vanadio urinario è stata effettuata utilizzando il metodo di prova interno MP 180 "URINA: Determinazione del contenuto di Argento (Ag), Arsenico (As_i +MMA+DMA), Rame (Cu), Vanadio (V) - Metodo ICP/MS" validato.

La determinazione di As_i +MMA+DMA urinario è stata effettuata utilizzando il metodo di prova interno MP 038 "URINA: Determinazione del contenuto di arsenico inorganico e metaboliti metilati - Metodo AAS ZEEMAN" validato.

L'esecuzione di controlli di qualità interni (preparati in laboratorio) in tutte le serie analitiche ed esterni (2 campioni al mese per i metalli in urina) forniti e gestiti da Occupational and Environmental Laboratory Medicine (OELM) garantisce l'esattezza dei risultati analitici.

1.4.2 Campioni di sangue

Il campione da analizzare è stato raccolto in provette contenenti anticoagulante. La quantità ottimale di campione non doveva essere inferiore a 10 ml per garantire una eventuale ripetizione dell'analisi. Dopo la raccolta, il campione è stato congelato a temperatura inferiore a -20°C. Una volta pervenuto in laboratorio, il campione è stato conservato in congelatore a una temperatura inferiore a -20°C fino al momento dell'analisi.

La determinazione di mercurio ematico è stata effettuata utilizzando il metodo di prova interno MP 028 "SANGUE: Determinazione del contenuto di Mercurio totale - Metodo AAS - Vapori freddi", accreditato ACCREDIA. L'esecuzione di controlli di qualità interni (preparati in laboratorio) in tutte le serie analitiche garantisce l'esattezza dei risultati analitici.

1.5 ESAMI EMATO-CHIMICI

Ai soggetti partecipanti a InVETTA sono stati effettuati gli esami di laboratorio riepilogati in Tabella 1.5, allo scopo di valutare lo stato di salute generale, mediante esami di emato-chimica generale, ed esami specifici mirati alla valutazione della funzionalità renale, epatica e tiroidea, e dei fattori di rischio cardiovascolare.

Tabella 1.5 - Elenco degli esami di laboratorio

SANGUE
Emato-chimica generale
emocromo con formula
glicemia
emoglobina glicosilata
sodio
potassio
colesterolo totale
colesterolo HDL
trigliceridi
Funzionalità epatica
bilirubina totale, diretta e indiretta
transaminasi ossalacetica (GO)
transaminasi piruvica (GP)
gamma GT (GGT)
Funzionalità renale
creatinina
acido urico
Funzionalità tiroidea
ormone tireostimolante (TSH)
triiodotironina (FT3)
tiroxina (FT4)
URINA
esame urina standard completo
sodio
potassio
albuminuria
creatininuria

1.6 MISURE ANTROPOMETRICHE, PRESSIONE ARTERIOSA E SPIROMETRIE

I soggetti partecipanti sono stati invitati ad una visita che ha previsto la misurazione delle caratteristiche antropometriche (peso, altezza, circonferenza della vita e dei fianchi), la misurazione della pressione arteriosa e l'esecuzione di una spirometria.

La pressione arteriosa è stata misurata utilizzando sfigmomanometri ad aneroidi con monometro sul bracciale, effettuando tre misurazioni a distanza di 5 minuti, con il paziente a sedere da almeno 10 minuti.

Le spirometrie sono state effettuate con uno spirometro portatile a turbina KoKo® Legend II nSpi-reHealth, Inc. Un programma di elaborazione interna trasforma il segnale di flusso in segnale di volume. La manovra di espirazione forzata serve ad identificare i volumi e flussi polmonari dinamici del soggetto. In particolare i parametri di maggior rilevanza che sono stati considerati nelle analisi InVETTA sono:

- FEV1: volume espiratorio massimo nel 1° secondo, ossia il volume di aria espulsa nel primo secondo di un'espirazione forzata, partendo da un'inspirazione completa.
- FVC: capacità vitale forzata, ossia il volume totale di aria espulsa in un'espirazione forzata partendo da un'inspirazione completa.
- FEV1/FVC: il rapporto tra FEV1 e FVC è fondamentale per discriminare un deficit ostruttivo da uno restrittivo.

Lo strumento contiene in memoria i valori di riferimento, i cosiddetti valori predetti in base all'età, al sesso, all'altezza ed al peso. FEV1 e FVC sono analizzati come percentuale tra valore misurato e valore predetto.

Prima dell'esecuzione della spirometria, la fase di preparazione del paziente ha previsto:

1. Sospensione dei farmaci. Il paziente è stato preventivamente informato di evitare, se possibile, di prendere farmaci broncodilatatori spray o per aerosol nelle 8-12 ore antecedenti la prova.
2. Raccolta dati anagrafici ed anamnestici. Prima di iniziare la spirometria l'operatore ha eseguito una veloce indagine anamnestica per rilevare indicazioni all'esame ed eventuali controindicazioni, come traumi toracici o addominali recenti, interventi per cataratta e patologie cardiovascolari in fase di instabilità.
3. Istruzioni e dimostrazione al paziente. L'insufficiente collaborazione del paziente rappresenta la maggior fonte di variabilità della spirometria. E' stata pertanto necessaria una partecipazione attiva dell'operatore che doveva descrivere accuratamente la prova e motivare il paziente informandolo sull'importanza della corretta esecuzione dell'esame per giungere ad una diagnosi accurata. Per ottenere la massima collaborazione l'operatore ha dovuto eseguire, quando opportuno, una dimostrazione pratica ed usato frasi di incitamento durante l'esecuzione della spirometria spiegando, negli intervalli tra le prove, gli eventuali errori commessi.

La manovra di espirazione forzata è stata eseguita da seduti con i piedi sul pavimento, liberando eventuali costrizioni toraciche nell'abbigliamento. Le operazioni richieste al paziente da parte dell'operatore sono state le seguenti:

1. stringinaso per evitare perdita di aria dal naso;
2. collegamento al boccaglio sterile e stringimento con forza tra le labbra per evitare perdite di aria dalla bocca;
3. mantenimento del mento leggermente elevato e collo in estensione;
4. respirazione tranquilla per alcuni secondi;
5. inspirazione profonda per riempire completamente i polmoni. Dopo una piccola pausa in inspirazione massimale, espirazione con tutta la forza fino al completo svuotamento dei polmoni. Spesso, appena conclusa l'espirazione, è stata richiesta una ulteriore inspirazione, profonda e rapida, per valutare i parametri inspiratori;
6. l'esame è stato ripetuto tre volte al fine di ottenere tre prove accettabili e riproducibili tra loro secondo i criteri dell'American Thoracic Society (ATS) (Miller 2005).

Essendo uno strumento a turbina l'ATS raccomanda una calibrazione quotidiana al fine di avere una maggiore accuratezza e linearità dello strumento per ridurre al minimo la percentuale di errore nella valutazione dei parametri respiratori.

1.7 SOMMINISTRAZIONE DEI QUESTIONARI

Il questionario su informazioni generali, abitudini di vita, storia clinica e percezione del rischio (Allegato 8) è stato somministrato in modalità face-to-face da personale adeguatamente formato. La compilazione di persona, sebbene più onerosa per tempi, costi e logistica, garantisce una raccolta delle informazioni più completa e di maggiore qualità, rispetto all'auto-compilazione a casa o per via telefonica (metodo CATI - Computer-Assisted Telephone Interviewing). Per ridurre il rischio di introduzione di distorsioni legate all'intervistatore, oltre il 90% delle interviste in InVETTA è stata condotta dallo stesso operatore.

Il questionario è strutturato in 12 sezioni, di seguito riepilogate:

Sezione 1: DATI PERSONALI

Sezione 2: ABITAZIONE E DIARIO GIORNALIERO

Sezione 3: FUMO

Sezione 4: ALCOL

Sezione 5: ABITUDINI ALIMENTARI

Sezione 6: ATTIVITA' FISICA

Sezione 7: ESPOSIZIONE A METALLI

Sezione 8: ESPOSIZIONE PROFESSIONALE

Sezione 9: STORIA CLINICA E USO DI FARMACI

Sezione 10: SALUTE RESPIRATORIA E CARDIOVASCOLARE

Sezione 11: SALUTE RIPRODUTTIVA

Sezione 12: PERCEZIONE DEL RISCHIO

I dati raccolti tramite questionario cartaceo sono stati successivamente informatizzati mediante maschera Web realizzata da ARS.

1.8 GEOREFERENZIAZIONE E DEFINIZIONE DELLE VARIABILI DI ESPOSIZIONE AMBIENTALE

Nell'ambito dell'indagine InVETTA è stato utilizzato un set di variabili di esposizione ambientale che mirano a stimare il livello di esposizione dei partecipanti alle principali sorgenti di inquinamento presenti nel territorio dell'Amiata, ovvero le emissioni provenienti dalle centrali geotermiche e la presenza diffusa di metalli nelle matrici ambientali. Le variabili di esposizione alle emissioni geotermiche provengono principalmente dai modelli di dispersione realizzati da CESI e validati da ARPAT, i cui dettagli tecnici e metodologici sono ampiamente descritti nel Volume 1 di questo Rapporto. Nell'indagine InVETTA sono stati utilizzati gli output delle simulazioni modellistiche riferiti sia a scenari emissivi passati, cioè in assenza di AMIS, sia a scenari emissivi attuali. Sono state considerate le seguenti variabili di esposizione ambientale:

1. la concentrazione media mobile massima di H_2S calcolata su periodi di 90 giorni, secondo uno scenario emissivo riferito al passato, ovvero sei centrali in assenza di AMIS (scenario "pregresso");
2. la concentrazione media annua di H_2S , secondo uno scenario emissivo riferito al passato (scenario "pregresso");
3. la percentuale di ore annue con valori orari di $H_2S > 7 \mu g/m^3$, secondo uno scenario emissivo riferito al passato (scenario "pregresso");
4. la concentrazione media annua di H_2S , secondo uno scenario emissivo "attuale";
5. la percentuale di ore annue con valori orari di $H_2S > 7 \mu g/m^3$ secondo uno scenario "attuale";
6. la distanza aerea tra residenza e centrale geotermica più vicina;
7. la concentrazione media annua di arsenico emesso dalle centrali geotermiche, secondo uno scenario emissivo passato (scenario "pregresso");
8. la concentrazione media annua di mercurio emesso dalle centrali geotermiche, secondo uno scenario emissivo passato (scenario "pregresso").

Relativamente all'esposizione a H_2S nei capitoli successivi di questo Volume sono presentati i risultati relativi ai modelli che utilizzano il primo indicatore, ovvero la concentrazione media mobile massima di H_2S calcolata su periodi di 90 giorni, secondo uno scenario emissivo riferito al passato. Negli Allegati sono riportati come analisi di sensibilità anche i risultati dei modelli che utilizzano gli altri indicatori disponibili, sia secondo lo scenario "pregresso" sia secondo quello "attuale".

Come ulteriore indicatore di esposizione a H_2S è stata considerata anche la percezione individuale del classico odore dell'acido solfidrico, ottenuta da una domanda specifica presente nel questionario. Per quanto riguarda l'arsenico, è stata valutata anche l'esposizione derivante dalla presenza di arsenico nelle acque potabili, utilizzando la banca dati messa a disposizione dell'Acquedotto del Fiora. Questi dati sono gli stessi utilizzati e descritti nel Volume 1 di questo Rapporto (capitolo 4) e si riferiscono ai valori delle concentrazioni medie di arsenico nelle acque potabili misurate nel periodo 2005-2010, secondo la classificazione del territorio amiatino in distretti qualitativi.

L'attribuzione delle variabili di esposizione ambientale è stata realizzata mediante la georeferenziazione dei partecipanti, ovvero attraverso l'assegnazione delle coordinate geografiche agli indirizzi di residenza attuali e passati, e agli indirizzi dei luoghi di lavoro/studio. La georeferenziazione degli indirizzi è stata effettuata utilizzando la banca dati geografica della Regione Toscana e il servizio regionale di normalizzazione degli indirizzi². 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 ed il livello di precisione. Oltre ai sistemi e banche dati geografiche regionali sono stati utilizzati strumenti di geocodifica commerciali disponibili sul WEB, quali Google Maps e Google Earth. La completezza della georeferenziazione è stata, infine, massimizzata anche grazie ad un lavoro manuale di recupero degli indirizzi non geocodificati con le procedure automatiche.

Mediante le procedure di georeferenziazione i dati sono stati gestiti in ambiente GIS (Geographical Information System) e mediante sovrapposizione con le mappe di dispersione delle emissioni geotermiche e le mappe delle concentrazioni di arsenico nelle acque potabili, ad ogni partecipante a InVETTA è stato attribuito, per ciascun indicatore, il proprio livello di esposizione. Sono stati seguiti diversi criteri per il calcolo degli indicatori di esposizione, di seguito riepilogati:

1. residenza al momento dell'intervista: ad ogni partecipante sono attribuiti i livelli di esposizione a H₂S, arsenico e mercurio in aria, arsenico nelle acque potabili, stimati alla residenza al momento dell'intervista;
2. residenza storicizzata: è un indicatore che tiene conto della storia residenziale dei partecipanti. Nello specifico, per ogni indicatore di esposizione ambientale è stata calcolata una media delle concentrazioni, pesata per la durata della residenza a ciascun indirizzo di residenza;
3. residenza storicizzata e luogo di lavoro/studio: questo indicatore tiene conto dei livelli di esposizione stimati sia alla residenza dei partecipanti sia presso il luogo di lavoro/studio. Nel caso di lavoro/studio full-time l'arco di 24 ore giornaliere è stato suddiviso in un contributo della residenza pari a 2/3 (16 ore) e un contributo del lavoro/studio pari a 1/3 (8 ore). Quindi, per ogni indicatore di esposizione ambientale è stata calcolata una media pesata delle concentrazioni delle sostanze in studio, assegnando all'esposizione presso la residenza un peso di 0.66 e a quella presso il luogo di lavoro un peso pari a 0.33. Nel caso di lavoro/studio part-time, aumenta il contributo dell'esposizione presso la residenza (peso pari a 0.85) e diminuisce quello presso il luogo di lavoro/studio (peso pari a 0.15).

Nel presente Rapporto sono presentati i risultati relativi agli indicatori di esposizione ambientale stimati seguendo l'ultimo criterio, ovvero quello a complessità maggiore che rappresenta la migliore stima possibile con i dati a disposizione.

Ulteriori variabili di esposizione ambientale/alimentare, che sono state analizzate in relazione ai livelli dei metalli misurati nei liquidi biologici, come ad esempio l'utilizzo prevalente di acqua dell'ac-

² <http://mappe.regione.toscana.it/normalizzare.html>

quedotto per bere, il consumo di verdure prodotte in orti locali, sono state desunte dal questionario e sono descritte nei paragrafi successivi.

1.9 DEFINIZIONE DEGLI ESITI DI SALUTE

L'indagine InVETTA, proprio grazie alla sua complessità e alla notevole quantità di dati raccolti, ha permesso di valutare un set molto ampio di esiti di salute. Gran parte degli esiti di salute analizzati provengono da una combinazione delle informazioni provenienti dagli esami di laboratorio e dalle informazioni raccolte tramite questionario. Inoltre, su alcuni esiti specifici ARS ha condotto ulteriori analisi di sensibilità integrando anche le informazioni provenienti dai flussi sanitari correnti, soprattutto dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), dall'utilizzo di farmaci (SPF) e dall'archivio delle esenzioni (SEA).

In Tabella 1.6 sono riepilogati gli esiti di salute analizzati, con indicazione della tipologia e dei criteri di costruzione delle variabili.

Tabella 1.6 - Esiti di salute analizzati in InVETTA

Esiti di salute	Tipo di variabile	Criteri di costruzione delle variabili
SALUTE RESPIRATORIA		
Parametri di funzionalità respiratoria	continua	Valori spirometria FEV1, FVC, FEV1/FVC
BPCO* Stadio I	dicotomica	FEV1/FVC<70%
BPCO Stadio II	dicotomica	FEV1/FVC<70% e FEV1<80%
Funzionalità respiratoria ridotta	dicotomica	FEV1<80%
Funzionalità respiratoria ridotta	dicotomica	FVC<80%
Una delle condizioni**	dicotomica	FEV1/FVC<70% oppure FEV1<80% oppure FVC<80%
Tosse	dicotomica	Domanda 10.1 "Ha abitualmente tosse, al di fuori dei comuni raffreddori, per alcuni periodi dell'anno?"
Sibili o fischi	dicotomica	Domanda 10.2 "Respirando ha mai prodotto sibili o fischi, al di fuori dei comuni raffreddori?"
Catarro	dicotomica	Domanda 10.3 "Ha abitualmente catarro per alcuni periodi dell'anno?"
Dispnea	dicotomica	Domanda 10.9 "Il medico le ha mai diagnosticato dispnea/mancanza di fiato?"
Dispnea parossistica notturna	dicotomica	Domanda 10.12 "Il medico le ha mai diagnosticato risveglio improvviso per mancanza di fiato (dispnea parossistica notturna)?"
Asma	dicotomica	Storia di asma autoriferita (Sezione 9 – Storia clinica e uso di farmaci)
Bronchite	dicotomica	Domanda 10.4 "Durante gli ultimi 3 anni, quanti episodi di bronchite ha avuto?" oppure Storia medica autoriferita
Polmonite	dicotomica	Domanda 10.4 "Durante gli ultimi 3 anni, quanti episodi di polmonite ha avuto?"
Allergie	dicotomica	Domanda 10.5 "Le è mai stata diagnosticata una allergia?"
Irritazione agli occhi, naso o gola	dicotomica	Domanda 10.6 "Negli ultimi 3 anni, al di fuori dei comuni raffreddori, ha mai avuto irritazione agli occhi, naso o gola?"
SALUTE CARDIOVASCOLARE		
Malattie cardiovascolari	dicotomica	Storia di malattie cardiovascolari autoriferita oppure ricovero per malattie cardiovascolari (ICD9:390-459)
Cardiopatía ischemica	dicotomica	Ricovero per cardiopatía ischemica (ICD9:410-414)
Malattie cerebrovascolari	dicotomica	Ricovero per malattie cerebrovascolari (ICD9:430-438)

Esiti di salute	Tipo di variabile	Criteri di costruzione delle variabili
Ipertensione	dicotomica	Pressione Sistolica ≥ 140 mm Hg oppure Pressione Diastolica ≥ 90 mm Hg oppure storia di ipertensione autoriferita oppure algoritmo malattie croniche da flussi sanitari correnti
Angina	dicotomica	Domanda 10.10 "Il medico le ha mai diagnosticato dolore al petto tipico (angina)?"
Tachicardia	dicotomica	Domanda 10.11 "Il medico le ha mai diagnosticato palpitazioni (tachicardia/ battito accelerato)?"
TUMORI		
Tutti i tumori	dicotomica	Storia di tumori autoriferita oppure ricovero per tumori (ICD9: 140-239)
Tumori maligni	dicotomica	Storia di tumori maligni autoriferita oppure ricovero per tumori maligni (ICD9: 140-209)
Tumori della mammella	dicotomica	Storia di tumori della mammella autoriferita oppure ricovero per tumori della mammella (ICD9: 174)
Tumori del tessuto linfoematopoietico	dicotomica	Storia di tumori del tessuto linfoematopoietico autoriferita oppure ricovero per tumori del tessuto linfoematopoietico (ICD9: 200-208)
Tumori della tiroide	dicotomica	Storia di tumori della tiroide autoriferita oppure ricovero per tumori della tiroide (ICD9: 193)
Tumori dell'apparato digerente	dicotomica	Storia di tumori dell'apparato digerente autoriferita oppure ricovero per tumori dell'apparato digerente (ICD9: 150-159)
Tumori dell'apparato genitourinario	dicotomica	Storia di tumori dell'apparato genitourinario autoriferita oppure ricovero per tumori dell'apparato genitourinario (ICD9: 179-189)
ALTRE MALATTIE CRONICHE		
Diabete	dicotomica	Emoglobina glicata >48 mmol/mol oppure storia di diabete autoriferita oppure algoritmo malattie croniche da flussi sanitari correnti
Insufficienza renale Stadio 3		eGFR ^{***} <60 mL/min/1.73 m ²
Insufficienza renale Stadi 1-2		eGFR >60 mL/min/1.73 m ² e albumina urinaria >30 mg/g
Disturbi della tiroide	dicotomica	TSH ≥ 4.2 oppure TSH < 0.27 oppure storia di disturbi della tiroide autoriferita
Disfunzioni epatiche	dicotomica	Transaminasi ossalacetica GO >37 UI/L (uomini) GO >31 UI/L (donne) oppure transaminasi piruvica GP >41 UI/L (uomini) GP >31 UI/L (donne) oppure gamma GT GGT >61 UI/L (uomini) GGT >36 UI/L (donne) oppure bilirubina diretta >0.3 mg/dl oppure bilirubina indiretta >0.7 mg/dl oppure bilirubina totale >1 mg/dl oppure storia di problemi epatici autoriferita
SALUTE RIPRODUTTIVA		
Sterilità maschile	dicotomica	Domanda 11.1 "Le è mai stato diagnosticato un problema di sterilità o infertilità?"
Endometriosi	dicotomica	Domanda 11.3 "Le è mai stata diagnosticata qualcuna delle seguenti condizioni: endometriosi?" oppure ricovero per endometriosi (ICD9: 617)
Aborto spontaneo	dicotomica	Storia autoriferita di aborto spontaneo
Malformazioni alla nascita	dicotomica	Domanda 11.9 "Suo figlio/qualcuno dei suoi figli ha manifestato alcuni dei seguenti disturbi: malformazioni alla nascita?"
Basso peso alla nascita	dicotomica	Domanda 11.9 "Suo figlio/qualcuno dei suoi figli ha manifestato alcuni dei seguenti disturbi: basso peso alla nascita?"

*BPCO: BroncoPneumopatia Cronico Ostruttiva; ** Una delle condizioni: almeno una delle condizioni di ostruzione delle vie aeree o alterazione della funzionalità respiratoria; ***eGFR: stima della velocità di filtrazione glomerulare

Per quanto riguarda i parametri di funzionalità respiratoria, le analisi di associazione con le variabili di esposizione ambientale sono state eseguite sia considerando le variazioni dei parametri in continuo sia le variabili relative alla presenza/assenza di ostruzione delle vie aeree e funzionalità respiratoria ridotta. Nello specifico, la principale condizione patologica valutata è la Bronco Pneumopatia

Cronico Ostruttiva (BPCO). La Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD (GOLD 2017) e la revisione di Halbert et al. (Halbert 2006) sulle stime globali di prevalenza di BPCO indicano i seguenti criteri di stadiazione della BPCO:

- Stadio I: FEV1/FVC<70%:
- Stadio II: FEV1/FVC<70% e percentuale del valore predetto di FEV1<80%. Si specifica che il valore del FEV1 viene valutato in termini percentuali come rapporto tra valore del FEV1 misurato e valore del FEV1 predetto sulla base di un'equazione che tiene conto di età, sesso, altezza e peso.

Come ulteriori indicatori di alterazioni della funzionalità respiratoria sono stati considerati:

- percentuale del predetto di FEV1<80% (FEV1<80%),
- percentuale del predetto di FVC<80% (FVC <80%), inteso anch'esso come rapporto tra valore del FVC misurato e valore del FVC predetto.

Infine, come ulteriore indicatore di una anormalità nella funzionalità respiratoria è stato considerato un indicatore della presenza di almeno una delle condizioni sopracitate. Nelle tabelle e grafici quest'ultimo indicatore è riportato con la dicitura "Una delle condizioni".

Per quanto riguarda l'insufficienza renale, o malattia renale cronica, si è fatto riferimento alle linee guida del National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (National Kidney Foundation 2002). Dal valore di creatinina serica è stata stimata la velocità di filtrazione glomerulare, eGFR estimated glomerular filtration rate nell'accezione inglese. Per il calcolo dell'eGFR è stata utilizzata la formula riconosciuta a livello internazionale:

1) formula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), elaborata nel 2009:

$$eGFR = 141 \times \min(S_{Cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{Cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{età} \times 1.018 \text{ [se donna]}$$

dove: S_{Cr} =creatinina serica (mg/dl); κ = 0.7 (donne) o 0.9 (uomini); α = -0.329 (donne) o -0.411 (uomini); min = indica il minimo valore di S_{Cr}/κ o 1; max = indica il massimo valore di S_{Cr}/κ o 1; età in anni.

Come analisi di sensibilità è stata anche applicata la formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease):

$$eGFR = 175 \times (S_{Cr})^{-1.154} \times (età)^{-0.203} \times 0.742 \text{ (se donna)}$$

In questo Rapporto sono riportati i dati secondo la formula CKD-EPI.

Per quanto riguarda gli algoritmi di individuazione dei casi prevalenti delle malattie croniche dai flussi sanitari correnti, si riportano i criteri utilizzati per l'estrazione degli affetti da ipertensione e diabete (Tabelle 1.7 e 1.8).

Tabella 1.7 - Criteri di definizione dell'ipertensione dai flussi sanitari correnti

Flusso	Criterio
SDO	Presenza in una qualsiasi delle diagnosi di dimissione di uno dei seguenti codici: 401*, 402*, 403*, 404*, 405*, 36211
ADRSA	Patologia prevalente o concomitante ICD9CM con uno dei seguenti codici: 401*, 402*, 403*, 404*, 405* o presenza di ipertensione o causa principale di disabilità "ipertensione"
FARM	Presenza di almeno due prescrizioni in date distinte di almeno uno tra i farmaci con un codice ATC C09* (corrispondenti a sostanze agenti sul sistema renina angiotensina), C02* (corrispondenti agli antipertensivi-), C07* (betabloccanti), C08C (calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare)
SEA	Presenza di un'esenzione con uno dei seguenti codici: 402, 402, 403, 404, 405

Tabella 1.8 - Criteri di definizione del diabete dai flussi sanitari correnti

Flusso	Criterio
SDO	Presenza in una qualsiasi delle diagnosi di dimissione di un codice ICD9CM 250* in qualsiasi ricovero escluso i ricoveri con MDC 14 (parto)
ADRSA	Patologia prevalente o concomitante con codice ICD9CM 205*, o presenza di diabete mellito o causa principale pari a 2
FARM	Presenza di almeno due prescrizioni in date distinte in uno stesso anno di farmaci con codice ATC2 A10 a distanza di almeno 6 mesi
SEA	Presenza di un'esenzione con codice 250

1.10 DEFINIZIONE DELLE VARIABILI ESPLICATIVE E DEI CONFONDENTI

L'indagine InVETTA ha previsto la raccolta di un ulteriore set di variabili che hanno molteplici funzioni per gli obiettivi dello studio. Alcune di queste sono le cosiddette variabili esplicative delle concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli, ovvero quelle variabili che, oltre a quelle ambientali, contribuiscono a spiegare le variazioni individuali dei livelli di metalli misurati. Rientrano, ad esempio, in questa categoria il fumo, l'esposizione professionale, la presenza di protesi in metallo o/e otturazioni dentarie con amalgama, la dieta, ecc. Alcune di queste, sono anche dei noti fattori di rischio per gli esiti sanitari in studio e che se non debitamente considerati nei modelli di analisi introducono delle distorsioni nei risultati conseguiti. Tecnicamente queste variabili si chiamano "confondenti", proprio perché se non considerate confondono le relazioni causa-effetto oggetto di studio. Ad esempio, se l'obiettivo è studiare l'associazione tra l'esposizione a H₂S e la salute respiratoria, è importante valutare l'effetto confondente di altri fattori di rischio per la salute respiratoria, quali il sesso, l'età, il fumo, il livello di istruzione, l'esposizione professionale e altre.

In Tabella 1.9 sono riepilogate le variabili utilizzate nell'analisi dei dati e i criteri di definizione.

Tabella 1.9 - Set delle variabili utilizzate nelle analisi e criteri di definizione

Variabili	Criteri di definizione
Sesso	uomini donne
Età	- variabile continua - variabile categorica: 18-39 anni 40-54 anni 55-70 anni
Partecipanti	soggetti campionati soggetti volontari
Comune residenza	comuni principali (Abbadia, Piancastagnaio, Castel del Piano, Arcidosso, Santa Fiora, Castell'Azzara) comuni di controllo (Seggiano, Cinigiano, Castiglione d'Orcia, Radicofani)
Stato civile	celibe/nubile coniugato vedovo separato divorziato
Livello di istruzione	basso (nessuno o elementare) medio (inferiore e secondaria) alto (laurea, dottorato, specializzazioni, ecc.)
Fumo di sigarette	mai fumatori ex-fumatori fumatori attuali
Anni di fumo	- variabile continua - variabile categorica: 0 < 20 anni ≥20 anni
Pack-year: anni di fumo x numero di pacchetti da 20 sigarette al giorno	0 <15 15-29 ≥30
Categorie di consumo di alcol	astemio bevitore moderato: ≤30 gr/die alcol (uomini); ≤20 gr/die alcol (donne) bevitore a rischio: >30 gr/die alcol (uomini); >20 gr/die alcol (donne)
Grammi di alcol consumati	0 ≤10 gr/die >10 gr/die

Tabella 1.9- prosegue

Variabili	Criteri di definizione
BMI: Peso kg/(altezza m) ²	sottopeso (BMI < 18.5) normopeso (BMI ≥18.5 e BMI < 25) sovrappeso (BMI ≥ 25 e BMI < 30) obeso (BMI ≥ 30)
Attività fisica	attivo: un individuo che: - svolge un lavoro pesante, cioè un lavoro che richiede un notevole sforzo fisico (ad es. manovale, muratore, agricoltore) o - 30 minuti di attività moderata per almeno 5 giorni alla settimana o - attività intensa per più di 20 minuti per almeno 3 giorni settimanali. parzialmente attivo: un individuo che non svolge un lavoro pesante dal punto di vista fisico, ma fa qualche attività fisica nel tempo libero, senza però raggiungere i livelli raccomandati sedentario: un individuo che non svolge un lavoro pesante e che, nel tempo libero, fa meno di 10 minuti di attività moderata o intensa al giorno.
Consumo di frutta e verdura: adesione alle linee guida OMS	Sì: consumo di almeno 5 porzioni giornaliere di frutta o verdura
Consumo abituale di carni rosse	Sì: consumo più di 2 volte a settimana di carne rossa
Tipo di acqua per bere	acqua minerale in bottiglia acqua di acquedotto
Coltivazione orto	Sì / No
Consumo verdure origine locale	Sì / No
Consumo animali origine locale	Sì / No
Consumo abituale di pesce (più di una porzione a settimana)	Sì / No
Consumo abituale di molluschi (più di una porzione a settimana)	Sì / No
Consumo abituale di riso (più di una porzione a settimana)	Sì / No
Otturazioni dentarie	Sì / No
Protesi dentarie in metallo	Sì / No
Schegge o frammenti metallici, ecc	Sì / No
Bruxismo	Sì / No
Uso abituale di chewing-gum	Sì / No
Uso di lenti a contatto	Sì / No
Utilizzo di bigiotteria	Sì / No
Piercing	Sì / No
Tatuaggi	Sì / No
Esposizione lavorativa a polveri, gas, ecc.	Sì / No
Lavoro presso una centrale geotermica	Sì / No
Lavoro proprio o di un convivente in un complesso minerario	Sì / No
Presenza in casa di macchie di umidità, muffe o funghi	Sì / No
Presenza di animali domestici	Sì / No
Utilizzo abituale di camino a legna	Sì / No
Utilizzo abituale di stufe a pellet	Sì / No
Esposizione a fumo passivo almeno 1 ora in casa/ lavoro	Sì / No
Esposizione a fumo passivo da bambino	Sì / No
Bronchite asmatica o polmonite nei primi anni di vita	Sì / No
Ipercolesterolemia	Sì: colesterolo totale >200 mg/dl oppure storia di ipercolesterolemia autoriferita
Ipertrigliceridemia	Sì: trigliceridi >200 mg/dl oppure storia di ipertrigliceridemia autoriferita
Familiarità per malattie cardiovascolari	Sì / No
Familiarità per ipertensione	Sì / No
Familiarità per eccesso di colesterolo o trigliceridi	Sì / No
Familiarità per diabete	Sì / No

1.11 ANALISI STATISTICHE

1.11.1 Descrittive e analisi univariate di associazione

Come prima analisi esplorativa sono state prodotte delle misure descrittive per tutte le variabili oggetto dello studio: concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli, indicatori di esposizione ambientale, esiti di salute e variabili di confondimento.

Per le variabili di tipo continuo, come alcuni esiti di salute (ad esempio i parametri di funzionalità respiratoria), gli indicatori di esposizione ambientale (H_2S , arsenico e mercurio in aria, arsenico nelle acque potabili) e le concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli, sono state prodotte le principali statistiche descrittive: media aritmetica, media geometrica, mediana, intervalli di confidenza al 95% delle medie, deviazione standard, percentili delle distribuzioni, range dei valori. Sono stati, inoltre, utilizzati test statistici per la valutazione della normalità della distribuzione (test Skewness e Kurtosis e test di Shapiro-Wilk) (D'Agostino 1990, Shapiro 1965).

Per le concentrazioni ematiche e urinarie dei metalli le descrittive sono espresse in termini di $\mu\text{g/l}$ e $\mu\text{g/g}$ di creatinina, in linea con quanto riportato generalmente negli studi di biomonitoraggio umano. Sono stati presi in considerazione il numero di outlier (valori anomali) utilizzando il test di Grubbs, dopo trasformazione logaritmica (Grubbs 1969) e i livelli urinari ed ematici dei metalli sono stati confrontati con i valori di riferimento prodotti dalla Società Italiana Valori di Riferimento SIVR edizione 2017 (Aprea 2018) e da altri organismi internazionali e studi internazionali. Per le concentrazioni urinarie dei metalli è importante considerare anche la diluizione/concentrazione del campione: le indicazioni dell'OMS prevedono che i campioni di urina con una concentrazione di creatinina <0.3 e >3.0 mg/l siano da ritenersi troppo diluiti o troppo concentrati e, quindi, non idonei quali matrici di indagine tossicologica (WHO 1996). Pertanto, tali campioni sono stati esclusi dall'analisi. In caso di valori al di sotto del limite di quantificazione (LoQ) è stato imputato un valore pari a $\text{LoQ}/2$.

Per le variabili di tipo dicotomico sono riportate le numerosità per sesso, fasce d'età, residenza nei comuni principali e nei comuni di controllo, modalità di partecipazione (soggetti campionati o volontari).

Il secondo step è stato quello di valutare le associazioni univariate tra esiti in studio e possibili variabili esplicative. Per il confronto tra variabili categoriche è stato utilizzato il test del χ^2 (Pearson 1990), mentre per valutare le associazioni tra variabili continue sono stati utilizzati test non parametrici (test di Mann-Whitney e test di Kruskal-Wallis) (Mann 1947, Kruskal 1957). Per valutare le associazioni univariate tra le concentrazioni ematiche e urinarie dei metalli con le variabili esplicative, ovvero quelle variabili che singolarmente contribuiscono a spiegare le variazioni individuali dei livelli di metalli misurati, sono state stimate le medie geometriche mediante modello di regressione log-lineare, che utilizza il logaritmo della concentrazione urinaria del metallo come variabile dipendente. Come proposto da Barr et al. (Barr 2005), al fine di tenere conto della diluizione del campione e della forte influenza di sesso ed età sui valori di creatinina urinaria, nel modello si utilizzano le concentra-

zioni dei metalli espressi in $\mu\text{g/l}$ come variabile dipendente e si include nel modello la creatinina urinaria come variabile indipendente. Nello studio InVETTA, come ulteriore aggiustamento, sono stati inseriti i residui, ovvero le differenze fra il valore osservato e quello predetto dal modello, derivanti dal modello di regressione della creatinina urinaria considerando l'effetto del genere e dell'età.

1.11.2 Analisi multivariate

Modelli multivariati predittivi delle concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli

L'obiettivo di questa serie di analisi è stato determinare quali sono quelle variabili che nel loro insieme risultano maggiormente associate alle concentrazioni urinarie e ematiche dei metalli. Si parla di modello predittivo in quanto modello finalizzato a predire l'esito atteso sulla base dei fattori di rischio. Le variabili inserite nel modello sono state individuate sulla base dei risultati ottenuti nella fase esplorativa, nella quale sono stati identificati i singoli fattori di rischio potenzialmente associati alle concentrazioni ematiche e urinarie di metalli. Si parla in questo caso di modelli multivariati, cioè dei modelli che analizzano l'effetto combinato di tutte le variabili risultate associate ai livelli del metallo.

Nei modelli predittivi delle concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli, a causa delle distribuzioni fortemente asimmetriche, tali variabili di risposta sono state incluse nei modelli di regressione lineare multipla dopo trasformazione logaritmica. Come nei modelli univariati, anche nei modelli multivariati predittivi sono stati inseriti i residui dei modelli di regressione della creatinina urinaria considerando l'effetto del genere e dell'età.

Associazioni tra esiti di salute e indicatori di esposizione ambientale

L'obiettivo di questo gruppo di analisi è stato valutare le associazioni tra gli esiti di salute considerati nello studio InVETTA e le variabili di esposizione ambientale, al netto dei fattori di confondimento. Nella descrizione dei risultati sono indicate le variabili di confondimento specifiche utilizzate in ciascun modello di analisi.

L'associazione con i livelli di H_2S , arsenico e mercurio in aria, ed arsenico nelle acque potabili, è stata valutata per incrementi pari al range interquartile delle distribuzioni. La distanza dalle centrali è stata categorizzata in tre classi: <3 Km, 3-4.5 Km e ≥ 4.5 Km come classe di riferimento.

Nei modelli di associazione tra esiti di salute e i livelli dei metalli nei campioni biologici, le concentrazioni dei metalli sono state trasformate in logaritmo in base 2 (\log_2). Ciò consente di interpretare i coefficienti stimati come le variazioni dell'esito associate al raddoppio delle concentrazioni di metallo. Come nei modelli predittivi sopracitati, tutti i modelli che includono le concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli si riferiscono alle concentrazioni espresse in $\mu\text{g/l}$. Al fine di tenere conto dell'entità della diluizione dei campioni di urina, nei modelli si tiene conto della creatinina urinaria e dell'effetto del genere e dell'età.

Per gli esiti di salute dicotomici (Sì/No), le associazioni con le variabili di esposizione ambientale sono state testate mediante modelli di regressione logistica multivariati, e le stime espresse in termini di rapporti di prevalenza, "Prevalence Ratios" (PR) nell'accezione inglese (Zocchetti 1995), riportati come variazioni percentuali per facilitarne l'interpretabilità.

Per gli esiti di salute continui, in particolare i parametri di funzionalità respiratoria, le associazioni con le variabili di esposizione ambientale sono state stimate mediante modelli lineari generalizzati per variabili continue con variabile di risposta secondo una distribuzione Gamma e con una funzione di collegamento di tipo log (McCullagh 1998, Madsen 2010). La scelta della distribuzione Gamma è giustificata dalla necessità di stabilizzare la varianza e ridurre l'asimmetria delle distribuzioni dei parametri respiratori. La funzione di collegamento di tipo log ha il vantaggio di poter direttamente interpretare i coefficienti stimati con la regressione in termini di variazioni percentuali.

BIBLIOGRAFIA

- ACGIH American Conference of Governmental Industrial Hygienists. TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2017. ACGIH Signature Publication
- Aprea MC, Apostoli P, Bettinelli M, Lovreglio P, Negri S, Perbellini L, Perico A, Ricossa MC, Salamon F, Scapellato ML, Iavicoli I. Urinary levels of metal elements in the non-smoking general population in Italy: SIVR study 2012-2015. *Toxicol Lett.* 2018 Dec 1;298:177-185. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.07.004
- Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ Health Perspect.* 2005 Feb;113(2):192-200. doi: 10.1289/ehp.7337
- Bates MN, Garrett N, Crane J, Balmes JR. Associations of ambient hydrogen sulfide exposure with self-reported asthma and asthma symptoms. *Environ Res.* 2013 Apr;122:81-7. doi: 10.1016/j.envres.2013.02.002
- Bates MN, Crane J, Balmes JR, Garrett N. Investigation of hydrogen sulfide exposure and lung function, asthma and chronic obstructive pulmonary disease in a geothermal area of New Zealand. *PLoS One.* 2015 Mar 30;10(3):e0122062. doi: 10.1371/journal.pone.0122062
- Bustaffa E, Minichilli F, Nuvolone D, Voller F, Cipriani F, Bianchi F. Mortality of populations residing in geothermal areas of Tuscany during the period 2003-2012. *Ann Ist Super Sanita.* 2017 Apr-Jun;53(2):108-117. doi: 10.4415/ANN_17_02_06
- D'Agostino RB, Belanger AJ, D'Agostino RB Jr. A suggestion for using powerful and informative tests of normality. *American Statistician* 1990;44: 316-321.
- Grubbs F. Procedures for Detecting Outlying Observations in Samples, *Technometrics*, 1969;11(1):1-21
- Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006 Sep;28(3):523-32. doi: 10.1183/09031936.06.00124605
- IARC International Agency for Research on Cancer. Arsenic and arsenic compounds. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012;100C:41-93
- IARC International Agency for Research on Cancer. Beryllium, Cadmium, Mercury and exposures in the Glass Manufacturing Industry. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks. Hum* 1993; Volume 58
- Kruskal WH. Historical notes on the Wilcoxon unpaired two-sample test. *Journal of the American Statistical Association* 1957;52: 356-360
- Madsen H, Thyregod P. *Introduction to General and Generalized Linear Models*: CRC Press. 2010
- Mann HB, Whitney DR. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of Mathematical Statistics* 1947;18: 50-60
- McCullagh P, Nelder JA *Generalized Linear Models; Monographs on statistics and applied probability; 2nd ed.*; Chapman & Hall/CRC: Boca Raton, 1998; ISBN 978-0-412-31760-6
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005 Aug;26(2):319-38. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
- Minichilli F, Nuvolone D, Bustaffa E, Cipriani F, Vigotti MA, Bianchi F. State of health of populations residing in geothermal areas of Tuscany. *Epidemiol Prev.* 2012, 36(5 Suppl 1), 1-104. Italian
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *AmJ Kidney Dis.* 2002;39(2)(suppl 1):S1-S266
- Nuvolone D, Petri D, Pepe P, Voller F. Health effects associated with chronic exposure to low-level hydrogen sulfide from geothermoelectric power plants. A residential cohort study in the geothermal area of Mt. Amiata in Tuscany. *Sci Total Environ.* 2019 Apr 1;659:973-982. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.12.363
- 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 Jan-Feb;40(1):44-50. Italian. doi: 10.19191/EP16.1.P044.013
- Pearson K. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *Philosophical Magazine Series*, 1900; 5, 50 (302): 157-175
- Shapiro SS, Bradbury Wilk M. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 1965;52:591-611
- SIVR Società Italiana Valori di Riferimento. Terza lista dei valori di riferimento per elementi, composti organici e loro metaboliti. Edizione 2011
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DM, López Varela MV, Nishimura M, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agustí A. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Mar 1;195(5):557-582. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP
- WHO World Health organization. *Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace*. Geneva, Switzerland: WHO; 1996. Vol. 1. Disponibile al seguente link: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41856/WHO_HPR_OCH_96.1.pdf;jsessionid=5E36EC864311BC3C8C15C86694D54266?sequence=1
- WHO/IPCS. *Thallium. Environmental Health Criteria 182*. World Health Organization, Geneva 1996, Switzerland. Available from <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc182.htm>
- Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi PA. Estimation of prevalence rate ratios from cross-sectional data. *Int J Epidemiol.* 1995 Oct;24(5):1064-7. doi: 10.1093/ije/24.5.1064



CAPITOLO 2

CARATTERISTICHE DEI PARTECIPANTI A INVETTA

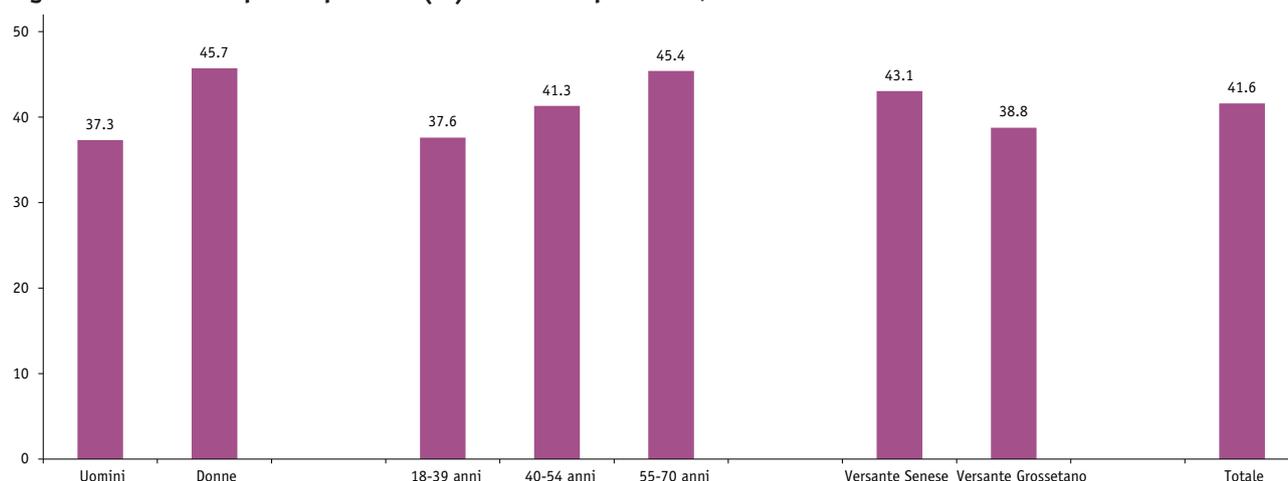
CAPITOLO 2

CARATTERISTICHE DEI PARTECIPANTI A INVETTA

2.1 CARATTERISTICHE SOCIO-DEMOGRAFICHE

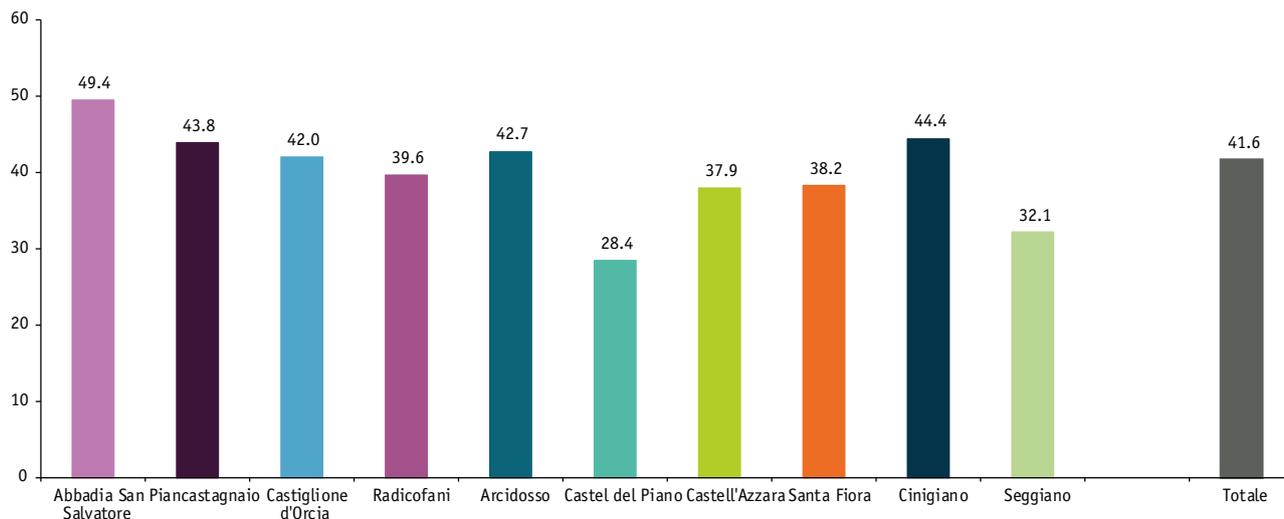
Il numero complessivo di partecipanti all'indagine InVETTA è pari a 2060 cittadini. Di questi, 1071, ovvero il 52%, costituiscono la quota di soggetti campionati dalle liste anagrafiche comunali e 989, il 48%, rappresentano la quota dei cittadini che si sono candidati volontariamente. Relativamente al set dei non volontari, il tasso di partecipazione dei soggetti invitati a partecipare è stato del 41.6%. In Figura 2.1 si riporta una distribuzione del tasso di partecipazione per genere, età ed area di residenza. Le donne hanno mostrato una maggiore adesione allo studio, il 45.7% rispetto al 37.3% negli uomini. I soggetti nella classe d'età 55-70 anni hanno mostrato un tasso di partecipazione maggiore dei più giovani. Tra i vari comuni, i cittadini residenti nel versante senese hanno riportato un'adesione più alta rispetto ai residenti nel versante grossetano.

Figura 2.1 - Tassi di partecipazione (%) a InVETTA per sesso, età e residenza



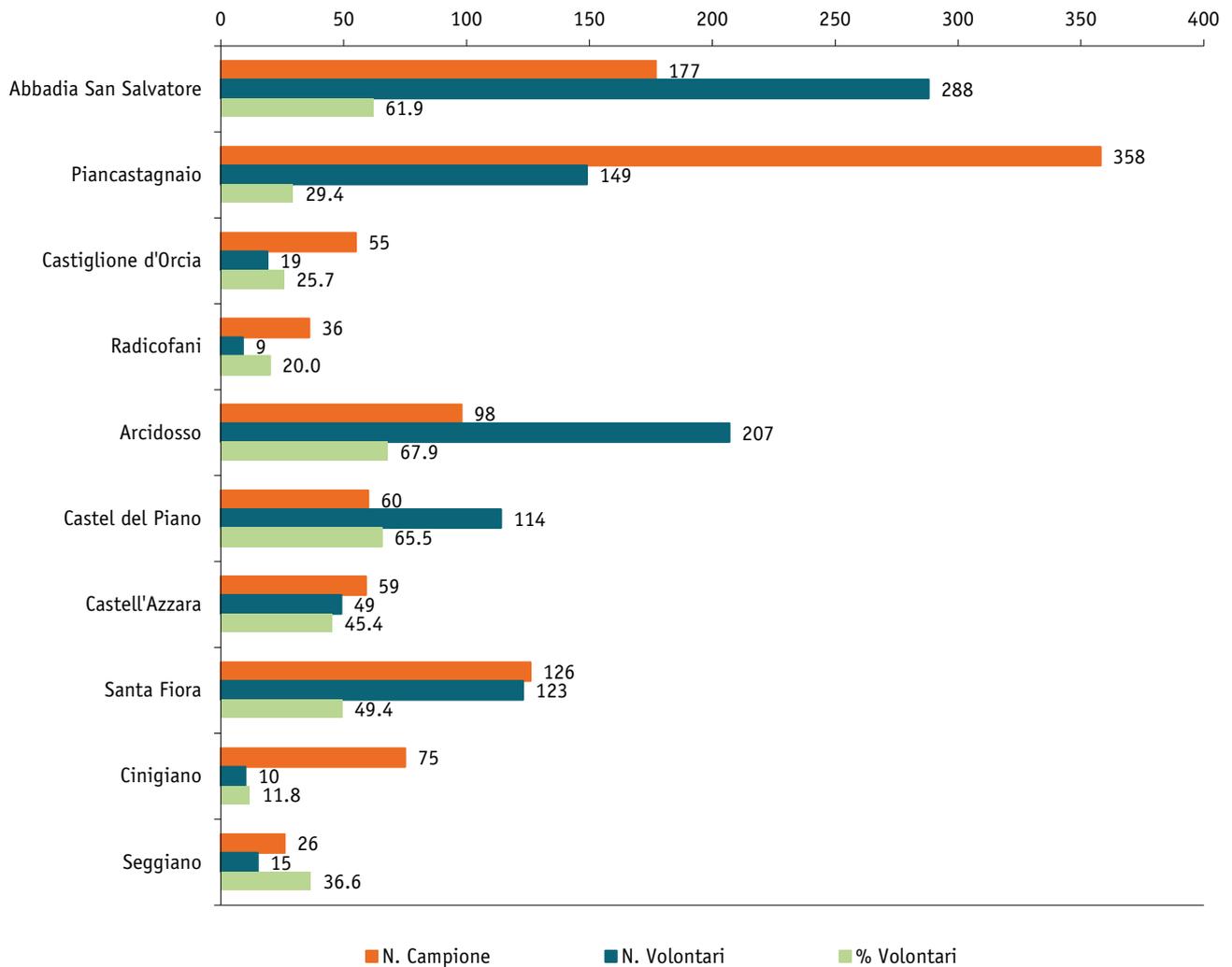
Se si confronta il tasso di partecipazione nei singoli comuni inclusi nello studio (Figura 2.2), Abbadia San Salvatore per il versante senese, e Cinigiano per il versante grossetano mostrano le adesioni più alte, rispettivamente il 49.4% e il 44.4%. Castel del Piano è il comune, in percentuale, meno aderente al progetto.

Figura 2.2 - Tassi di partecipazione (%) a InVETTA per singolo comune di residenza



Il confronto tra coloro che hanno accettato di partecipare allo studio e coloro che, invece, si sono rifiutati, considerando genere, classe d'età ed esposizione ad acido solfidrico, non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi. Questo tipo di confronto è importante per minimizzare l'introduzione di distorsioni derivanti dal fatto che i partecipanti possono avere caratteristiche particolari che differiscono in maniera significativa dalla popolazione generale.

Il maggior numero in assoluto di volontari è stato registrato nel comune di Abbadia San Salvatore, con un totale di 288 cittadini, mentre la percentuale più alta rispetto al totale dei partecipanti è stata osservata nel comune di Arcidosso (67.9%). Al contrario, nel comune di Piancastagnaio il 71% dei partecipanti è rappresentato da soggetti campionati e solo il 29% da volontari (Figura 2.3).

Figura 2.3 - Numerosità e percentuale dei volontari per singolo comune di residenza

Non tutti i 2060 partecipanti hanno completato tutte le singole fasi del progetto, ovvero biomonitoraggio dei metalli, esami emato-chimici, spirometria e compilazione del questionario. Il 96.8% del totale dei partecipanti, pari a 1995 cittadini, ha completato tutte le fasi previste nell'indagine.

In Tabella 2.1 è riportata una panoramica delle principali caratteristiche socio-demografiche dei partecipanti.

Tabella 2.1 - Caratteristiche socio-demografiche dei partecipanti a InVETTA

		Totale	%
		N=2060	100
Sesso			
	Uomini	899	43.6
	Donne	1161	56.4
Fasce di età (anni)			
	18-39	543	26.4
	40-54	718	34.9
	55-70	799	38.8
Durata residenza (anni)			
	Media (DS*)	24.1 (14.9)	-
Comune di residenza			
Provincia di Siena	Abbadia San Salvatore	465	22.6
	Piancastagnaio	507	24.6
	Castiglione d'Orcia	74	3.6
	Radicofani	45	2.2
	Arcidosso	305	14.8
Provincia di Grosseto	Castel del Piano	174	8.5
	Castell'Azzara	108	5.2
	Santa Fiora	249	12.1
	Cinigiano	85	4.1
	Seggiano	41	2.0
	Altri comuni	7	0.3
Titolo di studio			
	Università o superiore	400	19.4
	Licenza superiore	1000	48.5
	Licenza media	549	26.7
	Primaria	75	3.6
	Nessun titolo	3	0.1
	Missing	33	1.6
Stato civile			
	Celibe/Nubile	645	31.3
	Coniugato/Coniugata	1204	58.4
	Vedovo/a	56	2.7
	Separato/Separata	51	2.5
	Divorziato/Divorziata	70	3.4
	Missing	34	1.7
Occupazione			
	Lavoro tempo pieno	1228	59.6
	Lavoro tempo parziale	173	8.4
	Lavoro occasionale	15	0.7
	In cerca di prima occupazione	10	0.5
	Disoccupato	101	4.9
	Pensionato	268	13.0
	Inabile al lavoro	23	1.1
	Studente	76	3.7
	Casalinga	85	4.1
	Altro	16	0.8
	Missing	65	3.2

Tabella 2.1 - *prosegue*

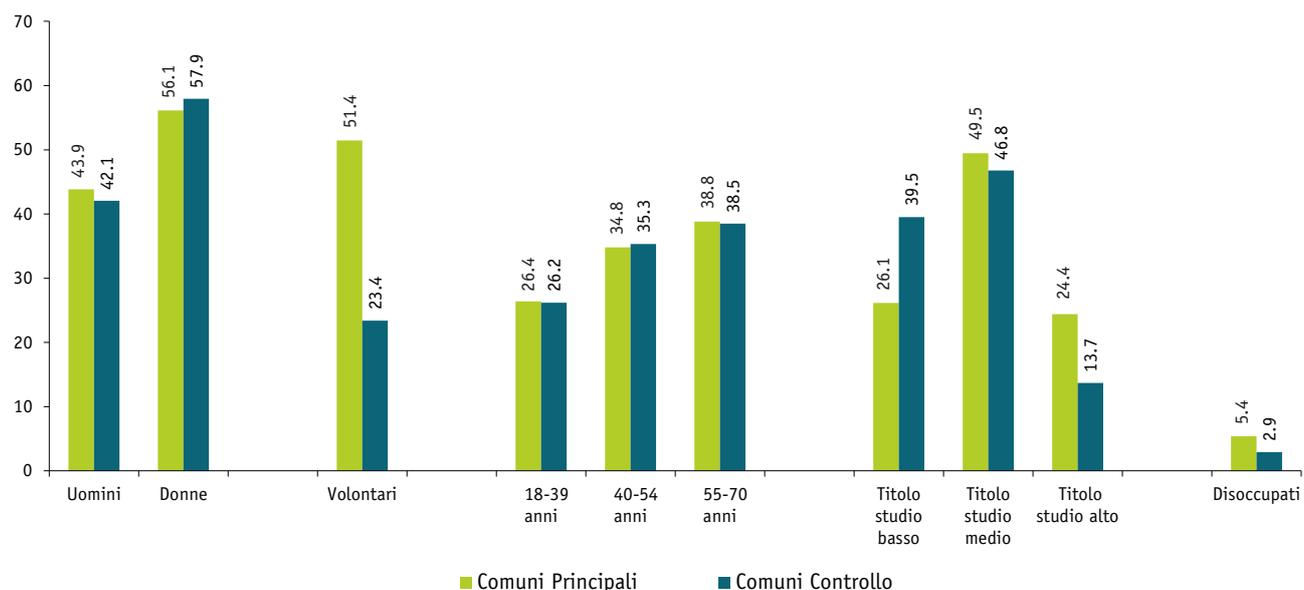
	Totale	%
Categoria professionale		
Dirigente	38	1.8
Direttivo/quadro	72	3.5
Tecnico/impiegato alta/media	284	13.8
Impiegato esecutivo	306	14.9
Capo operaio	162	7.9
Operaio generico	355	17.2
Lavoratore agricolo	12	0.6
Altro dipendente	83	4.0
Imprenditore	95	4.6
Libero professionista	125	6.1
Lavoratore in proprio	213	10.3
Coltivatore/allevatore	24	1.2
Altro autonomo	10	0.5
Studente	74	3.6
Casalinga	82	4.0
Missing	125	6.1
Lavoratori centrali geotermiche		
No	2009	97.5
Sì	51	2.5

*DS: Deviazione standard

Le donne rappresentano il 56.4% del totale dei partecipanti, i più giovani (18-39 anni) sono i meno numerosi, con una percentuale del 26.4%, rispetto ai più anziani (55-70 anni) che rappresentano il 38.8% del totale. Tra i comuni coinvolti nello studio, Piancastagnaio ha il maggior numero di partecipanti (24.6%). Il 48.5% dei partecipanti dichiara di avere un diploma di scuola superiore, il 26.7% una licenza media e il 19.4% una laurea. Dei 2060 partecipanti, 51 cittadini (2.5%) hanno dichiarato di essere lavoratori presso le centrali geotermiche di Enel Green Power. Il 68% dichiara di avere un lavoro, di cui il 60% a tempo pieno, l'8% a tempo parziale e l'1% in maniera occasionale. I pensionati rappresentano il 13% del totale dei partecipanti, gli studenti il 3.7%, le casalinghe il 4.0%. Coloro che dichiarano di essere disoccupati o in cerca di prima occupazione rappresentano il 5.4%.

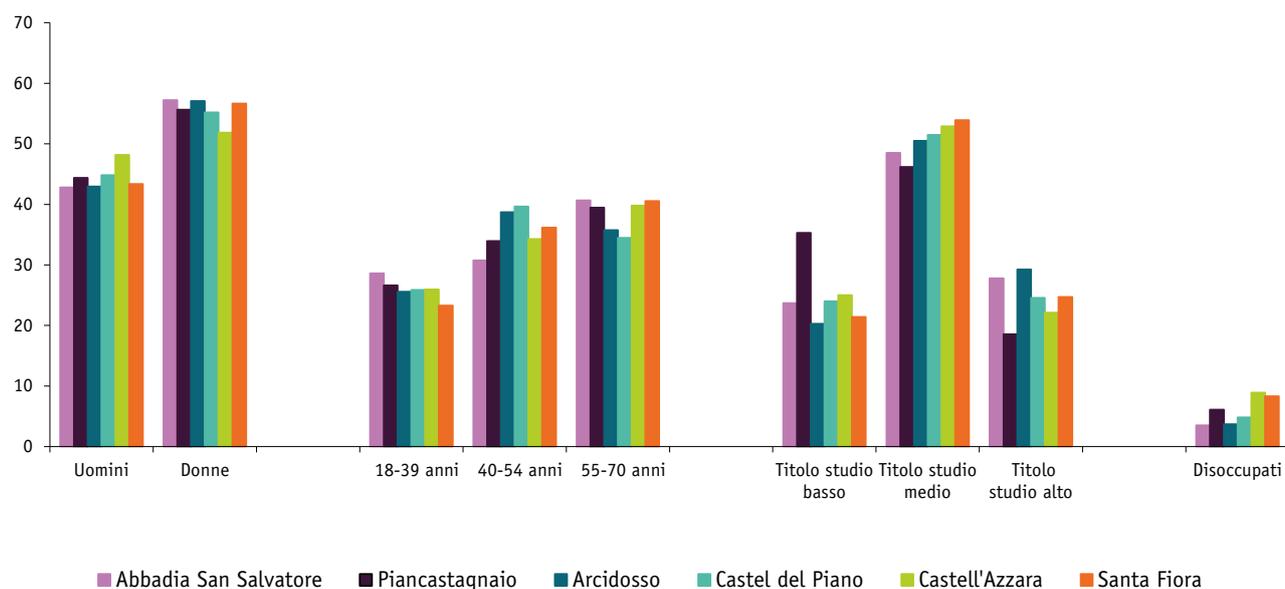
In Figura 2.4 è riportato il confronto per le principali variabili socio-demografiche tra il gruppo dei residenti nei sei comuni principali e nei comuni di controllo. Tra i comuni principali e comuni di controllo non vi sono differenze per sesso e fasce d'età. La percentuale di volontari è molto più alta nei comuni principali, 51.4% rispetto al 23.4% nei comuni di controllo ($p < 0.0001$). Anche rispetto al livello di istruzione, nei comuni principali si osserva una maggiore percentuale di soggetti con titolo di studio elevato (24.4% contro il 13.7% nei comuni di controllo, $p < 0.0001$). Nei comuni principali la percentuale di disoccupati è più alta di quella nei comuni di controllo, ma la differenza non è statisticamente significativa.

Figura 2.4 - Confronto delle caratteristiche socio-demografiche per residenza nei comuni principali e comuni di controllo



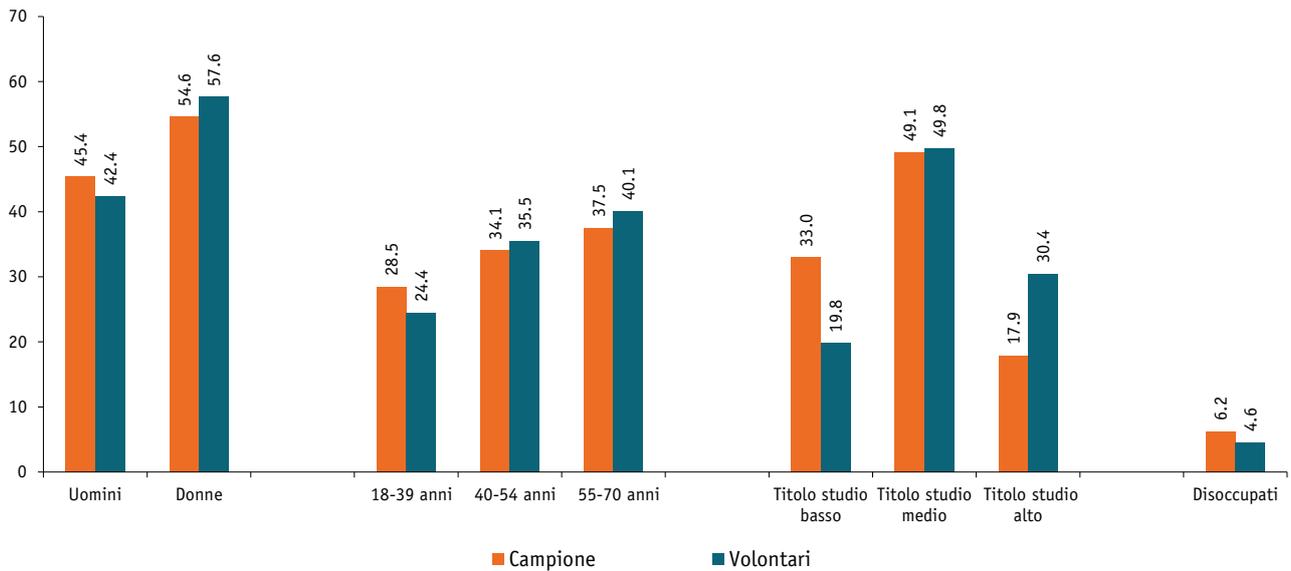
In Figura 2.5 è riportato il confronto per le principali caratteristiche socio-demografiche tra i sei comuni principali. I sei comuni non mostrano particolari differenze per sesso e fasce d'età. Al contrario si osservano differenze significative per livello di istruzione ($p < 0.001$) e percentuale di disoccupati ($p = 0.036$). I residenti nel comune di Piancastagnaio mostrano la percentuale più bassa per livello di istruzione alto (18.6%), quelli residenti a Arcidosso la più alta (29.2%). La percentuale più alta di disoccupati si registra nel comune di Castell'Azzara (8.9%), la più bassa nel comune di Abbadia San Salvatore (3.5%).

Figura 2.5 - Confronto delle caratteristiche socio-demografiche per residenza nei singoli comuni principali



In Figura 2.6 è mostrato il confronto per caratteristiche socio-demografiche tra il gruppo dei soggetti campionati dalle liste anagrafiche e il gruppo dei volontari. Non si osservano differenze significative per sesso, età e percentuale di disoccupati. Al contrario, per il gruppo dei volontari si nota una percentuale di soggetti con alto livello di istruzione maggiore di quella osservata nel gruppo dei soggetti campionati (30.4% contro il 17.9%, $p < 0.0001$).

Figura 2.6 - Confronto delle caratteristiche socio-demografiche per modalità di partecipazione a INVETTA



2.2 STILI DI VITA

Come oramai ampiamente riconosciuto dalla comunità scientifica molti sono i fattori che incidono sullo stato di salute della popolazione: biologici (propri di ciascun individuo), socioculturali (il grado di istruzione, la condizione economica, le condizioni di lavoro e abitative, l'ambiente) e non ultimi in ordine di importanza i comportamenti individuali, i cosiddetti stili di vita. In alcuni casi questi ultimi rappresentano il fattore più importante per determinare l'insorgenza di una malattia o permettere la prosecuzione di una vita in salute. Con l'aumento dei casi di malattia cronica (tumori, diabete, malattie cardiovascolari) si fa sempre più strada il concetto di prevenzione primaria, ovvero attivare interventi preventivi che agiscano direttamente sulla riduzione dei fattori di rischio che possono favorire l'insorgenza delle malattie, attraverso l'adozione di stili di vita adeguati. E' possibile, infatti, ridurre il rischio di molte patologie adottando abitudini salutari come evitare il fumo, limitare il consumo di alcol, alimentarsi correttamente e svolgere una corretta attività fisica. Quanto più questi comportamenti sono corretti nella fase adolescenziale e adulta dell'individuo quanto il rischio di incorrere in una condizione di malattia cronica diventerà meno probabile nella fase più avanzata della vita. In Europa la prevalenza di consumo di tabacco è la più alta rispetto alle altre parti del mondo (eccetto la Cina), soprattutto nella popolazione adulta (28%). In Italia, la maggioranza degli adulti non fuma (57%) o ha smesso di fumare (18%), ma 1 italiano su 4 è un fumatore (25%). Il fumo di sigaretta è più frequente fra le classi socioeconomiche più svantaggiate (meno istruiti e/o con maggiori difficoltà economiche) e negli uomini. Quasi un quarto dei fumatori consuma più di un pacchetto di sigarette al giorno. Si stima che fra i 70 e gli 80 mila decessi ogni anno siano attribuibili al fumo. La Toscana non si discosta da questo quadro, anche se la percentuale degli ex fumatori sulla popolazione residente è più alta rispetto alla media italiana.

L'abuso di alcol è correlato ad almeno 60 patologie e produce danni a chi beve e anche al contesto in cui vive il bevitore, poichè favorisce comportamenti violenti, abusi, abbandoni, incidenti sul lavoro e sulla strada che vanno a diminuire il funzionamento globale dell'individuo e la capacità di costruire legami affettivi e relazioni stabili. In Europa la situazione è molto variegata, con Paesi che fanno largo consumo di alcol (soprattutto i Paesi dell'Est Europa), mentre per altri il consumo è molto più ridotto. In Italia per tradizione si adotta un modello "mediterraneo" di consumo, incentrato sul consumo di vino a tavola in ambito familiare e amicale ricreativo, e questa abitudine sposa modelli di malattia di tipo cronico. Al contrario altri Paesi europei hanno pattern di consumo più legati a birra e superalcolici, con grandi "abbuffate" di alcol in poche occasioni, esitando in conseguenze di salute di carattere acuto (incidenti stradali, omicidi\suicidi, violenze). Tuttavia queste modalità tipiche dei paesi nordici associate al bere (come il "binge drinking", ovvero il consumo di oltre 5 bicchieri di bevande alcoliche in un'unica occasione) si stanno facendo strada anche in Italia, soprattutto tra gli adolescenti, rendendo almeno per la popolazione sotto i 30 anni gli stili di consumo globalizzati a livello europeo. La Toscana si caratterizza per una prevalenza maggiore di coloro che consumano bevande alcoliche

rispetto all'Italia ma è anche una delle regioni dove è più bassa la quota di coloro vanno incontro a consumi eccedentari (ubriacature e binge drinking).

Secondo l'OMS dal 1980 ad oggi l'obesità nel mondo è triplicata, gli adulti in sovrappeso raggiungono il 39% e gli obesi sono circa il 13% del totale. Il numero di affetti da obesità è in costante aumento, a ritmi che appaiono allarmanti, soprattutto tra i bambini e gli adolescenti. In questa sottoclasse di età un problema di peso può già determinare difficoltà respiratorie, problemi motori e problemi di autostima; spesso poi le cattive abitudini alimentari persistono fino all'età adulta e più del 60% dei bambini sovrappeso continuerà ad esserlo anche da grande. L'obesità e il sovrappeso sono condizioni associate a morte prematura e riconosciute ormai universalmente come fattori di rischio per molte patologie croniche come il diabete di tipo II, l'ipertensione, le malattie cardiovascolari ed alcuni tumori. In Europa il sovrappeso colpisce, a seconda dei Paesi, dal 30% al 70% della popolazione adulta, e l'obesità dal 10% al 30%; in Italia 4 adulti su 10 sono in eccesso ponderale, dei quali 3 in sovrappeso e 1 obeso, con un gradiente che va a sfavore delle regioni del Sud. La Toscana rientra tra le regioni più virtuose: i soggetti sovrappeso sono lievemente di meno (28% rispetto al 31% circa italiano), così come gli obesi (8% contro il 10%).

Il sovrappeso e l'obesità sono ovviamente una conseguenza di cattive abitudini alimentari, così come della sedentarietà. Nell'ambito dell'area relativa all'alimentazione è importante monitorare i consumi di frutta, verdura, verificare l'apporto calorico proveniente dai dolci e dagli snack, orientare la popolazione verso un ridotto apporto di carni rosse (specie se lavorate) ed un consumo abbondante di acqua. Infine l'evidenza scientifica afferma che svolgere una regolare attività fisica favorisce uno stile di vita sano; ad ogni età una regolare attività fisica influisce positivamente sul benessere fisico e psicologico, sul grado di soddisfazione personale e sull'umore. L'esercizio, infatti, riduce la pressione arteriosa, controlla il livello di glicemia, modula positivamente il colesterolo nel sangue, aiuta a prevenire le malattie metaboliche, cardiovascolari, neoplastiche, l'artrosi e riduce il tessuto adiposo in eccesso. In più, riduce i sintomi di ansia, stress, depressione e solitudine e comporta benefici evidenti per l'apparato muscolare e scheletrico. Esistono raccomandazioni internazionali sui livelli di attività fisica adatti ad ogni fase della vita (bambini e ragazzi fino ai 18 anni, adulti fino a 64 anni, anziani). L'OMS stima che il 23% della popolazione adulta mondiale non sia abbastanza attiva fisicamente. In Europa la partecipazione ad attività fisica e sport è stazionaria almeno dal 2009, con una proporzione di coloro che non fanno mai esercizio in aumento e attualmente al 46%. In Italia la sedentarietà aumenta con l'avanzare dell'età e tra gli adulti i fisicamente attivi, i parzialmente attivi e gli inattivi (o sedentari) sono ripartiti in parti più o meno uguali con leggero predominio dei sedentari. Anche in questo caso ci sono differenze regionali che vanno a sfavore di quelle del Sud, mentre la Toscana tende ad avere un minor numero di sedentari (meno del 29%) rispetto alla media italiana.

All'interno del questionario INVETTA le sezioni dedicate agli stili di vita sono finalizzate sia a registrare i comportamenti attuali dei partecipanti all'indagine, sia a ricostruire la storia ed i mutamenti che

tali comportamenti individuali hanno avuto nel corso della vita. Le stesse informazioni sono state poi utilizzate nei singoli capitoli dedicati a determinare la possibile influenza delle esposizioni ambientali sulla salute del campione intervistato come variabili di aggiustamento nei modelli statistici utilizzati. La Tabella 2.2 riporta le informazioni su abitudine al fumo di sigaretta ed esposizione a fumo passivo rilevate nell'indagine InVETTA.

Tabella 2.2 – Distribuzione dell'abitudine al fumo di sigaretta e dell'esposizione a fumo passivo

	Uomini N (%)	Donne N (%)	Totale N (%)
Fumo			
Fumatori attuali	235 (26.8)	252 (22.2)	487 (24.2)
Ex-fumatori	286 (32.7)	325 (28.6)	611 (30.4)
Mai fumatori	355 (40.5)	558 (49.2)	913 (45.4)
Pack-year - Media (SD)	19.5 (19.4)	12.2 (12.2)	15.7 (16.4)
Pack-year categorie			
0	355 (40.8)	558 (49.6)	913 (45.7)
<15	273 (31.3)	385 (34.2)	658 (32.9)
15-29	124 (14.2)	133 (11.8)	257 (12.9)
>=30	119 (13.7)	50 (4.4)	169 (8.5)
Fumatori attuali - Media (SD)			
Età	44.7 (14.5)	45.4 (13.1)	45.0 (13.8)
Età inizio fumo	17.7 (5.1)	18.2 (5.8)	17.9 (5.5)
Anni di fumo	27.0 (15.1)	27.3 (13.1)	27.1 (14.1)
N. sigarette/die	11.7 (7.9)	9.1 (6.9)	10.3 (7.5)
Ex-fumatori - Media (SD)			
Età	56.2 (12.1)	52.9 (11.7)	54.4 (12.0)
Età inizio fumo	16.7 (3.4)	17.5 (3.7)	17.1 (3.5)
Età fine fumo	36.4 (11.9)	35.1 (12.1)	35.7 (12.1)
Anni di fumo	19.8 (12.1)	17.6 (12.0)	18.6 (12.1)
Anni da quando ha smesso	19.7 (12.8)	17.7 (12.2)	18.7 (12.5)
N. sigarette/die	17.4 (12.0)	10.5 (8.3)	13.7 (10.7)
Esposizione a fumo passivo			
Sì	183 (20.8)	267 (23.5)	450 (22.3)
No	698 (79.2)	871 (76.5)	1569 (77.7)

Il 24.2% della popolazione intervistata si dichiara un fumatore abituale con una lieve differenza di genere a sfavore di quello maschile (27% vs 22%), è consistente la percentuale di coloro che hanno messo di fumare, il 30.4%, come quella dei mai fumatori, il 45.4%. In quest'ultima categoria la differenza tra i generi, stavolta a vantaggio di quello femminile, si fa più marcata (49% vs 41%). Per confrontare questi dati con la popolazione toscana si fa riferimento all'Indagine Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia (PASSI) che dal 2007 raccoglie annualmente informazioni con dettaglio aziendale e regionale sui comportamenti e sugli stili di vita in Italia su di un campione di popolazione tra i 18 ed i 69 anni, quindi su una fascia d'età sovrapponibile a quella selezionata per InVETTA. Nel triennio di riferimento dell'indagine Passi (2016-2019) i fumatori in Toscana hanno rappresentato il 25%, quindi in linea con la percentuale rilevata in InVETTA. Diversa invece la percentuale degli

ex-fumatori che a livello regionale non arriva al 19%, e dei mai fumatori che supera il 55%. I partecipanti a INVETTA si caratterizzano, quindi, per aver avuto una propensione al consumo di tabacco nel passato decisamente più spiccata rispetto alla media regionale. Il questionario somministrato in INVETTA consente anche di calcolare la misura del 'pack-year' che è un parametro che racchiude in modo facilmente comprensibile i due elementi fondamentali legati al fumo di tabacco, la quantità giornaliera e la durata complessiva di esposizione. Il pack-year è un parametro fondamentale per valutare il rischio di tumore polmonare, consentendo la suddivisione in 4 categorie: rischio basso: <50 anni e <20 pack-year; rischio moderato: > 50 anni e > 20 pack-year di fumo attivo o passivo, in assenza di altri fattori di rischio; rischio alto: > 50 anni e > 20 pack-year di fumo attivo in presenza di un altro fattore di rischio, eccetto il fumo passivo; rischio altissimo: > 55 anni e > 30 pack-year di fumo attivo (a meno che il soggetto non sia ex-fumatore da >15 anni). Secondo questa classificazione la quota di partecipanti a INVETTA che ricade nella fascia ad alto rischio per tumore polmonare è del 10%, pari a 200 soggetti.

Le informazioni relative all'inizio del consumo di tabacco in termini di età media (circa 18 anni senza particolari differenze tra i generi) rilevate in INVETTA non si differenziano dalla media riportata in altre rilevazioni con campioni della popolazione toscana (Istat Multiscopo e Passi), confermando come l'abitudine al fumo si affermi in età adolescenziale. Anche l'età media di coloro che hanno deciso di smettere, tra i 35 ed i 36 anni, conferma come sia l'età matura, ovvero quando si forma una famiglia e/o relazioni più stabili e si consolida la posizione professionale, quella in cui si decide di smettere di fumare probabilmente perché maggiormente coscienti dei rischi per la propria salute.

L'analisi per fascia di età (Tabella 2.3) conferma il gradiente in aumento degli ex-fumatori al crescere della classe d'età, come la percentuale più bassa di mai fumatori nella classe d'età più anziana (39.4%).

Tabella 2.3 - Abitudine al fumo di sigaretta per classe d'età

	Fumatori attuali N (%)	Ex-fumatori N (%)	Mai fumatori N (%)	Totale
Fasce di età (anni)				
18-39	185 (35.4)	90 (17.2)	248 (47.4)	523
40-54	165 (23.4)	183 (26.0)	356 (50.6)	704
55-70	137 (17.5)	338 (43.1)	309 (39.4)	784
Totale	487	611	913	2011

Nella Tabella 2.4 sono riportate le caratteristiche dei partecipanti relative al consumo di alcol. Il 33.5% della popolazione intervistata si è dichiarata non consumatrice di alcol, con una notevole differenza tra i generi (18.4% negli uomini, 45.3% nelle donne), mentre la percentuale a rischio di andare incontro a conseguenze di salute è pressoché sovrapponibile tra i sessi, intorno al 9%. Si ricorda che la quota di popolazione a rischio è stata definita considerando un consumo giornaliero di almeno 30 grammi di alcol per gli uomini e di 20 grammi per le donne (3 e 2 bicchieri di vino al giorno di vino per esempio).

Tabella 2.4 – Distribuzione del consumo di alcol: quantità e comportamenti eccedentari

	Uomini N (%)	Donne N (%)	Totale N (%)
Consumo di alcol			
Astemio	158 (18.4)	501 (45.3)	659 (33.5)
Bevitore moderato	613 (71.2)	510 (46.1)	1123 (57.1)
Bevitore a rischio	90 (10.5)	95 (8.6)	185 (9.4)
Binge drinking	72 (10.9)	28 (5.2)	100 (8.4)

Per quanto riguarda l'indicatore del binge drinking, cioè di coloro che consumano 5 o più bevute in un'unica occasione, la percentuale si assesta intorno all'8% con, ancora una volta, una forte differenza tra uomini e donne (11% contro poco più del 5%).

Relativamente al consumo di alcol stratificato per classi di età (Tabella 2.5) si osserva come la quota di bevitori a rischio sia più alta man mano che cresce l'età; si passa dal 5% dei 18-40enni all'8.7% dei 40-55enni ed al 13.0% degli over 55enni, mentre la quota di astemi è più bassa tra i più giovani (27.6%). Al contrario, sono i giovani a mostrare la percentuale più alta di binge drinking: 18% nei minori di 40 anni, 4.6% nella fascia 40-55 anni e 3.6% negli ultra 55enni.

Tabella 2.5 - Abitudine al consumo di alcol per classe d'età

Fasce di età (anni)	Astemio N (%)	Bevitore moderato N (%)	Bevitore a rischio N (%)	Totale
18-39	143 (27.6)	349 (67.4)	26 (5.0)	518
40-54	249 (36.2)	379 (55.1)	60 (8.7)	688
55-70	267 (35.1)	395 (51.9)	99 (13.0)	761
Totale	659	1123	185	1967

Considerando nuovamente i dati dell'indagine Passi per gli anni 2016-2019, la percentuale di astemi nella popolazione toscana è del 45%, contro circa il 33% rilevato in InVETTA. Anche la quota della popolazione considerata a rischio, indicatore che la rilevazione Passi abbassa ulteriormente portando a 20 grammi al giorno per gli uomini e 10 per le donne, è molto più alta nel campione InVETTA, che mostra una percentuale a rischio del 24% circa contro il 16% del campione Passi. Relativamente al binge drinking i dati Passi sono sovrapponibili a quelli rilevati in InVETTA.

Relativamente all'attività fisica (Tabella 2.6) il 38.7% del campione InVETTA si dichiara sedentario, una quota simile tra i due generi (37.2% negli uomini e 39.8% nelle donne); la quota di soggetti attivi (cioè di coloro che praticano attività fisica secondo le indicazioni dell'OMS, ovvero 30 minuti di attività fisica moderata per almeno 5 giorni alla settimana, o almeno 20 minuti al giorno di attività intensa per almeno 3 giorni a settimana, oppure che svolgono un'attività lavorativa che richiede un importante sforzo fisico) sono il 25.1%, quasi il 29% nel genere maschile e poco più del 22% nel genere femminile. Queste percentuali sono piuttosto diverse da quelle identificate nell'indagine Passi, dove la quota di sedentari per la Toscana risulta più bassa (31.3%) e quella degli attivi più alta (32.6%) rispetto ai dati InVETTA.

Tabella 2.6 - Pratica di attività fisica, BMI e consumo di frutta, verdura e carni rosse

	Uomini N (%)	Donne N (%)	Totale N (%)
Attività fisica			
Sedentario	327 (37.2)	456 (39.8)	783 (38.7)
Parzialmente attivo	300 (34.1)	434 (37.9)	734 (36.2)
Attivo	253 (28.7)	256 (22.3)	509 (25.1)
BMI – Media (SD)	26.4 (4.1)	24.8 (4.9)	25.4 (4.6)
BMI – classi			
Sottopeso	6 (0.7)	33 (2.9)	39 (1.9)
Normopeso	359 (40.7)	673 (58.7)	1032 (50.9)
Sovrappeso	371 (42.0)	270 (23.6)	641 (31.6)
Obeso	147 (16.7)	170 (14.8)	317 (15.6)
Consumo di frutta e verdura adesione a linee guida OMS (5 o più porzioni giornaliere)			
Sì	337 (38.6)	592 (51.8)	929 (46.1)
No	536 (61.4)	552 (48.3)	1088 (53.9)
Consumo abituale di carni rosse (più di 2 volte a settimana)			
Sì	174 (19.9)	152 (13.3)	326 (16.2)
No	699 (80.1)	992 (86.7)	1691 (83.8)

Consequente ad una scarsa attività fisica e ad una non corretta alimentazione è la condizione fisica di sovrappeso. Differentemente dalla gran parte delle indagini trasversali sugli stili di vita della popolazione, in cui generalmente il peso e l'altezza sono autoriferiti dall'intervistato, nell'indagine InVETTA tali caratteristiche sono state misurate dal punto di vista antropometrico. I risultati, anche a causa del differente metodo di rilevazione, sono molto differenti rispetto a quelli dell'indagine Passi, rendendo il raffronto praticamente impossibile.

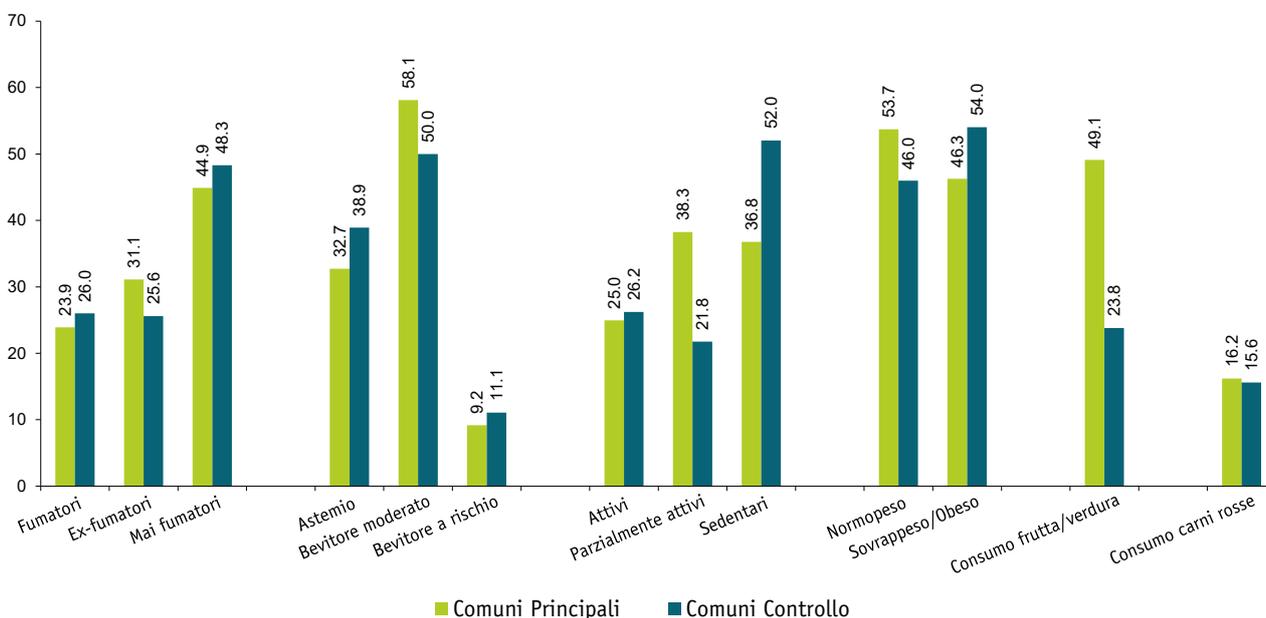
Nel campione InVETTA la percentuale di soggetti in sovrappeso o obesi è risultata del 47.2% del totale, con una differenza, attesa, di genere a favore di quello femminile di circa il 20% in meno (58.7% vs. 38.4%). Questa differenza emerge quasi esclusivamente per la categoria dei sovrappeso poichè la quota di obesi è praticamente la stessa nei due generi (intorno al 15%). Per dare un'indicazione della diversità con l'indagine Passi 2016-2019 la percentuale di sovrappeso rilevata in quell'indagine è del 27.3% e dell'8.2% di obesi, complessivamente oltre il 10% in meno rispetto al campione InVETTA.

Per quanto riguarda gli stili alimentari (Tabella 2.6) si riporta il consumo di alcuni alimenti "indice" che possono rappresentare sinteticamente stili alimentari più o meno corretti: il campione di popolazione dello studio InVETTA ha un consumo di almeno 5 porzioni di frutta e verdura quotidiano per oltre il 40% del campione ed una quota di consumatori di carne almeno due volte alla settimana per il 16.2% del campione. Per quanto riguarda l'adesione alle linee guida OMS sul consumo di frutta e verdura, i dati osservati in InVETTA risultano eccezionalmente elevati in confronto a quelli di Passi sia per la Toscana (10.4%) che per l'Italia (9.8%). I dati di Passi sono coerenti con quanto riportato

da Eurostat¹ relativamente ad un'indagine condotta nel 2014 che indicava nell'11.8% la quota di italiani di 15+ anni che dichiaravano questo livello di consumo, con il valore europeo più elevato nel Regno Unito, 33.1%, ben lontano da quanto risultato in InVETTA. E' presumibile che la modalità con la quale l'informazione è stata raccolta in InVETTA abbia determinato una sovrastima del consumo che appare più coerente con quello relativo ad almeno 3 porzioni di frutta e verdura di Passi, sia per la Toscana (54.0%) che per l'Italia (48.8%). Considerando che questa variabile sia fortemente sovrastimata, i relativi risultati sono comunque presentati in questo capitolo per confronti interni, ma non sono utilizzati per le analisi successive.

La Figura 2.7 riporta il confronto per le abitudini individuali e gli stili di vita tra i residenti nei comuni principali e nei comuni di controllo. Per l'abitudine al fumo di sigaretta e il consumo di alcol non si osservano differenze rilevanti tra i due gruppi. Al contrario, i residenti nei comuni di controllo mostrano una percentuale più alta di sedentari (52% contro il 36.8% nei comuni principali, $p < 0.0001$) e di persone in sovrappeso o obese (54% contro il 46.3% nei comuni principali, $p = 0.022$). Inoltre i residenti nei comuni di controllo mostrano anche una percentuale più bassa di adesione alle linee guida OMS sul consumo giornaliero raccomandato di frutta o verdura (23.8% contro il 49.1% nei comuni principali, $p < 0.0001$). Non si riscontrano differenze rispetto al consumo abituale di carni rosse (più di 2 volte a settimana).

Figura 2.7 - Confronto degli stili di vita per residenza nei comuni principali e comuni di controllo

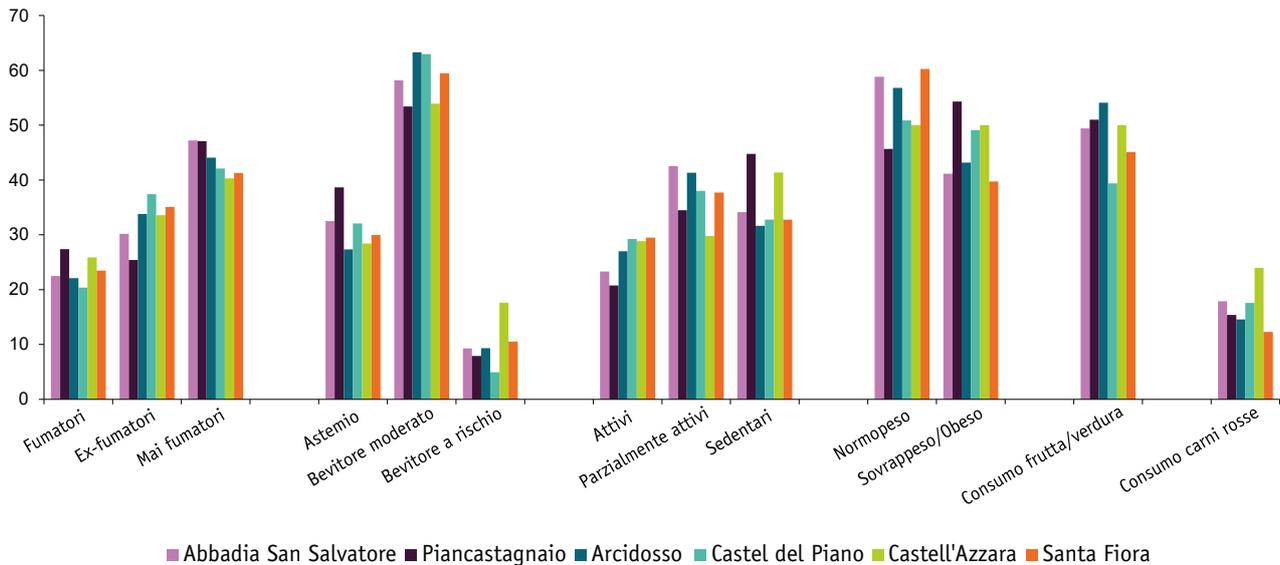


Tra i singoli comuni principali si osservano forti differenze nei comportamenti individuali e negli stili di vita, ad eccezione dell'abitudine al fumo di sigaretta che presenta una prevalenza uniforme tra i sei comuni (Figura 2.8). Per il consumo di alcol, la percentuale più alta di bevitori a rischio si osserva nel comune di Castell'Azzara (17.7%, $p = 0.004$). Il comune di Piancastagnaio presenta, invece, i valori

1 https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Fruit_and_vegetable_consumption_statistics

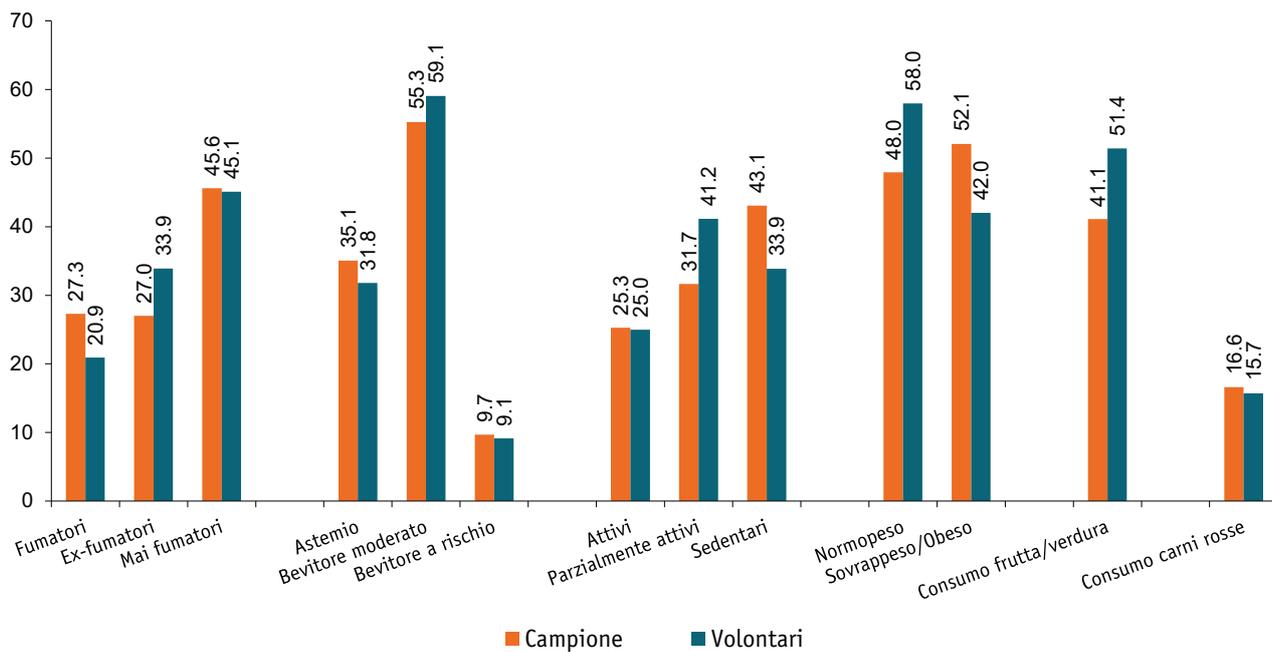
più alti sia per la percentuale di sedentari (44.8%, $p=0.001$), che per la percentuale di persone in sovrappeso/obese (54.3%, $p<0.0001$). L'adesione alle linee guida OMS sul consumo giornaliero di frutta e verdura è più alta nel comune di Arcidosso (54.1%) e la più bassa nel comune di Castel del Piano (39.4%, $p=0.039$). Relativamente al consumo abituale di carni rosse, la percentuale più alta si osserva nel comune di Castell'Azzara (24.0%), la più bassa nel comune di Santa Fiora (12.3%, $p=0.090$).

Figura 2.8 - Confronto degli stili di vita per residenza nei singoli comuni principali



Infine si riporta anche il confronto degli stili di vita tra il gruppo dei soggetti estratti dalle liste anagrafiche ed il gruppo dei volontari (Figura 2.9). Il gruppo dei volontari mostra comportamenti individuali più salutari del gruppo dei soggetti campionati. Tra i volontari si registrano percentuali più basse di fumatori attuali (20.9% contro il 27.3% dei soggetti campionati, $p<0.0001$), di sedentari (33.9% contro il 43.1%, $p<0.0001$), di sovrappeso/obesi (42.0% contro il 52.1%, $p<0.0001$) e di bevitori a rischio, anche se non in maniera significativa. Anche la quota di popolazione che aderisce alle linee guida OMS sul consumo giornaliero di frutta e verdura è più alta nei volontari (51.4% contro il 41.1%, $p<0.0001$). Questi andamenti sono del tutto in linea anche con il dato già mostrato sul livello di istruzione più alto che si osserva nel gruppo dei volontari.

Figura 2.9 - Confronto degli stili di vita per modalità di partecipazione a InVETTA



2.3 LE ESPOSIZIONI AMBIENTALI

Sul totale dei 2060 partecipanti, solo in 3 casi (0.1%) non è stato possibile assegnare le coordinate geografiche all'indirizzo di residenza, a causa dell'irreperibilità dell'indirizzo dichiarato.

In Tabella 2.7 sono riportate le statistiche descrittive delle variabili di esposizione ambientale relative alle stime prodotte tenendo conto sia dell'esposizione attribuita alla storia residenziale di ciascun soggetto (media pesata per la durata della residenza a ciascun indirizzo) sia dell'esposizione nel luogo di lavoro/studio.

Tabella 2.7 – Statistiche descrittive delle variabili di esposizione ambientale

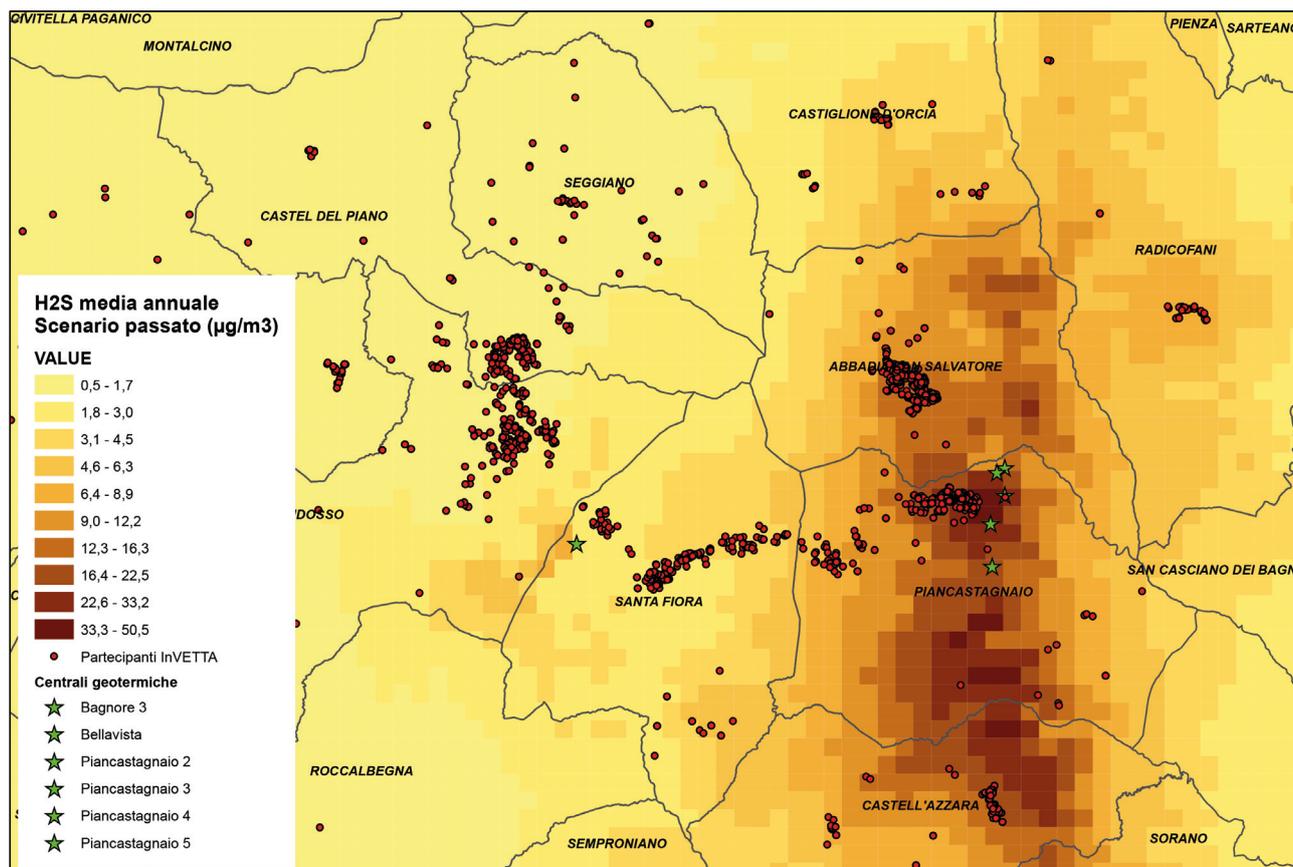
	media	DS*	p5 [§]	p25	Mediana	p75	p95	min	max
Distanza da centrale più vicina (m)	4505	3576	791	2556	3547	5582	13543	64	23561
H ₂ S media massima su 90 giorni µg/m ³ (scenario passato)	10.41	10.49	0.66	1.54	8.12	15.33	32.15	0	45.5
H ₂ S media annuale µg/m ³ (scenario passato)	7.72	7.93	0.45	1.16	5.63	11.27	24.41	0	34.4
H ₂ S % ore>7 µg/m ³ (scenario passato)	14.47	10.51	1.49	4	14.02	21.43	33	0	48.0
H ₂ S media annuale µg/m ³ (scenario attuale)	0.8	0.72	0.08	0.23	0.61	1.11	2.33	0	3.9
H ₂ S % ore>7 µg/m ³ (scenario attuale)	2.68	3.1	0.02	0.3	1.55	3.76	9.46	0	18.1
As media annuale ng/m ³ (scenario passato)	0.05	0.06	0.003	0.007	0.039	0.079	0.172	0	0.242
Hg media annuale ng/m ³ (scenario passato)	1.87	2.07	0.07	0.18	1.28	2.67	6.39	0	9.16
As acqua potabile µg/l media 2005-2010	7.01	3.19	1.67	4.95	6.77	9.25	13.11	0	14.37

*DS: deviazione standard; [§]p5, p25, p75, p95: rispettivamente quinto, 25esimo, 75esimo e 95esimo percentile della distribuzione

Mediamente i partecipanti a INVETTA risiedono a 4.5 km dalla centrale geotermica più vicina, con un range di valori che va da 64 m a più di 23 km. Gli indicatori di H₂S che sono stati stimati mediante modello di dispersione secondo uno scenario emissivo passato e, quindi, più rappresentativo di una esposizione cronica di lungo periodo, presentano, come atteso, valori più alti di H₂S rispetto agli indicatori stimati secondo uno scenario emissivo attuale. La media annuale e la massima media mobile calcolata su un periodo di 90 giorni, secondo lo scenario emissivo passato, presentano distribuzioni molto simili. La massima media mobile calcolata su 90 giorni presenta un valore medio di 10.4 µg/m³ (DS=10.5 µg/m³) ed un range di valori che va da 0 a 45.5 µg/m³. Si ricorda che il valore raccomandato dall'OMS per una esposizione di lungo termine ad H₂S è pari a 20 µg/m³.

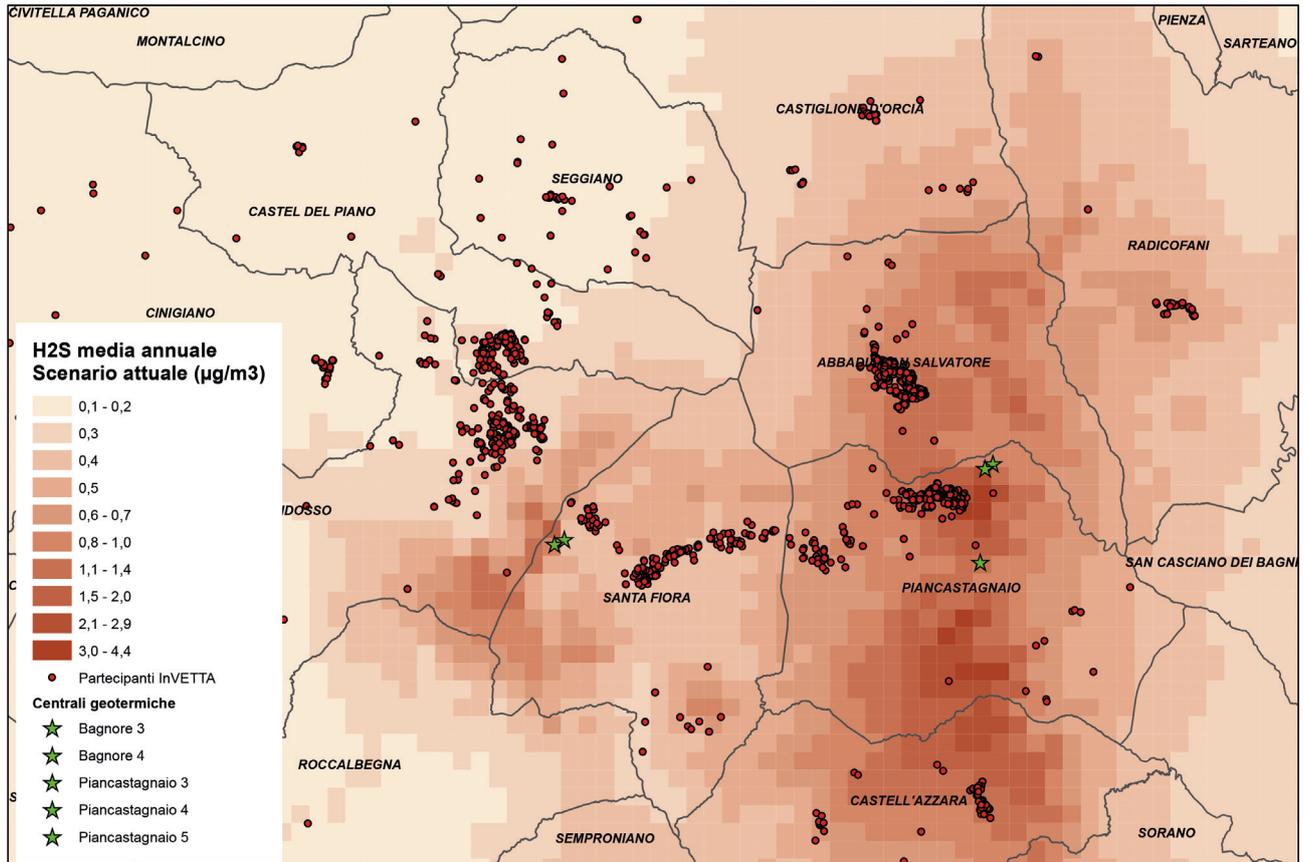
In Figura 2.10 si riporta una mappa dell'area in studio con indicazione degli indirizzi di residenza dei partecipanti a INVETTA (punti rossi), le centrali geotermiche (stelle verdi), i confini comunali e il modello di dispersione relativo alla media mobile massima giornaliera di H₂S calcolata su un periodo di 90 giorni, stimata secondo lo scenario emissivo passato. Le concentrazioni in aria di H₂S più elevate si registrano nel versante senese, tra i comuni di Piancastagnaio, Abbadia San Salvatore e Castell'Azzara.

Figura 2.10 - Mappa dell'area e modello di dispersione relativo alla media annuale di H₂S, stimata secondo lo scenario emissivo passato



Per confronto si riporta anche la mappa con la rappresentazione del modello di dispersione della media annuale di H₂S stimata secondo lo scenario emissivo attuale (Figura 2.11).

Figura 2.11 - Mappa dell'area e modello di dispersione relativo alla media annuale di H₂S, stimata secondo lo scenario emissivo attuale

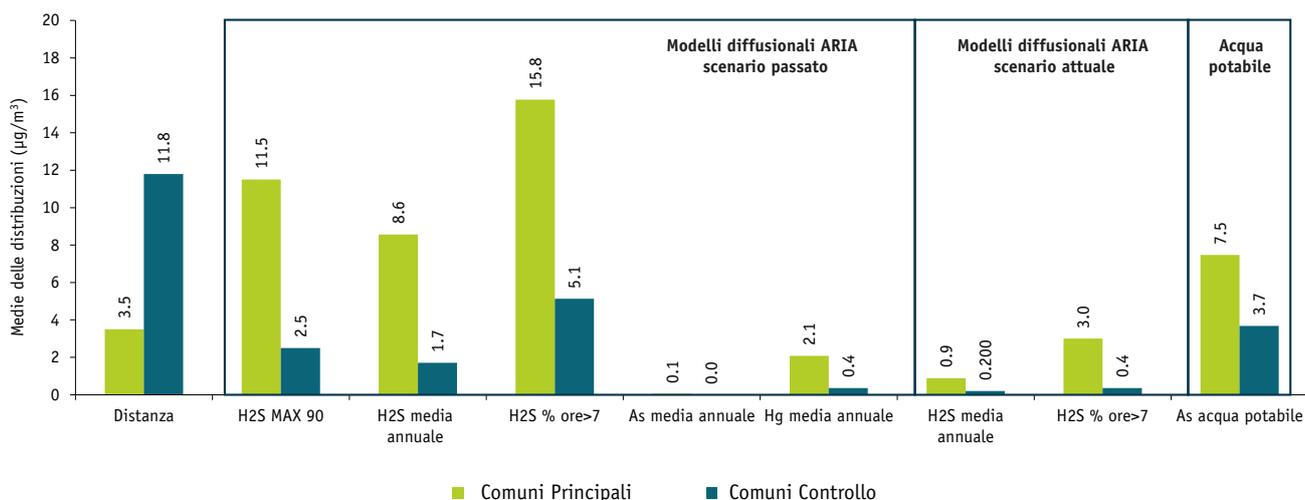


Rispetto alla precedente mappa, al netto dei livelli di H₂S stimati molto più bassi come conseguenza della diminuzione delle emissioni, la distribuzione spaziale dei valori di H₂S è piuttosto simile. Anche per gli indicatori di arsenico e mercurio in aria, stimati mediante modello di dispersione, i gradienti spaziali sono uniformi a quelli presentati nelle mappe.

Come conseguenza diretta della strategia di campionamento, i partecipanti a InVETTA residenti nei comuni principali vivono mediamente più in prossimità delle centrali geotermiche e, quindi, presentano valori di esposizione a H₂S, arsenico e mercurio emessi dalle centrali più alti dei comuni di controllo ($p < 0.0001$, Figura 2.12). Tali differenze, seppur più contenute nei valori assoluti, restano significative anche per gli indicatori stimati secondo lo scenario emissivo attuale ($p < 0.001$).

Anche i valori di arsenico nelle acque potabili, stimati utilizzando gli archivi dei controlli della qualità delle acque potabili effettuati dal gestore, risultano più alti nei comuni principali rispetto ai comuni di controllo ($p < 0.001$). Si ricorda che l'esposizione ai livelli di arsenico in acqua potabile non è stato un criterio della strategia di campionamento dei partecipanti a InVETTA.

Figura 2.12 - Confronto delle variabili di esposizione ambientale tra i residenti nei comuni principali e nei comuni di controllo



In Tabella 2.8 sono riportate le medie e deviazioni standard delle distribuzioni delle variabili di esposizione ambientale per ciascuno dei 6 comuni principali. Nella tabella è riportato anche il p-value del test non parametrico per il confronto tra gruppi (test di Kruskal-Wallis).

Tabella 2.8 - Confronto delle variabili di esposizione ambientale tra i sei comuni principali

Esposizioni ambientali	Abbadia S. Salvatore	Piancastagnaio	Arcidosso	Santa Fiora	Castel del Piano	Castell' Azzara	p-value
Medie (DS*)							
Distanza (m)	3503 (678)	1759 (1209)	3827 (1092)	3101 (1508)	6325 (1960)	6921 (731)	<0.001
H ₂ S media massima su 90 giorni µg/m ³ (scenario passato)	12.49 (3.74)	23.26 (10.68)	1.49 (0.98)	3.80 (4.40)	1.44 (1.26)	14.53 (4.19)	<0.001
H ₂ S media annuale µg/m ³ (scenario passato)	9.05 (2.99)	17.54 (8.16)	1.11 (0.75)	2.87 (3.34)	1.04 (0.96)	10.56 (2.97)	<0.001
H ₂ S % ore>7 µg/m ³ (scenario passato)	18.36 (4.02)	25.42 (7.34)	3.91 (1.68)	9.03 (4.81)	3.48 (1.84)	28.24 (5.77)	<0.001
H ₂ S media annuale µg/m ³ (scenario attuale)	0.95 (0.29)	1.66 (0.76)	0.22 (0.10)	0.45 (0.35)	0.18 (0.12)	1.05 (0.29)	<0.001
H ₂ S % ore>7 µg/m ³ (scenario attuale)	2.86 (1.29)	6.41 (2.52)	0.35 (0.41)	1.26 (1.60)	0.23 (0.52)	3.61 (1.43)	<0.001
As media annuale ng/m ³ (scenario passato)	0.06 (0.020)	0.122 (0.06)	0.007 (0.005)	0.019 (0.023)	0.006 (0.006)	0.074 (0.021)	<0.001
Hg media annuale ng/ m ³ (scenario passato)	2.18 (0.75)	4.45 (2.19)	0.17 (0.17)	0.56 (0.84)	0.17 (0.26)	2.37 (0.69)	<0.001
As acqua potabile µg/l media 2005-2010	9.2 (3.65)	6.00 (1.62)	7.73 (3.00)	7.57 (1.93)	7.71 (2.94)	5.26 (1.85)	<0.001

*DS: deviazione standard

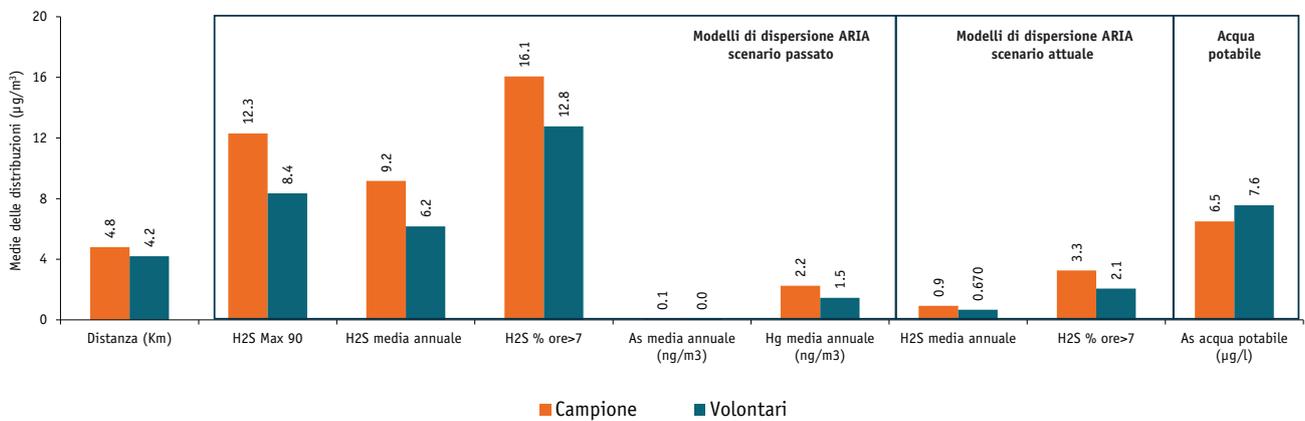
Come atteso, anche tra i singoli comuni si osservano differenze significative per i livelli di esposizione alle variabili ambientali considerate in questo studio. I partecipanti a InVETTA residenti nel comune di Piancastagnaio presentano i valori più alti per tutti gli indicatori derivanti dai modelli di dispersio-

ne delle emissioni delle centrali geotermiche, secondo lo scenario emissivo passato e attuale. I valori più bassi si osservano per i comuni di Arcidosso e Castel del Piano.

Anche rispetto all'esposizione ad arsenico nelle acque potabili, le differenze tra i sei comuni sono significative: i valori più alti si registrano nel comune di Abbadia San Salvatore, quelli più bassi nel comune di Castell'Azzara.

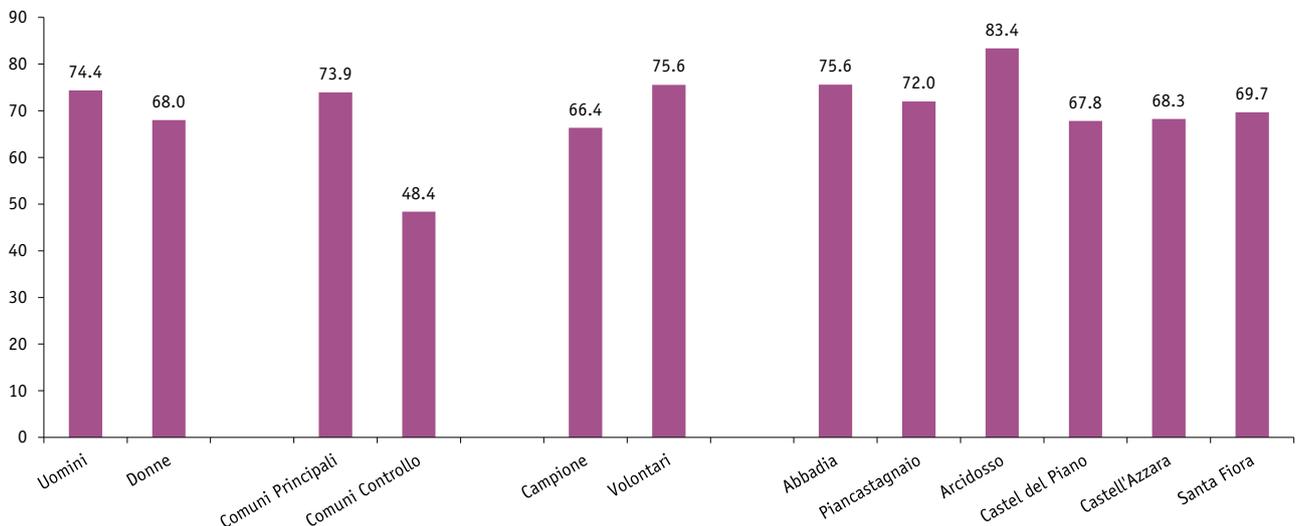
Il confronto tra il gruppo dei soggetti campionati dalle liste anagrafiche e il gruppo dei volontari mostra differenze significative ($p < 0.0001$) per tutte le variabili di esposizione ambientale (Figura 2.13). Per gli indicatori di H₂S, arsenico e mercurio in aria stimati mediante modelli di dispersione i soggetti campionati presentano valori più alti dei volontari. Al contrario, relativamente all'esposizione ad arsenico nelle acque potabili i volontari risultano esposti a livelli medi più alti di arsenico rispetto ai soggetti estratti dalle liste anagrafiche.

Figura 2.13 - Confronto delle variabili di esposizione ambientale per modalità di partecipazione a INVETTA



Come proxy dell'esposizione a H₂S è stata analizzata anche la variabile relativa alla percezione del classico odore dell'H₂S: il 70.8% dei partecipanti a INVETTA dichiara di percepire l'odore di H₂S. Di questi, il 45.1% dichiara di percepirlo qualche volta al mese, il 15.7% tutti i giorni e il 10% raramente. In Figura 2.14 è riportata una descrizione della percezione dell'odore dell'H₂S per sesso, residenza e un confronto tra i soggetti campionati dalle liste anagrafiche e i volontari.

Figura 2.14 - Percezione dell'odore di H₂S (%) per genere, residenza e modalità di partecipazione



Percentuali più alte di percezione dell'odore di H₂S si osservano tra gli uomini (74.4% rispetto al 68.0% nelle donne, $p=0.002$), tra i residenti nei comuni principali ($p<0.001$) e tra i volontari ($p<0.001$). Nonostante le stime da modello di dispersione indichino valori di H₂S inferiori rispetto ad altre aree, l'odore di H₂S è percepito più frequentemente dai residenti nel comune di Arcidosso (83.4%, $p<0.001$), di questi circa il 70% riferisce di percepirlo raramente o qualche volta al mese. Tra i partecipanti residenti nei comuni di controllo ben il 48.4% dichiara di percepire l'odore di H₂S, anche se è maggiore la quota di chi dichiara di avvertirlo raramente.

In Tabella 2.9 è riportata una panoramica generale del confronto delle distribuzioni degli indicatori di esposizione ambientale tra una serie di variabili desunte dal questionario. L'obiettivo è valutare se esistono associazioni tra le esposizioni ambientali ed altre caratteristiche individuali. Nella tabella sono riportate le mediane delle distribuzioni per ciascuna categoria e i p-value dei test non parametrici per il confronto tra gruppi.

Relativamente al genere, non si riscontrano differenze significative tra gli indicatori di esposizione a inquinanti ambientali. Le uniche eccezioni riguardano la percezione dell'odore di H₂S, già segnalata nel precedente paragrafo con percentuali maggiori negli uomini, e i livelli di arsenico nelle acque potabili, che mostra valori mediamente poco più alti nelle donne. I partecipanti a InVETTA nella fascia d'età 55-70 anni risultano esposti a valori più alti degli indicatori di esposizione ambientale rispetto ai più giovani, sia per H₂S, arsenico e mercurio da modelli di dispersione in aria, sia per arsenico presente nelle acque potabili. Per quanto riguarda il livello di istruzione, si osserva per gli indicatori di esposizione a acido solfidrico, arsenico e mercurio emessi dalle centrali geotermiche, un gradiente di esposizione in crescita al diminuire del livello di scolarità. La percezione dell'odore di H₂S è maggiore nel sottogruppo di soggetti più scolarizzati, così come i livelli di arsenico nelle acque potabili. Anche i soggetti in sovrappeso e più sedentari mostrano livelli più alti di esposizione agli inquinanti ambientali, ad esclusione dell'arsenico nelle acque potabili. Tali differenze sono del tutto speculari alle differenziazioni già descritte tra i comuni di residenza dei partecipanti: i residenti nel comune di Piancastagnaio, oltre ad essere i più esposti ai livelli in aria di H₂S, arsenico e mercurio, sono anche risultati il sottogruppo con le percentuali più alte di livello di istruzione basso, di sedentari e di soggetti in sovrappeso/obesi. Il gruppo dei lavoratori presso le centrali geotermiche è anche più esposto agli inquinanti ambientali, ad eccezione dell'indicatore relativo all'arsenico nelle acque potabili.

Tabella 2.9 - Confronto delle variabili di esposizione ambientale tra sottogruppi di partecipanti: mediane delle distribuzioni e p-value dei test non parametrici

	N	Distanza (km)		H ₂ S media massima su 90 giorni µg/m ³ (scenario passato)		H ₂ S media annuale µg/m ³ (scenario passato)		H ₂ S % ore>7 µg/m ³ (scenario passato)		H ₂ S media annuale µg/m ³ (scenario attuale)		H ₂ S % ore>7 µg/m ³ (scenario attuale)		Percezione odore H ₂ S		As aria media annuale ng/m ³		Hg aria media annuale ng/m ³		As acqua potabile µg/l media 2005-2010			
		M*	p**	M	p	M	p	M	p	%	p	M	p	%	p***	M	p	M	p	M	p	M	p
Sesso																							
Uomini	882	3.62		8.49		6.06		15.18		0.68		1.74		74.4		0.042		1.38				6.50	
Donne	1144	3.50	0.583	7.58	0.538	5.31	0.501	13.86	0.453	0.61	0.555	1.43	0.310	68.0	0.002	0.037	0.476	1.19	0.528	6.84	0.010		
Fasce di età (anni)																							
18-39	528	3.44		8.38		5.85		13.86		0.65		1.69		68.3		0.041		1.39				6.22	
40-54	710	3.70		5.77		4.07		12.34		0.53		1.21		72.3		0.028		0.91				6.62	
55-70	788	3.47	0.357	9.19	0.003	6.56	0.004	18.00	< 0.001	0.73	0.005	1.91	0.029	71.1	0.309	0.044	0.006	1.55	0.006	7.10	< 0.001		
Istruzione																							
Basso	563	3.55		8.99		6.79		18.00		0.73		1.91		65.8		0.047		1.57				6.77	
Medio	994	3.61		7.39		5.30		13.85		0.61		1.45		71.0		0.036		1.19				6.68	
Alto	467	3.43	0.291	6.35	0.005	4.58	0.006	12.54	0.001	0.57	0.034	1.31	0.042	76.7	< 0.001	0.032	0.008	1.09	0.009	6.98	0.031		
BMI																							
Normopeso	1069	3.54		7.27		5.20		13.83		0.60		1.37		70.6		0.036		1.17				6.77	
Sovrapeso/Obeso	957	3.57	0.754	8.65	0.010	6.30	0.044	17.00	0.016	0.68	0.044	1.76	0.041	71.0	0.829	0.044	0.044	1.46	0.050	6.77	0.860		
Fumo																							
Fumatori attuali	487	3.48		9.24		6.59		15.12		0.72		1.92		70.1		0.044		1.55				6.63	
Ex-fumatori	610	3.65		5.11		3.76		11.51		0.47		1.22		73.9		0.025		0.79				6.84	
Mai fumatori	911	3.54	0.475	8.42	0.044	5.84	0.045	15.68	0.085	0.65	0.057	1.68	0.035	68.9	0.094	0.041	0.040	1.37	0.037	6.77	0.126		
Alcol																							
Astemio	659	3.57		8.73		6.41		17		0.73		1.98		65.8		0.044		1.54				6.78	
Moderato	1123	3.50		7.39		5.29		13.2		0.56		1.41		73.6		0.036		1.17				6.67	
A rischio	185	3.67	0.276	8.12	0.110	5.69	0.111	16.9	0.092	0.64	0.137	1.62	0.201	69.7	0.002	0.039	0.124	1.28	0.121	6.84	0.414		
Attività fisica																							
Attivo	509	3.70		4.89		3.47		11.88		0.51		1.13		69.7		0.024		0.73				6.84	
Parzialmente attivo	733	3.49		8.66		5.98		14.85		0.72		1.82		74.9		0.042		1.42				6.84	
Sedentario	781	3.50	0.097	8.61	0.013	6.35	0.014	16.66	0.042	0.68	0.056	1.80	0.011	67.6	0.006	0.044	0.012	1.50	0.010	6.49	0.004		
Esposizione lavorativa																							
No	1175	3.59		5.34		3.93		11.88		0.52		1.17		69.4		0.027		0.84				6.84	
Sì	846	3.44	0.085	10.35	< 0.001	7.45	< 0.001	17.93	< 0.001	0.80	< 0.001	2.13	< 0.001	72.7	0.101	0.051	< 0.001	1.75	< 0.001	6.49	< 0.001		
Lavoro centrali geotermiche																							
No	1976	3.57		7.77		5.55		13.86		0.62		1.48		70.3		0.038		1.23				6.77	
Sì	50	3.12	0.015	15.74	< 0.001	12.36	< 0.001	21.78	< 0.001	1.56	< 0.001	6.46	< 0.001	90.2	0.002	0.087	< 0.001	2.86	< 0.001	6.49	0.218		

*M: mediane delle distribuzioni; **p: p-value dei test non parametrici; ***p=p-value del test del χ²

2.4 ESAMI EMATO-CHIMICI

Di seguito si riporta un riepilogo delle statistiche descrittive degli esami ematochimici (Tabella 2.10). Come descritto nella sezione dei “Materiali e metodi dell’indagine” (capitolo 1) buona parte di queste variabili sono state utilizzate per la definizione di alcuni esiti di salute che verranno discussi nel dettaglio nei capitoli successivi.

Tabella 2.10 – Statistiche descrittive dei risultati degli esami emato-chimici

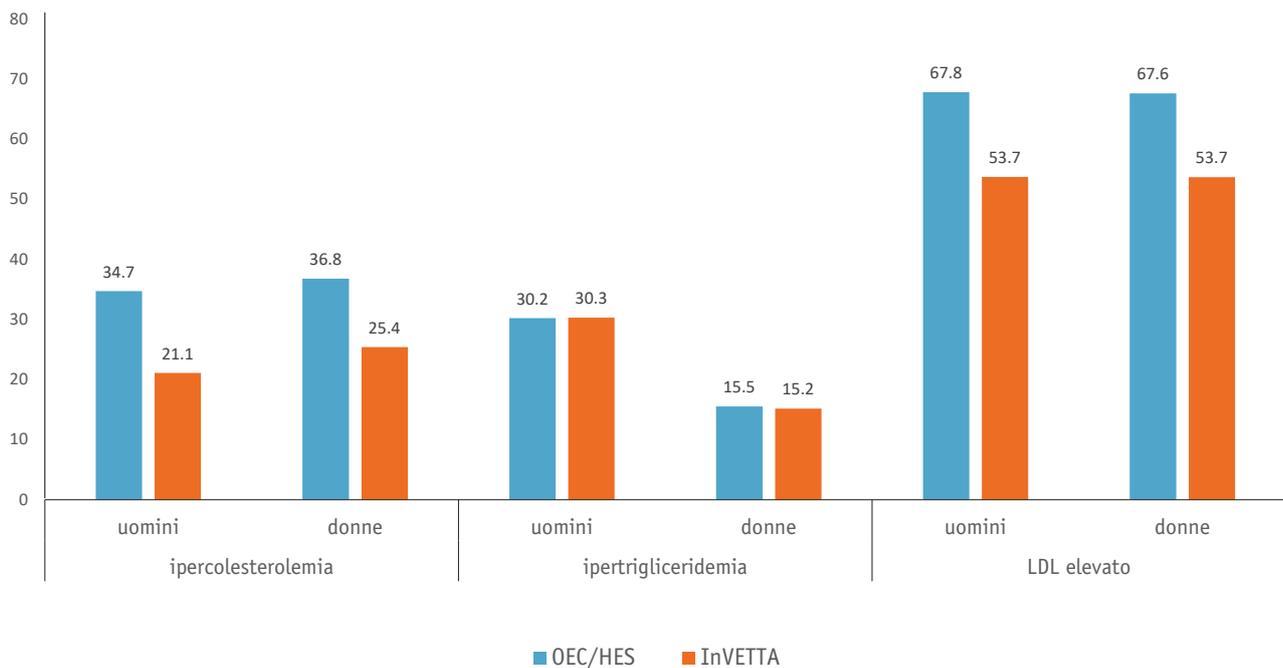
Descrizione esame	N	media	DS	p5	p25	p50	p75	p95	min	max	< Rif* N (%)	> Rif* max N (%)
Creatinina sangue mg/dl (CRE)	2028	0.8	0.2	0.6	0.7	0.8	0.9	1.1	0.4	4.8	20 (0.9)	57 (2.8)
Acido Urico mg/dl (UA)	2027	4.9	1.2	3.1	4.0	4.8	5.7	7.0	1.8	10.3	20 (0.9)	165 (8.14)
Microalbuminuria mg/l	1990	7.2	28.8	0.0	1.1	2.5	5.7	21.2	0.0	815.1	-	-
Creatinina urinaria mg/dl	1981	131.8	65.3	42.0	83.3	122.7	172.4	251.5	11.1	474.7	-	-
TSH reflex uUI/ml (TSHR)	2027	2.5	1.7	0.8	1.5	2.2	3.0	5.1	0.0	33.8	32 (1.6)	173 (8.5)
FT3 pg/ml	197	3.2	0.4	2.6	2.9	3.2	3.5	4.0	2.0	4.9	8 (4.1)	1 (0.5)
FT4 pg/ml	205	12.6	3.0	9.3	10.8	12.0	13.4	17.8	5.5	34.2	8 (1.5)	8 (3.9)
Colesterolo totale mg/dl (COL)	2028	193.9	34.7	137	170	193	217	250	93	320	46 (2.2)	850 (41.9)
Colesterolo HDL mg/dl (TR)	2028	58.0	14.5	37.0	48.0	56.0	67.0	84.0	22.0	143.0	1230 (60.6)	147 (7.3)
Trigliceridi mg/dl	2028	111.9	63.8	50.0	70.0	95.0	134.0	221.0	21.0	722.0	4 (0.2)	152 (7.5)
Emogl.Glicata mmol/mol (IFCC)	2023	36.7	5.7	30.0	34.0	36.0	39.0	44.0	11.0	109.0	4 (0.2)	156 (7.7)
Glucosio mg/dl (GL)	2028	84.9	16.2	69.0	77.0	83.0	90.0	104.0	32.0	331.0	121 (5.9)	72 (3.6)
Transaminasi piruvica UI/l (GP)	2027	19.3	10.6	9.0	13.0	17.0	22.0	39.0	5.0	126.0	-	101 (4.9)
Transaminasi ossalacetica UI/l (GO)	2022	19.3	7.6	12.0	15.0	18.0	21.0	30.0	8.0	174.0	-	56 (2.8)
Gamma GT UI/l (GGT)	2028	22.6	33.9	7.0	11.0	16.0	24.0	55.0	3.0	944.0	17 (8.8)	133 (6.6)
Bilirubina Diretta mg/dl (BILD)	2025	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.4	0.1	3.8	-	232 (11.5)
Bilirubina Indiretta mg/dl (BILIC)	2025	0.4	0.2	0.1	0.2	0.3	0.5	0.9	0.0	1.9	-	168 (8.3)
Bilirubina Totale mg/dl (BILT)	2027	0.6	0.3	0.2	0.4	0.5	0.7	1.2	0.1	4.4	43 (2.1)	184 (9.1)

* Valori di riferimento utilizzati dal Laboratorio di Nottola: CRE: 0.5-1.1 mg/dl (donne), 0.7-1.2 mg/dl (uomini); UA: 2.4-5.7 mg/dl (donne), 3.4-7.0 mg/dl (uomini); TSHR: 0.27-4.20 uUI/ml; FT3: 2.57-4.43 pg/ml; FT4: 7.1-18.5 pg/ml; COL: 130-200 mg/dl; HDL: 65-80 mg/dl (donne), 55-80 mg/dl (uomini); TR: 30-200 mg/dl; IFCC: 20-42 mmol/mol; GL: 70-110 mg/dl; GP: 0-31 UI/l (donne), 0-41 UI/l (uomini); GO: 0-31 UI/l (donne), 0-37 UI/l (uomini); GGT: 5-36 UI/l (donne), 8-61 UI/l (uomini); BILD: 0-0.3 mg/dl; BILIC: 0-0.7 mg/dl; BILT: 0.2-1.0 mg/dl

Il 2.8% dei partecipanti a INVETTA mostra valori di creatinina nel sangue superiori al riferimento, che rappresenta una indicazione di funzionalità renale alterata. Il 41.9% presenta valori di colesterolo totale oltre il valore di riferimento utilizzato dal laboratorio (200 mg/dl), il 7.5% valori di trigliceridi oltre il valore di 200 mg/dl. Relativamente alle disfunzioni della tiroide, il 10.1% presenta valori di TSH fuori del range (0.27-4.2 uUI/ml). Il 7.7% dei partecipanti presenta valori di emoglobina glicata >42 mmol/mol.

Per colesterolo e trigliceridi si mostra anche un confronto con i dati prodotti dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), dall'Heart Care Foundation (attualmente Fondazione "per il Tuo Cuore") e dall'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito di due indagini, una iniziata nel 1998, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC), e la seconda a 10 anni di distanza, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey (OEC/HES)². L'obiettivo di queste indagini nazionali è descrivere alcune caratteristiche individuali riconosciute come fattori di rischio per la salute cardiovascolare, misurare la prevalenza di condizioni a rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, diabete) e identificare aree di patologia cardiovascolare per le quali è necessario intervenire in termini preventivi, diagnostici, terapeutici, assistenziali. I dati di INVETTA sono stati resi omogenei a quelli delle indagini nazionali sia per quanto riguarda le fasce di età sia per i cut-off utilizzati. Rispetto ai dati nazionali dell'indagine OEC/HES del 2008-2012 (Figura 2.15), nel campione INVETTA la prevalenza di ipercolesterolemia nei 35-74enni è più bassa, sia negli uomini (21.1% vs 34.7%) che nelle donne (25.4% vs. 36.8%). Risultano, invece, del tutto omogenee le prevalenze di ipertrigliceridemia, circa 15% nelle donne e 30% negli uomini. Anche la prevalenza di valori di colesterolo LDL a rischio (≥ 115 mg/dl) risulta nell'indagine INVETTA più bassa del dato nazionale.

Figura 2.15 - Prevalenze (%) di ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e colesterolo LDL elevato nell'indagine INVETTA e confronto con indagine nazionale OEC/HES del 2008-2012. Età 35-74 anni



2 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26195612/>

Si riportano, infine, alcune descrittive per età, residenza e modalità di partecipazione (Tabella 2.11).

Tabella 2.11 – Statistiche descrittive di ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e colesterolo LDL elevato per fasce d'età, residenza e modalità di partecipazione

	Ipercolesterolemia N (%) [§]	Ipertrigliceridemia N (%)	LDL elevato N (%)
Fasce d'età (anni)			
18-39	22 (4.2)	63 (11.9)	128 (24.3)
40-54	134 (18.9)	155 (21.9)	354 (50.4)
55-70	247 (31.3) ***	193 (24.4)***	471 (59.7)***
Residenza			
Comuni Principali	358 (20.0)	354 (19.8)	849 (47.8)
Comuni Controllo	45 (18.5)	57 (23.5)	104 (43.0)
Partecipanti			
Campione	187 (17.8)	239 (22.8)	471 (45.3)
Volontari	216 (22.0)*	172 (17.6)**	482 (49.3)

[§] N (%): numerosità e % dei campioni al di sopra dei cut-off utilizzati negli studi nazionali OEC/HES; *** p<0.001; **p<0.01; * p<0.05

Come atteso si osserva un importante effetto dell'età per i tre parametri analizzati, con prevalenze maggiori al crescere dell'età. Non si osservano differenze significative rispetto alla residenza nei comuni principali e nei comuni di controllo, mentre si rilevano pattern opposti per quanto riguarda la modalità di partecipazione a InVETTA. Infatti la prevalenza di ipercolesterolemia risulta più alta, anche se di poco, nel gruppo dei volontari mentre la prevalenza di ipertrigliceridemia è più alta nel gruppo dei soggetti estratti dalle liste anagrafiche. Non si riscontrano differenze tra i due gruppi rispetto ai valori a rischio di LDL.

I parametri ematochimici correlati ad esiti di salute analizzati nello studio sono discussi in dettaglio nei successivi capitoli patologia-specifici.



CAPITOLO 3

CONCENTRAZIONI URINARIE ED EMATICHE DEI METALLI

CAPITOLO 3

CONCENTRAZIONI URINARIE ED EMATICHE DEI METALLI

3.1 INTRODUZIONE

In questo capitolo sono riportati i risultati delle analisi condotte sui dati derivanti dalla determinazione analitica dei metalli e dalla somministrazione dei questionari.

Sono presentate le principali statistiche descrittive delle concentrazioni dei metalli, i confronti con le popolazioni di riferimento, i confronti tra vari sottogruppi (sesso, fasce d'età, comune di residenza). Seguono, quindi, i risultati delle analisi finalizzate a valutare le associazioni tra singole variabili esplicative, sia individuali che ambientali, e livelli urinari ed ematici dei metalli. L'obiettivo di questo tipo di analisi, dette analisi univariate, è identificare quelle variabili che singolarmente sono associate alle concentrazioni dei metalli.

Successivamente sono presentati i risultati dei modelli multivariati predittivi, il cui scopo è definire il set di variabili esplicative che tutte insieme contribuiscono a determinare i livelli dei metalli nei liquidi biologici.

3.2 STATISTICHE DESCRITTIVE

Dei 2060 partecipanti totali all'indagine InVETTA, 2034 persone, ovvero il 98.7%, hanno fornito un campione di urina e sangue per la determinazione dei metalli. I campioni di urina che hanno riportato valori di creatinina urinaria fuori dal range raccomandato dall'OMS (0.3-30 g/l) (WHO 1996) erano 57 e sono stati, quindi, esclusi dall'analisi.

In Tabella 3.1 sono riportati i risultati descrittivi delle concentrazioni dei metalli, in termini di numerosità dei campioni, medie aritmetiche (MA), deviazioni standard (DS), medie geometriche (MG), percentili delle distribuzioni (p5, p25, p50, p75 e p95), valore minimo e massimo, percentuale dei campioni con valori al di sopra del limite di quantificazione (LoQ) e numero di outlier. I valori sono espressi sia in $\mu\text{g/l}$ che in $\mu\text{g/g}$ creatinina. Il numero di risultati per mercurio e arsenico in urina (N=1965) differisce da quello degli altri metalli nella stessa matrice (N=1967) in quanto in due casi il volume del campione non è stato sufficiente per tutte le determinazioni analitiche.

Tabella 3.1 – Statistiche descrittive delle concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli

Metallo	N	MA*	DS**	MG***	p5	p25	p50	p75	p95	min	max	% >LoQ ⁺	Outlies
Arsenico §	1965											96.2	0
µg/l		8.7	6.6	6.8	1.8	4.7	7.3	11.0	19.8	0.8	96		
µg /g creatinina		7.5	5.7	5.9	1.5	4.1	6.2	9.2	17.0	0.3	75.7		
Mercurio (urina)	1965											96.9	0
µg/l		1.27	1.08	0.95	0.26	0.59	0.99	1.64	3.20	0.11	14		
µg /g creatinina		1.02	0.81	0.82	0.25	0.56	0.84	1.25	2.33	0.07	10.6		
Mercurio (sangue)	1974											92.3	0
µg/l		4.02	3.68	-	0.50	1.90	3.00	4.88	10.53	0.50	43		
Tallio	1967											99.9	3
µg/l		0.776	1.448	0.453	0.108	0.242	0.424	0.789	2.36	0.01	28.7		
µg /g creatinina		0.684	1.440	0.392	0.108	0.209	0.346	0.676	2.192	0.011	30.7		
Antimonio	1967											11.7	4
µg/l		0.067	0.072	0.057	0.05	0.05	0.05	0.05	0.159	0.05	1.59		
µg /g creatinina		0.063	0.067	0.049	0.022	0.032	0.046	0.071	0.147	0.017	1.64		
Cadmio	1967											97.9	0
µg/l		0.545	0.390	0.436	0.14	0.28	0.45	0.71	1.25	0.05	3.87		
µg /g creatinina		0.459	0.308	0.377	0.132	0.249	0.380	0.589	1.024	0.028	3.172		
Cobalto	1967											83.4	1
µg/l		1.144	1.583	0.802	0.2	0.505	0.823	1.406	2.83	0.2	49.1		
µg /g creatinina		0.918	1.197	0.694	0.206	0.429	0.711	1.108	2.213	0.080	41.6		
Cromo	1967											23.8	10
µg/l		0.337	1.374	0.210	0.150	0.150	0.150	0.150	0.831	0.150	54.4		
µg /g creatinina		0.300	0.945	0.180	0.066	0.102	0.158	0.273	0.789	0.050	31.4		
Manganese	1967											79.4	4
µg/l		0.558	1.509	0.311	0.075	0.175	0.336	0.561	1.39	0.075	41.7		
µg /g creatinina		0.503	1.371	0.269	0.056	0.143	0.266	0.467	1.341	0.026	33.7		
Nichel	1967											95.5	3
µg/l		2.72	2.79	2.13	0.67	1.45	2.26	3.35	5.85	0.3	79.4		
µg /g creatinina		2.31	3.40	1.84	0.69	1.28	1.88	2.67	4.63	0.16	109.5		
Vanadio	1967											54.4	2
µg/l		0.045	0.053	0.031	0.015	0.015	0.032	0.055	0.129	0.015	0.765		
µg /g creatinina		0.037	0.041	0.027	0.009	0.016	0.026	0.043	0.103	0.005	0.510		

*MA: media aritmetica; **DS: deviazione standard; ***MG: media geometrica; +LoQ: limite di quantificazione; § Arsenico: forme di arsenico rilevanti dal punto di vista tossicologico, cioè la somma di arsenico inorganico e le forme mono e dimetilate (Asi+MMA+DMA)

Per l'antimonio e il cromo si notano percentuali molto basse di campioni con valori al di sopra del LoQ, 11.7% e 23.8% rispettivamente. Si ricorda che nel caso di un valore al di sotto del limite di quantificazione, è stato imputato un valore pari a LoQ/2. Una percentuale così alta di imputazioni di valori determina una scarsa attendibilità delle distribuzioni dei valori per questi due metalli. Per questo motivo, per l'antimonio e il cromo sono presentate soltanto le statistiche descrittive e non i risultati delle successive analisi di associazione con le variabili esplicative e gli esiti sanitari.

In Tabella 3.2 sono riportati i confronti dei risultati sui campioni InVETTA con i valori di riferimento prodotti in Italia dalla SIVR (Aprea 2017). Sono riepilogate anche le percentuali dei valori al di sopra dei criteri di richiamo stabiliti a priori e descritti nel capitolo "Materiali e metodi" (percentuali di

campioni per i quali i valori anomali riscontrati hanno richiesto la ripetizione del campione), rappresentati o dal superamento del BEI (Biological Exposure Indices / Indici di Esposizione Biologica) della American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH 2017) o, nel caso di BEI non disponibile, dal superamento di un valore pari a 5 volte il 95° percentile SIVR o, nel caso del tallio, dal superamento del valore di 5 µg/l.

Tabella 3.2 - Confronto con la popolazione di riferimento SIVR (Aprea 2017) e BEI (ACGIH 2017)

Analita	MG* InVETTA µg/l	MG SIVR µg/l	5° - 95° pt** InVETTA µg/l	5° - 95° pt SIVR µg/l	N (%) campioni InVETTA >95° pt SIVR	N (%) campioni InVETTA > criteri richiamata^
Arsenico	6.8	4.0	1.8 - 19.8	ND - 16.1	185 (9.4)	14 (0.7)
Mercurio (urina)	0.95	1.5	0.26 - 3.2	0.1 - 5.0	26 (1.3)	0
Mercurio (sangue)	2.95	1.2	0.5 - 10.5	0.35 - 5.2	434 (21.9)	4 (0.2)
Tallio	0.453	0.203	0.108 - 2.36	0.06 - 0.759	515 (26.1)	32 (1.6)
Antimonio	0.057	0.03	0.05 - 0.159	0.01 - 0.095	230 (11.7)	5 (0.3)
Cadmio	0.436	0.255	0.14 - 1.25	0.1 - 1.0	210 (10.7)	0
Cobalto	0.802	0.43	0.2 - 2.83	0.077 - 2.2	200 (10.2)	2 (0.1)
Cromo	0.210	0.221	0.15 - 0.831	0.05 - 0.6	183 (9.3)	1 (0.1)
Manganese	0.311	0.289	0.075 - 1.39	0.04 - 1.5	83 (4.2)	13 (0.6)
Nichel	2.13	1.47	0.67 - 5.85	0.372 - 4.44	240 (12.2)	3 (0.2)
Vanadio	0.031	0.096	0.015 - 0.129	0.025 - 0.855	0	0

*MG: media geometrica; **5° - 95°: quinto e novantacinquesimo percentile; ^criteri di richiamata: superamento del BEI (Biological Exposure Indices) (ACGIH 2017) o, nel caso di BEI non disponibile, dal superamento di un valore pari a 5 volte il 95° percentile SIVR o, nel caso del tallio, dal superamento del valore di 5 µg/l

Per il mercurio urinario si indicano i valori di riferimento riportati in altri studi internazionali (Tabella 3.3), poiché i valori di riferimento prodotti dalla SIVR sono relativi a campagne di biomonitoraggio non aggiornate.

Tabella 3.3 - Confronto con i valori di riferimento internazionali per il mercurio urinario

Mercurio urinario	MG* µg/l	95° pt** µg/l	N (%) campioni InVETTA >95° pt
CDC Report 2019 Popolazione USA	0.246	1.64	488 (24.8)
Nisse et al. 2016 Popolazione Francia	0.86	6.6	7 (0.4)
Morton et al. 2014 Popolazione UK	0.43 (mediana)	2.81	137 (6.9)
Hoet et al. 2016 Popolazione Belgio	0.26	1.88	372 (18.9)

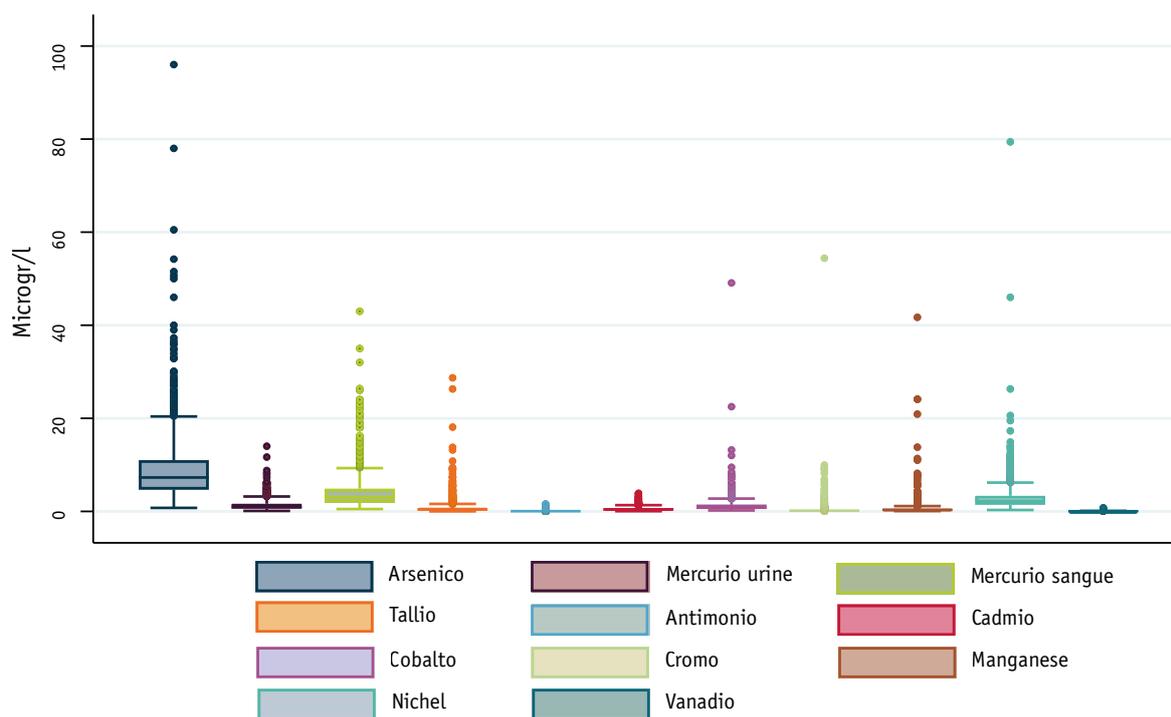
*MG: media geometrica; **95° pt: novantacinquesimo percentile

I campioni InVETTA presentano valori mediamente più alti delle popolazioni di riferimento per tutti i metalli esaminati, ad eccezione di vanadio e cromo. Per il tallio si registra la percentuale più alta (26.1%) di campioni con valori maggiori del 95° percentile della popolazione di riferimento SIVR. Per

il mercurio, le percentuali di superamento del 95° percentile sono più omogenee tra mercurio ematico e mercurio urinario se per quest'ultimo si considerano popolazioni di riferimento diverse dalla SIVR. Per il mercurio ematico il 21.9% del campione presenta valori maggiori del 95° percentile della SIVR; per il mercurio urinario il 24.8% del campione InVETTA eccede i valori definiti per la popolazione americana, percentuale che è invece del 18.9% se si confronta con la popolazione belga. Le percentuali di superamento per il mercurio urinario sono più basse se si utilizzano altre popolazioni di riferimento (Tabella 3.3): soltanto l'1.3% se si utilizza la popolazione SIVR (Tabella 3.2). Per l'arsenico la percentuale di superamento del 95° percentile SIVR è pari a 9.4%.

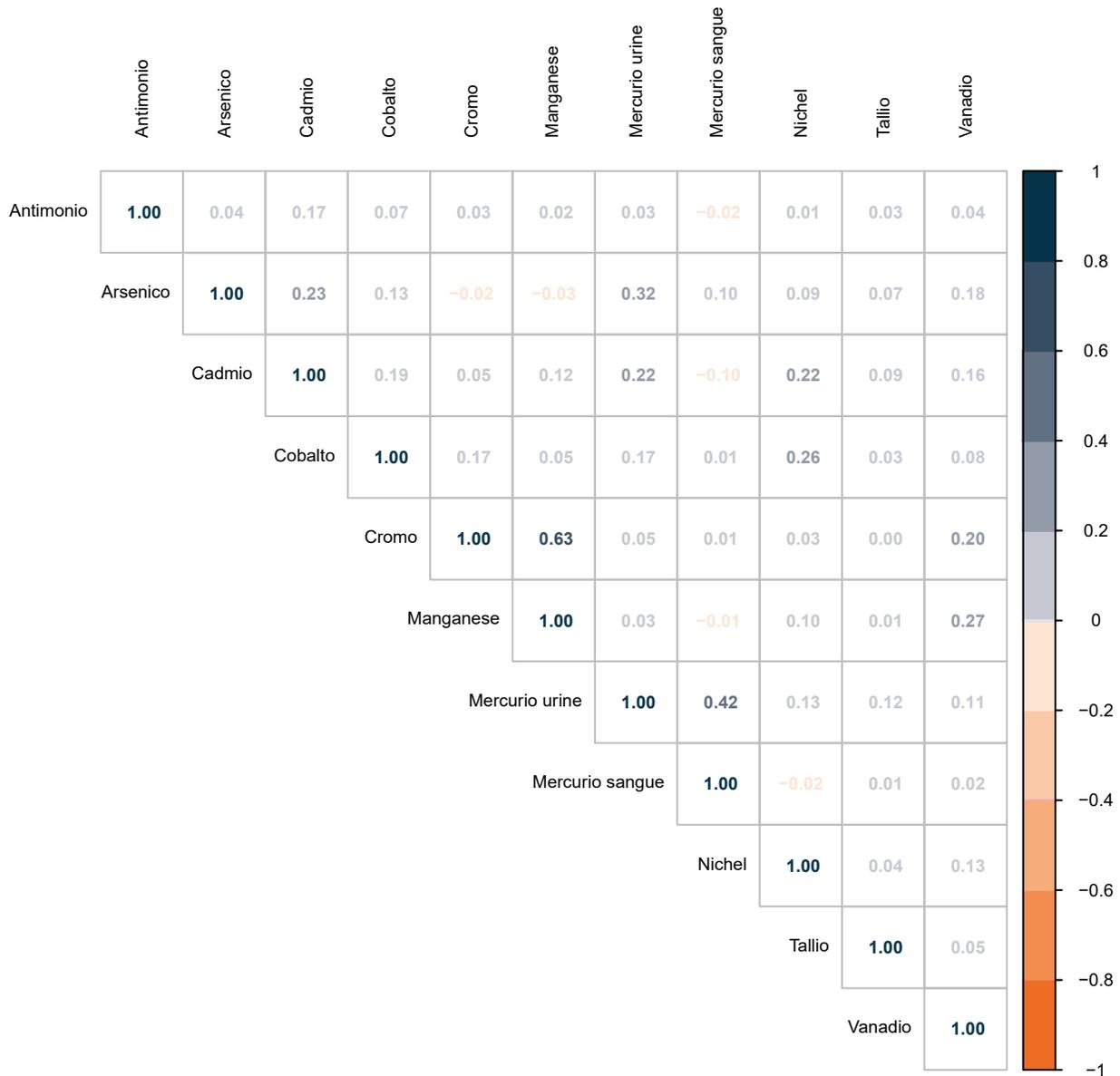
Come ulteriore descrizione delle distribuzioni delle concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli si riportano i relativi box-plot (Figura 3.1). Il box-plot rappresenta con il rettangolo (detto scatola) le osservazioni contenute fra il 1° e il 3° quartile, la linea che divide il rettangolo indica la mediana della distribuzione, i bracci (baffi) che partono dal quadrato si estendono per 1.5 volte l'intervallo interquartile o fino ai valori minimi, come nel caso in Figura 3.1. Infine i valori che oltrepassano questi limiti sono rappresentati come singoli punti.

Figura 3.1 - Box plot delle concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli



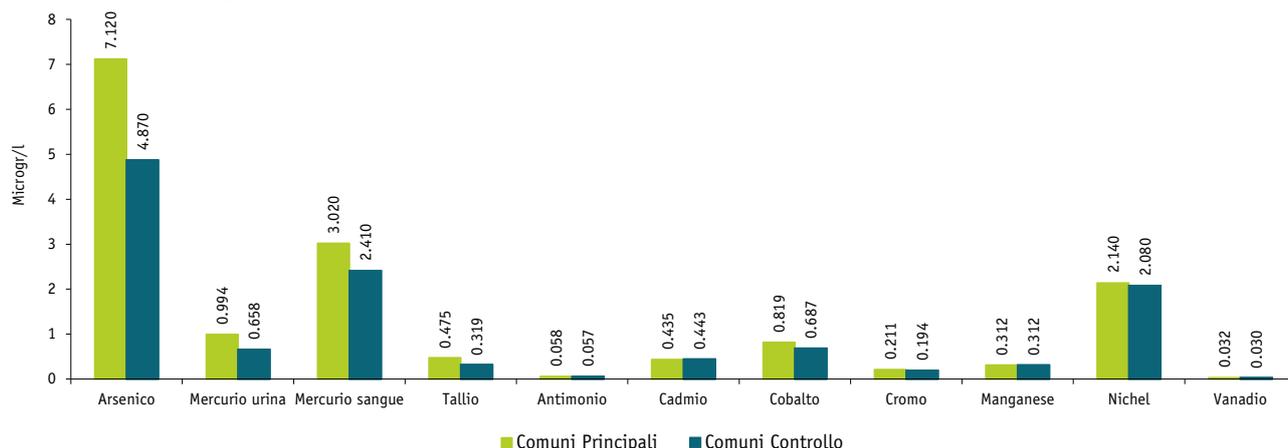
In Figura 3.2 si riportano le correlazioni tra coppie di distribuzioni delle concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli. In generale si osserva una bassa correlazione tra i metalli, le correlazioni maggiori si osservano tra cromo e manganese e tra mercurio urinario e mercurio ematico.

Figura 3.2 - Correlazioni tra coppie di distribuzioni delle concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli



In Figura 3.3 si riporta il confronto delle medie geometriche dei livelli urinari ed ematici dei metalli tra i residenti nei sei comuni principali (Abbadia San Salvatore, Piancastagnaio, Arcidosso, Castel del Piano, Santa Fiora, Castell’Azzara) e nei comuni di controllo.

Figura 3.3 - Medie geometriche e confronto tra i residenti nei comuni principali e nei comuni di controllo.



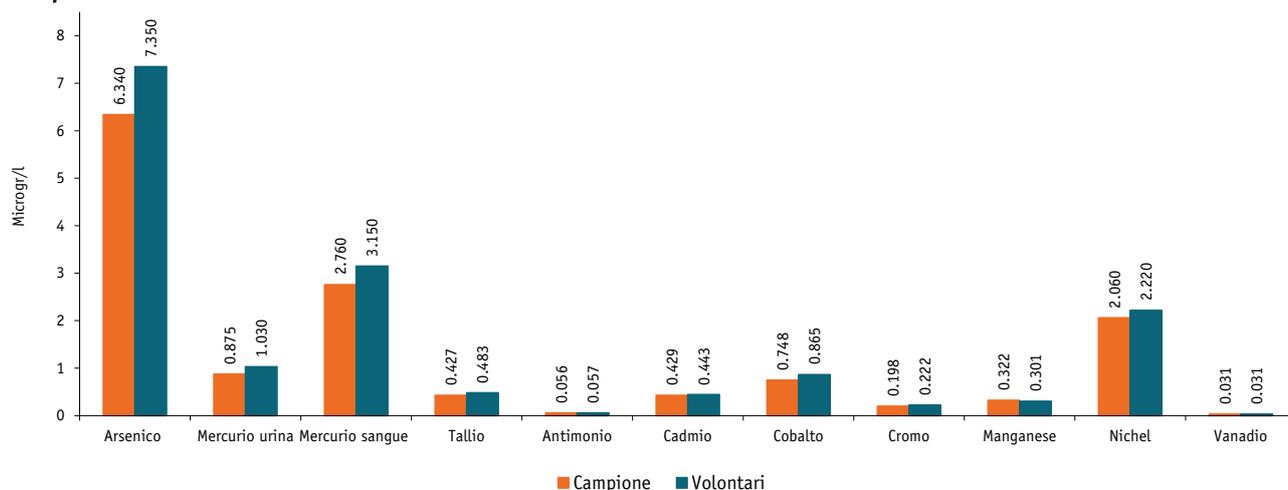
Per arsenico, mercurio (sia urinario che ematico), tallio, cobalto e cromo, si osservano differenze statisticamente significative tra i due gruppi, con i residenti nei comuni principali che presentano livelli di questi metalli più alti dei residenti nei comuni di controllo ($p < 0.0001$).

In Tabella 3.4 è riportato per ciascun metallo il confronto del numero dei superamenti del 95° percentile della popolazione di riferimento SIVR (per il mercurio urinario la popolazione di riferimento è quella statunitense) tra i residenti nei comuni principali e nei comuni di controllo. Sono confermate per i comuni principali le maggiori percentuali di superamento relativamente a arsenico, mercurio e tallio.

Tabella 3.4 - Superamenti del 95° percentile della popolazione SIVR tra i residenti nei comuni principali e nei comuni di controllo.

Analita	Comuni principali	Comuni controllo
	N (%) campioni InVETTA >95° pt SIVR	N (%) campioni InVETTA >95° pt SIVR
Arsenico	178 (10.1)	7 (2.9)
Mercurio (urina)	455 (25.9)	33 (13.6)
Mercurio (sangue)	397 (22.6)	37 (15.2)
Tallio	480 (27.3)	35 (14.4)
Antimonio	206 (11.7)	24 (9.9)
Cadmio	186 (10.6)	24 (9.9)
Cobalto	177 (10.1)	23 (9.5)
Cromo	167 (9.4)	17 (7.0)
Manganese	77 (4.4)	6 (2.5)
Nichel	208 (11.8)	32 (13.1)
Vanadio	0	0

In Figura 3.4 si riporta il confronto tra il gruppo dei partecipanti estratti dalle liste anagrafiche ed il gruppo dei volontari.

Figura 3.4 - Medie geometriche delle concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli e confronto tra soggetti campionati e volontari

Per quasi tutti i metalli, ad esclusione di antimonio, cadmio, manganese e vanadio, si osservano differenze significative tra i soggetti estratti dalle liste anagrafiche e i volontari, soprattutto per arsenico e mercurio ($p < 0.0001$). Per questi due metalli, ma anche per tallio ($p = 0.002$), cobalto ($p = 0.0002$), cromo ($p < 0.001$) e nichel ($p = 0.013$), i volontari presentano valori di metalli più alti dei soggetti campionati.

3.3 ASSOCIAZIONI TRA CONCENTRAZIONE DEI METALLI E VARIABILI ESPLICATIVE

L'obiettivo di queste analisi è identificare quali sono le variabili che singolarmente (modelli univariati) e complessivamente (modelli multivariati) sono associate alle concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli misurate nei campioni biologici dei partecipanti a InVETTA. Tali variabili esplicative possono essere raggruppate in due categorie: quelle di tipo individuale desunte dalle informazioni su abitudini e caratteristiche personali, e quelle di tipo ambientale, relative alle caratteristiche del proprio ambiente di residenza.

Nelle tabelle seguenti sono riportati i risultati dei modelli univariati (Tabella 3.5 per le variabili di tipo individuale e Tabella 3.6 per quelle di tipo ambientale) e multivariati (Tabella 3.7). Le Tabelle 3.5 e 3.6 mostrano le numerosità per ciascun gruppo di soggetti e le medie geometriche stimate mediante modello di regressione univariato che utilizza il logaritmo della concentrazione urinaria del metallo come variabile dipendente e tiene conto dell'effetto della creatinina urinaria (ad eccezione del mercurio ematico). Sono riportati anche i p-value del modello di regressione e, per le variabili con più di due categorie, il p-value del trend. Nella Tabella 3.7 sono riportati i risultati dei modelli multivariati, ossia quei modelli che analizzano l'effetto combinato di tutte le variabili risultate associate ai livelli del metallo nell'analisi univariata. Si riportano gli esponenziali dei coefficienti dei modelli di regressione (l'esponenziale è utilizzato poiché nei modelli sono inseriti i logaritmi delle concentrazioni dei metalli) e i p-value del modello di regressione. Antimonio e cromo, a causa dell'elevata percentuale

di valori al di sotto del limite di quantificazione, non sono stati considerati nelle analisi di associazione, poiché i risultati sarebbero stati poco affidabili.

La lettura integrata delle tre tabelle è fondamentale per una interpretazione corretta dei risultati. Infatti, nell'analisi multivariata occorre sempre tenere presente che l'effetto di una variabile esplicativa sulla variabile di risposta può essere modificato (e addirittura annullato) dall'influenza esercitata simultaneamente dalle altre variabili. Si consideri un semplice esempio: l'utilizzo abituale di bigiotteria mostra associazioni con alcuni metalli nei modelli univariati, che, però, non vengono confermate nell'analisi multivariata, poiché annullate dall'effetto del genere e dell'età, in quanto le donne più giovani hanno valori di alcuni metalli più alti, ma nello stesso tempo sono anche le maggiori utilizzatrici di bigiotteria.

Per quanto riguarda il genere, per tutti i metalli in studio, ad eccezione del mercurio ematico e del vanadio, le donne mostrano valori urinari più alti degli uomini. Al netto delle altre variabili incluse nei modelli multivariati (Tabella 3.7) nelle donne si osservano incrementi delle medie geometriche, rispetto agli uomini, del +56% ($\beta=1.561$, $p<0.001$) per il cobalto, +54% per il cadmio, +29% per il nichel, +14% per il manganese, +13% per il tallio, +11% per mercurio urinario e +10% per l'arsenico. Gli uomini, invece, mostrano incrementi del +18% per mercurio ematico e del +6% per il vanadio.

Relativamente all'effetto dell'età, per tutti i metalli, ad eccezione di tallio e cadmio, si osserva una riduzione delle concentrazioni all'aumentare dell'età. Rispetto ai 18-39enni, i soggetti nella fascia 55-70 anni mostrano una diminuzione dei livelli dei metalli pari al -18% per l'arsenico, -26% per il mercurio urinario, -13% per mercurio ematico, -27% per il cobalto, -20% per il nichel e -27% per il vanadio (Tabella 3.7). Al contrario, per il cadmio si osserva un incremento del +23% nella fascia 40-54 anni e del +20% nella fascia 55-70 anni. Per il tallio gli incrementi con l'età sono più contenuti: +9% nella seconda fascia e +8% nella terza.

I soggetti con livello di istruzione basso mostrano, nelle analisi multivariate, un aumento delle concentrazioni solo per cadmio, che resta significativo anche al netto dell'effetto del fumo, e per manganese. Inoltre, analizzando l'abitudine al fumo, si osservano incrementi delle medie geometriche di cadmio del +38% nei fumatori attuali e del +16% negli ex-fumatori. Anche per il vanadio l'associazione con il fumo è significativa: +22% negli attuali fumatori e +10% negli ex. Per l'arsenico l'effetto del fumo si osserva solo nei fumatori attuali ed è pari al +11%.

L'arsenico è l'unico metallo che mostra un'associazione con il tipo di acqua utilizzata per bere, mostrando un incremento delle concentrazioni urinarie del +10% nei soggetti che dichiarano di utilizzare principalmente l'acqua dell'acquedotto, rispetto a coloro che utilizzano l'acqua minerale in bottiglia (Tabella 3.7).

Il consumo abituale di frutta e verdura auto-prodotte, che fa ipotizzare una via di esposizione alimentare legata all'acqua utilizzata per l'irrigazione o ad una ipotetica contaminazione dei suoli, è risultato, nei modelli multivariati, essere un fattore di rischio che determina incrementi dei livelli di mercurio urinario (+13%), mercurio ematico (+10%), tallio (+20%) e cobalto (+6%).

Anche il consumo abituale di vino è associato a incrementi di mercurio urinario ed ematico, tallio e vanadio.

Sempre restando nel campo delle vie di esposizione di tipo alimentare, il consumo abituale di riso e pesce è un fattore di rischio per i livelli di arsenico, mercurio urinario ed ematico. L'effetto maggiore si osserva per l'incremento di mercurio ematico associato al consumo di pesce (+62%). Inoltre, il consumo di riso è risultato associato anche a incrementi delle concentrazioni urinarie di cobalto (+7%) e nichel (+8%) (Tabella 3.7).

I lavoratori presso le centrali geotermiche di ENEL Green Power (N=50) mostrano livelli più alti di mercurio urinario (+28%), mercurio ematico (+53%) e tallio (+26%), rispetto al resto dei partecipanti a InVETTA. Non sono state osservate associazioni tra i livelli dei metalli ed una esposizione lavorativa generica a polveri, sostanze chimiche, pesticidi, gas o radiazioni. L'unica eccezione è rappresentata dal vanadio, per il quale l'incremento nei lavoratori esposti è del +8%.

Coloro che hanno dichiarato di possedere otturazioni dentarie con amalgama mostrano livelli maggiori di mercurio urinario (+16%) e mercurio ematico (+15%). Possedere piercing è associato ad un incremento delle escrezioni urinarie di arsenico (+11%), cobalto (+12%) e nichel (+12%). Avere piercing è altamente correlato anche alla variabile sui tatuaggi, motivo per cui nelle analisi multivariate l'effetto dei tatuaggi viene annullato. Solo per il cobalto restano significativi entrambi gli effetti. Indossare lenti a contatto è legato ad un aumento delle concentrazioni di mercurio, sia urinario (+12%) che ematico (+24%). Per altri metalli, come l'arsenico, il cobalto e il nichel, l'effetto dell'utilizzo delle lenti a contatti riscontrato nei modelli univariati è perlopiù ascrivibile all'effetto del genere, essendo le donne più propense ad utilizzare lenti a contatto rispetto agli uomini. Relativamente alle variabili di esposizione ambientale, l'effetto più evidente è quello relativo all'aumento dei livelli urinari di arsenico associato agli incrementi delle concentrazioni medie di arsenico rilevate nelle acque potabili: +9% nella seconda fascia di esposizione e +29% per livelli di arsenico nell'acqua $\geq 8.6 \mu\text{g/l}$ (Tabella 3.7). Questo dato è del tutto in linea con l'associazione riscontrata con la variabile relativa alla tipologia di acqua utilizzata per bere. Infine, relativamente all'esposizione ad acido solfidrico va precisato che le associazioni con gli indicatori di H_2S non possono essere interpretate in termini di un legame biologico tra H_2S e metalli. Piuttosto, in questo caso l' H_2S è utilizzato come un tracciante di una esposizione generale alle emissioni delle centrali geotermiche. Nei modelli multivariati l'aumento dell'esposizione alle emissioni delle centrali geotermiche risulta associato a incrementi dei livelli urinari di tallio (+13% nella classe di maggiore esposizione), mentre per arsenico e cadmio si osserva un'associazione inversa, cioè una diminuzione dei livelli urinari dei metalli all'aumentare dell'esposizione alle emissioni geotermiche.

Tabella 3.5 - Associazioni univariate tra valori urinari ed ematici dei metalli e variabili esplicative di tipo individuale. Medie geometriche stimate (µg/l), aggiustate per creatinina urinaria e p-value

	Arsenico		Mercurio urina		Mercurio sangue		Tallio		Cadmio		Cobalto		Manganese		Nichel		Vanadio	
	N	MG* p**	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p
Sesso																		
Uomini	861	6.37	0.888		3.26		0.435		0.345		0.616		0.290		1.83		0.033	
Donne	1104	7.16	0.994	0.001	2.71	<0.001	0.467	0.088	0.522	<0.001	0.985	<0.001	0.329	0.006	2.39	<0.001	0.050	0.003
Fasce di età																		
18-39	498	7.85	1.077		3.24		0.428		0.376		0.950		0.311		2.43		0.038	
40-54	691	6.59	1.059		2.93		0.460		0.468		0.889		0.316		2.21		0.032	
55-70	776	6.39	0.788	<0.001	2.77	<0.001	0.463	0.147	0.468	<0.001	0.656	<0.001	0.307	0.807	1.89	<0.001	0.027	<0.001
Livello istruzione																		
Basso	540	6.09	0.784		2.48		0.448		0.470		0.708		0.324		1.94		0.031	
Medio	949	7.08	1.000		3.01		0.447		0.434		0.861		0.322		2.23		0.032	
Alto	450	7.13	1.061	<0.001	3.40	<0.001	0.474	0.353	0.405	<0.001	0.807	0.005	0.275	0.006	2.14	0.013	0.030	0.618
BMI																		
Normopeso	1025	7.29	1.025		2.95		0.453		0.466		0.877		0.311		2.26		0.032	
Sovrappeso/Obeso	916	6.28	0.867	<0.001	2.91	0.292	0.452	0.959	0.406	<0.001	0.728	<0.001	0.310	0.937	1.98	<0.001	0.029	0.005
Fumo di sigaretta																		
Mai fumatori	456	6.65	1.002		2.77		0.466		0.390		0.830		0.309		2.17		0.028	
Ex-fumatori	598	6.61	0.901		3.03		0.467		0.450		0.737		0.308		2.05		0.031	
Fumatori	869	7.26	0.902	0.003	2.96	0.239	0.409	0.026	0.518	<0.001	0.843	0.728	0.318	0.623	2.14	0.722	0.036	<0.001
Attività fisica																		
Attivo	481	6.84	0.926		3.01		0.443		0.415		0.741		0.313		2.05		0.029	
Parzialmente attivo	704	7.31	1.105		3.23		0.489		0.431		0.847		0.311		2.18		0.032	
Sedentario	753	6.32	0.831	0.017	2.63	0.001	0.429	0.325	0.457	0.006	0.804	0.061	0.309	0.803	2.12	0.379	0.031	0.204
Tipo di acqua bere																		
In bottiglia	686	6.44	0.950		2.89		0.443		0.444		0.803		0.320		2.14		0.032	
Acquedotto	1253	7.00	0.946	0.904	2.95	0.982	0.459	0.413	0.434	0.431	0.804	0.994	0.306	0.312	2.13	0.737	0.031	0.427
Orto																		
No	1157	6.96	0.930		2.88		0.426		0.432		0.812		0.306		2.15		0.031	
Sì	780	6.57	0.972	0.235	3.00	0.270	0.497	<0.001	0.446	0.262	0.789	0.405	0.319	0.345	2.10	0.471	0.032	0.420
Verdure locali																		
No	856	6.88	0.882		2.77		0.409		0.436		0.779		0.301		2.14		0.030	
Sì	1079	6.74	1.006	<0.001	3.08	0.002	0.492	<0.001	0.438	0.868	0.825	0.098	0.319	0.177	2.12	0.810	0.031	0.381
Animali locali																		
No	841	6.87	0.921		2.80		0.453		0.450		0.778		0.302		2.14		0.030	
Sì	1093	6.75	0.972	0.070	3.04	0.009	0.454	0.989	0.428	0.064	0.825	0.091	0.318	0.233	2.12	0.769	0.031	0.265
Consumo di vino																		
No	746	6.71	0.906		2.50		0.417		0.486		0.879		0.330		2.31		0.028	
Sì	1195	6.85	0.974	0.027	3.24	<0.001	0.477	0.001	0.409	<0.001	0.759	<0.001	0.299	0.029	2.02	<0.001	0.033	<0.001
Consumo birra																		

Tabella 3.5 - proseguie

	N	Arsenico		Mercurio urina		Mercurio sangue		Tallio		Cadmio		Cobalto		Manganese		Nichel		Vanadio	
		MG*	p**	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p
No	1060	6.80		0.927		2.66		0.439		0.479		0.814		0.323		2.20		0.029	
Sì	879	6.77	0.885	0.971	0.144	3.28	<0.001	0.469	0.114	0.391	<0.001	0.790	0.387	0.296	0.052	2.03	0.007	0.034	<0.001
Consumo riso																			
No	1321	6.51		0.924		2.86		0.456		0.432		0.785		0.312		2.07		0.031	
Sì	608	7.44	<0.001	1.010	0.010	3.14	0.007	0.449	0.757	0.450	0.153	0.853	0.025	0.310	0.927	2.27	0.003	0.031	0.999
Consumo pesce																			
No	1125	6.38		0.857		2.41		0.462		0.439		0.810		0.316		2.14		0.030	
Sì	804	7.43	<0.001	1.096	<0.001	3.90	<0.001	0.442	0.271	0.436	0.792	0.799	0.705	0.317	0.345	2.11	0.617	0.031	0.354
Consumo molluschi																			
No	1264	6.48		0.883		2.55		0.453		0.439		0.804		0.314		2.13		0.031	
Sì	666	7.43	<0.001	1.092	<0.001	3.88	<0.001	0.454	0.964	0.435	0.732	0.809	0.851	0.306	0.572	2.14	0.998	0.032	0.447
Esposizione lavoro																			
No	1116	6.97		0.969		2.85		0.447		0.443		0.843		0.315		2.23		0.029	
Sì	821	6.54	0.872	0.918	0.094	3.04	0.052	0.462	0.412	0.427	0.194	0.749	0.001	0.306	0.489	1.99	<0.001	0.033	<0.001
Lavoro centrali geotermiche																			
No	1891	6.88		0.941		2.89		0.450		0.439		0.807		0.312		2.13		0.031	
Sì	50	4.32	<0.001	1.190	0.019	5.11	<0.001	0.591	0.034	0.351	0.009	0.675	0.099	0.284	0.488	1.84	0.098	0.035	0.224
Lavoro miniera																			
No	1548	6.91		0.969		2.90		0.450		0.436		0.816		0.309		2.15		0.031	
Sì	388	6.34	0.081	0.863	0.004	3.04	0.514	0.465	0.513	0.440	0.791	0.769	0.046	0.318	0.606	2.01	0.056	0.030	0.555
Otturazioni																			
No	439	6.81		0.814		2.65		0.441		0.419		0.749		0.319		2.02		0.032	
Sì	1501	6.79	0.193	0.991	<0.001	3.02	<0.001	0.457	0.489	0.442	0.101	0.820	0.026	0.309	0.540	2.16	0.059	0.031	0.435
Bruxismo																			
No	1495	6.73		0.929		2.91		0.448		0.435		0.792		0.310		2.12		0.031	
Sì	443	7.03	0.141	1.013	0.023	3.02	0.660	0.472	0.281	0.443	0.582	0.841	0.141	0.312	0.913	2.16	0.567	0.032	0.241
Protesi metallo																			
No	1035	7.12		1.014		3.01		0.458		0.421		0.852		0.306		2.17		0.032	
Sì	896	6.38	<0.001	0.877	<0.001	2.85	0.067	0.447	0.529	0.456	0.004	0.751	<0.001	0.314	0.581	2.07	0.085	0.029	0.005
Tatuaggi																			
No	1558	6.69		0.937		2.93		0.456		0.438		0.766		0.313		2.06		0.030	
Sì	382	7.23	0.003	0.995	0.130	2.96	0.331	0.441	0.517	0.433	0.731	0.974	<0.001	0.304	0.616	2.40	<0.001	0.036	<0.001
Piercing																			
No	1792	6.70		0.940		2.91		0.453		0.436		0.785		0.311		2.09		0.030	
Sì	147	8.13	0.001	1.054	0.056	3.20	0.036	0.460	0.845	0.445	0.704	1.070	<0.001	0.314	0.908	2.63	<0.001	0.038	0.001
Lenti a contatto																			
No	1795	6.73		0.932		2.88		0.453		0.439		0.795		0.309		2.10		0.031	

Tabella 3.5 - prosegue

	Arsenico		Mercurio urina		Mercurio sangue		Tallio		Cadmio		Cobalto		Manganese		Nichel		Vanadio		
	N	MG*	p**	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p
Sì	145	7.68	0.006	1.160	<0.001	3.67	<0.001	0.452	0.969	0.409	0.170	0.912	0.035	0.328	0.471	2.42	0.012	0.034	0.063
Bigiotteria																			
No	1417	6.64		0.923		2.96		0.458		0.427		0.769		0.307		2.07		0.030	
Sì	555	7.49	0.003	1.060	0.001	2.86	0.240	0.434	0.304	0.483	<0.001	0.966	<0.001	0.325	0.313	2.42	<0.001	0.033	0.090

*MG: medie geometriche stimate con modello di regressione lineare, aggiustando per creatinina urinaria; **p: p-value

Tabella 3.6 - Associazioni univariate tra valori urinari ed ematici dei metalli e variabili di tipo ambientale. Medie geometriche stimate ($\mu\text{g/l}$), aggiustate per creatinina urinaria e p-value

	Arsenico		Mercurio urina		Mercurio sangue		Tallio		Cadmio		Cobalto		Manganese		Nichel		Vanadio	
	N	MG* p**	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p
Distanza della residenza da centrale geotermica(m)																		
<3000		6.84	0.916		2.85		0.495		0.831		0.301		2.130		0.031		0.031	
3000-4500		7.73	1.054		3.22		0.447		0.856		0.333		2.267		0.031		0.031	
>=4500		5.93	<0.001	0.882	<0.001	2.73	<0.001	0.419	0.003	0.439	0.762	<0.001	1.999	0.015	0.031	0.867	0.031	0.867
H ₂ S media massima su 90 giorni $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (scenario passato)																		
<2.15		7.27	0.982		2.97		0.421		0.776		0.313		2.143		0.033		0.033	
2.15-12.9		6.89	0.970		2.93		0.473		0.808		0.327		2.184		0.030		0.030	
>12.9		6.28	<0.001	0.894	0.016	2.89	0.519	0.466	0.044	0.416	0.035	0.824	0.118	2.064	0.258	0.031	0.124	0.124
H ₂ S media annuale $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (scenario passato)																		
<1.6		7.26	0.978		2.95		0.423		0.773		0.312		2.149		0.033		0.033	
1.6-9.4		6.85	0.973		2.95		0.472		0.814		0.329		2.209		0.031		0.031	
>9.4		6.33	<0.001	0.896	0.024	2.88	0.572	0.465	0.044	0.417	0.044	0.822	0.290	2.035	0.057	0.031	0.152	0.152
H ₂ S % ore>7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (scenario passato)																		
<5.7		7.27	0.975		2.95		0.421		0.773		0.310		2.156		0.032		0.032	
5.7-19.5		6.89	0.988		3.01		0.473		0.816		0.326		2.196		0.031		0.031	
>19.5		6.29	<0.001	0.884	0.012	2.83	0.395	0.465	0.048	0.423	0.185	0.298	0.171	2.040	0.089	0.031	0.194	0.194
H ₂ S media annuale $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (scenario attuale)																		
<0.28		7.12	0.970		2.93		0.421		0.778		0.316		2.160		0.033		0.033	
0.28-0.98		6.93	0.987		2.97		0.470		0.812		0.324		2.194		0.031		0.031	
>0.98		6.39	0.017	0.889	0.016	2.89	0.823	0.469	0.043	0.418	0.061	0.427	0.155	2.039	0.089	0.031	0.278	0.278
H ₂ S % ore>7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (scenario attuale)																		
<0.56		7.13	0.974		2.92		0.417		0.769		0.314		2.140		0.033		0.033	
0.56-3		7.09	0.973		2.98		0.479		0.823		0.327		2.227		0.031		0.031	
>3		6.22	<0.001	0.898	0.060	2.89	0.753	0.464	0.014	0.412	0.010	0.817	0.210	2.024	0.023	0.031	0.264	0.264
As aria media annuale ng/m ³																		
<0.01							7.22											
0.01-0.065							6.83											

Tabella 3.6 - prosegue

	Arsenico		Mercurio urina		Mercurio sangue		Tallio		Cadmio		Cobalto		Manganese		Nichel		Vanadio	
	N	MG*	p**	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	MG	p	
0.065	6.39		0.008															
Hg aria media annuale ng/m ³																		
0.258			0.979															
0.258-2.26			0.974															
2.26			0.894		0.031													
As acqua potabile µg/l media 2005-2010																		
<5.83			6.21															
5.83-8.6			6.51															
>8.6			7.79		<0.001													

*MG: medie geometriche stimate con modello di regressione lineare, aggiustando per creatinina urinaria; **p: p-value

Tabella 3.7 - Associazioni multivariate tra valori urinari ed ematici dei metalli e variabili esplicative. Coefficienti e p-value dei modelli di regressione

	Arsenico		Mercurio urina		Mercurio sangue		Tallio		Cadmio		Cobalto		Manganese		Nichel		Vanadio	
	β^*	p**	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p
Sesso																		
Maschi	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Femmine	1.101	0.004	1.111	0.002	0.844	<0.001	1.133	0.005	1.536	<0.001	1.561	<0.001	1.141	0.004	1.289	<0.001	0.946	0.147
Fasce di età																		
18-39	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
40-54	0.844	<0.001	0.953	0.244	0.888	0.010	1.085	0.120	1.230	<0.001	0.972	0.512	0.930	0.053	0.861	0.001	0.861	0.001
55-70	0.816	<0.001	0.741	<0.001	0.870	0.002	1.083	0.122	1.197	<0.001	0.732	<0.001	0.802	<0.001	0.730	<0.001	0.730	<0.001
Livello Istruzione																		
Medio-basso									Ref.		Ref.		Ref.					
Medio-alto									0.936	0.032	0.984	0.763	0.984	0.763				
Alto									0.876	<0.001	0.833	0.003	0.833	0.003				
Fumo di sigaretta																		
Mai fumatori	Ref.								Ref.									
Ex-fumatori	1.016	0.667							1.159	<0.001							1.102	0.012
Fumatori	1.106	0.013							1.380	<0.001							1.217	<0.001
Tipo di acqua bere																		
In bottiglia	Ref.																	
Acquedotto	1.096	0.005																
Verdure locali																		
No			Ref.		Ref.		Ref.				Ref.							
Sì			1.129	<0.001	1.102	0.005	1.202	<0.001			1.064	0.051						
Consumo di vino																		
No			Ref.		Ref.		Ref.											
Sì			1.085	0.011	1.196	<0.001	1.157	0.001									Ref.	1.145
Consumo riso																		
No			Ref.		Ref.		Ref.											
Sì			1.110	0.002	1.059	0.082	1.055	0.142			Ref.				Ref.		1.082	0.008
Consumo pesce																		
No			Ref.		Ref.		Ref.											
Sì			1.138	<0.001	1.249	<0.001	1.617	<0.001			1.067	0.059			Ref.		1.082	0.008
Esposizione lavoro																		
No																		
Sì																	Ref.	1.083
																		0.020

Tabella 3.7 - prosegue

	Arsenico		Mercurio urina		Mercurio sangue		Tallio		Cadmio		Cobalto		Manganese		Nichel		Vanadio	
	β^*	p**	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p
Lavoro ENEL																		
No	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.											
Sì	1.280	0.010	1.533	0.001	1.256	0.082												
Otturazioni																		
No	Ref.		Ref.															
Sì	1.175	<0.001	1.150	0.001														
Tatuaggi																		
No																		
Sì									1.094	0.038								
Piercing																		
No	Ref.																	
Sì	1.112	0.091							Ref.					Ref.				
Lenti a contatto																		
No	Ref.																	
Sì	1.119	0.054	1.239	0.001														
As acqua potabile																		
<5.82 µg/l	Ref.																	
5.83-8.5 µg/l	1.086	0.038																
>=8.6 µg/l	1.285	<0.001																
H ₂ S media massima su 90 giorni µg/m ³ (scenario passato)																		
<1.6	Ref.																	
1.6-9.4	0.924	0.045																
>9.4	0.895	0.007																
Creatinina urinaria	1.632	<0.001	2.025	<0.001														
									2.105	<0.001	1.475	<0.001	1.928	<0.001	1.591	<0.001		

β^* : esponenziale dei coefficienti della regressione lineare multivariata che utilizza il logaritmo dei metalli come variabile dipendente; **p: p-value

Anche in seguito all'applicazione dei modelli multivariati, che tengono conto dell'effetto combinato di tutte le variabili esplicative, i residenti nei comuni principali mostrano livelli più alti di arsenico, mercurio, tallio e cobalto rispetto ai residenti nei comuni di controllo. Così come vengono confermati i valori più alti di arsenico, mercurio, tallio, cobalto e nichel nel gruppo dei volontari rispetto ai soggetti campionati dalle liste anagrafiche.

Si riportano, infine, le medie geometriche stimate con i modelli predittivi multivariati per i residenti nei singoli comuni inclusi nello studio InVETTA (Tabella 3.8).

Tabella 3.8 - Medie geometriche delle concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli stimate mediante modelli predittivi multivariati per comune di residenza

Metallo µg /l	Abbadia San Salvatore	Piancastagnaio	Arcidosso	Castel del Piano	Castell' Azzara	Santa Fiora	Castiglione d'Orcia	Radicofoani	Cinigiano	Seggiano
	N=449	N=489	N=289	N=166	N=102	N=237	N=70	N=39	N=80	N=38
Arsenico	7.079	7.452	7.324	7.448	5.016	7.146	4.977	3.995	4.543	5.291
Mercurio urina	0.977	0.874	1.128	1.063	1.039	1.078	0.703	0.544	0.615	0.926
Mercurio sangue	3.127	2.842	3.157	3.186	3.175	2.836	2.480	2.302	2.257	2.798
Tallio	0.429	0.428	0.533	0.565	0.417	0.527	0.398	0.217	0.373	0.433
Cadmio	0.429	0.414	0.467	0.441	0.390	0.475	0.469	0.459	0.433	0.440
Cobalto	0.879	0.836	0.823	0.765	0.717	0.781	0.780	0.577	0.662	0.759
Manganese	0.314	0.290	0.345	0.284	0.250	0.370	0.300	0.338	0.336	0.273
Nichel	2.238	2.087	2.307	1.966	1.776	2.144	2.161	2.283	2.043	2.072
Vanadio	0.028	0.031	0.035	0.033	0.035	0.034	0.032	0.032	0.028	0.028

Per l'arsenico i valori osservati nei comuni principali sono perlopiù uniformi, ad eccezione del comune di Castell'Azzara che presenta valori più bassi e più simili a quelli osservati nei comuni di controllo. Per il mercurio urinario il valore più alto si osserva nel comune di Arcidosso, che presenta anche la media geometrica più alta per il tallio. Per il mercurio ematico si osservano, invece, valori più alti nei comuni di Castel del Piano e Castell'Azzara. Per il cobalto, oltre alle differenze più nette rispetto ai comuni di controllo, si osservano concentrazioni più alte nei comuni di Abbadia, Piancastagnaio e Arcidosso. Per gli altri metalli i valori sono perlopiù omogenei tra i comuni in studio.

3.4 DISCUSSIONE

In questo capitolo sono presentati i risultati derivanti dalla determinazione dei metalli nei campioni di urina e, per il mercurio, anche di sangue dei partecipanti a InVETTA. I valori sono stati confrontati con quelli di riferimento prodotti in Italia dalla SIVR (Aprea 2017) e di altri studi internazionali (CDC 2019, Nisse 2017, Morton 2014, Hoet 2013) e messi in relazione con le informazioni derivanti dal questionario e con gli indicatori di esposizione ambientale.

Complessivamente i campioni raccolti nell'indagine amiatina mostrano valori dei metalli mediamente più alti dei valori di riferimento prodotti dalla SIVR, ad eccezione di vanadio e cromo.

La quota di campioni eccedenti il 95° percentile della popolazione di riferimento è risultata più alta per il tallio (26% per un totale di 515 campioni di urina) e il mercurio (22% per i campioni di sangue rispetto alla popolazione SIVR e 25% per i campioni di urina se confrontati con la popolazione statunitense) (Aprea 2018, CDC 2019). Va, comunque, ricordato che i valori di riferimento in campo ambientale ed occupazionale non devono essere interpretati come valori al di sopra dei quali compaiono effetti avversi sulla salute e non sono assimilabili ai valori di riferimento della chimico-clinica. I dati del biomonitoraggio in campo ambientale forniscono una fotografia di quanto l'inquinamento diffuso a livello ambientale (aria, acqua, suolo, alimenti) e le abitudini individuali (alimentazione, fumo di sigaretta, altro) incidono sul carico di metalli assimilati globalmente nell'organismo umano. Come specifica il CDC nei report periodici del National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals (National Exposure Report) *"the presence of an environmental chemical in people's blood or urine does not mean that it will cause effects or disease. The toxicity of a chemical is related to its dose or concentration, in addition to a person's individual susceptibility. Small amounts may be of no health consequence, whereas larger amounts may cause adverse health effects."* (CDC 2009).

Nell'indagine InVETTA per alcuni dei metalli analizzati, ovvero arsenico, mercurio (sia urinario che ematico), tallio, cobalto sono stati osservati livelli significativamente più alti nei residenti nei comuni principali rispetto ai residenti nei comuni di controllo. Tra i singoli comuni di Abbadia San Salvatore, Piancastagnaio, Arcidosso, Castel del Piano e Santa Fiora, al netto della diversa numerosità dei campioni analizzati, le differenze non sono così marcate. Tra i due gruppi di partecipanti non si osservano differenze significative per i principali fattori di rischio risultati associati alle concentrazioni dei metalli. L'unica eccezione riguarda i livelli urinari di arsenico e l'associazione con l'indicatore relativo alla presenza di questo metallo nelle acque potabili, che per l'appunto presenta un gradiente netto tra i due gruppi di comuni, con valori decisamente più alti nel set di comuni principali. Parallelamente anche il gruppo dei volontari ha mostrato valori più alti di arsenico, mercurio, tallio, cobalto e nichel, rispetto al gruppo di soggetti estratti casualmente dalle liste anagrafiche. Come visto nel capitolo precedente, i volontari, oltre ad avere caratteristiche individuali diverse dai soggetti campionati (livello di istruzione più alto e stili di vita più salutari) sono perlopiù residenti nei comuni principali ed è, quindi ipotizzabile un effetto complessivo legato alla residenza.

Ad oggi i risultati dei numerosi studi di biomonitoraggio condotti a livello internazionale non forniscono risultati conclusivi circa le differenze per genere ed età dei livelli urinari dei metalli. Nell'indagine InVETTA, ad eccezione del mercurio ematico e vanadio, le donne mostrano livelli più alti degli uomini per tutti i metalli analizzati, così come è stata osservata una riduzione delle concentrazioni al crescere dell'età, tranne che per tallio e cadmio. Questa tendenza ad un maggior rischio per le donne è confermata anche in altri studi (Lindberg 2008, Berglund 2011, Batárióvá 2006), sebbene i risultati siano in contrasto con altre campagne di biomonitoraggio, come ad esempio il Fourth National Report del CDC (CDC 2019), nel quale i valori più alti sono mediamente osservati negli uomini. Relativamente all'età, la diminuzione osservata nei campioni biologici di InVETTA potrebbe essere associata ad un maggior consumo di cibo (soprattutto cibi raffinati), in riferimento al peso corporeo, dei giovani rispetto agli anziani, in accordo con quanto descritto nella letteratura scientifica che individua l'alimentazione come la maggior fonte di esposizione ai metalli per la popolazione generale non fumatrice.

Rispetto alle altre variabili esplicative nell'indagine InVETTA vengono confermati gran parte dei fattori di rischio già noti in letteratura.

Per quanto riguarda l'arsenico, la via di esposizione di tipo alimentare (alimenti e acqua potabile) è la più rilevante per la popolazione generale. In numerosi studi il consumo di riso e di pesce sono risultati predittori delle concentrazioni urinarie di arsenico (Cascio 2011, Cleland 2009, He 2010, Navas-Acien 2011, Rivera-Nunez 2012, Calderon 2013, Bae 2017, Park 2013, DeCastro 2014). Anche l'associazione con i valori misurati o stimati nelle acque potabili è diffusamente riportata in molti studi di letteratura (Rivera-Nunez 2012, Hinwood 2003, Calderon 2013, Hudgens 2016), mentre i risultati sul ruolo del fumo di sigaretta sono contrastanti (Lee 2012, Hudgens 2016, Roswall 2018, Calderon 2013).

Relativamente al mercurio, numerose evidenze di letteratura riportano che l'assunzione per via alimentare è la fonte più importante di esposizione non professionale al mercurio; in particolare il consumo di pesce e frutti di mare rappresenta la principale fonte di metilmercurio nella dieta (ATSDR 1999, EPA 1984, WHO 2011). Anche il riso è considerato una fonte rilevante di esposizione a metilmercurio, soprattutto in quei Paesi dove il riso costituisce un alimento base della dieta (Wang 2020, Xu 2020, Li 2010, Li 2012). In InVETTA le associazioni riportate tra livelli di mercurio ematico ed urinario e consumo abituale di riso sono per lo più imputabili all'associazione con il consumo di pesce. Nell'analisi multivariata, infatti, il ruolo del consumo di riso si annulla. Alcuni studi riportano che l'esposizione a metilmercurio può anche essere associata al consumo di verdure (Airaksinen 2011, Kwon 2009, Park 2013), cereali (Airaksinen 2011, Kwon 2009, Shao 2013), bevande alcoliche tra cui vino (Airaksinen 2011, Park 2013, Filippini 2018, Golding 2013), e tisane (Golding 2013). Diversi studi hanno suggerito, infatti, che le verdure a foglia o altre piante sono in grado di assorbire il mercurio a causa della contaminazione locale da mercurio nel suolo, nell'aria, nell'acqua o da bioso-

lidi contenenti mercurio applicati al suolo (Antoniadis 2017, Bempah 2016, Yu 2018, De Temmerman 2009, Benbrahim 2006). Anche rispetto all'associazione con il consumo di vino, alcuni studi hanno quantificato il contenuto di mercurio nel vino, a conferma della possibile via di esposizione (Dressler 2012, Frías 2003, Santos 2013, Semla 2018). La popolazione generale è esposta a mercurio inorganico anche attraverso gli amalgami dentali (Björkman 1997, Lorscheider 1995, Tuček 2020, Richardson 2011).

Rispetto all'associazione tra livelli biologici di mercurio e utilizzo di lenti a contatto in letteratura si fa soprattutto riferimento al thimerosal, un composto contenente mercurio, utilizzato in passato nelle soluzioni per l'idratazione e la conservazione delle lenti (Richer 2002, Winder 1980).

La maggiore esposizione a tallio si verifica in seguito ad ingestione di cibo contaminato, in particolare di vegetali poiché il tallio è facilmente assorbito dalle piante attraverso le radici. I risultati di InVETTA confermano quanto già riportato in altre esperienze sul ruolo del consumo dei vegetali, in particolare quelli di produzione locale. Si ritiene siano le brassicacee la principale via di esposizione alimentare a tallio (WHO 1996, Pearson 2020, Sherlock 1986, Yu 2018). Sebbene il pesce possa assorbire il tallio dall'acqua, non è noto se la sua ingestione possa contribuire ad incrementare i livelli di tallio nell'organismo (WHO 1996). Il fumo di sigaretta è una fonte minore di tallio: alcuni studi hanno mostrato valori più alti nei fumatori (CDC 2019, Nisse 2017) anche se i risultati sono contrastanti. Anche in InVETTA il fumo non è risultato essere un predittore delle escrezioni urinarie di tallio.

Come osservato anche nell'indagine amiatina, una delle principali fonti di esposizione a cadmio è il fumo di tabacco (ATSDR 2012, Satarug 2004, Verougstraete 2003). Nei non fumatori, la dieta costituisce un'importante via di esposizione per la popolazione professionalmente non esposta: le verdure a foglia come lattuga e spinaci, patate e cereali, arachidi, semi di soia e semi di girasole contengono, infatti, elevati livelli di cadmio (EFSA 2012). Per il cadmio, come atteso, i livelli urinari crescono con l'età a causa della capacità di accumulo nell'organismo di questo elemento.

L'esposizione per via alimentare in InVETTA è stata osservata anche per cobalto, nichel e vanadio, in linea con altre esperienze (ATSDR 2012, ATSDR 2004, ATSDR 2005), così come il ruolo del fumo di tabacco sui livelli urinari di vanadio (ATSDR 2012).

Rispetto ad un'esposizione lavorativa generica a polveri, sostanze chimiche, pesticidi, gas o radiazioni l'indagine InVETTA non ha mostrato associazioni significative con i livelli urinari dei metalli, ad eccezione del vanadio. Invece i lavoratori presso le centrali geotermiche dell'Amiata, seppur poco numerosi, hanno mostrato livelli più elevati di mercurio e tallio, evidenziando una possibile associazione con le emissioni geotermiche.

Inoltre, l'indagine amiatina ha fornito elementi interessanti circa il ruolo di tatuaggi e piercing, per i quali le indicazioni di letteratura sono molto limitate, anche come conseguenza di una recente maggiore esposizione della popolazione (Uter 2018, Schuttelaar 2018).

L'indagine InVETTA non è la prima esperienza di biomonitoraggio umano condotta nell'area del Monte Amiata. Come già descritto nella sezione dei metodi, il campionamento dei partecipanti a InVETTA si è basato su un precedente studio condotto nel biennio 1998-1999 dall'allora Ausl 7 di Siena (oggi Ausl Toscana Sud Est), in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS). La conduzione di quell'indagine fu motivata dal fatto che in quegli anni il Piano Energetico Regionale previsto dall'ENEL prevedeva un aumento del numero di centrali di sfruttamento dell'energia geotermica nella zona del Monte Amiata, un'area già caratterizzata dalla presenza di livelli ambientali di mercurio più elevati rispetto ad altre zone a causa dell'inquinamento connesso con le precedenti attività di produzione di mercurio (acque di scarico, grande quantità di rosticci di cinabro presenti sul suolo). Per questi motivi l'Unità Operativa di Tossicologia Occupazionale e Ambientale del Dipartimento di Prevenzione dell'Azienda USL 7 di Siena fu incaricata di individuare indicatori biologici sufficientemente sensibili per valutare l'esposizione della popolazione residente alle sostanze tossiche potenzialmente derivanti dallo sfruttamento dell'energia geotermica. Fu deciso di focalizzare l'attenzione su arsenico e mercurio, come traccianti dell'inquinamento ambientale derivante dallo sfruttamento dell'energia geotermica. Il progetto si proponeva di verificare i livelli di mercurio e arsenico nei liquidi biologici (sangue e urina) di un campione significativo della popolazione dell'Amiata senese. Il campione estratto dalle liste elettorali dei comuni di Abbadia San Salvatore, Castiglione d'Orcia e Radiconfani rappresentava circa un cinquantesimo della popolazione totale, mentre per il comune di Piancastagnaio, esistendo già una centrale geotermica vicino al centro storico, la popolazione fu indagata con maggiore precisione portando la numerosità a un ventesimo della popolazione totale. In totale furono monitorati 876 soggetti e il prelievo dei campioni avvenne principalmente nell'anno 1998, mentre soltanto un limitatissimo numero di campioni fu prelevato nel 1999. Furono esclusi tutti i soggetti che, per motivi lavorativi, potevano avere o avere avuto in passato un'esposizione diretta a mercurio, arsenico e loro composti (ad es. ex-minatori delle miniere di mercurio). L'età dei soggetti arruolati era compresa tra 20 e 54 anni. Ad ogni soggetto fu somministrato un apposito questionario, teso ad evidenziare abitudini di vita e alimentari che potessero costituire variabili esplicative per l'interpretazione dei risultati finali (l'abitudine al fumo di tabacco, il numero e la tipologia delle otturazioni dentarie con amalgama, l'abitudine al consumo di chewing gum, la tendenza al bruxismo, l'impiego di lenti a contatto o di prodotti cosmetici, le abitudini alimentari con particolare riferimento al consumo di pesce, selvaggina, funghi e alimenti vegetali ottenuti da orti locali). La Tabella 3.9 mostra le medie geometriche osservate per comune di residenza ed evidenzia sia per arsenico che mercurio valori più alti nel comune di Abbadia San Salvatore.

Tabella 3.9 - Medie geometriche di arsenico e mercurio per comune di residenza nell'indagine dell'AUSL del 1998

	N.	As urinario ($\mu\text{g/l}$)	Hg urinario ($\mu\text{g/l}$)	Hg ematico ($\mu\text{g/l}$)
Abbadia San Salvatore	371	7.324	1.424	4.279
Piancastagnaio	296	5.355	1.378	4.096
Castiglione d'Orcia	105	4.978	1.208	4.080
Radicofani	104	4.100	1.176	3.482

Il confronto con i dati di InVETTA (vedi Tabella 3.8) è possibile solo per i comuni del versante senese ed evidenza per l'arsenico una situazione di sostanziale stabilità, ad eccezione di un aumento delle concentrazioni medie nel comune di Piancastagnaio: da una media geometrica di 5.355 $\mu\text{g/l}$ rilevata nel 1998 si è passati ad una media di 7.452 $\mu\text{g/l}$ in InVETTA. Al contrario, per il mercurio si osserva una netta diminuzione dei valori urinari ed ematici, in tutti i comuni analizzati. Anche nei dati del 1998 le donne mostravano livelli più alti degli uomini per arsenico e mercurio urinari, mentre le concentrazioni di mercurio ematico risultavano più alte negli uomini.

Inoltre tra i partecipanti a InVETTA 124 soggetti avevano partecipato anche all'indagine del 1998. Se si confrontano i livelli di arsenico e mercurio in questo sottogruppo, si conferma la netta diminuzione di mercurio urinario (da una media geometrica di 1.58 $\mu\text{g/l}$ osservata nel '98 si passa ad una media di 0.81 $\mu\text{g/l}$ in InVETTA) ed ematico (la media geometrica passa da 3.94 $\mu\text{g/l}$ a 2.67 $\mu\text{g/l}$) e il leggero incremento dei valori di arsenico urinario (da 5.26 $\mu\text{g/l}$ a 6.83 $\mu\text{g/l}$).

Per quanto riguarda le variabili esplicative, nell'indagine del 1998 le concentrazioni urinarie di arsenico risultarono associate, oltre che al comune di residenza e al genere, anche al consumo di acqua di acquedotto e di verdure provenienti da orti locali. I modelli multivariati predittivi delle concentrazioni urinarie di mercurio mostrarono associazioni con il genere (valori più alti tra le donne), con il numero di otturazioni dentali con amalgama, con l'abitudine all'uso di chewing gum e al consumo alimentare di pesce. Nell'analisi multivariata lo scarto tra i valori di Abbadia San Salvatore e Piancastagnaio risultava ulteriormente ridotto, mentre si collocavano a livelli indiscutibilmente inferiori i residenti di Castiglione d'Orcia e Radicofani. Per il mercurio ematico le associazioni più forti furono osservate con il genere (con valori più alti tra gli uomini), con il consumo abituali di pesce e molluschi e con l'aver otturazioni dentali con amalgama.

Tutte queste associazioni sono state confermate anche nell'indagine InVETTA che, oltre ad estendere lo studio ai comuni del versante grossetano, ha consentito di valutare il ruolo di un maggior numero di fattori di rischio, oltre a valutare le possibili ricadute su numerosi esiti di salute che saranno descritti nei capitoli successivi.

Anche nell'indagine del '98 furono considerati i valori dei metalli nelle acque destinate al consumo umano erogate nel comprensorio dell'Amiata senese. I campioni prelevati dall'U.F. Igiene e Sanità Pubblica nell'anno 2000 per il mercurio hanno sempre fornito concentrazioni inferiori al limite analitico di rilevabilità di 0.5 $\mu\text{g/l}$. Per quanto riguarda l'arsenico i risultati mostrarono per il comune

di Abbadia (N=55) una concentrazione media di 23.9 µg/l, per il comune di Piancastagnaio (N=24) una media di 6.7 µg/l. Al di sotto del limite di rilevabilità i valori per i comuni di Castiglione d'Orcia e Radicofani. Nell'indagine InVETTA l'indicatore relativo alla presenza di arsenico nelle acque potabili nel periodo 2005-2010 (Tabella 2.8 del capitolo 2) conferma il valore più alto nel comune di Abbadia (9.2 µg/l) ma in forte diminuzione rispetto all'anno 2000. Risultano, invece, stabili i livelli di arsenico per il comune di Piancastagnaio (6 µg/l).

Gli autori dello studio del 1998 segnalavano, quindi, come i livelli più alti di arsenico e mercurio nei campioni biologici dei residenti nel comune di Abbadia San Salvatore fossero principalmente ascrivibili, per il primo alla presenza di maggiori concentrazioni di questo metallo nell'acqua dell'acquedotto locale e quindi nel terreno e, per il mercurio, alla pregressa attività mineraria che proprio nel comune di Abbadia è proseguita anche fino agli inizi degli anni '80.

Successivamente, nel 2014 si è concluso lo studio SEpiAs - Sorveglianza Epidemiologica in aree interessate da inquinamento ambientale da arsenico di origine naturale o antropica - un progetto finanziato dal Ministero della Salute (CCM 2010) e coordinato dall'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa (Bustaffa 2014). L'obiettivo principale di SEpiAs è stato quello di valutare la relazione tra marcatori di esposizione ad arsenico, marcatori di effetto biologico precoce e di rischio per la salute, e definire indicatori per un sistema avanzato di sorveglianza ambiente-salute. Lo studio è stato effettuato in due aree caratterizzate da contaminazione da arsenico di origine prevalentemente naturale (Amiata e Viterbese) e in due aree caratterizzate da contaminazione da arsenico di origine antropica (Taranto e Gela). SEpiAs è uno studio epidemiologico osservazionale multicentrico, basato su biomonitoraggio umano e intervista tramite questionario su campioni di soggetti giovani adulti. Il campione era costituito da 271 soggetti: 58 in Amiata, 28 maschi e 30 femmine; 72 a Viterbo, 32 maschi e 40 femmine; 50 a Taranto, 24 maschi e 26 femmine; 91 a Gela, 48 maschi e 43 femmine. Per l'Amiata il campione è stato estratto dalle liste anagrafiche dei residenti nel comune di Abbadia San Salvatore. A differenza dello studio InVETTA in cui la determinazione di arsenico ha riguardato la somma dell'arsenico inorganico e delle forme mono e dimetilate ($As_i + MMA + DMA$), nello studio SEPIAS è stata effettuata la speciazione dell'arsenico totale nei campioni di urina. Sono state, quindi, misurate le singole concentrazioni di As_i e delle forme MMA e DMA. Inoltre, in SEpiAs sono stati misurati numerosi biomarcatori molecolari, di danno al DNA e di rischio cardiovascolare. I risultati di SEPIAS hanno mostrato un'elevata variabilità dell'arsenico all'interno e tra aree. I campioni di Gela e Taranto hanno mostrato una concentrazione più elevata di As_i e di $As_i + MMA + DMA$ rispetto alla zona Amiatina e del Viterbese. In particolare le medie geometriche di $As_i + MMA + DMA$ nei quattro gruppi di campioni sono risultate le seguenti: 12.77 µg/l a Taranto, 12.68 µg/l a Gela, 7.73 µg/l a Viterbo e 4.13 µg/l ad Abbadia San Salvatore. Quest'ultimo dato per il campione amiatino risulta, quindi, più basso sia rispetto all'indagine del 1998 che rispetto ai livelli misurati ad Abbadia in InVETTA. Senza dubbio la bassa numerosità del campione SEpiAs, rispetto alle altre indagini, potrebbe in parte spie-

gare tali differenze. Anche lo studio SEpiAs conferma per il sottocampione dell'Amiata le associazioni con l'utilizzo di acqua dell'acquedotto, il consumo di pesce e di verdura di origine locale, mentre, come atteso, la via di esposizione di tipo occupazionale è risultata significativa solo per Taranto e Gela.

Relativamente al tallio è possibile fare un confronto con lo studio condotto nel comune di Pietrasanta, in seguito alla contaminazione da tallio nel sistema di distribuzione dell'acqua potabile di Valdicastello Carducci, una frazione del comune di Pietrasanta. ARS e Laboratorio di Sanità Pubblica della Ausl Toscana Sud Est hanno fatto parte del gruppo di lavoro coordinato dal Sindaco di Pietrasanta per gestire questa emergenza. Nel 2014 in alcune aree dell'acquedotto del comune di Pietrasanta (LU) si è verificato il riscontro di livelli di tallio superiori al limite massimo consentito nelle acque potabili indicato dalle autorità statunitensi (Environmental Protection Agency o EPA), pari 2 µg/l. Per la sua rarità in natura, il tallio, infatti, non rientra nei parametri di controllo per la potabilità delle acque previsti dalla normativa europea e italiana e, pertanto non è soggetto ad analisi routinarie. In seguito a tali rilievi è stata emessa dal Comune di Pietrasanta la prima ordinanza di non potabilità nella frazione di Valdicastello. E' stata rapidamente individuata l'unica sorgente contaminata, che è stata immediatamente esclusa dal sistema di approvvigionamento. La causa più probabile di tale contaminazione della sorgente è stata attribuita alle acque di dilavamento derivanti dai vecchi siti minerari abbandonati. Nelle settimane successive, in seguito ad una campagna di controlli a tappeto a cura dell'ente gestore su tutto il territorio potenzialmente interessato, vennero emesse altre due ordinanze di non potabilità riferite ad alcune zone del centro storico di Pietrasanta e ad una frazione del comune denominata Pollino. Entro 2 settimane dall'emissione delle ordinanze comunali di divieto di utilizzo dell'acqua potabile, anche grazie alla mobilitazione spontanea e volontaria di gruppi di cittadini, è stata realizzata una campagna di raccolta di campioni di urina nella popolazione interessata. La tempestività di questa raccolta di campioni è stata fondamentale per valutare l'entità dell'impatto della contaminazione sull'esposizione umana, prima della cessazione dell'esposizione derivante dalla contaminazione dell'acqua potabile. In un secondo momento e con modalità più strutturate di chiamata attiva messe in atto dall'Ausl sono state eseguite altre campagne di biomonitoraggio di urina e capelli, nelle tre aree di esposizione ed in un gruppo di controllo. In totale il tallio è stato determinato in 2000 campioni di urina e i risultati hanno mostrato una notevole variabilità a seconda dell'area di residenza e del periodo temporale in cui è stato raccolto il campione. Nel sottogruppo di soggetti più esposti (N=571) la media geometrica è risultata pari a 0.47 µg/l, nei soggetti a media esposizione (N=143) è stato osservato un valore di 0.23 µg/l, nel gruppo di controllo (N=204) la media è stata 0.20 µg/l. Nello studio InVETTA, quindi, i valori di tallio urinario misurati nei campioni dei residenti nei comuni principali sono del tutto simili a quelli riscontrati nei cittadini di Pietrasanta più esposti, ma in Amiata non ci sono evidenze di una contaminazione dell'acqua potabile e delle acque superficiali e sotterranee. Infatti, in seguito all'episodio di Pietrasanta, Ausl Toscana Sud

Est e ARPAT hanno recuperato i dati disponibili sui campioni di acqua in Amiata e non sono emerse situazioni diffuse di criticità ambientale come quelle osservate nella frazione di Valdicastello di Pietrasanta (ARPAT 2018). In Amiata, in un solo punto, nella sorgente Acqua Passante sita nel Comune di Abbadia San Salvatore (SI), si è rilevato nelle acque un valore di tallio (circa 17 µg/l) ampiamente superiore al limite raccomandato da EPA che si mantiene costante nel tempo. La sorgente però non fa parte del sistema della rete idrica locale ed ha una portata molto bassa; in ogni caso le Autorità competenti hanno posizionato cartelli di non potabilità di queste acque. ARPAT ha cercato di dare alcune sommarie indicazioni su questa singola anomalia geochemica. In sintesi, si può ipotizzare che in associazione a minerali di pirite possa essere presente nel sottosuolo di questa zona specifica anche della pirite tallifera che, di fatto, in ambiente acido abbia ceduto tallio nei terreni e nelle acque circolanti (ARPAT 2018).

Da un punto di vista metodologico nell'indagine InVETTA la determinazione dei metalli è basata su metodi di analisi accreditati e validati. La scelta della matrice biologica su cui eseguire le analisi ha tenuto conto delle indicazioni riportate nei documenti pubblicati dall'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH 2017) e dal WHO (WHO 1996). L'urina rappresenta la matrice più frequentemente usata per valutare il grado di esposizione ambientale o professionale a sostanze inquinanti, in particolare per le sostanze con breve emivita biologica, non persistenti e rapidamente metabolizzate. La raccolta di campioni di urina non comporta alcun disagio associato, non è invasiva e permette di avere congrui volumi di campione. Si tratta di una matrice che fornisce dati standardizzabili e, soprattutto, confrontabili coi valori di riferimento disponibili. Altre matrici, quali unghie, capelli, saliva, oltre a presentare diverse problematiche nella fase di raccolta del campione, sono state storicamente meno utilizzate, e pertanto risulta più complesso il confronto e l'interpretabilità dei risultati. Per alcune di queste matrici, inoltre, non sono disponibili procedure operative standard e, di fatto, ancora non incontrano il favore di tutta la comunità scientifica, soprattutto a causa della difficoltà di distinguere l'origine endogena del contaminante da quella esogena, per esempio per la matrice capelli a causa della deposizione da particolato atmosferico e/o da prodotti cosmetici utilizzati.

La determinazione analitica dell'arsenico si riferisce alle forme tossicologicamente rilevanti, intese come somma di arsenico inorganico e delle forme mono e dimetilate ($As_I + MMA + DMA$), che non comprendono numerose forme organiche riconosciute non tossiche (arsenocolina, arsenobetina) e altre a tossicità non ancora ben caratterizzata (As-ribosidi e As-lipidi). La dotazione strumentale del Laboratorio di Sanità Pubblica della Ausl Toscana Sud Est non ha consentito di effettuare la speciazione delle singole forme di arsenico. L'analisi di speciazione, infatti, avrebbe consentito di quantificare i singoli contributi delle forme inorganiche, riconosciute come quelle più pericolose in quanto cancerogene certe per l'uomo (IARC 2012) e delle forme a media tossicità (MMA e DMA). Per quanto riguarda il mercurio, tipicamente i livelli nel sangue e nelle urine sono riportati come mercurio totale,

includendo sia forme inorganiche che organiche. Poiché anche per il mercurio non è stato possibile effettuare l'analisi di speciazione, i livelli di mercurio totale sono stati analizzati sia nell'urina che nel sangue. I valori nelle due matrici sono espressione di forme diverse di questo metallo: il valore nelle urine è quasi totalmente rappresentativo delle forme inorganiche, mentre il valore nel sangue è più rappresentativo delle forme organiche, in particolare di metilmercurio, ovvero i composti più pericolosi e classificati come 2B, cioè possibili cancerogeni dalla IARC (IARC 1993). La distinzione tra forme inorganiche ed organiche misurata nelle due matrici biologiche rivela anche una differenziazione in termini di via di esposizione, prevalentemente inalatoria per il mercurio inorganico ed essenzialmente alimentare per il metilmercurio.

Come in altri studi di biomonitoraggio, i livelli urinari dei metalli sono stati riportati sia come concentrazioni per unità di volume ($\mu\text{g/l}$) sia rapportate alla creatinina urinaria. Secondo le linee guida dell'OMS (WHO 1996), infatti, campioni di urina troppo diluiti (concentrazioni di creatinina $<0.3 \text{ g/l}$) possono compromettere il rilevamento di bassi livelli di sostanze tossiche; allo stesso modo campioni con concentrazioni molto elevate di creatinina ($>3.0 \text{ g/l}$) indicano disidratazione, che potrebbe aver modificato la secrezione, l'escrezione e/o il riassorbimento del rene della sostanza chimica target. Per questi motivi, la concentrazione aggiustata per creatinina è spesso preferita alle concentrazioni grezze. Tuttavia, i livelli di creatinina urinaria sono notevolmente diversi tra i vari gruppi demografici, e sono soprattutto influenzati dal sesso e dall'età, in quanto collegati alla massa muscolare. Pertanto, nelle analisi di regressione è stato proposto un approccio diverso per tener conto dell'impatto che questa eterogeneità potrebbe avere sui risultati (Barr 2005). Gli autori raccomandano di includere la concentrazione dell'analita (non aggiustata per la creatinina) nell'analisi della regressione (trasformata in logaritmo per tenere conto anche della non normalità della distribuzione) e di aggiungere la creatinina urinaria come variabile indipendente separata. Nelle analisi di INVETTA è stato applicato proprio questo metodo e, di conseguenza, le concentrazioni dei metalli sono opportunamente corrette per la creatinina urinaria e il significato statistico delle altre variabili incluse nel modello risulta essere indipendente dagli effetti della concentrazione della creatinina urinaria. Questo stesso approccio è stato seguito anche nelle analisi successive per valutare gli effetti sugli esiti di salute, nelle quali le concentrazioni urinarie sono inserite nei modelli come variabili indipendenti.

BIBLIOGRAFIA

- ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for Mercury. Atlanta, GA 1999: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
- ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for Cobalt. Atlanta, GA 2004: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
- ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for Nickel. Atlanta, GA 2005: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
- ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for Vanadium. Atlanta, GA 2012: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
- ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for Cadmium. Atlanta, GA 2012: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
- Airaksinen R, Turunen AW, Rantakokko P, Männistö S, Vartiainen T, Verkasalo PK. Blood concentration of methylmercury in relation to food consumption. *Public Health Nutr.* 2011 Mar;14(3):480-9. doi: 10.1017/S1368980010001485
- Aprea MC, Apostoli P, Bettinelli M, Lovreglio P, Negri S, Perbellini L, Perico A, Ricossa MC, Salamon F, Scapellato ML, Iavicoli I. Urinary levels of metal elements in the non-smoking general population in Italy: SIVR study 2012-2015. *Toxicol Lett.* 2018 Dec 1;298:177-185. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.07.004
- ACGIH American Conference of Governmental Industrial Hygienists. TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2017 ACGIH Signature Publication
- Antoniadis V, Shaheen SM, Boersch J, Frohne T, Du Laing G, Rinklebe J. Bioavailability and risk assessment of potentially toxic elements in garden edible vegetables and soils around a highly contaminated former mining area in Germany. *J Environ Manage.* 2017 Jan 15;186(Pt 2):192-200. doi: 10.1016/j.jenvman.2016.04.036
- ARPAT Area geotermica del Monte Amiata. Monitoraggio della qualità delle acque superficiali e sotterranee. Focus Tallio. Anno 2018
- Bae HS, Kang IG, Lee SG, Eom SY, Kim YD, Oh SY, Kwon HJ, Park KS, Kim H, Choi BS, Yu IJ, Park JD. Arsenic exposure and seafood intake in Korean adults. *Hum Exp Toxicol.* 2017 May;36(5):451-460. doi: 10.1177/0960327116665673
- Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ Health Perspect.* 2005 Feb;113(2):192-200. doi: 10.1289/ehp.7337
- Batárióvá A, Speváčková V, Benes B, Cejchanová M, Smíd J, Cerná M. Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values. *Int J Hyg Environ Health.* 2006 Jul;209(4):359-66. doi: 10.1016/j.ijheh.2006.02.005
- Bempah CK, Ewusi A. Heavy metals contamination and human health risk assessment around Obuasi gold mine in Ghana. *Environ Monit Assess.* 2016 May;188(5):261. doi: 10.1007/s10661-016-5241-3
- Benbrahim M, Denaix L, Thomas AL, Balet J, Carnus JM. Metal concentrations in edible mushrooms following municipal sludge application on forest land. *Environ Pollut.* 2006 Dec;144(3):847-54. doi: 10.1016/j.envpol.2006.02.014
- Berglund M, Lindberg AL, Rahman M, Yunus M, Grandér M, Lönnnerdal B, Vahter M. Gender and age differences in mixed metal exposure and urinary excretion. *Environ Res.* 2011 Nov;111(8):1271-9. doi: 10.1016/j.envres.2011.09.002
- Björkman L, Sandborgh-Englund G, Ekstrand J. Mercury in saliva and feces after removal of amalgam fillings. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997 May;144(1):156-62. doi: 10.1006/taap.1997.8128
- Bustaffa E, Minichilli F, Andreassi MG, Carone S, Coi A, Cori L, Fatta F, Fatta F, Grecchi S, Minoia C, Ronchi A, Scovassi I, Sicari R, Stea F, Bianchi F; Gruppo di lavoro SEpiAS. Studies on markers of exposure and early effect in areas with arsenic pollution: methods and results of the project SEpiAS. *Epidemiological surveillance in areas with environmental pollution by natural or anthropogenic arsenic. Epidemiol Prev.* 2014 May-Aug;38(3-4 Suppl 1):27-94. Italian
- Calderon RL, Hudgens EE, Carty C, He B, Le XC, Rogers J, Thomas DJ. Biological and behavioral factors modify biomarkers of arsenic exposure in a U.S. population. *Environ Res.* 2013 Oct;126:134-44. doi: 10.1016/j.envres.2013.04.004
- Cascio C, Raab A, Jenkins RO, Feldmann J, Meharg AA, Haris PI. The impact of a rice based diet on urinary arsenic. *J Environ Monit.* 2011 Feb;13(2):257-65. doi: 10.1039/c0em00482k
- CDC Centers for Diseases Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals 2009
- CDC Centers for Diseases Control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Updated Tables, January 2019, Volume One
- Cleland B, Tsuchiya A, Kalman DA, Dills R, Burbacher TM, White JW, Faustman EM, Mariën K. Arsenic exposure within the Korean community (United States) based on dietary behavior and arsenic levels in hair, urine, air, and water. *Environ Health Perspect.* 2009 Apr;117(4):632-8. doi: 10.1289/ehp.11827
- deCastro BR, Caldwell KL, Jones RL, Blount BC, Pan Y, Ward C, Mortensen ME. Dietary sources of methylated arsenic species in urine of the United States population, NHANES 2003-2010. *PLoS One.* 2014 Sep 24;9(9):e108098. doi: 10.1371/journal.pone.0108098
- De Temmerman L, Waegeneers N, Claeys N, Roekens E. Comparison of concentrations of mercury in ambient air to its accumulation by leafy vegetables: an important step in terrestrial food chain analysis. *Environ Pollut.* 2009 Apr;157(4):1337-41. doi: 10.1016/j.envpol.2008.11.035
- Dressler VL, Santos CMM, Antes FG, Bentlin FRS, Pozebon D, Flores EMM. Total Mercury, Inorganic Mercury and Methyl Mercury Determination in Red Wine. *Food Anal Methods.* 2012. June 1;5(3):505-11

- EFSA European Food Safety Authority. Cadmium dietary exposure in the European population 2012
- EPA U.S. Environmental Protection Agency. Mercury health effects updates: Health issue assessment. Final report. Washington, DC 1984; Health and Environmental Assessment. Document no. EPA 600/8-84-019F
- Filippini T, Malavolti M, Cilloni S, Wise LA, Violi F, Malagoli C, Vescovi L, Vinceti M. Intake of arsenic and mercury from fish and seafood in a Northern Italy community. *Food Chem Toxicol*. 2018 Jun;116(Pt B):20-26. doi: 10.1016/j.fct.2018.04.010
- Frías S, Díaz C, Conde JE, Pérez Trujillo JP. Selenium and mercury concentrations in sweet and dry bottled wines from the Canary Islands, Spain. *Food Addit Contam*. 2003 Mar;20(3):237-40. doi: 10.1080/0265203021000050626
- Golding J, Steer CD, Hibbeln JR, Emmett PM, Lowery T, Jones R. Dietary predictors of maternal prenatal blood mercury levels in the ALSPAC birth cohort study. *Environ Health Perspect*. 2013 Oct;121(10):1214-8. doi: 10.1289/ehp.1206115
- He Y, Zheng Y. Assessment of in vivo bioaccessibility of arsenic in dietary rice by a mass balance approach. *Sci Total Environ*. 2010 Feb 15;408(6):1430-6. doi: 10.1016/j.scitotenv.2009.12.043
- Hinwood AL, Sim MR, Jolley D, de Klerk N, Bastone EB, Gerostamoulos J, Drummer OH. Risk factors for increased urinary inorganic arsenic concentrations from low arsenic concentrations in drinking water. *Int J Environ Health Res*. 2003 Sep;13(3):271-84. doi: 10.1080/0960312031000122424
- Hoet P, Jacquery C, Deumer G, Lison D, Haufroid V. Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Apr;51(4):839-49. doi: 10.1515/cclm-2012-0688
- Hudgens EE, Drobna Z, He B, Le XC, Styblo M, Rogers J, Thomas DJ. Biological and behavioral factors modify urinary arsenic metabolic profiles in a U.S. population. *Environ Health*. 2016 May 26;15(1):62. doi: 10.1186/s12940-016-0144-x
- IARC International Agency for Research on Cancer. Methylmercury compounds, Mercury and inorganic mercury compounds. IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. 1993; Volume 58
- IARC International Agency for Research on Cancer. Arsenic and inorganic arsenic compounds. IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. 2012; Volume 23, Sup. 7, 100c
- Kwon YM, Lee HS, Yoo DC, Kim CH, Kim GS, Kim JA, Lee YN, Kim YS, Kang KM, No KM, Paek OJ, Seo JH, Choi H, Park SK, Choi DM, Kim DS, Choi DW. Dietary exposure and risk assessment of mercury from the Korean total diet study. *J Toxicol Environ Health A*. 2009;72(21-22):1484-92. doi: 10.1080/15287390903213061
- Lee JW, Lee CK, Moon CS, Choi IJ, Lee KJ, Yi SM, Jang BK, Yoon BJ, Kim DS, Peak D, Sul D, Oh E, Im H, Kang HS, Kim J, Lee JT, Kim K, Park KL, Ahn R, Park SH, Kim SC, Park CH, Lee JH. Korea National Survey for Environmental Pollutants in the Human Body 2008: heavy metals in the blood or urine of the Korean population. *Int J Hyg Environ Health*. 2012 Jul;215(4):449-57. doi: 10.1016/j.ijheh.2012.01.002
- Li P, Feng X, Qiu G. Methylmercury exposure and health effects from rice and fish consumption: a review. *Int J Environ Res Public Health*. 2010 Jun;7(6):2666-91. doi: 10.3390/ijerph7062666
- Li P, Feng X, Yuan X, Chan HM, Qiu G, Sun GX, Zhu YG. Rice consumption contributes to low level methylmercury exposure in southern China. *Environ Int*. 2012 Nov 15;49:18-23. doi: 10.1016/j.envint.2012.08.006
- Lindberg AL, Ekström EC, Nermell B, Rahman M, Lönnnerdal B, Persson LA, Vahter M. Gender and age differences in the metabolism of inorganic arsenic in a highly exposed population in Bangladesh. *Environ Res*. 2008 Jan;106(1):110-20. doi: 10.1016/j.envres.2007.08.011
- Lorscheider FL, Vimy MJ, Summers AO. Mercury exposure from "silver" tooth fillings: emerging evidence questions a traditional dental paradigm. *FASEB J*. 1995 Apr;9(7):504-8
- Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M; Members of Health Examination Centres of the Nord – Pas-de-Calais region network, Richeval C, Labat L, Leroyer A. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health*. 2017 Apr;220(2 Pt B):341-363. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.09.020
- Morton J, Tan E, Leese E, Cocker J. Determination of 61 elements in urine samples collected from a non-occupationally exposed UK adult population. *Toxicol Lett*. 2014 Dec 1;231(2):179-93. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.08.019
- Navas-Acien A, Francesconi KA, Silbergeld EK, Guallar E. Seafood intake and urine concentrations of total arsenic, dimethylarsinate and arsenobetaine in the US population. *Environ Res*. 2011 Jan;111(1):110-8. doi: 10.1016/j.envres.2010.10.009
- Park S, Lee BK. Strong positive associations between seafood, vegetables, and alcohol with blood mercury and urinary arsenic levels in the Korean adult population. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2013 Jan;64(1):160-70. doi: 10.1007/s00244-012-9808-x
- Pearson AJ, Ashmore E. Risk assessment of antimony, barium, beryllium, boron, bromine, lithium, nickel, strontium, thallium and uranium concentrations in the New Zealand diet. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2020 Mar;37(3):451-464. doi: 10.1080/19440049.2019.1704445
- Richardson GM, Wilson R, Allard D, Purtill C, Douma S, Gravière J. Mercury exposure and risks from dental amalgam in the US population, post-2000. *Sci Total Environ*. 2011 Sep 15;409(20):4257-68. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.06.035
- Risher JF, Murray HE, Prince GR. Organic mercury compounds: human exposure and its relevance to public health. *Toxicol Ind Health*. 2002 Apr;18(3):109-60. doi: 10.1191/0748233702th138oa
- Rivera-Núñez Z, Meliker JR, Meeker JD, Slotnick MJ, Nriagu JO. Urinary arsenic species, toenail arsenic, and arsenic intake estimates in a Michigan population with low levels of arsenic in drinking water. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2012 Mar-Apr;22(2):182-90. doi: 10.1038/jes.2011.27
- Roswall N, Hvidtfeldt UA, Harrington J, Levine KE, Sørensen M, Tjønneland A, Meliker JR, Raaschou-Nielsen O. Predictors of Urinary Arsenic Levels among Postmenopausal Danish Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jun 26;15(7):1340. doi: 10.3390/ijerph15071340

- Santos S, Lapa N, Alves A, Morais J, Mendes B. Analytical methods and validation for determining trace elements in red wines. *J Environ Sci Health B*. 2013;48(5):364-75. doi: 10.1080/03601234.2013.742374
- Satarug S, Moore MR. Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ Health Perspect*. 2004 Jul;112(10):1099-103. doi: 10.1289/ehp.6751
- Schuttelaar MLA, Ofenloch RF, Bruze M, Cazzaniga S, Elsner P, Gonçalo M, Naldi L, Svensson Å, Diepgen TL. Prevalence of contact allergy to metals in the European general population with a focus on nickel and piercings: The EDEN Fragrance Study. *Contact Dermatitis*. 2018 Jul;79(1):1-9. doi: 10.1111/cod.12983
- Semla M, Schwarcz P, Mezey J, Binkowski ŁJ, Błaszczuk M, Formicki G, Greń A, Stawarz R, Massanyi P. Biogenic and Risk Elements in Wines from the Slovak Market with the Estimation of Consumer Exposure. *Biol Trace Elem Res*. 2018 Jul;184(1):33-41. doi: 10.1007/s12011-017-1157-1
- Shao D, Kang Y, Cheng Z, Wang H, Huang M, Wu S, Chen K, Wong MH. Hair mercury levels and food consumption in residents from the Pearl River Delta: South China. *Food Chem*. 2013 Jan 15;136(2):682-8. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.08.059
- Sherlock JC, Smart GA. Thallium in foods and the diet. *Food Addit Contam*. 1986 Oct-Dec;3(4):363-70. doi: 10.1080/02652038609373603
- Tuček M, Bušová M, Čejchanová M, Schlenker A, Kapitán M. Exposure to mercury from dental amalgam: actual contribution for risk assessment. *Cent Eur J Public Health*. 2020 Mar;28(1):40-43. doi: 10.21101/cejph.a5965
- Uter W, Wolter J. Nickel and cobalt release from earrings and piercing jewellery - analytical results of a German survey in 2014. *Contact Dermatitis*. 2018 May;78(5):321-328. doi: 10.1111/cod.12941
- Verougstraete V, Lison D, Hotz P. Cadmium, lung and prostate cancer: a systematic review of recent epidemiological data. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2003 May-Jun;6(3):227-55. doi: 10.1080/10937400306465
- Wang Y, Habibullah-Al-Mamun M, Han J, et al. Total mercury and methylmercury in rice: Exposure and health implications in Banglades. *Environ Pollut*. 2020;265(Pt A):114991. doi:10.1016/j.envpol.2020.114991
- WHO World Health Organization. Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace. Vol 1. Geneva 1996: Available from https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41856/WHO_HPR_OCH_96.1.pdf;jsessionid=5E36EC864311BC3C8C15C86694D54266?sequence=1
- WHO World Health Organization. Safety evaluation of certain contaminants in food. Mercury. Prepared by the Seventy-second meeting of the Joint FAO/ WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) 2011
- WHO/IPCS. Thallium. Environmental Health Criteria 182. World Health Organization, Geneva 1996, Switzerland. Available from <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc182.htm>
- Winder AF, Astbury NJ, Sheraidah GA, Ruben M. Penetration of mercury from ophthalmic preservatives into the human eye. *Lancet*. 1980 Aug 2;2(8188):237-9. doi: 10.1016/s0140-6736(80)90125-7
- Xu X, Han J, Abeyasinghe KS, Atapattu AJ, De Silva PMCS, Xu Z, Long S, Qiu G. Dietary exposure assessment of total mercury and methylmercury in commercial rice in Sri Lanka. *Chemosphere*. 2020 Jan;239:124749. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.124749
- Yu H, Li J, Luan Y. Meta-analysis of soil mercury accumulation by vegetables. *Sci Rep*. 2018 Jan 19;8(1):1261. doi: 10.1038/s41598-018-19519-3
- Yu HY, Chang C, Li F, Wang Q, Chen M, Zhang J. Thallium in flowering cabbage and lettuce: Potential health risks for local residents of the Pearl River Delta, South China. *Environ Pollut*. 2018 Oct;241:626-635. doi: 10.1016/j.envpol.2018.05.090



CAPITOLO 4

LA SALUTE RESPIRATORIA

CAPITOLO 4

LA SALUTE RESPIRATORIA

4.1 INTRODUZIONE

In questo capitolo sono riportati i risultati delle analisi condotte sui dati relativi alla salute respiratoria e alle associazioni con le variabili di esposizione ambientale. Gli esiti di salute respiratoria selezionati per lo studio sono stati derivati sia dai test di funzionalità respiratoria, che dai sintomi e diagnosi di malattie respiratorie autoriportate dai partecipanti al momento della somministrazione dei questionari (presenza di tosse, sibili e fischi, catarro al di fuori dei comuni raffreddori, dispnea, dispnea parossistica notturna, storia di asma, bronchite cronica, polmonite, sintomi allergici, irritazione agli occhi). Per facilitare la lettura le analisi descrittive e i risultati delle analisi di associazione sono presentati separatamente per gli esiti derivati dai test spirometrici e per gli esiti derivati dalle domande del questionario.

4.2 ANALISI DESCRITTIVA

4.2.1 Test di funzionalità respiratoria

Nell'indagine InVETTA sono stati eseguiti un totale di 2018 test di funzionalità respiratoria, il 98% su un totale di 2060 partecipanti. Una quota minoritaria di partecipanti non è riuscita a portare a termine il test per una serie di motivazioni legate a condizioni psico-fisiche specifiche. In Tabella 4.1 sono riportate le statistiche descrittive dei parametri di funzionalità respiratoria considerati in questo studio, ovvero Volume Espiratorio Massimo nel primo secondo (FEV1) e Capacità Vitale Forzata (FVC) espressi come percentuale del valore predetto, e il rapporto tra FEV1 e FVC (FEV1/FVC), con i valori di media aritmetica e deviazione standard, separatamente per genere e classi d'età. Per ciascuno dei parametri respiratori i test statistici per la valutazione della normalità della distribuzione (test Skewness e Kurtosis e test di Shapiro-Wilk) hanno evidenziato distribuzioni asimmetriche e non normali.

Tabella 4.1 – Statistiche descrittive dei parametri misurati mediante spirometrie per genere e classi d'età

	Uomini			Donne		
	18-39 ANNI	40-54 ANNI	55-70 ANNI	18-39 ANNI	40-54 ANNI	55-70 ANNI
	MA (DS)*	MA (DS)	MA (DS)	MA (DS)	MA (DS)	MA (DS)
N.	234	295	352	292	411	434
FEV1/FVC	81.6±6.30	77.1±5.9	74.4±8.0	83.8±7.1	78.1±6.2	75.6±7.0
FEV1**	103.4±12.8	104.0±14.8	100.8±17.4	103.0±12.7	102.5±13.0	100.3±16.3
FVC§	104.8±12.6	107.1±15.07	104.9±16.0	104.2±12.0	105.8±12.7	104.7±15.6

* MA (DS): media aritmetica (deviazione standard); ** FEV1: Volume Espiratorio Massimo nel primo secondo, % del predetto; § FVC: Capacità Vitale Forzata, % del predetto

In entrambi i generi si osserva una riduzione media del rapporto FEV1/FVC e del FEV1 al crescere dell'età e mediamente non si riscontrano differenze significative tra uomini e donne.

Come descritto nella sezione dei metodi di questo Volume (capitolo 1), la principale condizione patologica analizzata è la BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), classificata secondo i criteri della Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD (GOLD 2017) e riportati nella revisione di Halbert et al (Halbert 2006):

- BPCO Stadio I (FEV1/FVC<70%);
- BPCO Stadio II (FEV1/FVC<70% e FEV1<80%).

Inoltre, come ulteriori alterazioni della funzionalità respiratoria, sono stati considerati i seguenti indicatori:

- percentuale del predetto del FEV1<80%, inteso come rapporto tra valore del FEV1 misurato e valore del FEV1 predetto sulla base età, sesso, altezza e peso;
- percentuale del predetto del FVC<80%.

E, infine, come ulteriore indice di anormalità della funzionalità respiratoria, è stato valutato un indicatore che tiene conto della presenza di almeno una delle condizioni già specificate, ovvero FEV1/FVC<70% oppure FEV1<80% oppure FVC<80%. Nelle tabelle e grafici, quest'ultimo indicatore è indicato con la dicitura "Una delle condizioni".

Il 12.6% dei partecipanti, pari a 255 soggetti, riporta una condizione di BPCO Stadio I (FEV1/FVC<70%). Di questi, 63 partecipanti (il 3.1% del totale) riportano una BPCO Stadio II e 7 rientrano nella categoria "grave" (FEV1/FVC<70% e 30%≤FEV1<50%). Il 6.3% dei partecipanti, pari a 127 soggetti, riporta un FEV1<80%, e il 3.6%, per un totale di 73 persone, un FVC<80%. Il 16.8% dei partecipanti presenta almeno una delle condizioni sopracitate.

In Tabella 4.2 si riportano le numerosità dei parametri di ostruzione e funzionalità respiratoria ridotta e le distribuzioni per sesso, fasce d'età, residenza nei comuni principali e nei comuni di controllo, modalità di partecipazione (soggetti campionati o volontari) e abitudine al fumo.

Tabella 4.2 - Numerosità e distribuzione dei parametri di ostruzione e funzionalità respiratoria ridotta

	BPCO Stadio I		BPCO Stadio II		FEV1<80%		FVC<80%		Una delle condizioni	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
TOTALE	255	100	63	100	127	100	73	100	338	100
SESSO										
UOMINI	135	52.9	28	44.4	50	39.4	29	39.7	167	49.4
DONNE	120	47.1	35	55.6	77	60.6	44	60.3	171	50.6
FASCE DI ETÀ (ANNI)										
18-39	19	7.5	5	7.9	15	11.8	8	11.0	31	9.2
40-54	69	27.1	7	11.1	29	22.8	23	31.5	98	29.0
55-70	167	65.5	51	81.0	83	65.4	42	57.5	209	61.8
PARTECIPANTI										
CAMPIONE	132	51.8	40	63.5	72	56.7	35	47.9	172	50.9
VOLONTARI	123	48.2	23	36.5	55	43.3	38	52.1	166	49.1
RESIDENZA										
COMUNI PRINCIPALI	215	84.3	47	74.6	98	77.2	58	79.5	283	83.7
COMUNI CONTROLLO	40	15.7	16	25.4	29	22.8	15	20.5	55	16.3

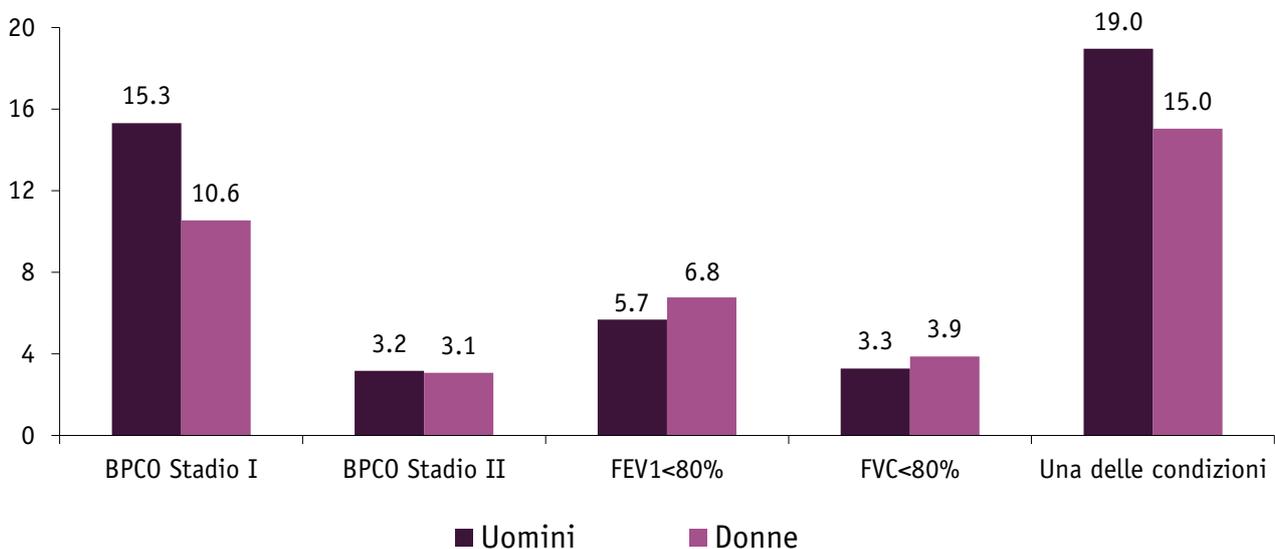
Tabella 4.2 - prosegue

	BPCO Stadio I		BPCO Stadio II		FEV1<80%		FVC<80%		Una delle condizioni	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
TOTALE	255	100	63	100	127	100	73	100	338	100
COMUNE DI RESIDENZA										
ABBADIA S. SALVATORE	67	31.2	12	25.5	23	23.5	11	19.0	81	28.6
PIANCASTAGNAIO	66	30.7	11	23.4	19	19.4	11	19.0	76	26.9
ARCIDOSSO	23	10.7	5	10.6	16	16.3	12	20.7	39	13.8
CASTEL DEL PIANO	23	10.7	9	19.2	13	13.3	7	12.1	29	10.3
CASTELLAZZARA	9	4.2	2	4.3	7	7.1	4	6.9	17	6.0
SANTA FIORA	27	12.6	8	17.0	20	20.4	13	22.4	41	14.5
FUMO										
FUMATORI ATTUALI	78	30.8	23	37.1	40	31.7	15	20.8	98	29.2
EX FUMATORI	96	37.9	25	40.3	48	38.1	30	41.7	129	38.4
MAI FUMATORI	79	31.2	14	22.6	38	30.2	27	37.5	109	32.4

Dei 255 soggetti con BPCO Stadio I (FEV1/FVC<70%), il 53% sono uomini, il 66% ha un'età maggiore di 55 anni, il 52% è stato estratto dalle liste anagrafiche, l'84% risiede nei comuni principali e il 69% fuma attualmente o ha fumato in passato. Anche per gli altri parametri di ostruzione o alterazione della funzionalità respiratoria la distribuzione per queste caratteristiche è omogenea a quanto già descritto, ad eccezione di percentuali maggiori nelle donne rispetto agli uomini.

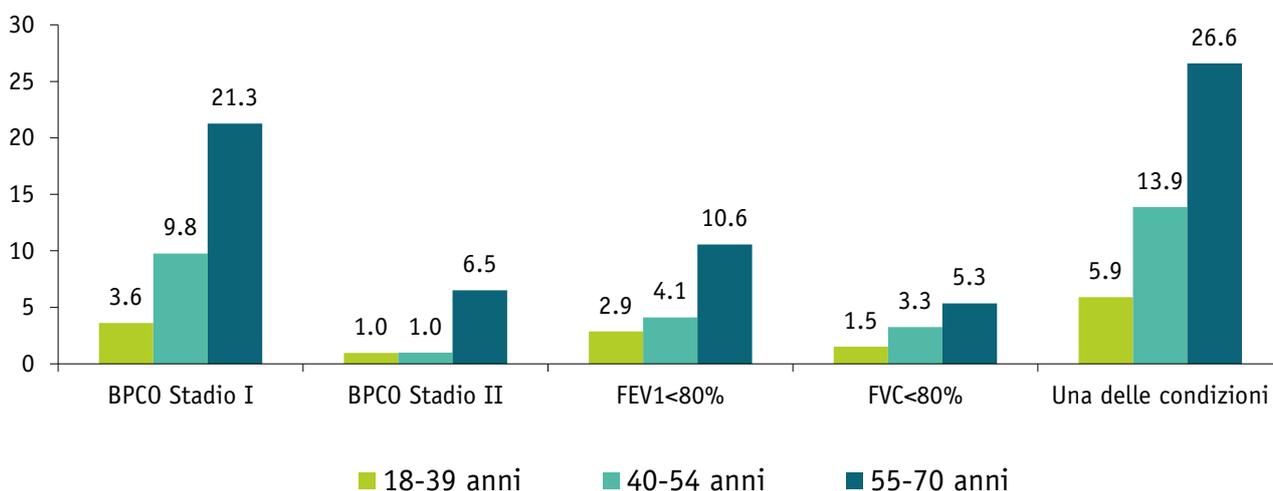
Il confronto delle prevalenze degli esiti di salute respiratoria mostra differenze rilevanti tra uomini e donne per la BPCO Stadio I e per la presenza di almeno un'anormalità respiratoria considerata (Figura 4.1). La prevalenza di BPCO Stadio I negli uomini è del 15.3% e nelle donne del 10.6% con un $p<0.001$. Si osserva una più alta prevalenza nel genere maschile (19%) per almeno una delle condizioni rispetto al 15% nelle donne, con un $p=0.001$. Le prevalenze di FEV1<80% e di FVC<80% non differiscono tra i sessi in modo significativo.

Figura 4.1 - Confronto delle prevalenze (%) dei parametri di funzionalità respiratoria per genere



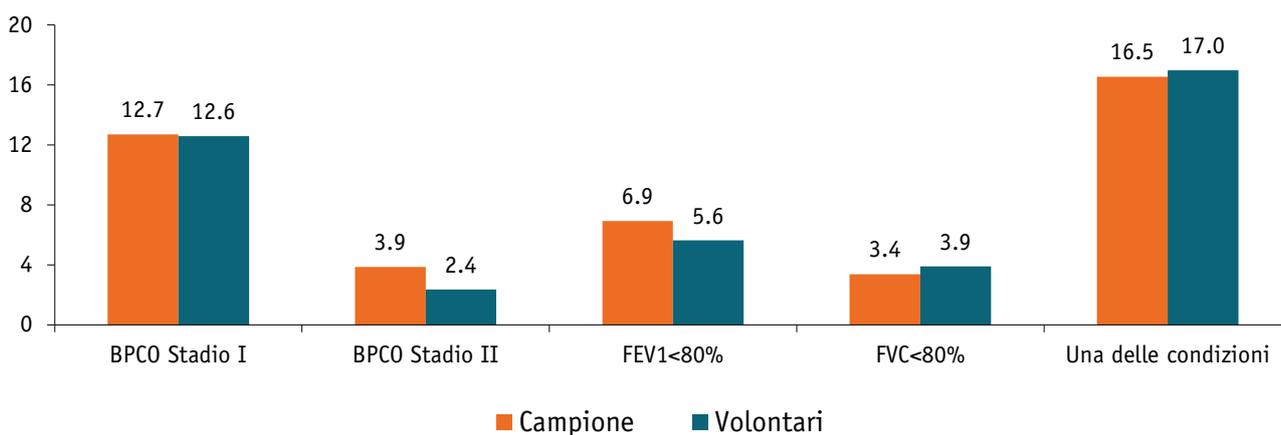
Come atteso, si evidenzia una peggiore funzionalità respiratoria negli anziani (Figura 4.2): la prevalenza di BPCO Stadio I è del 21.3% nella fascia d'età 55-70 anni, rispetto al 3.6% nei più giovani ($p < 0.001$). Nei più anziani le prevalenze di BPCO Stadio II, FEV1<80%, di FVC<80% e della presenza di almeno una di queste condizioni patologiche sono rispettivamente pari al 6.5%, al 10.6%, al 5.3% e al 26.6% ($p < 0.001$).

Figura 4.2 - Confronto delle prevalenze (%) dei parametri di funzionalità respiratoria per fasce d'età

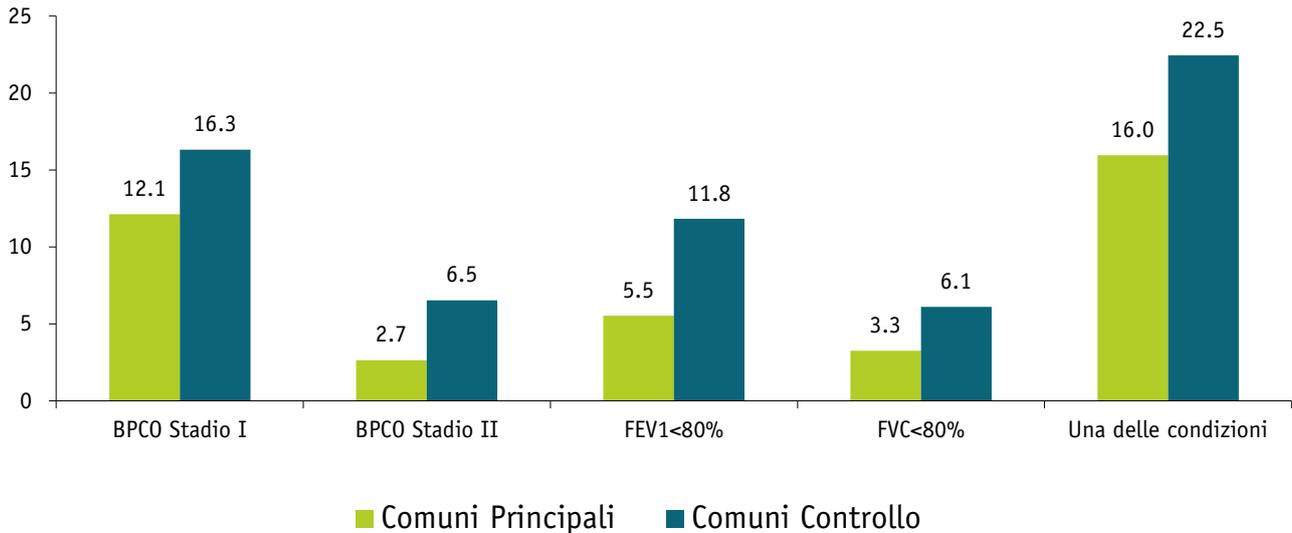


Per quanto riguarda il confronto tra i soggetti estratti dalle liste anagrafiche e i volontari (Figura 4.3), si registra una maggiore prevalenza di BPCO Stadio II nel gruppo dei soggetti campionati dalle liste anagrafiche (3.9% rispetto al 2.4%). Questa differenza è al limite della significatività statistica ($p = 0.054$). Per le altre condizioni non si evidenziano differenze significative.

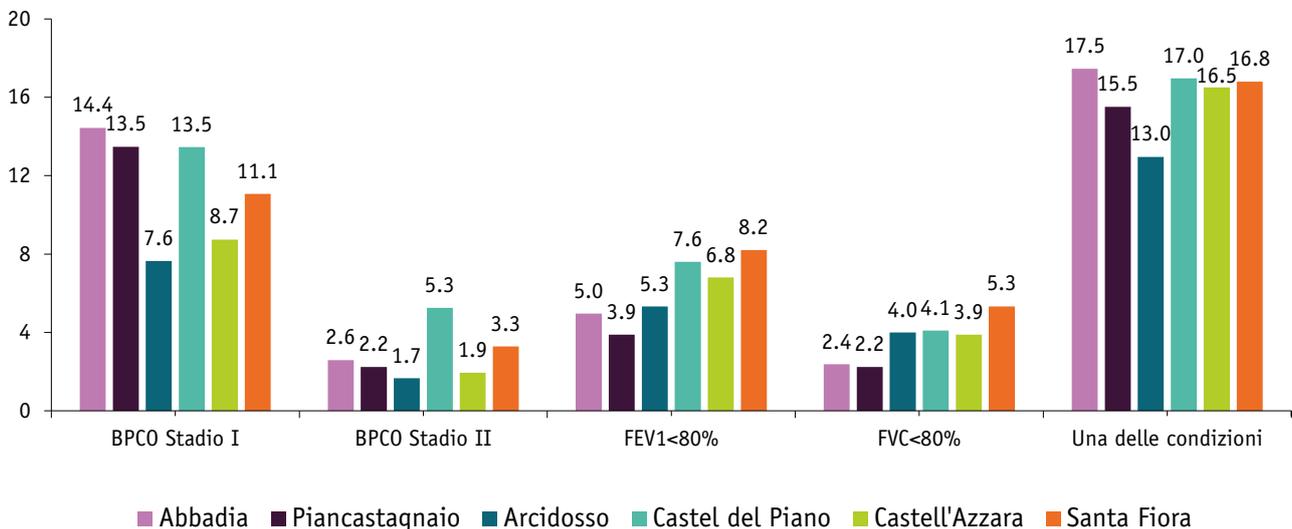
Figura 4.3 - Confronto delle prevalenze (%) dei parametri di funzionalità respiratoria per modalità di partecipazione a InVETTA



Nella Figura 4.4 sono riportate le misure di prevalenza in merito alla residenza nei comuni principali e nei comuni di controllo. Le prevalenze degli esiti considerati sono tutte più alte nei soggetti residenti nei comuni di controllo ($p < 0.05$, ad eccezione dell'esito BPCO Stadio I $p = 0.064$).

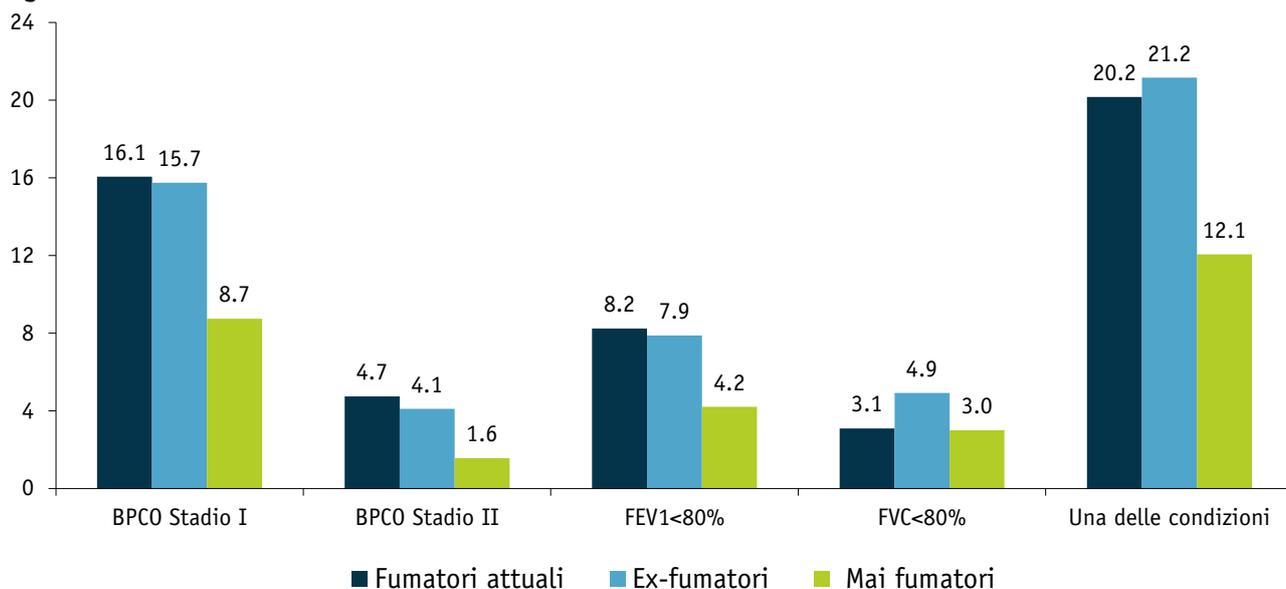
Figura 4.4 - Confronto delle prevalenze (%) dei parametri di funzionalità respiratoria per residenza nei comuni principali e comuni di controllo

Entrando nel dettaglio dei singoli comuni principali (Figura 4.5), nel comune di Abbadia San Salvatore si registra la prevalenza più alta per BPCO Stadio I (14.4%) e per la presenza di almeno un'anormalità della funzionalità respiratoria (17.5%). Per l'esito BPCO Stadio II si registra la prevalenza più elevata nel comune di Castel del Piano (5.3%). Le prevalenze di FEV1<80% e di FVC<80% sono, invece, più alte tra i residenti nel comune di Santa Fiora.

Figura 4.5 - Confronto delle prevalenze (%) dei parametri di funzionalità respiratoria per residenza nei singoli comuni principali

Il confronto per abitudine al fumo (Figura 4.6) mostra, come atteso, prevalenze maggiori tra i fumatori attuali e gli ex-fumatori per tutti gli indicatori analizzati.

Figura 4.6 - Confronto delle prevalenze (%) dei parametri di funzionalità respiratoria per abitudine al fumo di sigaretta



In Tabella 4.3 sono riportati i confronti delle prevalenze dei parametri di funzionalità respiratoria per una serie di fattori di rischio, individuati mediante le informazioni raccolte con la somministrazione dei questionari.

Si evidenziano prevalenze maggiori di deficit ostruttivo e di funzionalità respiratoria ridotta nei soggetti con un titolo di studio basso (scuole elementari e/o licenza media inferiore), nei soggetti sedentari, in coloro che hanno lavorato in miniera o hanno un coniuge che vi ha lavorato, in coloro che sono affetti da comorbidity cardiache. Relativamente all'abitudine al fumo si evidenzia un trend significativo crescente all'aumentare dei pack-year. Rispetto al BMI, le prevalenze di alterazioni della funzionalità respiratoria sono più alte nei soggetti in sovrappeso o obesi, rispetto ai normopeso, anche se le differenze risultano statisticamente significative solo per l'esito FEV1<80%. Infine si osserva una associazione inversa con la presenza di animali domestici. Non sono emerse associazioni significative con l'esposizione a fumo passivo, sia attuale che nei primi anni di vita, con il consumo di alcol e con l'esposizione di tipo occupazionale, sia generica che specifica presso le centrali geotermiche.

Tabella 4.3 - Associazioni tra parametri di funzionalità respiratoria e fattori di rischio individuali

	BPCO Stadio I			BPCO Stadio II			FEV1<80%			FVC<80%			Una delle condizioni		
	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*
ISTRUZIONE															
BASSO	86	15.5		28	5.1		51	9.2		33	6.0		117	21.1	
MEDIO	117	11.8		23	2.3		53	5.3		27	2.7		154	15.5	
ALTO	52	11.1	0.057	12	2.6	0.009	23	4.9	0.004	13	2.8	0.003	67	14.3	0.005
BMI															
NORMOPESO	129	12.1		27	2.5		55	5.2		31	2.9		166	15.6	
SOVRAPPESO/OBESO	126	13.2	0.444	36	3.8	0.107	72	7.6	0.026	42	4.4	0.071	172	18.1	0.134
PACK-YEAR															
0	79	8.7		14	1.6		38	4.2		27	3.0		109	12.1	
<15	68	10.4		19	2.9		38	5.8		21	3.2		94	14.3	
15-29	54	21.0		9	3.5		21	8.2		12	4.7		69	26.9	
>=30	52	30.8	<0.001	20	11.8	<0.001	29	17.2	<0.001	12	7.1	0.045	64	37.9	<0.001
FUMO PASSIVO															
NO	227	13.0		56	3.2		108	6.2		62	3.5		296	16.9	
SÌ	28	11.0	0.374	7	2.8	0.698	18	7.1	0.584	10	3.9	0.760	41	16.1	0.742
FUMO PASSIVO DA BAMBINO															
NO	96	13.9		17	2.5		40	5.8		30	4.3		126	18.2	
SÌ	158	12.1	0.255	45	3.4	0.226	85	6.5	0.525	42	3.2	0.200	210	16.1	0.223
ALCOL															
ASTEMIO	82	12.6		24	3.7		51	7.9		29	4.5		115	17.7	
MODERATO	144	12.9		32	2.9		59	5.3		34	3.0		182	16.2	
A RISCHIO	23	12.4	0.982	5	2.7	0.585	12	6.5	0.095	6	3.2	0.284	32	17.3	0.720
GRAMMI ALCOL AL DÌ															
0	82	12.6		24	3.7		51	7.9		29	4.5		115	17.7	
<=10	75	11.4		18	2.7		33	5.0		18	2.7		95	14.4	
>10	92	14.2	0.304	19	2.9	0.575	38	5.9	0.094	22	3.4	0.232	119	19.4	0.121
ATTIVITÀ FISICA															
ATTIVO	72	14.2		16	3.2		23	4.5		13	2.6		85	16.8	
PARZIALMENTE ATTIVO	77	10.5		11	1.5		36	4.9		23	3.1		109	14.9	
SEDENTARIO	105	13.5	0.097	35	4.5	0.003	67	8.6	0.002	37	4.8	0.081	143	18.4	0.184
UTILIZZO CAMINO															
NO	107	12.7		27	3.2		54	6.4		33	3.9		145	17.2	
SÌ	148	12.7	1.000	36	3.1	0.884	73	6.3	0.895	40	3.4	0.567	193	16.6	0.702
UTILIZZO STUFA															
NO	106	12.1		33	3.8		65	7.4		37	4.2		145	16.6	
SÌ	149	13.0	0.548	30	2.6	0.140	62	5.4	0.064	36	3.2	0.195	193	16.9	0.867
UMIDITÀ CASA PASSATO															
NO	192	13.3		44	3.1		89	6.2		51	3.5		247	17.1	
SÌ	63	11.4	0.25	19	3.4	0.660	37	6.7	0.670	21	3.8	0.78	89	16.1	0.580
UMIDITÀ CASA ATTUALE															
NO	204	13.2		47	3.0		99	6.4		57	3.7		267	17.2	
SÌ	50	10.9	0.203	16	3.5	0.620	27	5.9	0.701	15	3.3	0.682	68	14.9	0.228
ANIMALI DOMESTICI															
NO	140	14.5		28	2.9		60	6.2		44	4.6		184	19.1	
SÌ	115	11.0	0.016	35	3.3	0.581	67	6.4	0.885	29	2.8	0.031	154	14.7	0.008

Tabella 4.3 - prosegue

	BPCO Stadio I			BPCO Stadio II			FEV1<80%			FVC<80%			Una delle condizioni		
	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*
ESPOSIZIONE LAVORATIVA															
NO	136	11.6		37	3.2		74	6.3		40	3.4		182	15.6	
SÌ	119	14.1	0.097	26	3.1	0.921	53	6.3	0.973	33	3.9	0.557	156	18.5	0.081
LAVORO CENTRALI GEOTERMICHE															
NO	250	12.7		63	3.2		126	6.4		72	3.7		332	16.9	
SÌ	5	9.8	0.537	0	0.0	0.194	1	2.0	0.197	1	2.0	0.521	6	11.8	0.334
LAVORO MINIERA															
NO	177	11.0		47	2.9		92	5.7		52	3.2		235	14.5	
SÌ	78	19.8	<0.001	16	4.1	0.242	35	8.9	0.020	21	5.3	0.045	103	26.1	<0.001
BRONCHITI ACUTE NEI PRIMI ANNI DI VITA															
NO	248	12.5		61	3.1		124	6.2		72	3.6		330	16.6	
SÌ	7	21.9	0.113	2	6.3	0.305	3	9.4	0.469	1	3.1	0.880	8	25.0	0.208
COMORBIDITÀ CARDIACHE															
NO	198	11.7		45	2.7		84	5.0		47	2.8		251	14.9	
SÌ	57	17.2	0.007	18	5.4	0.008	43	13.0	<0.001	26	7.8	<0.001	87	26.2	<0.001

*p: p-value del test del χ^2

4.2.2 Sintomi e malattie respiratorie

Come per i parametri di funzionalità respiratoria individuati mediante test spirometrici, vengono di seguito presentate le distribuzioni dei sintomi e malattie respiratorie autoriferite dai partecipanti durante la somministrazione dei questionari (Tabella 4.4).

L'8.5% dei partecipanti ha dichiarato di avere abitualmente tosse al di fuori dei comuni raffreddori, il 10.3% di avere sibili e fischi, il 10.7% di avere catarro, il 4.6% dispnea e dispnea parossistica notturna, il 7.0% asma, l'11.7% bronchite, il 3.2% polmonite, il 43.4% irritazione agli occhi, naso o gola e al 35% dei partecipanti è stata diagnosticata un'allergia.

Tabella 4.4 - Numerosità e distribuzione dei sintomi e malattie respiratorie

	Tosse		Fischii		Catarro		Dispnea		Dispnea parossistica notturna		Asma		Bronchite		Polmonite		Allergia		Irritazione		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
TOTALE	172	100	209	100	217	100	93	100	93	100	141	100	235	100	65	100	708	100	879	100	
SESSO																					
UOMINI	72	41.9	105	50.2	99	45.6	31	33.3	54	58.1	50	35.5	101	43	26	40	274	38.7	366	41.6	
DONNE	100	58.1	104	49.8	118	54.6	62	66.7	39	41.9	91	64.6	134	57	39	60	434	61.3	513	58.4	
FASCE DI ETÀ (ANNI)																					
18-39	35	20.4	45	21.5	43	19.8	11	11.8	10	10.8	31	22	38	16.2	8	12.3	207	29.2	216	24.6	
40-54	51	29.7	80	38.3	73	33.6	32	34.4	36	38.7	61	43.3	76	32.3	25	38.5	259	36.6	302	34.4	
55-70	86	50	84	40.2	101	46.5	50	53.8	47	50.5	49	34.8	12	51.5	32	49.2	242	34.2	361	41.1	
PARTECIPANTI																					
CAMPIONE	100	58.1	104	49.8	117	53.9	51	54.8	49	53.3	70	40.7	115	48.9	28	43.1	347	49	416	47.3	
VOLONTARI	72	41.9	105	50.2	100	46.1	42	45.2	44	47.8	71	50.4	120	51.1	37	56.9	361	51	463	52.7	
RESIDENZA																					
COMUNI PRINCIPALI	142	82.6	181	86.6	175	80.7	74	79.6	82	88.2	117	83.0	199	84.7	59	90.8	626	88.4	775	88.2	
COMUNI CONTROLLO	30	17.4	28	13.4	42	19.4	19	20.4	11	11.8	24	17.0	36	15.3	6	9.2	82	11.6	104	11.8	
COMUNE DI RESIDENZA																					
ABBADIA S. SALVATORE	37	26.1	42	23.2	48	27.4	21	22.6	11	11.8	29	24.8	52	26.1	23	39	183	29.2	214	27.6	
PIANCASTAGNAIO	38	26.8	45	24.9	48	27.4	18	19.4	27	29	25	21.4	47	23.6	16	27.1	150	24	208	26.8	
ARCIDOSSO	22	15.5	21	11.6	31	17.7	10	10.8	15	16.1	19	16.2	39	19.6	7	11.9	100	16	112	14.5	
CASTEL DEL PIANO	14	9.9	24	13.3	17	9.7	10	10.8	6	6.5	20	17.1	21	10.6	4	6.8	73	11.7	86	11.1	
CASTELL'AZZARA	6	4.2	13	7.2	12	6.9	5	5.4	10	10.8	2	1.7	11	5.5	4	6.8	29	4.6	43	5.5	
SANTA FIORA	25	17.6	36	19.9	19	10.9	10	10.8	13	14	22	18.8	29	14.6	5	8.5	91	14.5	112	14.5	
FUMO																					
FUMATORI ATTUALI	74	43.0	91	43.5	97	44.9	21	22.8	22	23.9	21	15	63	26.8	10	15.4	164	23.3	190	21.8	
EX-FUMATORI	43	25.0	59	28.2	67	28.7	34	37	37	40.2	46	32.9	78	33.2	18	27.7	219	31.2	293	33.6	
MAI FUMATORI	55	32.0	59	28.2	57	26.4	37	40.2	33	35.9	73	52.1	94	40	37	56.9	320	45.5	390	44.7	

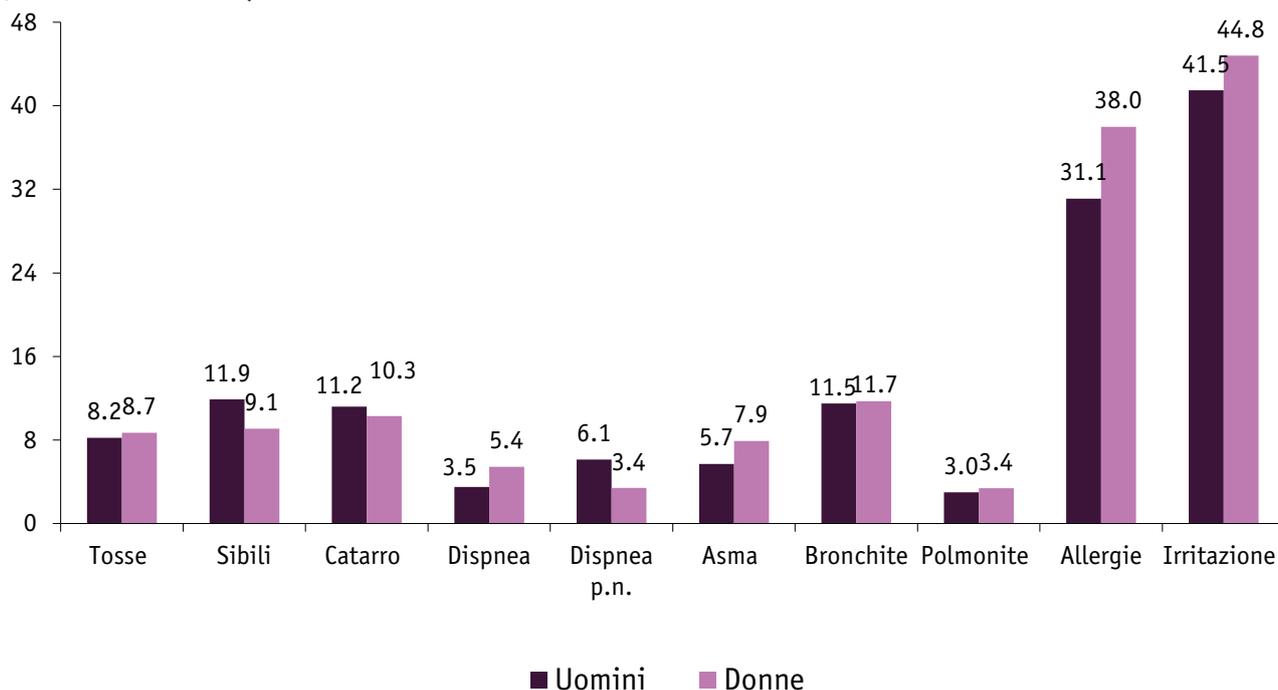
Nella tabella successiva (Tabella 4.5) si riportano le associazioni tra i parametri di funzionalità respiratoria derivati dal test della spirometria e i sintomi e patologie respiratorie da questionario. Come atteso, i sintomi e le patologie respiratorie quali tosse, fischi, catarro, dispnea e asma presentano una prevalenza più elevata nei soggetti con una peggiore funzionalità respiratoria e presenza di deficit ostruttivo.

Tabella 4.5 - Associazioni tra i parametri di funzionalità respiratoria e i sintomi e patologie respiratorie

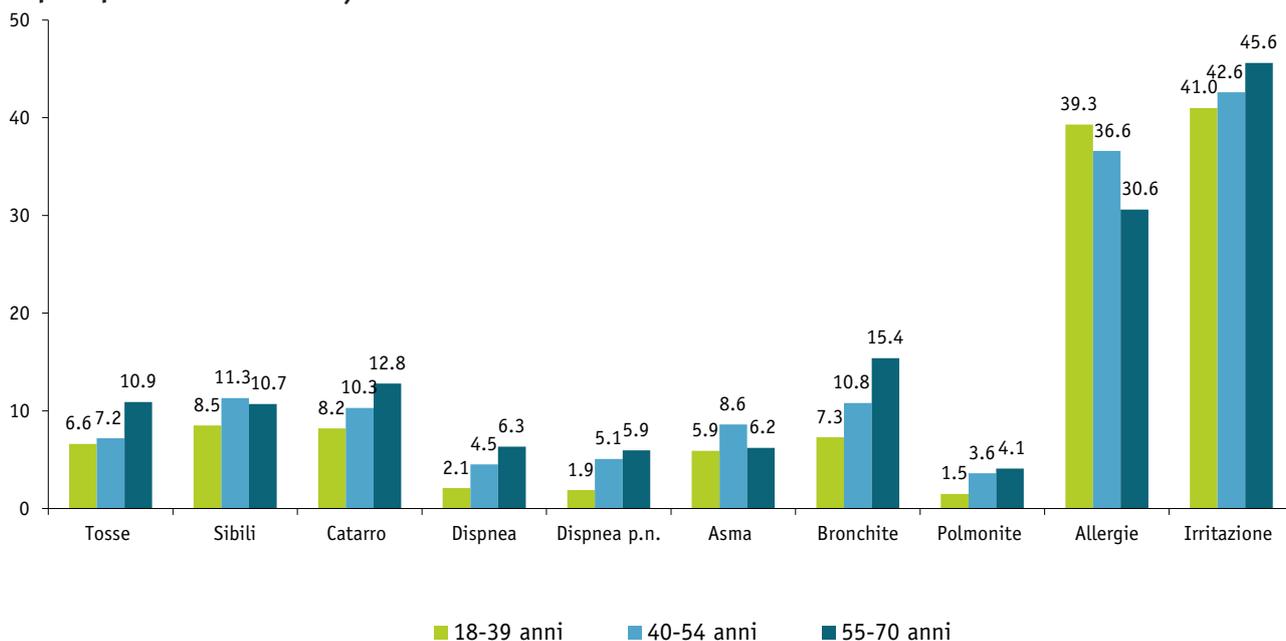
	BPCO Stadio I			BPCO Stadio II			FEV1<80%			FVC<80%			Una delle condizioni		
	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*
TOSSE															
NO	210	11.4		165	2.4		98	5.3		62	3.4		280	15.2	
SÌ	45	26.2	<0.001	27	10.5	<0.001	29	16.9	<0.001	11	6.4	0.041	58	33.7	<0.001
FISCHI															
NO	195	10.8		41	2.3		93	5.1		62	3.4		264	14.6	
SÌ	57	27.3	<0.001	21	10.1	<0.001	33	15.8	<0.001	11	5.3	0.180	71	34.0	<0.001
CATARRO															
NO	209	11.6		43	2.4		98	5.4		64	3.6		281	15.6	
SÌ	46	21.2	<0.001	20	9.2	<0.001	29	13.4	<0.001	9	4.1	0.660	57	26.3	<0.001
DISPNEA															
NO	232	12.1		55	2.9		111	5.8		66	3.4		306	15.9	
SÌ	22	23.7	0.001	7	7.5	0.011	14	15.1	<0.001	7	7.5	0.039	30	32.3	<0.001
DISPNEA PAROSSISTICA NOTTURNA															
NO	236	12.3		56	2.9		116	6.0		69	3.6		314	16.3	
SÌ	18	19.8	0.035	6	6.6	0.047	10	11.0	0.056	4	4.4	0.686	23	25.3	0.025
ASMA															
NO	212	11.3		48	2.6		107	5.7		66	3.5		290	15.5	
SÌ	43	30.5	<0.001	15	10.6	<0.001	20	14.2	<0.001	7	5.0	0.374	48	34.0	<0.001
BRONCHITE															
NO	200	11.3		46	2.6		105	5.9		67	3.8		276	15.6	
SÌ	49	20.9	<0.001	15	6.4	0.001	20	8.5	0.119	5	2.1	0.204	56	23.9	0.001
POLMONITE															
NO	231	12		55	2.9		118	6.1		67	3.5		310	16.0	
SÌ	14	21.5	0.021	4	6.2	0.121	4	6.2	0.988	4	6.2	0.250	17	26.2	0.030
ALLERGIA															
NO	166	12.7		48	3.7		93	7.1		52	4.0		226	17.3	
SÌ	88	12.5	0.884	15	2.1	0.057	34	4.8	0.043	21	3.0	0.251	111	15.7	0.372
IRRITAZIONE															
NO	132	11.6		37	3.3		69	6.1		42	3.7		177	15.6	
SÌ	123	14	0.107	26	3.0	0.711	57	6.5	0.693	30	3.4	0.743	160	18.2	0.111

*p: p-value del test del χ^2

Il confronto delle prevalenze per genere (Figura 4.7) mostra differenze maggiori per le allergie (p=0.001), per l'asma (p=0.045) e la dispnea (p=0.042), con prevalenze più alte nelle donne, e per la dispnea parossistica notturna (p=0.004) e per i sibili e/o fischi (p=0.038), con prevalenze, invece, più alte negli uomini.

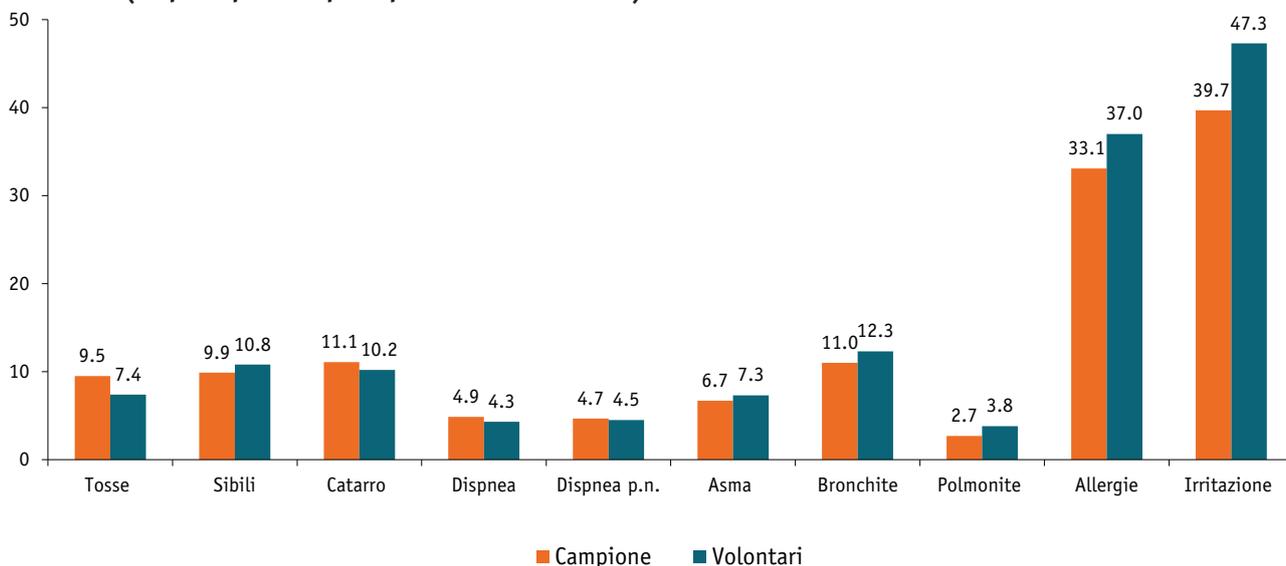
Figura 4.7 - Confronto delle prevalenze (%) dei sintomi e patologie respiratorie per genere (dispnea p.n.: dispnea parossistica notturna)

Considerando la suddivisione in fasce d'età (Figura 4.8), come atteso, la fascia dei più anziani presenta una maggiore prevalenza di sintomatologie respiratorie, in particolare per tosse ($p=0.008$), catarro ($p=0.027$), dispnea ($p=0.002$), dispnea parossistica notturna ($p=0.002$), bronchite ($p<0.001$) e polmonite ($p=0.031$). Al contrario, si registra una prevalenza di sintomi allergici più alta nella fascia d'età più giovane della popolazione in studio ($p=0.003$). Per l'asma le differenze per fasce d'età non sono significative.

Figura 4.8 - Confronto delle prevalenze (%) dei sintomi e patologie respiratorie per fasce d'età (dispnea p.n.: dispnea parossistica notturna)

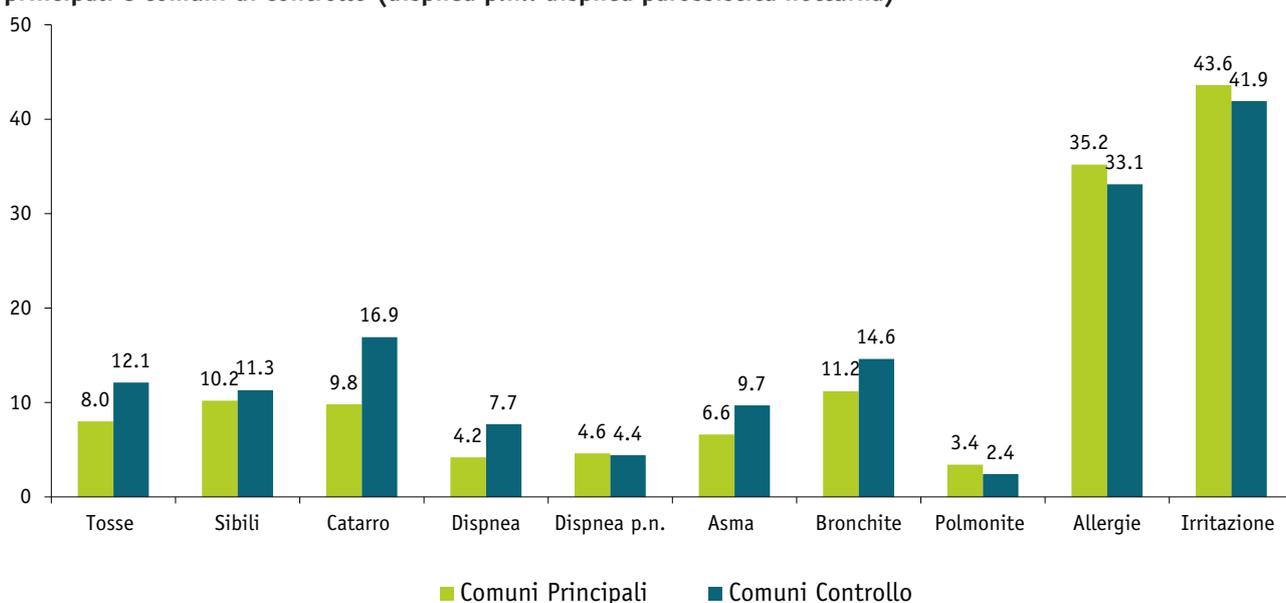
Per quanto riguarda la modalità di partecipazione a InVETTA (Figura 4.9), non si evidenziano differenze significative tra il gruppo dei soggetti estratti dalle liste anagrafiche e il gruppo dei volontari, ad eccezione della presenza di irritazione agli occhi, naso o gola, che riporta una prevalenza significativamente più alta nei volontari ($p < 0.001$).

Figura 4.9 - Confronto delle prevalenze (%) dei sintomi e patologie respiratorie per modalità di partecipazione a InVETTA (dispnea p.n.: dispnea parossistica notturna)



Nel grafico successivo sono riportati i confronti relativi alla residenza nei comuni principali e nei comuni di controllo (Figura 4.10). Come per i parametri di funzionalità respiratoria, si evidenziano prevalenze più alte tra i residenti nei comuni di controllo, in particolare per tosse ($p = 0.029$), catarro ($p < 0.001$), dispnea ($p = 0.014$) e asma ($p = 0.071$).

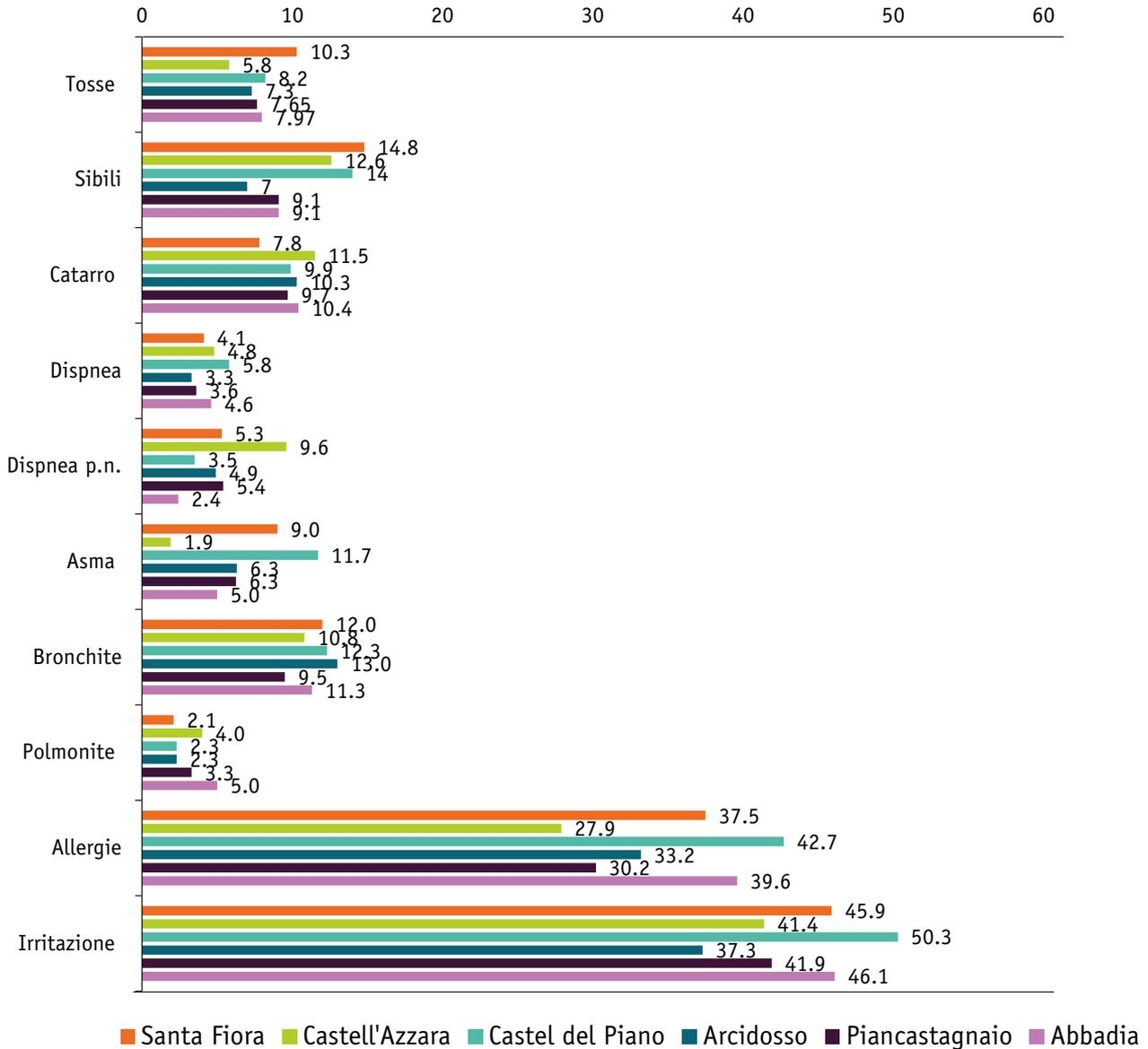
Figura 4.10 - Confronto delle prevalenze (%) dei sintomi e patologie respiratorie per residenza nei comuni principali e comuni di controllo (dispnea p.n.: dispnea parossistica notturna)



Entrando nel dettaglio dei singoli comuni principali (Figura 4.11) emergono differenze significative per i seguenti sintomi e malattie respiratorie: fischi e sibili (le prevalenze più elevate si osservano tra i

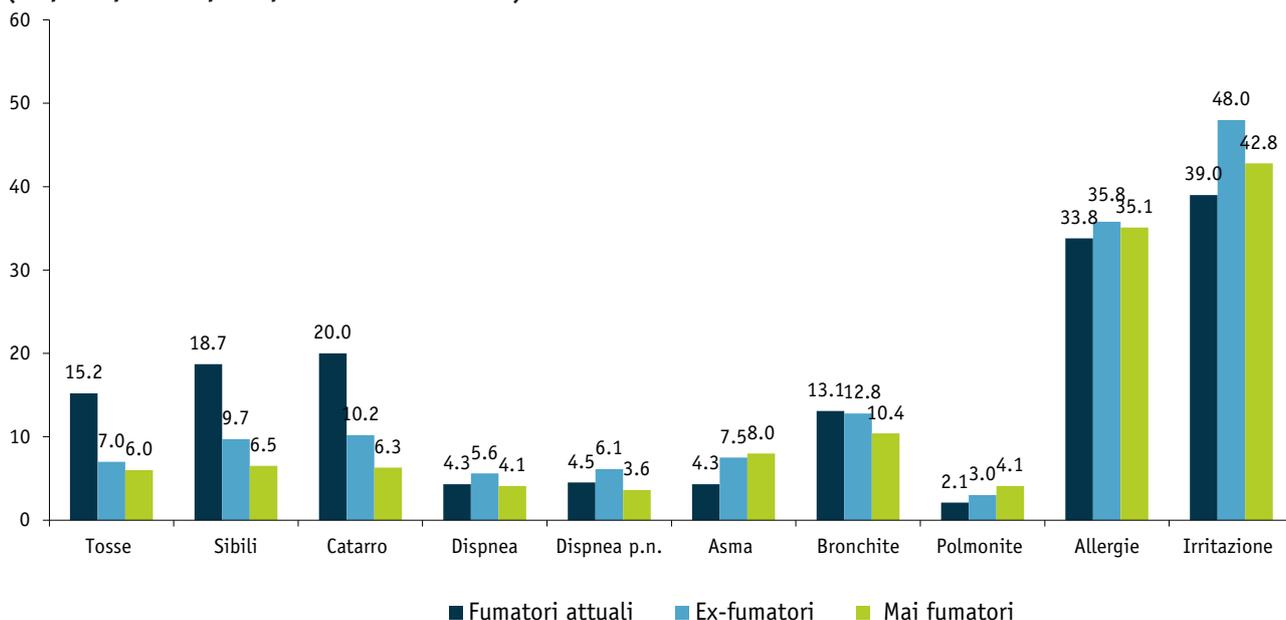
residenti a Santa Fiora e Castel del Piano, $p=0.018$); dispnea (prevalenza più alta nel comune di Castel del Piano, $p=0.006$); allergie (prevalenze più alte a Castel del Piano, Abbadia e Santa Fiora, $p=0.005$); asma con una prevalenza maggiore per i residenti nel comune di Castel del Piano ($p=0.009$).

Figura 4.11 – Confronto delle prevalenze (%) dei sintomi e patologie respiratorie per residenza nei singoli comuni principali (dispnea p.n.: dispnea parossistica notturna)



I fumatori, come atteso, presentano prevalenze più alte per quanto riguarda la tosse, i sibili o fischi, il catarro, con $p<0.001$ (Figura 4.12). Per la presenza di irritazione a occhi, naso, bocca e di asma si registrano, invece, prevalenze più basse nel gruppo dei fumatori ($p<0.05$).

Figura 4.12 - Confronto delle prevalenze (%) dei sintomi e patologie respiratorie per abitudine al fumo di sigaretta (dispnea p.n.: dispnea parossistica notturna)



In Tabella 4.6 sono riportati i confronti delle prevalenze dei sintomi e patologie respiratorie autoriferite per una serie di fattori di rischio, individuati mediante le informazioni raccolte con i questionari. Tra i risultati più significativi si evidenzia una maggiore prevalenza di alcuni esiti, quali la tosse, i fischi, il catarro, la dispnea e la bronchite nei soggetti con un titolo di studio basso, nei soggetti sedentari (ad eccezione della tosse) e nei forti fumatori (pack-year>30). Per i fischi, bronchite, dispnea parossistica notturna e polmonite si osserva un’associazione con il BMI, con prevalenze più alte nei soggetti in sovrappeso o obesi. Catarro e bronchite mostrano prevalenze più alte anche nei soggetti a rischio per consumo di alcol. Bronchite e polmonite risultano più prevalenti nei soggetti esposti a polveri, gas e altre sostanze nel luogo di lavoro.

Tabella 4.6 - Associazioni tra sintomi e patologie respiratorie e fattori di rischio individuali

	Tosse		Fischi		Catarro		Dispnea		Dispnea p.n.**		Asma		Bronchite		Polmonite		Allergia		Irritazione											
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	p*									
ISTRUZIONE																														
BASSO	60	10.7	75	13.3	69	12.3	38	6.8	30	5.3	35	6.2	83	14.9	19	3.4	179	31.9	229	40.8										
MEDIO	81	8.1	101	10.2	100	10.0	39	3.9	48	4.8	77	7.7	97	9.8	29	2.9	341	34.3	427	42.9										
ALTO	31	6.6	0.059	33	7.1	0.004	48	10.3	0.368	16	3.4	0.014	15	3.2	0.237	29	6.2	0.403	55	11.8	0.012	17	3.6	0.749	186	39.9	0.022	221	47.2	0.106
BMI																														
NORMOPESO	84	7.8	89	8.3	110	10.3	44	4.1	33	3.1	70	6.5	102	9.6	26	2.5	390	36.5	470	44.0										
SOVRAPPESO/OBESO	88	9.2	0.278	120	12.5	0.002	107	11.2	0.523	49	5.1	0.283	60	6.3	0.001	71	7.4	0.439	133	14.0	0.002	39	4.1	0.034	318	33.2	0.121	409	42.7	0.564
PACK-YEAR																														
0	55	6.0	59	6.5	57	6.3	37	4.1	33	3.6	73	8.0	94	10.4	37	4.1	320	35.1	390	42.8										
<15	65	9.9	65	9.9	77	11.7	34	5.2	27	4.1	40	6.1	73	11.2	16	2.5	238	36.2	298	45.4										
15-29	19	7.4	48	18.8	38	14.8	10	3.9	18	7.0	18	7.0	40	15.8	10	4.0	91	35.6	107	41.6										
>=30	33	19.5	<0.001	36	21.4	<0.001	43	25.4	<0.001	11	6.5	0.424	12	7.1	0.039	7	4.1	0.222	27	16.0	0.033	2	1.2	0.115	45	26.6	0.129	71	42.0	0.652
FUMO PASSIVO																														
NO	156	8.9	186	10.6	194	11.0	82	4.7	81	4.6	120	6.8	204	11.7	60	3.4	610	34.7	760	43.2										
SÌ	16	6.2	0.157	23	8.6	0.422	23	9.0	0.314	11	4.3	0.781	12	4.7	0.965	21	8.2	0.427	31	12.1	0.836	5	2.0	0.223	95	37.0	0.485	116	45.1	0.565
FUMO PASSIVO BAMBINO																														
NO	53	7.6	63	9.1	77	11.1	36	5.2	32	4.6	51	7.3	67	9.7	18	2.6	247	35.5	296	42.5										
SÌ	116	8.8	0.344	143	10.9	0.192	136	10.4	0.641	54	4.1	0.279	60	4.6	0.988	89	6.8	0.652	167	12.8	0.042	47	3.6	0.235	455	34.7	0.710	577	44.0	0.533
ALCOL																														
ASTEMIO	41	6.2	60	9.1	43	6.5	31	4.7	23	3.5	49	7.4	58	8.9	19	2.9	231	35.0	285	43.3										
MODERATO	105	9.4	115	10.2	128	11.4	45	4.0	52	4.6	84	6.6	133	11.9	37	3.3	386	34.5	485	43.2										
A RISCHIO	18	9.7	0.054	25	13.7	0.198	33	17.8	<0.001	10	5.4	0.615	13	7.1	0.108	13	7.0	0.792	33	18.0	0.002	8	4.4	0.619	688	36.8	0.832	84	45.4	0.854
GRAMMI ALCOL AL DÌ																														
0	41	6.2	60	9.1	43	6.5	31	4.7	23	3.5	49	7.4	58	8.8	19	2.9	231	35.1	285	43.3										
<=10	65	9.9	69	10.5	73	11.1	32	4.9	28	4.3	47	7.1	80	12.2	26	4.0	242	37.0	290	44.1										
>10	58	8.9	0.046	71	11.0	0.518	88	13.6	<0.001	23	3.6	0.445	37	5.7	0.144	40	6.2	0.639	86	13.4	0.029	19	3.0	0.463	212	32.7	0.267	279	43.0	0.921
ATTIVITÀ FISICA																														
ATTIVI	48	9.4	48	9.4	54	10.6	23	4.5	26	5.1	32	6.3	58	11.5	10	2.0	160	31.6	211	41.5										
PARZIALMENTE ATTIVI	50	6.8	65	8.9	57	7.8	21	2.9	31	4.2	57	7.8	76	10.4	24	3.3	285	38.9	339	46.3										
SEDENTARI	72	9.2	0.153	94	12.0	0.103	105	13.4	0.002	49	6.3	0.007	36	4.6	0.767	51	6.5	0.513	100	12.8	0.337	31	4.0	0.139	260	33.2	0.013	326	41.7	0.127

Tabella 4.6 - prosegue

	Tosse		Fischii		Catarro		Dispnea		Dispnea p.n.**		Asma		Bronchite		Polmonite		Allergia		Irritazione			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
UTILIZZO CAMMINO																						
NO	70	8.3	94	11.1	89	10.5	35	4.1	44	5.2	59	7.0	100	11.9	19	2.3	308	36.4	348	41.1		
SÌ	99	8.4	113	9.7	126	10.8	58	5.0	48	4.6	80	6.8	135	11.6	46	4.0	396	33.9	528	45.1	0.073	
UTILIZZO STUFA																						
NO	72	8.2	94	10.8	95	10.8	37	4.2	44	5.0	76	8.7	104	12.0	33	3.8	310	35.4	379	43.3		
SÌ	100	8.7	115	10.0	122	10.6	56	4.9	49	4.3	65	5.6	131	11.4	32	2.8	398	34.7	500	43.4	0.968	
UMIDITÀ PASSATO																						
NO	112	7.7	147	10.2	153	10.6	68	4.7	60	4.2	88	6.1	155	10.8	46	3.2	499	34.5	610	42.2		
SÌ	57	10.2	61	11.0	62	11.2	25	4.5	32	5.7	52	9.3	78	14.1	16	2.9	200	36.0	262	47.0	0.054	
UMIDITÀ ATTUALE																						
NO	123	8.0	162	10.4	166	10.7	76	4.9	70	4.5	93	6.0	174	11.2	49	3.2	529	34.0	652	42.0		
SÌ	46	10.0	46	10.0	49	10.6	17	3.7	22	4.8	46	10.0	59	12.9	16	3.5	176	38.3	222	48.1	0.020	
ANIMALI DOMESTICI																						
NO	79	8.2	93	10.0	95	9.8	46	4.8	45	4.6	70	7.2	108	11.2	35	3.7	329	34.0	429	44.3		
SÌ	90	8.5	114	10.8	120	11.4	46	4.4	47	4.5	69	6.5	126	12.0	30	2.9	377	35.8	449	42.6	0.448	
ESPOSIZIONE LAVORATIVA																						
NO	90	7.7	103	8.8	114	9.7	55	4.7	50	4.3	80	6.8	125	10.7	38	3.3	406	34.6	504	42.9		
SÌ	81	9.6	105	12.4	102	12.1	38	4.5	43	5.1	61	7.2	110	13.1	26	3.1	350	35.5	374	44.2	0.561	
LAVORO CENTRALI GEOTERMICHE																						
NO	169	8.5	204	10.3	212	10.7	92	4.7	88	4.5	140	7.1	232	11.8	65	3.3	693	35.1	858	43.4		
SÌ	3	5.9	5	9.8	5	9.8	1	2.0	5	9.8	1	2.0	3	5.9	0	0.0	15	29.4	21	41.2	0.749	
LAVORO MINIERA																						
NO	142	8.7	161	9.9	169	10.4	70	4.3	66	4.1	116	7.1	186	11.5	46	2.9	573	35.4	676	41.7		
SÌ	28	7.0	265	11.8	268	11.5	23	5.8	27	6.8	25	6.3	48	12.1	18	4.6	131	32.8	201	50.4	0.002	
BRONCHITI ACUTE NEI PRIMI ANNI DI VITA																						
NO	166	8.3	200	10.0	212	10.6	85	4.3	90	4.5	135	6.8	228	11.5	61	3.1	691	34.7	863	43.3		
SÌ	6	18.8	9	28.1	5	15.6	8	25.0	3	9.4	6	18.8	7	24.1	4	13.3	17	53.1	16	50.0	0.445	
COMORBIDITÀ CARDIACHE																						
NO	136	8.0	167	9.9	181	10.7	59	3.5	68	4.0	115	6.8	183	10.9	47	2.8	598	35.3	723	42.7		
SÌ	36	10.8	42	12.6	36	10.8	34	10.2	25	7.5	26	7.8	52	15.6	18	5.4	110	33.0	156	46.7	0.177	

*p: p-value del test del χ^2 ; ** Dispnea p.p.: dispnea parossistica notturna

4.3 ASSOCIAZIONI TRA SALUTE RESPIRATORIA ED ESPOSIZIONE A H₂S

4.3.1 Test di funzionalità respiratoria

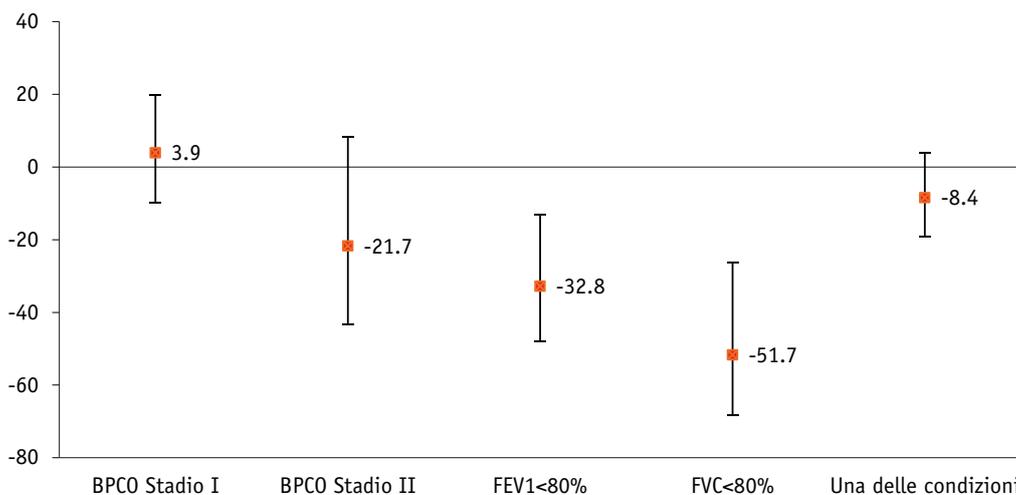
Come descritto nella sezione dei metodi, i parametri di funzionalità respiratoria FEV₁/FVC, FEV₁ e FVC sono stati analizzati primariamente come variabili dicotomiche in termini di presenza/assenza di BPCO e di altre alterazioni della funzionalità respiratoria. Come ulteriore analisi di sensibilità tali parametri sono stati analizzati come variabili di risposta continue, con l'obiettivo di valutare gli effetti dell'esposizione a H₂S in termini di variazioni in continuo.

In Figura 4.13 sono riportati i risultati dei modelli multivariati per l'analisi delle associazioni tra l'esposizione a H₂S (considerando la massima media mobile calcolata su un periodo di 90 giorni) e presenza/assenza di BPCO (Stadio I e Stadio II) e di alterazioni della funzionalità respiratoria. Sono mostrati i coefficienti (e relativi intervalli di confidenza al 95%) in termini di variazioni percentuali del rischio (stimato come rapporto di prevalenza) di avere ostruzione e funzionalità respiratoria ridotta, associate a incrementi di H₂S pari al range interquartile (IQR=13.8 µg/m³).

Nei modelli è stato tenuto conto dell'effetto confondente delle seguenti variabili: sesso, fasce d'età, titolo di studio, BMI, modalità di partecipazione a InVETTA (campione vs volontari), attività fisica, pack-year e comorbidità cardiache.

Per tutti i parametri analizzati (Figura 4.13), ad eccezione di BPCO Stadio I, si osservano riduzioni del rischio associate all'aumento dell'esposizione a H₂S. Si evidenzia in particolare una riduzione di rischio per il FEV₁<80% del -32.8% (p=0.003) e un decremento di rischio per il parametro FVC<80% pari a -51.7% (p=0.001).

Figura 4.13 - Associazioni tra esposizione a H₂S (media massima calcolata su 90 giorni, scenario passato) e parametri di ostruzione e funzionalità respiratoria ridotta: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



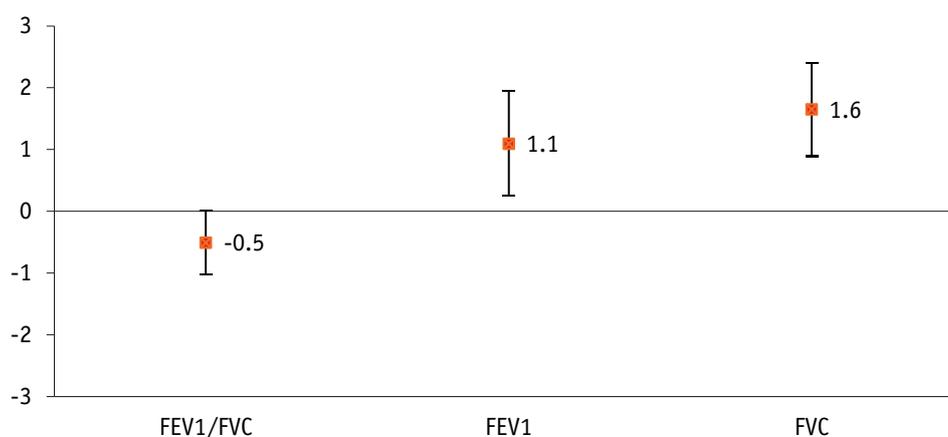
Queste associazioni negative sono confermate per tutte le variabili di esposizione a H₂S considerate, sia relativamente agli scenari emissivi storici che a quelli attuali (Allegato 9, Tabella 9.1).

In Figura 4.14 sono mostrati i risultati dei modelli multivariati in cui i parametri di funzionalità

respiratoria sono stati analizzati come variabili continue. Le associazioni sono espresse in termini di variazioni percentuali, associate a incrementi di H_2S pari al range interquartile ($IQR=13.8 \mu g/m^3$). Le variabili di confondimento inserite nei modelli sono analoghe a quelle utilizzate nei modelli con FEV1, FVC e FEV1/FVC analizzate come variabili dicotomiche.

Per quanto riguarda i parametri FEV1 e FVC si registrano lievi aumenti significativi, quindi miglioramenti, della funzionalità respiratoria per incrementi di acido solfidrico (+1.1% e +1.6% rispettivamente). Per il rapporto FEV1/FVC si nota una minima riduzione pari a -0.5%, associata all'incremento dell'esposizione a H_2S , al limite della significatività ($p=0.061$).

Figura 4.14 - Associazioni tra esposizione a H_2S e parametri di funzionalità respiratoria (variazioni percentuali e intervalli di confidenza al 95%)



Le associazioni con le altre variabili di esposizione a H_2S , ovvero la media annuale e la percentuale di ore/anno maggiore di $7 \mu g/m^3$, stimate secondo lo scenario emissivo passato e attuale, sono del tutto analoghe a quelle riportate per la media massima su 90 giorni (Allegato 9, Tabella 9.2).

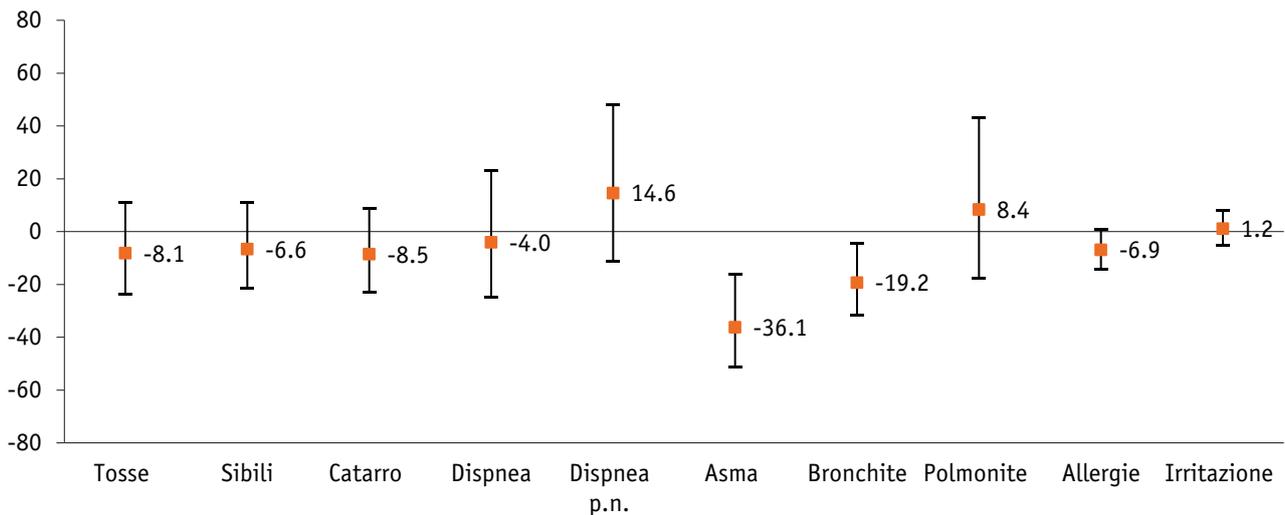
Le analisi stratificate per genere, residenza, modalità di partecipazione e abitudine al fumo (Allegato 9, Tabelle 9.1) confermano le riduzioni di rischio associate agli incrementi di acido solfidrico in tutti i sottogruppi analizzati, anche nei residenti nei comuni principali. Le riduzioni di rischio sono più elevate nelle donne e nel gruppo dei volontari.

Rispetto ai parametri analizzati in continuo (Allegato 9, Tabella 9.2) le lievi diminuzioni del parametro FEV1/FVC sono riportate soprattutto per il genere maschile, per i residenti nei comuni principali e per i soggetti campionati dalle liste anagrafiche. Il parametro FEV1, invece, registra, miglioramenti che riguardano principalmente le donne, i soggetti campionati, il gruppo dei fumatori e degli ex fumatori. Per il parametro FVC si evidenziano incrementi soprattutto per il genere maschile, i residenti nei comuni principali, il gruppo del campione e gli ex fumatori.

4.3.2 Sintomi e malattie respiratorie

In Figura 4.15 sono riportati i risultati dei modelli multivariati, sempre espressi in termini di variazioni percentuali del rischio (rapporto di prevalenza) di avere il sintomo o la malattia, associato all'aumento dell'esposizione a H₂S. L'aumento delle concentrazioni di H₂S non è mai associato ad un aumento del rischio di sintomi e malattie respiratorie. Per asma (-36.1%, p=0.0014) e bronchite (-19.2%, p=0.015) vi è piuttosto una riduzione significativa del rischio. I risultati per le altre variabili di esposizione a H₂S considerate in questo studio sono del tutto omogenei (Allegato 9, Tabella 9.3). Le analisi stratificate per genere, residenza e modalità di partecipazione (Allegato 9, Tabella 9.3) mostrano sia per asma che per bronchite riduzioni di rischio più evidenti nelle donne e nel gruppo dei volontari. Tali riduzioni di rischio sono confermate nell'analisi ristretta al gruppo dei soggetti residenti nei comuni principali. Inoltre, si conferma per l'asma una riduzione di rischio nel gruppo di coloro che non hanno mai fumato.

Figura 4.15 - Associazioni tra esposizione a H₂S (media massima calcolata su 90 giorni, scenario passato) e sintomi e malattie respiratorie: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95% (dispnea p.n.: dispnea parossistica notturna)

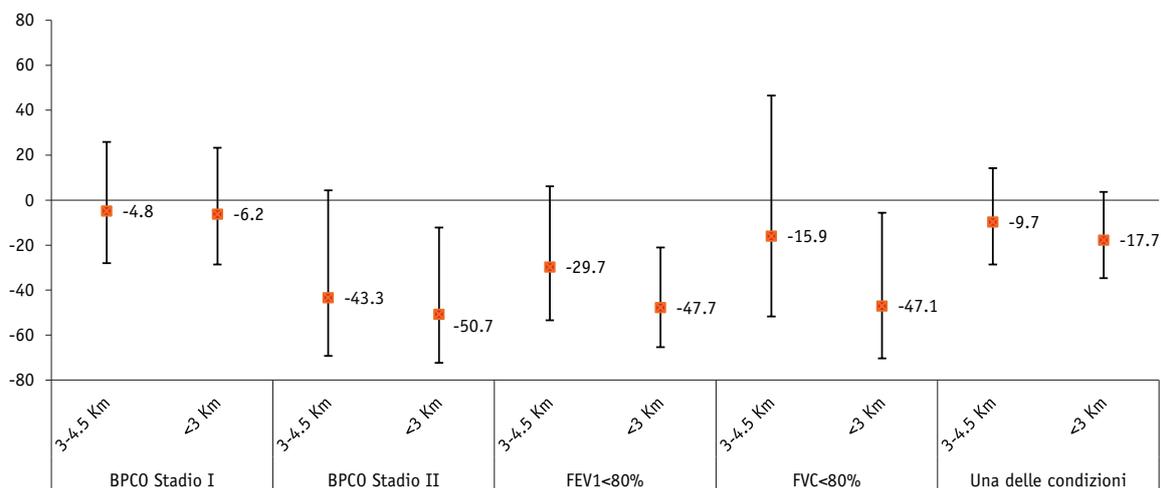


4.4 ASSOCIAZIONI TRA SALUTE RESPIRATORIA E DISTANZA DALLE CENTRALI E PERCEZIONE DELL'ODORE DI H₂S

4.4.1 Test di funzionalità respiratoria

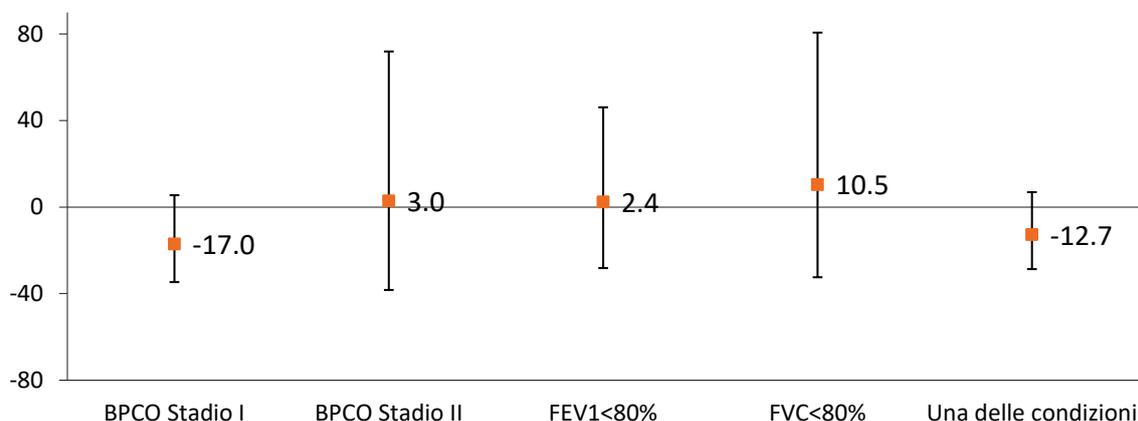
Come ulteriori indicatori di esposizione alle emissioni di H₂S delle centrali geotermiche sono state considerate anche la distanza della residenza dalla centrale geotermica più vicina (classificata in tre gruppi: <=3 Km, 3-4.5 Km, >=4.5 Km come classe di riferimento) e la percezione del classico odore dell'acido solfidrico. Al diminuire della distanza della propria residenza dalla centrale geotermica si osserva una generale riduzione del rischio per tutti i parametri di ostruzione delle vie aeree e di funzionalità respiratoria alterata, con decrementi di rischio statisticamente significativi per i parametri BPCO Stadio II, FEV1 <80% e FVC <80%. (Figura 4.16).

Figura 4.16 - Associazioni tra distanza dalla centrale più vicina e parametri di ostruzione e funzionalità respiratoria ridotta: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95% (il valore 0 corrisponde alla categoria di riferimento >=4.5 Km)



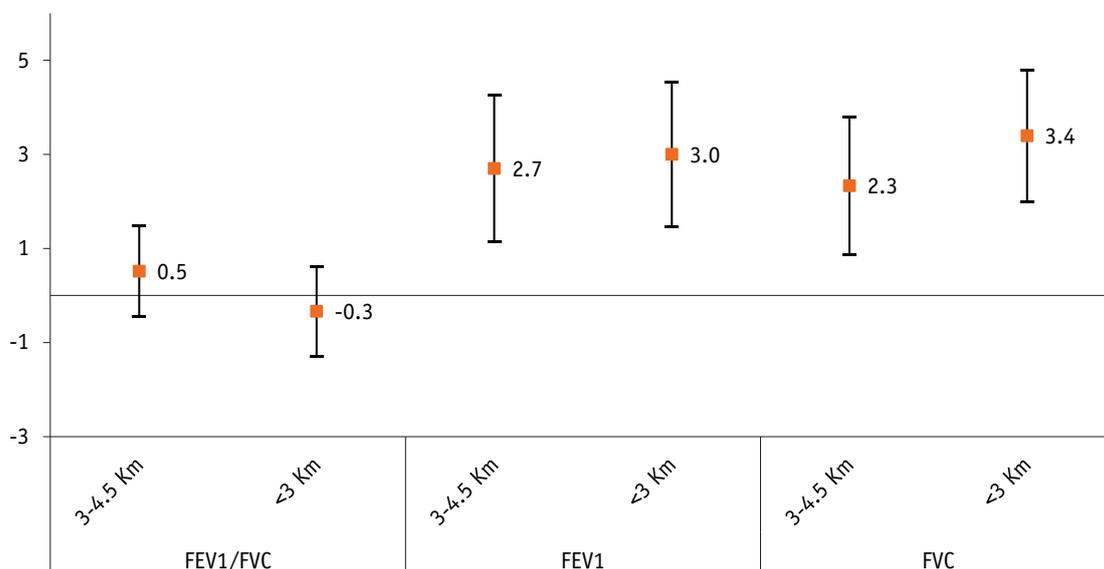
Non si osservano associazioni tra la percezione dell'odore di H₂S e il rischio di ostruzione delle vie aeree e funzionalità respiratoria alterata (Figura 4.17).

Figura 4.17 - Associazioni tra percezione dell'odore di H₂S e parametri di ostruzione e funzionalità respiratoria ridotta: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



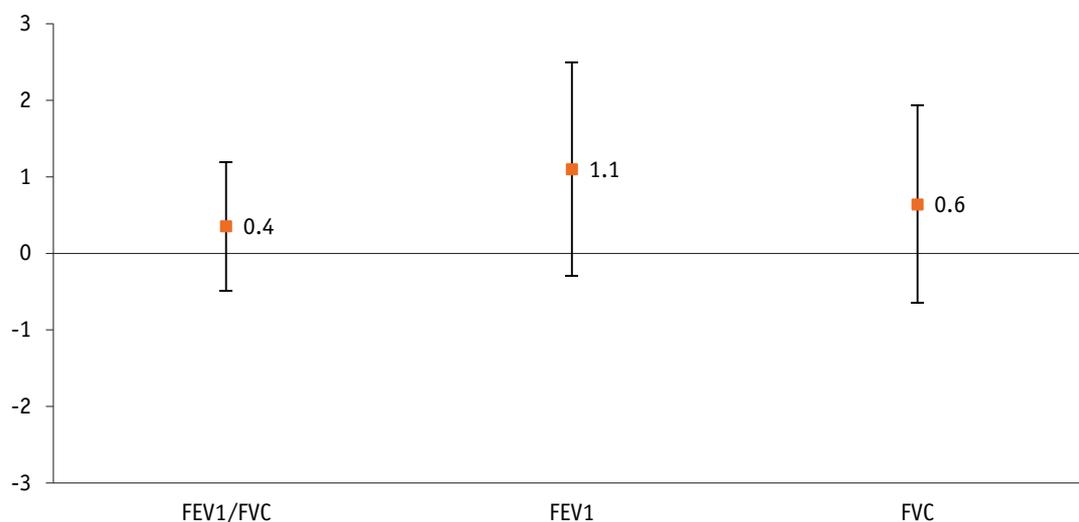
Per gli esiti spirometrici valutati in continuo si evidenzia un aumento significativo di FEV1 e FVC, quindi un miglioramento della funzionalità respiratoria, associato alla diminuzione della distanza dalla centrale geotermica più vicina (Figura 4.18).

Figura 4.18 - Associazioni tra distanza dalla centrale più vicina e parametri di funzionalità respiratoria: variazioni percentuali e intervalli di confidenza al 95% (il valore 0 corrisponde alla categoria di riferimento ≥ 4.5 Km)



Rispetto alla percezione dell'odore, non si osservano associazioni con le variazioni in continuo dei parametri di funzionalità respiratoria (Figura 4.19).

Figura 4.19 - Associazioni tra percezione dell'odore di H_2S e parametri di funzionalità respiratoria: variazioni percentuali e intervalli di confidenza al 95%



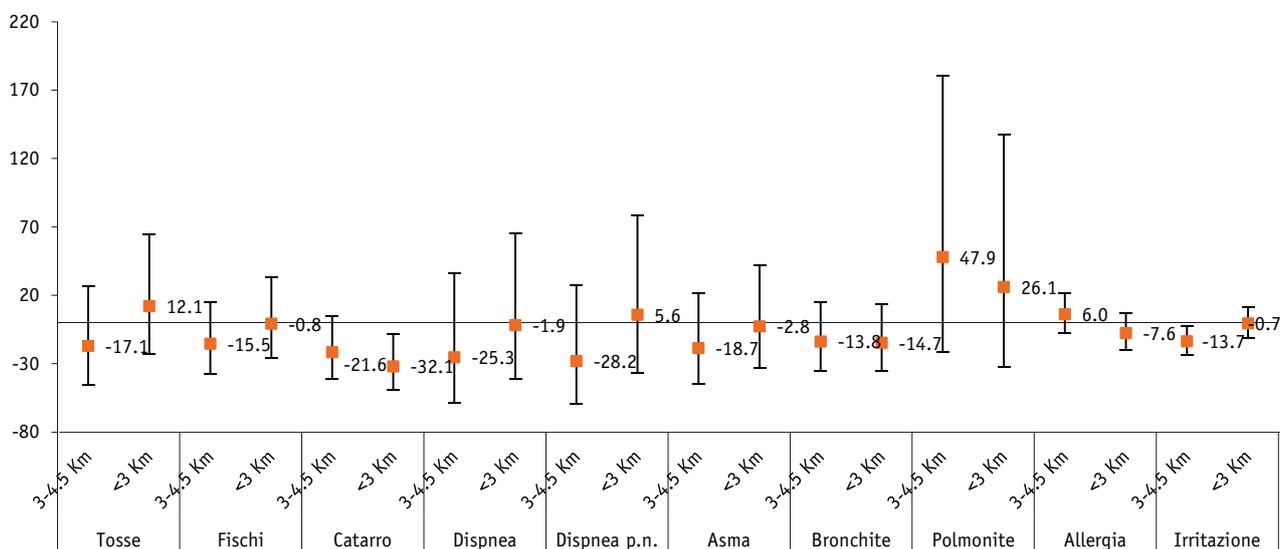
Nelle analisi stratificate per genere, residenza, modalità di partecipazione e abitudine al fumo non si rileva nessuna criticità in merito alle associazioni tra i parametri derivati dalla spirometria e la percezione dell'odore di H_2S (Allegato 9, Tabella 9.4). Le riduzioni di rischio associate alla diminuzione della distanza vengono confermate per BPCO Stadio II e per FEV1<80% in tutti i sottogruppi analizzati e

maggiormente nel gruppo delle donne. Anche nell’analisi in continuo si conferma un miglioramento della funzionalità respiratoria (FEV1 e FVC) associato alla vicinanza delle centrali per tutti i sottogruppi analizzati (Allegato 9, Tabella 9.5).

4.4.2 Sintomi e malattie respiratorie

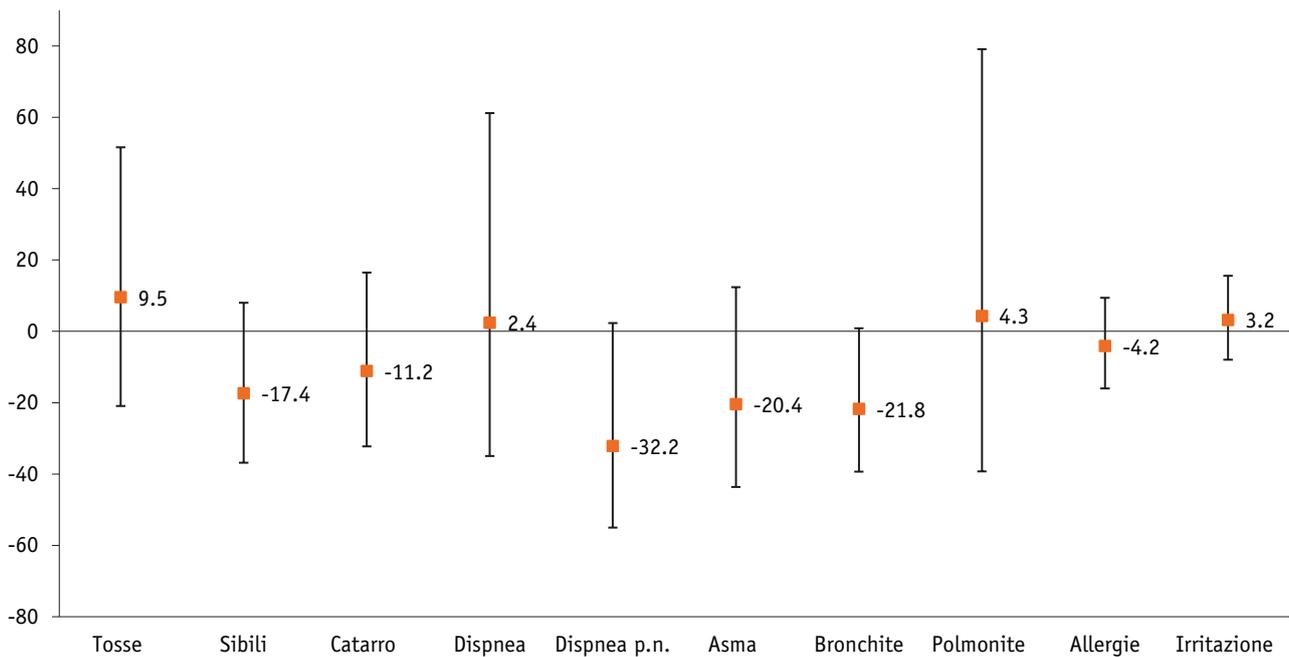
Come per gli esiti da misure spirometriche, anche per i sintomi e malattie respiratorie desunte da questionario non si rilevano aumenti di rischio associati all’aumentare della prossimità alla centrale geotermica (Figura 4.20), semmai si registra una riduzione del rischio per alcuni esiti respiratori, in particolare catarro, allergia, bronchite.

Figura 4.20 - Associazioni tra distanza dalla centrale più vicina e sintomi e malattie respiratorie: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95% (il valore 0 corrisponde alla categoria di riferimento >=4.5 Km, dispnea p.n.: dispnea parossistica notturna)



Non si osservano associazioni con la percezione dell’odore di H₂S (Figura 4.21).

Figura 4.21 - Associazioni tra percezione dell'odore e sintomi e malattie respiratorie: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95% (dispnea parossistica notturna)



Stratificando per genere, residenza, modalità di partecipazione e abitudine al fumo (Allegato 9, Tabella 9.6) si conferma l'assenza di associazioni significative tra malattie e sintomi respiratori e la percezione dell'odore di H₂S. Si evidenzia una riduzione di rischio per il catarro al diminuire della distanza principalmente nel genere maschile e nel gruppo dei volontari.

4.5 ASSOCIAZIONI TRA SALUTE RESPIRATORIA E CONCENTRAZIONI DI ARSENICO E MERCURIO IN ARIA, DA EMISSIONI DELLE CENTRALI GEOTERMICHE

4.5.1 Test di funzionalità respiratoria

Per quanto riguarda l'esposizione a più elevate concentrazioni in aria di arsenico (Figura 4.22) e mercurio (Figura 4.23) emessi dalle centrali geotermiche si evidenziano riduzioni percentuali di rischio di BPCO Stadio II e di funzionalità respiratoria alterata (FEV1<80% e FVC<80%). In dettaglio, si evidenziano riduzioni di rischio significative per i parametri FEV1<80% e FVC<80% del -32.4% (p=0.003) e del -51.2% (p=0.001) associati all'incremento dei valori in aria di arsenico. Rispetto ai valori in aria di mercurio, i decrementi di rischio sono pari a -30.8% (p=0.003) per FEV1<80% e -49.7% (p=0.001) per FVC<80%.

Figura 4.22 - Associazioni tra arsenico in aria e parametri di ostruzione e funzionalità respiratoria ridotta: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%

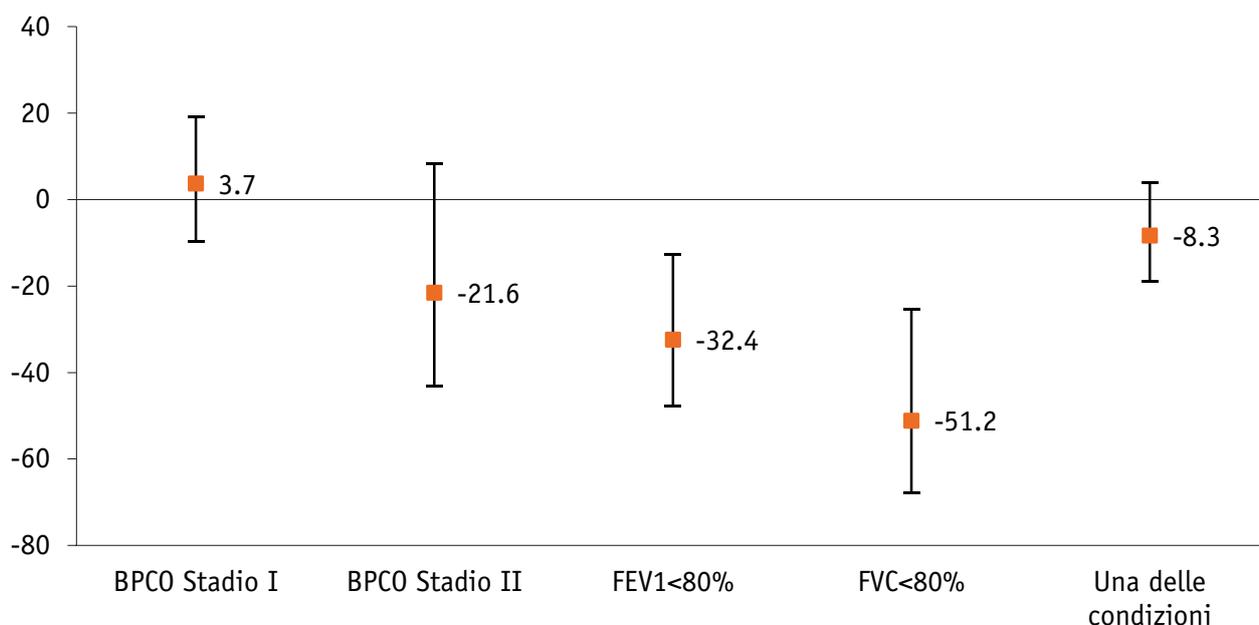
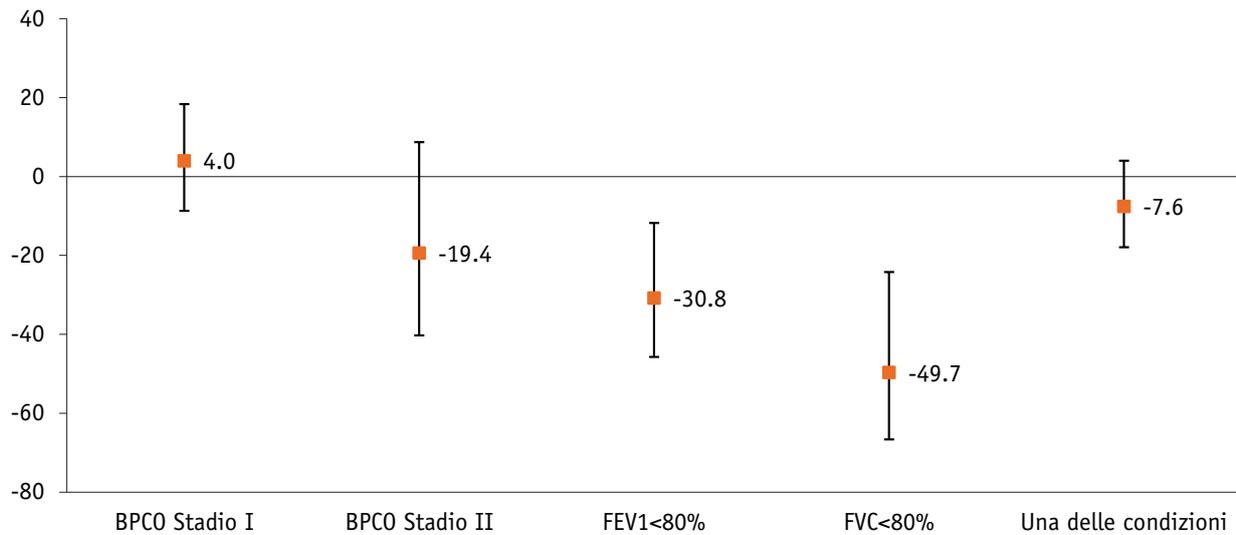


Figura 4.23 - Associazioni tra mercurio in aria e parametri di ostruzione e funzionalità respiratoria ridotta: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



Nelle analisi di sensibilità sui valori in continuo (Figure 4.24 e 4.25), si segnalano modesti incrementi, quindi miglioramenti, per i parametri FEV1 e FVC, pari a +1.09% ($p=0.012$) e +1.62% ($p<0.001$) per l'arsenico in aria, e pari a +1.03% ($p=0.010$) e +1.54% ($p<0.001$) per il mercurio. Per il parametro FEV1/FVC si segnala una lieve riduzione (-0.5%, $p=0.064$) per l'arsenico e di pari entità per il mercurio ($p=0.052$).

Figura 4.24 - Associazioni tra arsenico in aria e parametri di funzionalità respiratoria: variazioni percentuali e intervalli di confidenza al 95%

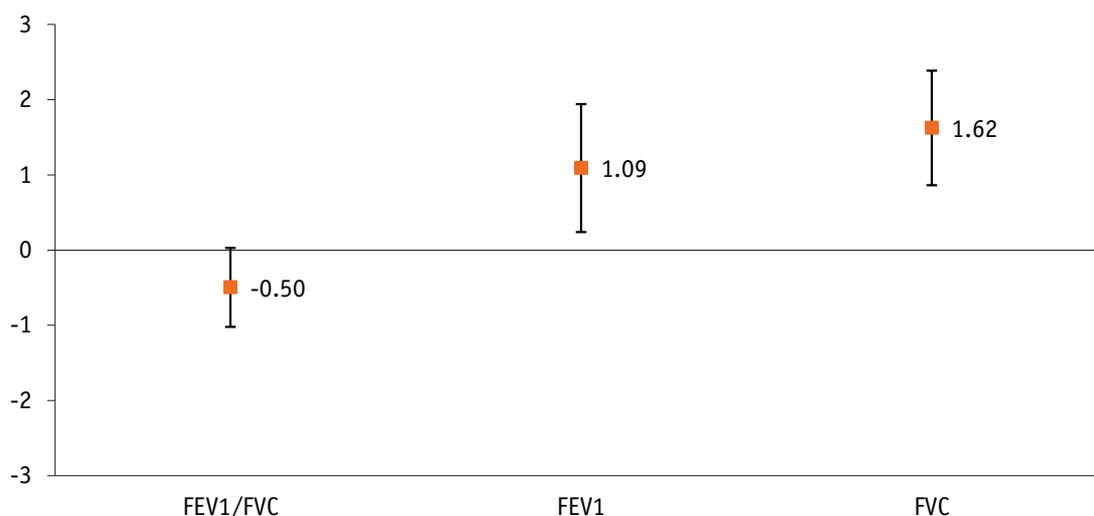
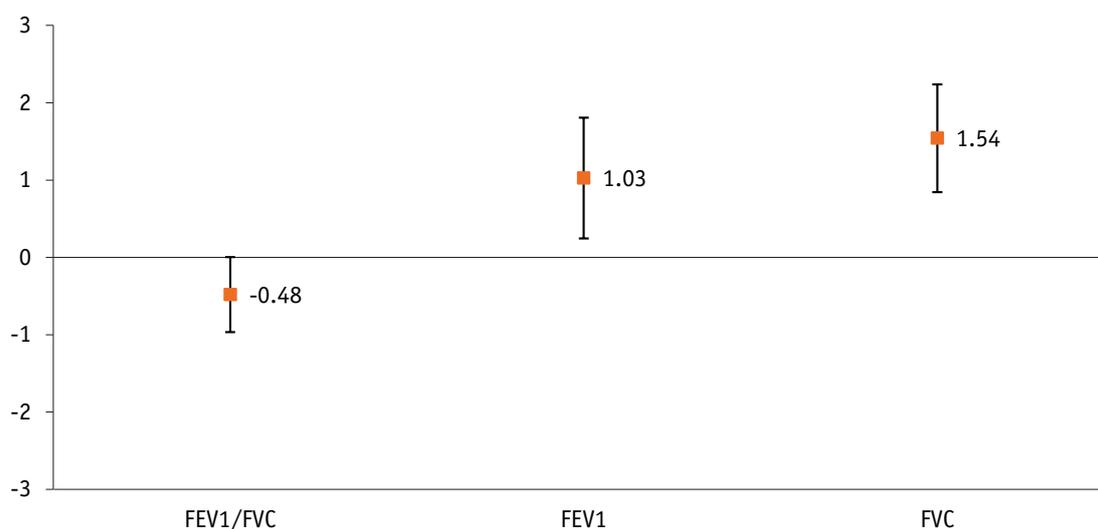


Figura 4.25 - Associazioni tra mercurio in aria e parametri di funzionalità respiratoria: variazioni percentuali e intervalli di confidenza al 95%



Le analisi stratificate per genere, residenza, modalità di partecipazione e abitudine al fumo confermano le riduzioni di rischio per BPCO Stadio II e ridotta funzionalità respiratoria associati ad incrementi di mercurio e arsenico in tutti i sottogruppi analizzati, sia nelle analisi su variabili dicotomiche (Allegato 9, Tabella 9.4) che in continuo (Allegato 9, Tabella 9.5).

4.5.2 Sintomi e malattie respiratorie

Come per gli esiti da misure spirometriche anche per i sintomi e malattie respiratorie da questionario si segnalano riduzioni in termini di variazioni percentuali di rischio significative per bronchite e asma, associate all'aumento dell'esposizione ad arsenico (Figura 4.26) e mercurio (Figura 4.27) in aria.

Figura 4.26 - Associazioni tra arsenico in aria e sintomi e malattie respiratorie: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95% (dispnea p.n.: dispnea parossistica notturna)

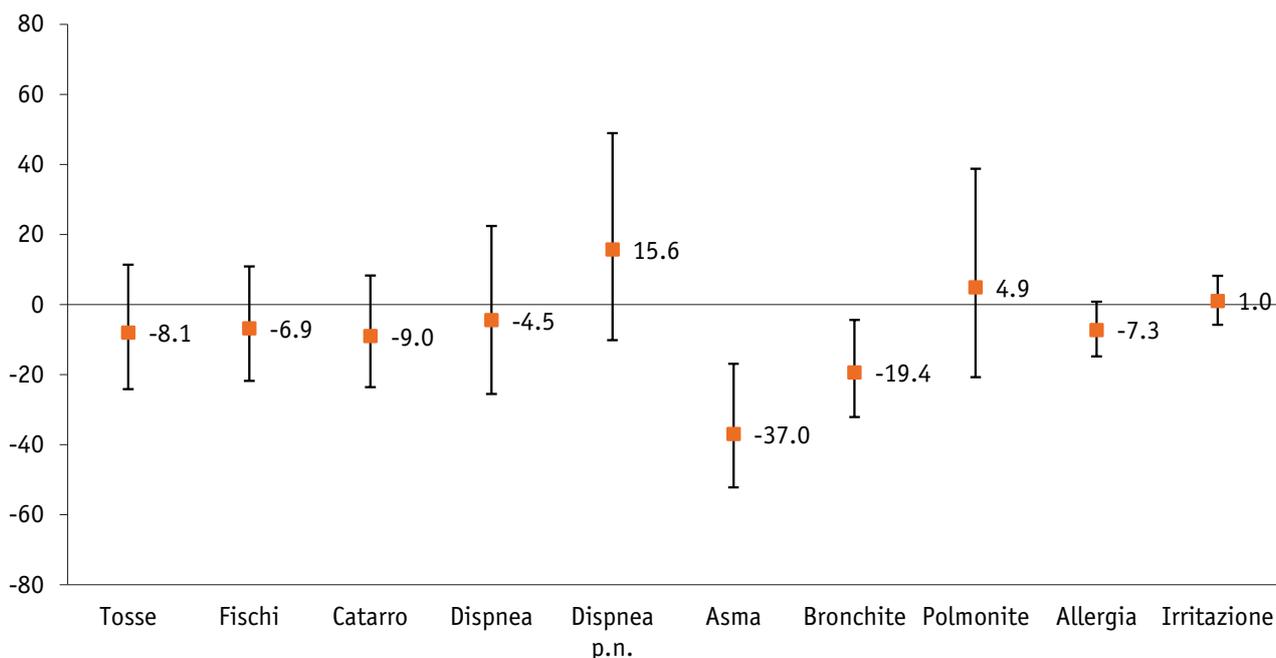
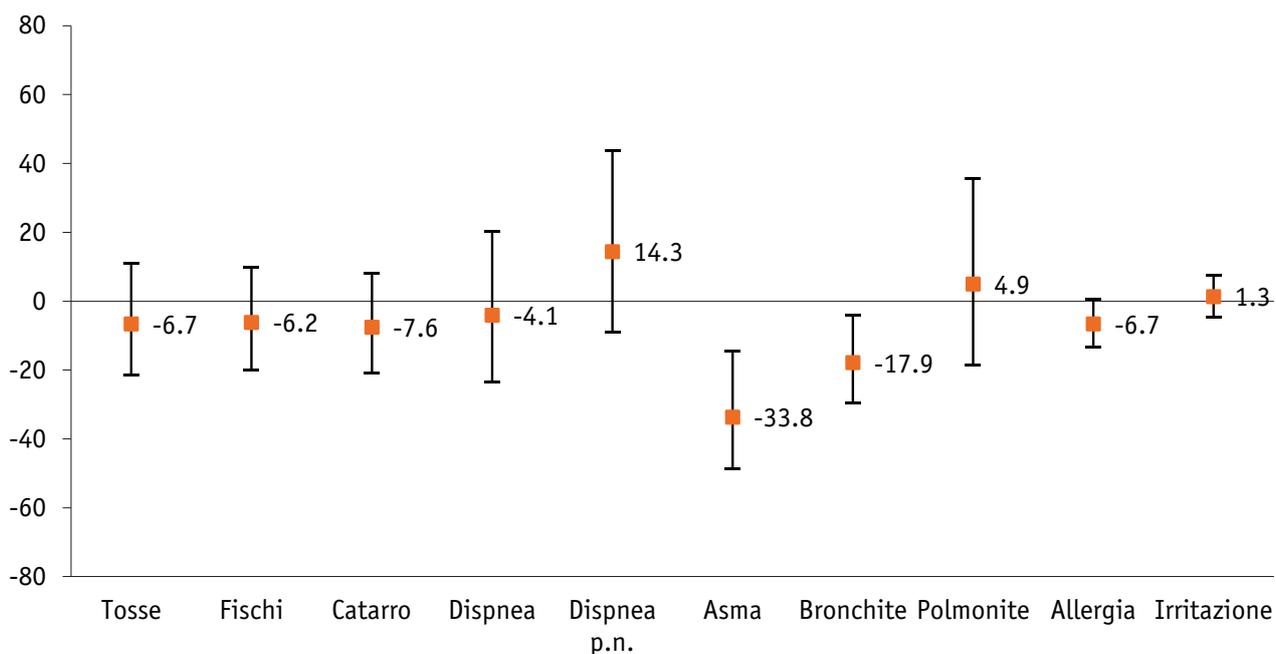


Figura 4.27 - Associazioni tra mercurio in aria e sintomi e malattie respiratorie: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95% (dispnea p.n.: dispnea parossistica notturna)



Le analisi stratificate per genere, residenza, modalità di partecipazione e abitudine al fumo (Allegato 9, Tabella 9.6) mostrano per asma, allergia e bronchite riduzioni di rischio più evidenti nelle donne e

nel gruppo dei volontari. Tali riduzioni di rischio sono confermate nell'analisi ristretta al gruppo dei soggetti residenti nei comuni principali.

4.6 ASSOCIAZIONI TRA SALUTE RESPIRATORIA E CONCENTRAZIONI URINARIE ED EMATICHE DEI METALLI

4.6.1 Test di funzionalità respiratoria

Come descritto nel capitolo dei metodi, nelle analisi multivariate le concentrazioni dei metalli sono state trasformate in logaritmo in base 2 (log2), che consente di interpretare i coefficienti stimati come le variazioni dell'esito associate al raddoppio delle concentrazioni del metallo. Le variabili confondenti considerate nei modelli sono: sesso, fasce d'età, titolo di studio, comorbidità cardiache, presenza nella casa di umidità e muffe, bronchite nell'infanzia, modalità di partecipazione a InVETTA, esposizione lavorativa a polveri, sostanze chimiche, pesticidi, gas o radiazioni e fumo di sigaretta (in pack-year). Al fine di tenere conto della diluizione del campione di urina, nei modelli multivariati è inclusa la creatinina urinaria (residui del modello di regressione per genere ed età) come variabile indipendente.

Non si evidenziano rilevanti variazioni percentuali del rischio di BPCO e funzionalità respiratoria alterata, associati al raddoppio dei livelli urinari ed ematici dei metalli (Figure 4.28-4.30). Le uniche associazioni si osservano per il cadmio, che mostra un incremento del rischio del +59.7% per il parametro BPCO Stadio II ($p=0.0156$) e del +27.3% per FEV1<80% ($p=0.050$), associati al raddoppio delle concentrazioni urinarie di questo analita.

Figura 4.28 - Associazioni tra concentrazioni urinarie ed ematiche di arsenico, mercurio e parametri di ostruzione e funzionalità respiratoria ridotta: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%

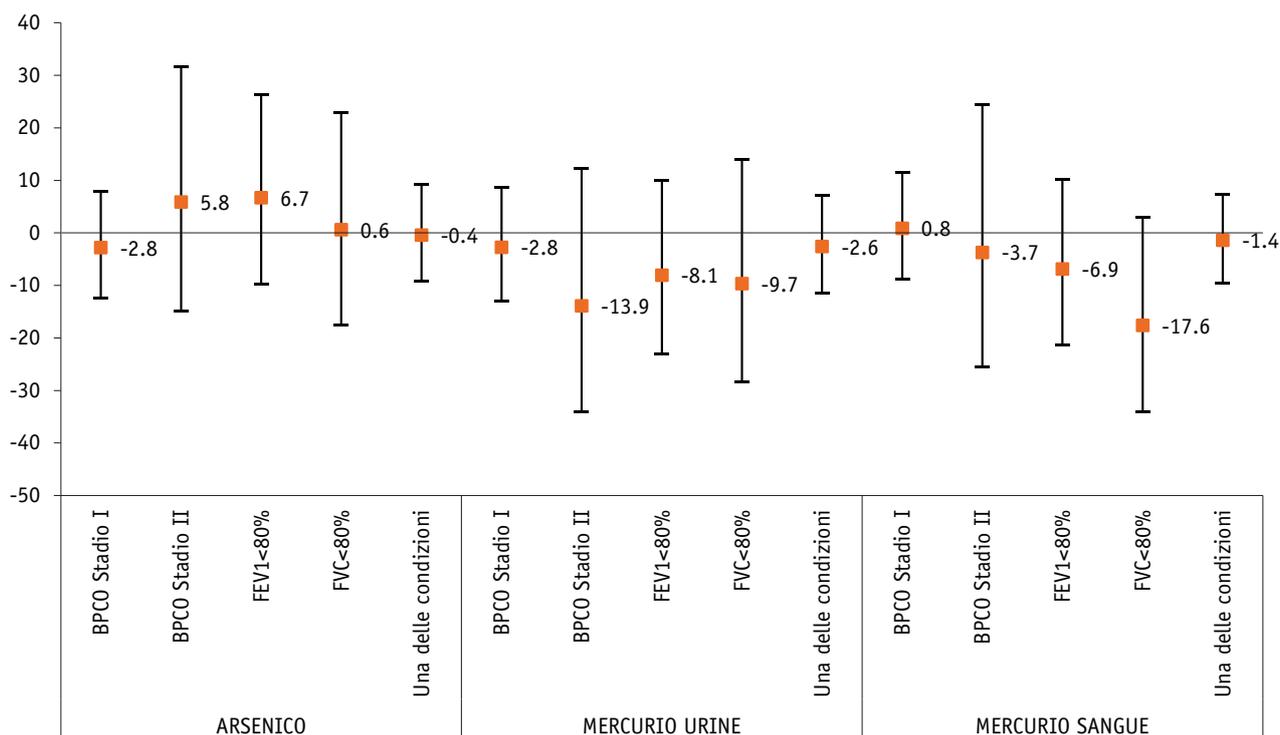


Figura 4.29 - Associazioni tra concentrazioni urinarie di tallio, cadmio, cobalto e parametri di ostruzione e funzionalità respiratoria ridotta: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%

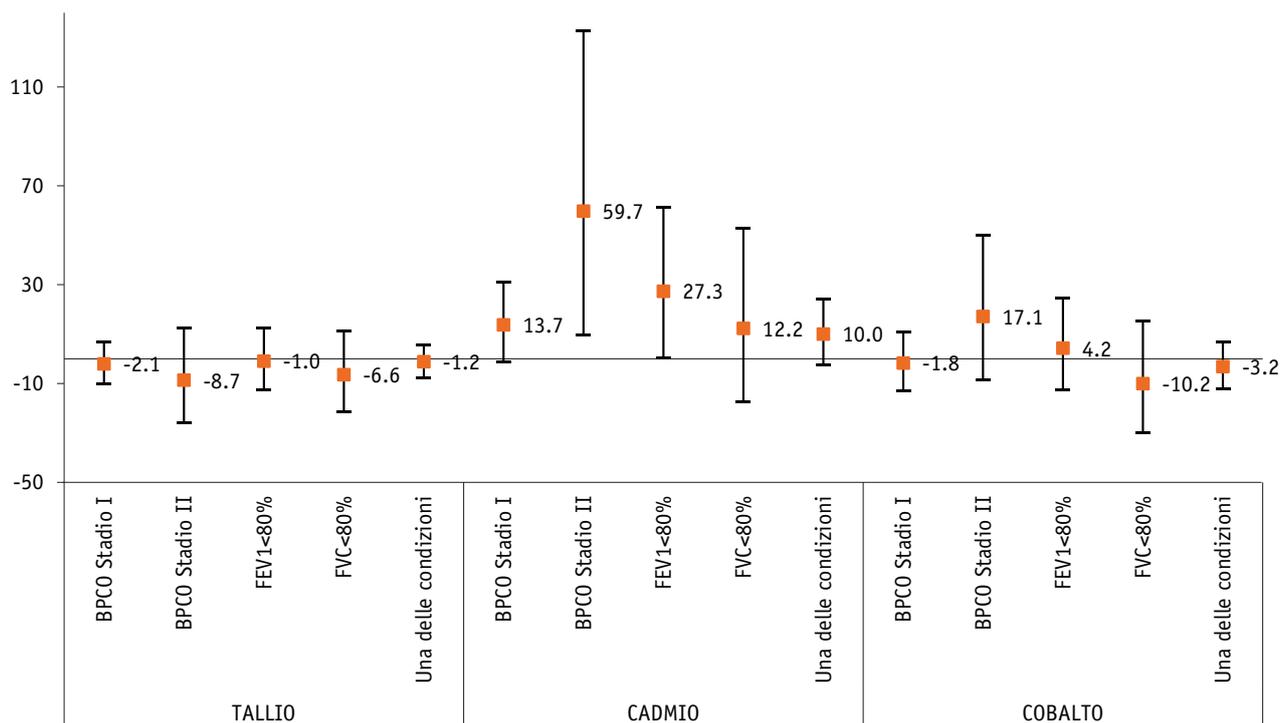
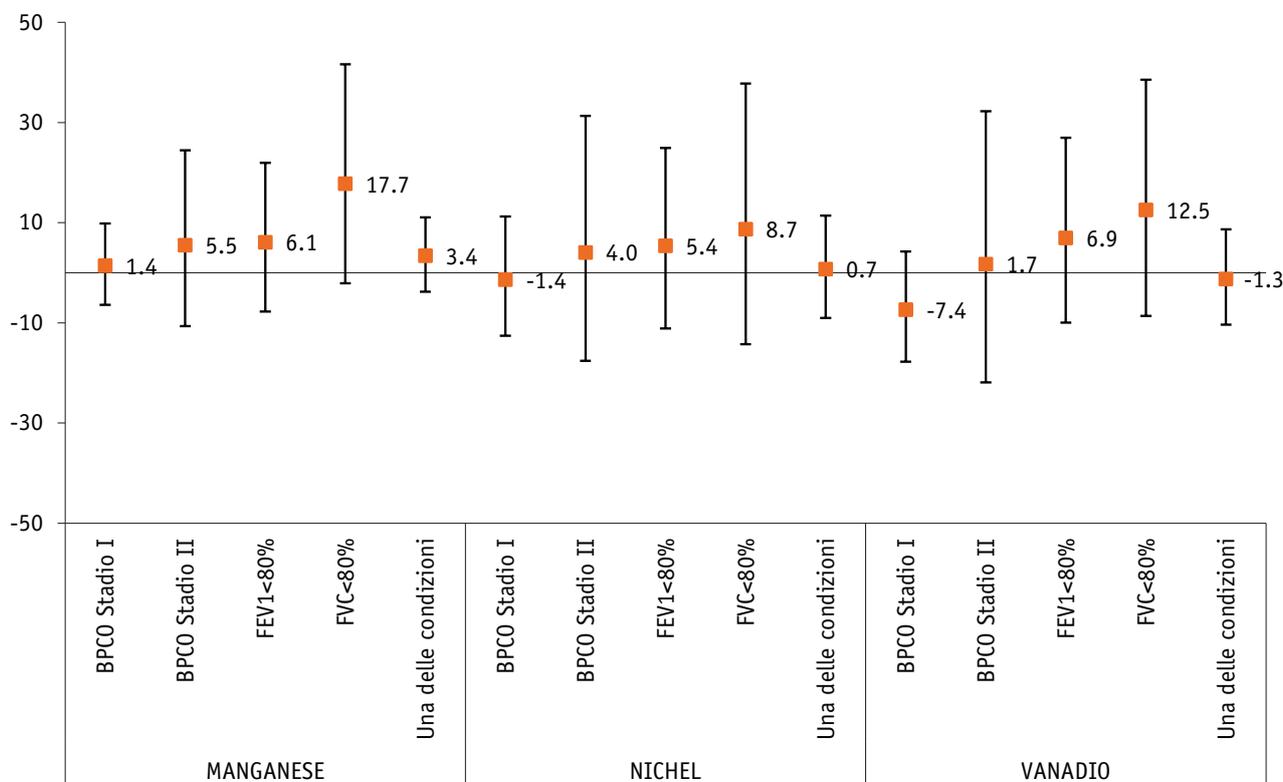


Figura 4.30 - Associazioni tra concentrazioni urinarie di nichel, manganese e vanadio e parametri di ostruzione e funzionalità respiratoria ridotta: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



Nei modelli con i parametri di funzionalità respiratoria analizzati in continuo (Figure 4.31-4.32), si segnalano lievi incrementi per il parametro FEV1 pari allo +0.74% ($p=0.031$) e per FVC pari allo

+0.64% (p=0.051), quindi un miglioramento della funzionalità respiratoria, associati al raddoppio delle concentrazioni di mercurio nell'urina. Mentre, per il cadmio, a conferma di quanto evidenziato per gli esiti dicotomici, al raddoppio delle concentrazioni urinarie di questo metallo, si rilevano diminuzioni, statisticamente significative, della funzionalità respiratoria: -0.70% per il FEV1/FVC; -1.56% per FEV1 e di -0.88% per il parametro FVC.

Figura 4.31 - Associazioni tra concentrazioni urinarie ed ematiche di arsenico, mercurio e tallio e parametri di funzionalità respiratoria: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%

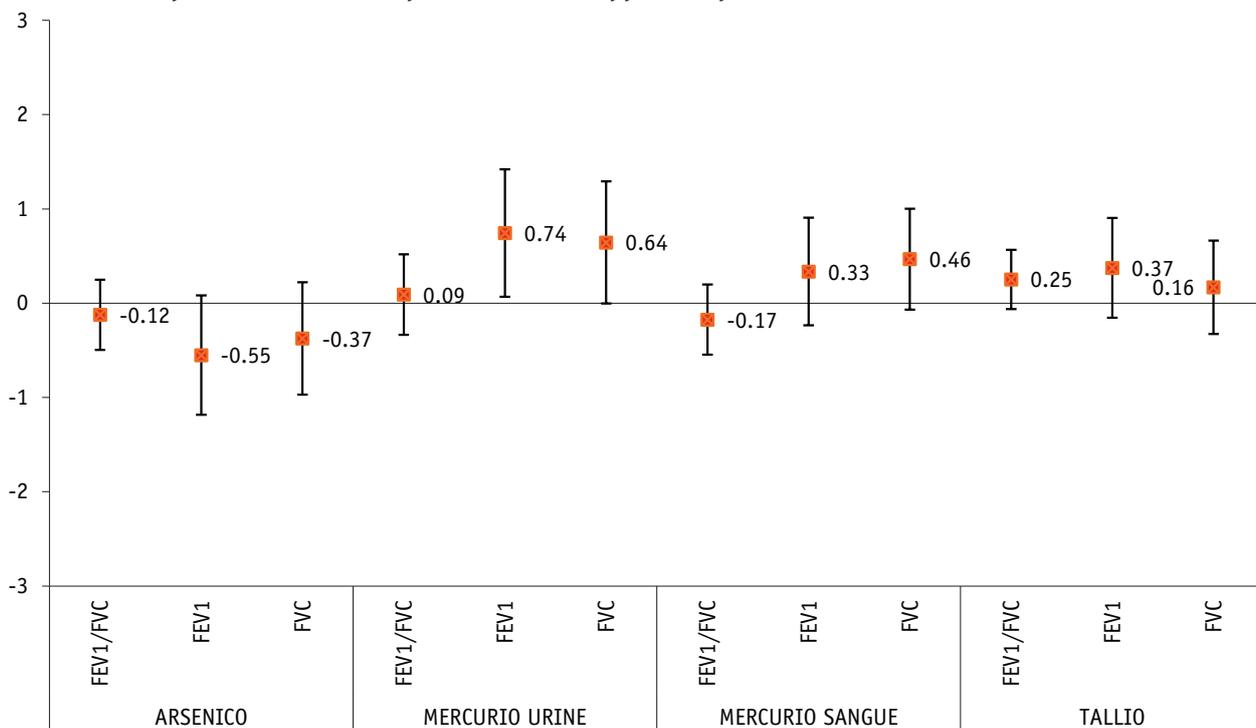
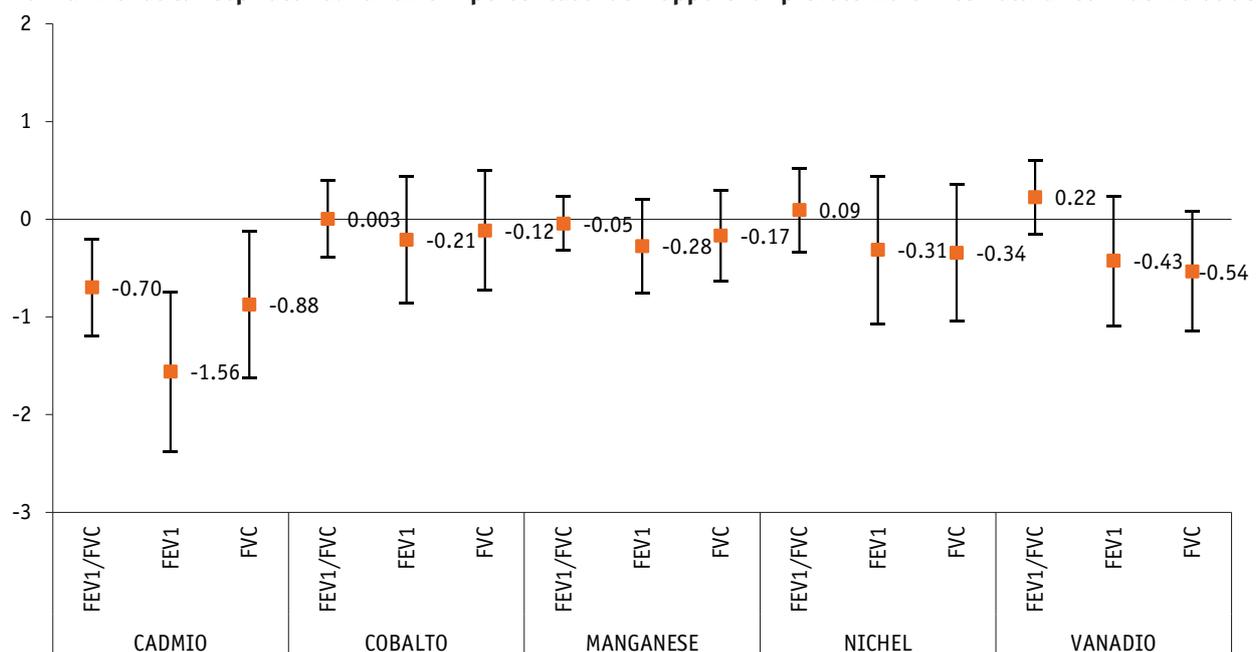


Figura 4.32 - Associazioni tra concentrazioni urinarie di cadmio, manganese, nichel, vanadio e cobalto e parametri di funzionalità respiratoria: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



Si conferma, nelle analisi stratificate per genere, residenza, modalità di partecipazione e abitudine al

fumo (Allegato 9, Tabelle 9.7-9.10) un incremento di rischio di BPCO Stadio II associato al raddoppio delle concentrazioni di cadmio per il genere femminile (59.7%), nei soggetti estratti dalle liste anagrafiche (65.0%) e nei fumatori attuali (104.3%). Sempre in riferimento al cadmio si evidenziano aumenti di rischio per il parametro FEV1<80% nel genere maschile (47.1%), nei residenti nei comuni principali (34.4%) e nel gruppo degli ex-fumatori (50.4%). Peggioramenti della funzionalità respiratoria vengono confermati in associazione al raddoppio delle concentrazioni di cadmio anche nell'analisi dei parametri in continuo. Per il rapporto FEV1/FVC le riduzioni della funzionalità respiratoria sono riportate principalmente nei maschi, nei residenti nei comuni principali, nei soggetti volontari e negli ex-fumatori. Per quanto concerne i parametri FEV1 e FVC, incrementi di rischio associati al cadmio si evidenziano maggiormente nel genere femminile, nel gruppo di soggetti campionati nelle liste anagrafiche, nei residenti nei comuni principali e nei fumatori attuali.

4.6.2 Sintomi e malattie respiratorie

Analizzando i sintomi e le malattie respiratorie da questionario in associazione alle concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli (Figure 4.33-4.35), non si evidenziano particolari situazioni di criticità. Per il mercurio, all'aumentare delle concentrazioni urinarie si segnala un modesto eccesso di rischio per allergie (+5%) e un incremento del rischio del +4% di irritazione a occhi, naso, bocca, associati all'aumento delle concentrazioni ematiche. Per il cadmio si evidenziano degli eccessi di rischio per tosse, fischi e catarro, che però si annullano se si considera il gruppo dei non fumatori, registrando esclusivamente un incremento di rischio significativo negli ex-fumatori per la presenza di catarro del +41.4% (Allegato 9, Tabella 9.11). Gli incrementi di rischio associati al raddoppio delle concentrazioni di cadmio per la sintomatologia del catarro si riscontrano principalmente nel genere maschile e nel gruppo dei volontari. Si segnalano, infine, un aumento di rischio di dispnea notturna (+22.8%) associato alle concentrazioni di nichel e diminuzioni di rischio per polmonite, associati al raddoppio delle concentrazioni urinarie di arsenico (-18.2%), mercurio (-19.7%) e cadmio (-23.9%).

Figura 4.33 - Associazioni tra concentrazioni urinarie ed ematiche di arsenico e mercurio e sintomi e malattie respiratorie: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95% (dispnea p.n.: dispnea parossistica notturna)

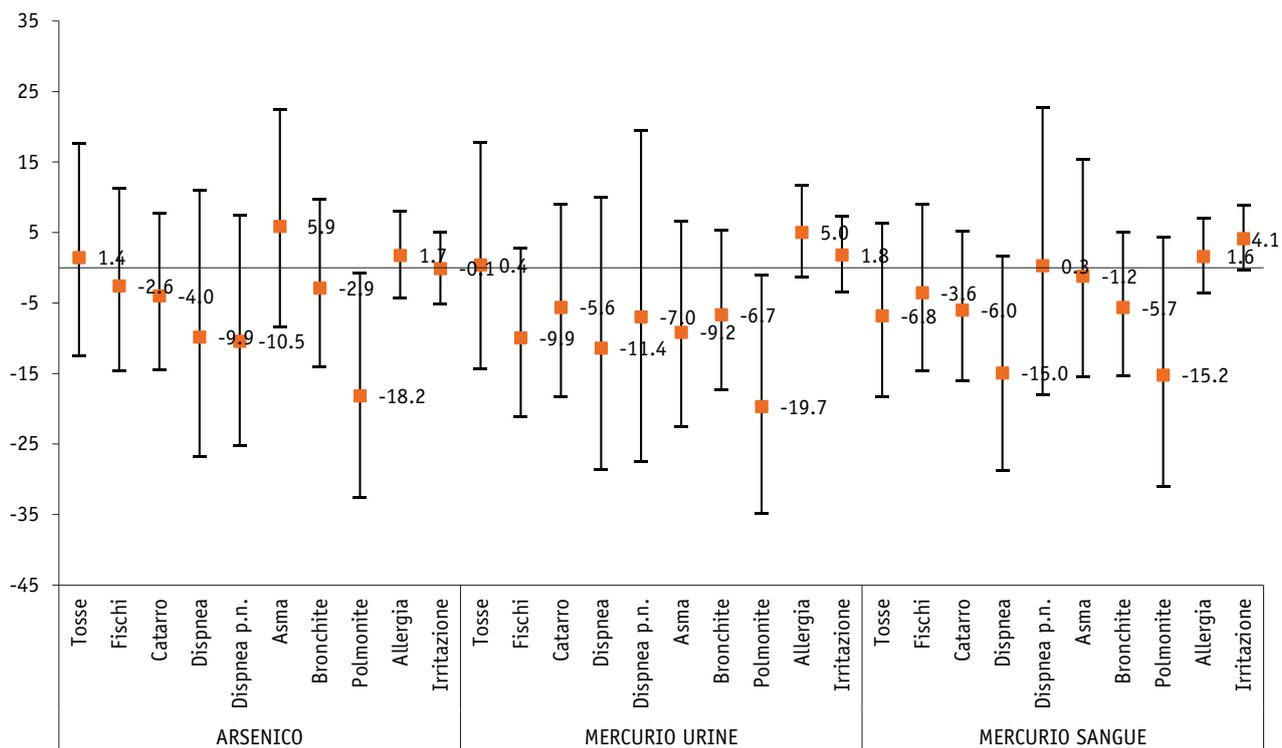


Figura 4.34 - Associazioni tra concentrazioni urinarie di tallio, cadmio e cobalto e sintomi e malattie respiratorie: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95% (dispnea p.n.: dispnea parossistica notturna)

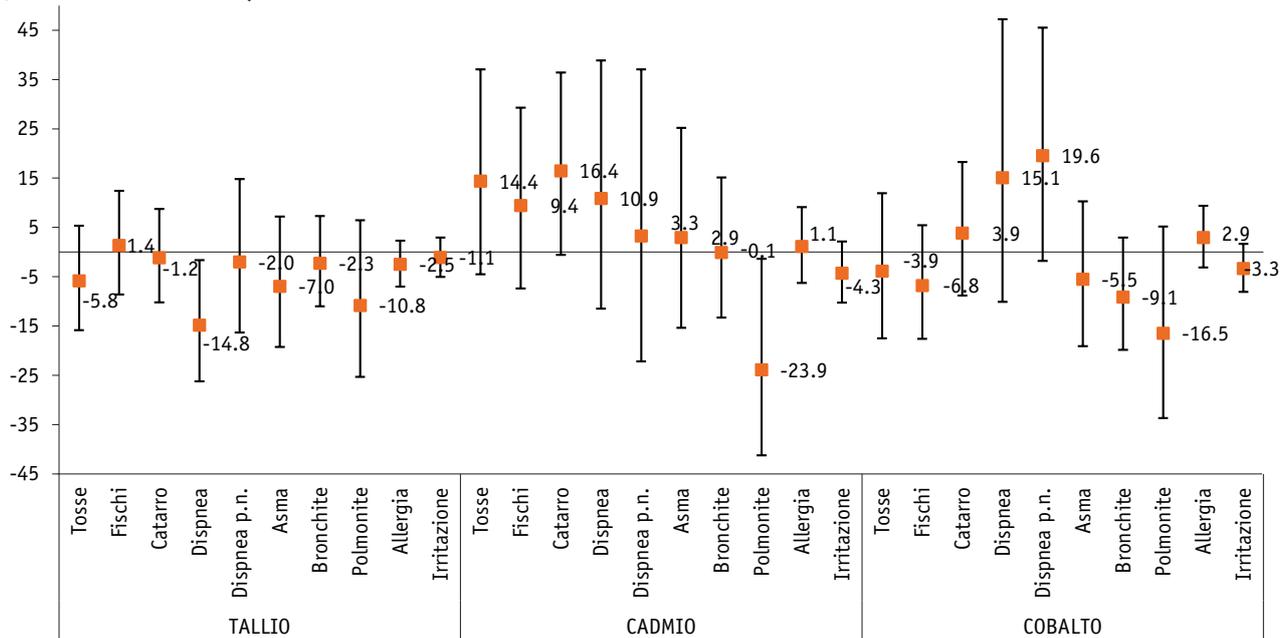
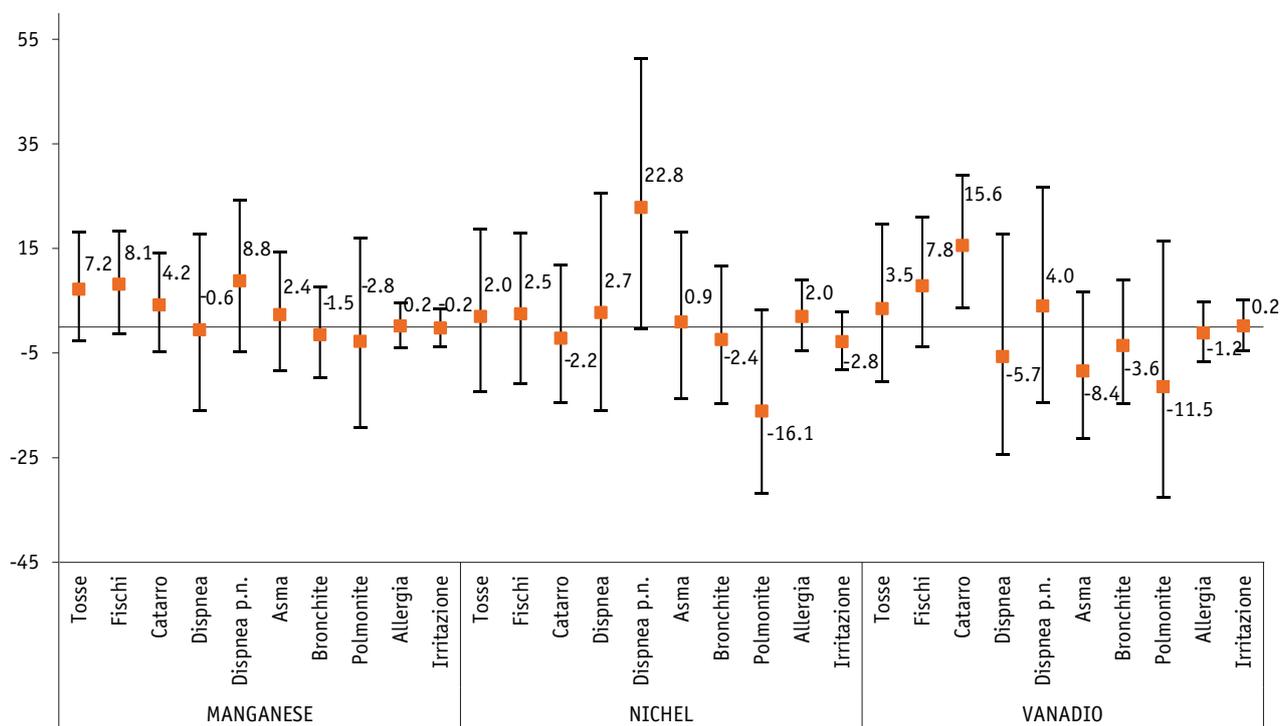


Figura 4.35 - Associazioni tra concentrazioni urinarie di manganese, nichel e vanadio e sintomi e malattie respiratorie: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95% (dispnea p.n.: dispnea parossistica notturna)



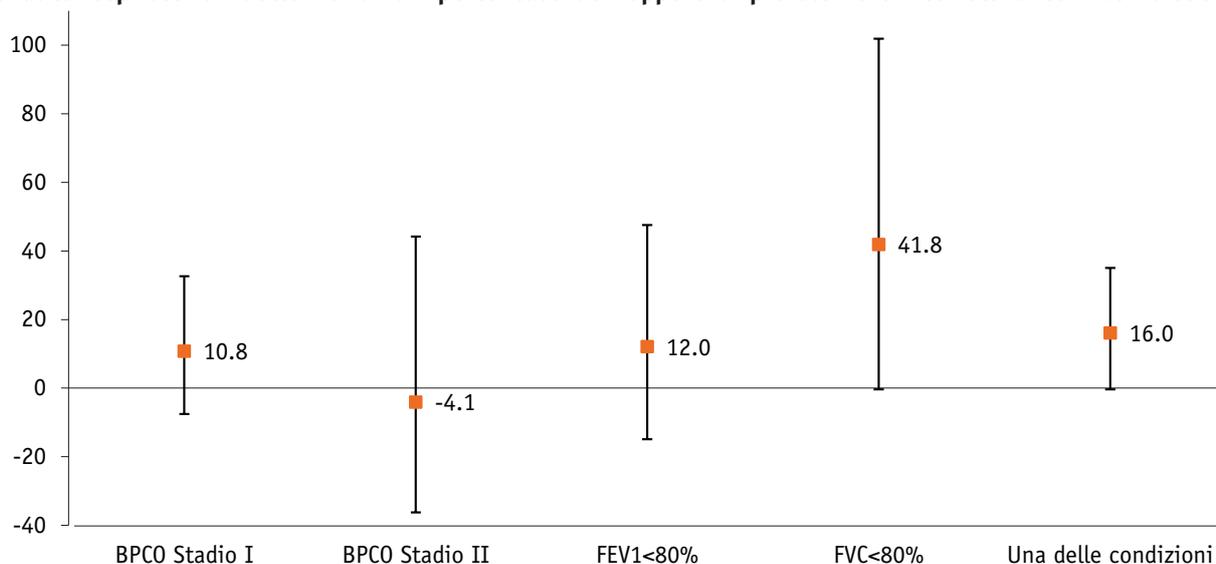
4.7 ASSOCIAZIONI TRA SALUTE RESPIRATORIA E CONCENTRAZIONI DI ARSENICO NELLE ACQUE POTABILI

4.7.1 Test di funzionalità respiratoria

Infine, i modelli multivariati finalizzati a valutare gli effetti sulla salute respiratoria dell'esposizione ad arsenico presente nelle acque potabili, tengono conto dell'effetto confondente delle seguenti variabili: sesso, fasce d'età, esposizione lavorativa, livello d'istruzione, modalità di partecipazione a InVETTA, comorbidity cardiache, BMI, attività fisica, fumo in pack-year, bronchite nell'infanzia e l'abitudine di bere principalmente acqua dal rubinetto o l'acqua in bottiglia. Le associazioni sono espresse come variazioni percentuali del rischio, rispetto a incrementi dei livelli di arsenico nelle acque potabili pari al range interquartile (IQR=4.3 µg/l).

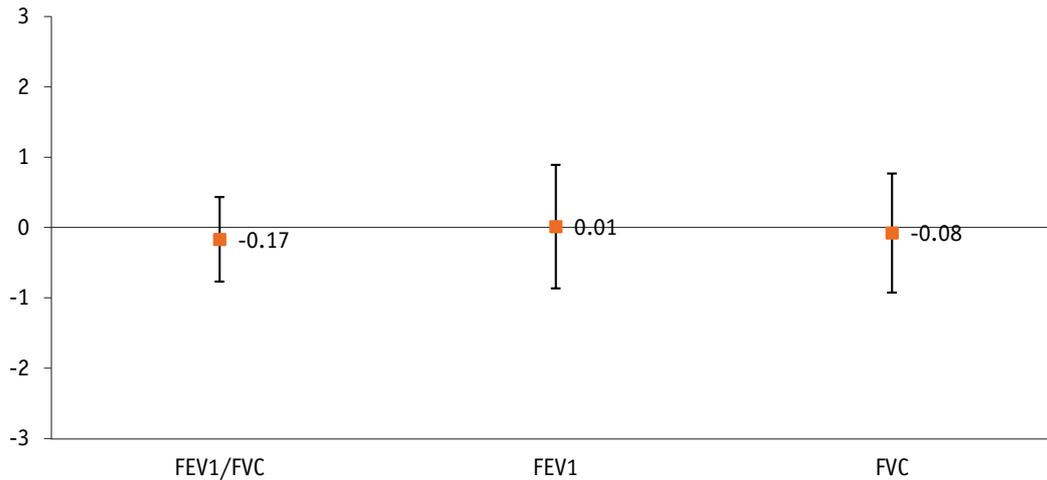
Si segnalano perlopiù incrementi di rischio associati all'aumento dei livelli di arsenico nelle acque potabili. Gli incrementi di rischio più consistenti si osservano per il parametro FVC<80% (+41.8%, $p=0.052$) e per la presenza di almeno un'anormalità nella funzionalità respiratoria (+16.0%, $p=0.055$) (Figura 4.36).

Figura 4.36 - Associazioni tra concentrazioni di arsenico nelle acque potabili e parametri di ostruzione e funzionalità respiratoria ridotta: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



Nelle analisi di sensibilità in continuo non si evidenziano associazioni tra parametri di funzionalità respiratoria ed esposizione ad arsenico nelle acque potabili (Figura 4.37).

Figura 4.37 - Associazioni tra concentrazioni di arsenico nelle acque potabili e parametri di funzionalità respiratoria: variazioni percentuali e intervalli di confidenza al 95%

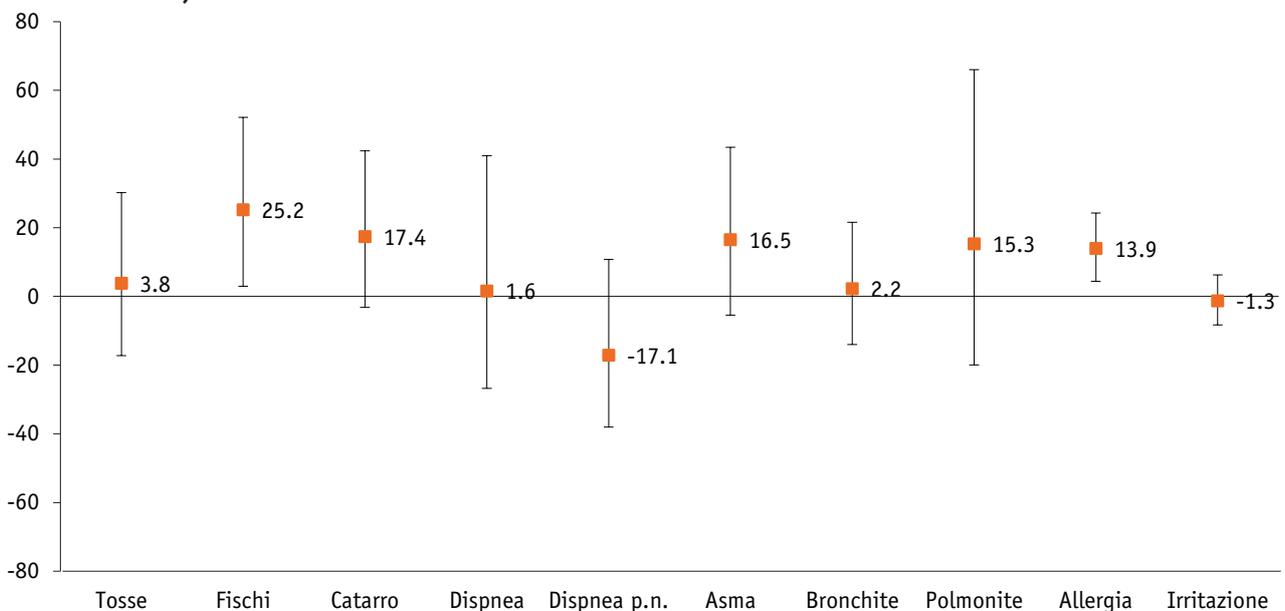


Nella stratificazione per genere, residenza, modalità di partecipazione e abitudine al fumo (Allegato 9, Tabella 9.4) si segnalano incrementi di rischio per i parametri BPCO Stadio I, FVC<80% e per l'indicatore "Una delle condizioni" nel genere femminile rispettivamente pari a +37.9%, +74.4% e +44.1%.

4.7.2 Sintomi e malattie respiratorie

Per tutti i sintomi e malattie respiratorie (Figura 4.38) si segnalano incrementi percentuali di rischio all'aumentare delle concentrazioni di arsenico nelle acque potabili, in particolare per i sibili/fischi (+25.2%, $p=0.024$) e per le allergie (+13.9%, $p=0.015$).

Figura 4.38 - Associazioni tra concentrazioni di arsenico nelle acque potabili e sintomi e malattie respiratorie: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95% (dispnea p.n.: dispnea parossistica notturna)



Nelle analisi stratificate per genere, residenza, modalità di partecipazione e abitudine al fumo (Allegato 9, Tabella 9.6) si segnala un incremento significativo del rischio per l'allergia negli uomini, nel gruppo dei volontari e nei fumatori.

4.8 DISCUSSIONE

In questo capitolo sono riportati i risultati delle analisi condotte sui dati relativi agli esiti di salute respiratoria e alle associazioni con le fonti di esposizione ambientale considerate in questo studio. Uno degli obiettivi principali di InVETTA era, infatti, approfondire il ruolo dell'esposizione ad acido solfidrico sulla salute respiratoria dei cittadini. Inoltre, anche l'esposizione ad alcuni metalli, come ad esempio l'arsenico, è un fattore di rischio noto per la salute respiratoria.

Gli esiti di salute respiratoria analizzati sono stati derivati sia da misurazioni oggettive attraverso l'esecuzione delle spirometrie sia attraverso la somministrazione dei questionari, in particolare per quanto concerne i sintomi e le diagnosi di patologie respiratorie autoriferite.

Nel campione di partecipanti a InVETTA la prevalenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO Stadio I: FEV1/FVC<70%) è pari al 12.6%, per un totale di 255 soggetti. Di questi 63 (3.1%) rientrano nella categoria GOLD Stadio II, definita "gravità moderata", ovvero hanno anche un FEV1<80% (GOLD 2017). La BPCO è una malattia dell'apparato respiratorio caratterizzata da un'ostruzione irreversibile delle vie aeree, di entità variabile a seconda della gravità. La malattia è solitamente progressiva ed è associata a uno stato di infiammazione cronica del tessuto polmonare. La conseguenza a lungo termine è un vero e proprio rimodellamento dei bronchi, che provoca una riduzione consistente della capacità respiratoria. Secondo le ultime stime del Global Burden of Disease (GBD)¹ nel 2015 3.2 milioni di persone nel mondo sono decedute per BPCO, con un incremento dell'11.6% rispetto alle stime prodotte nel 1990. La BPCO rappresenta la terza causa di morte e l'ottava in termini di DALYs, ovvero di anni di vita in salute persi per morte prematura o per disabilità (GBD 2017). Sempre secondo i ricercatori del GBD i principali fattori di rischio per la BPCO sono il fumo di sigaretta e il particolato atmosferico, seguiti dall'inquinamento indoor, dall'esposizione occupazionale e dal fumo passivo (GBD 2017).

La revisione sistematica di Halbert et al. (Halbert 2006) di studi condotti in 28 diversi Paesi del mondo mostra una forte eterogeneità nella stima della prevalenza di BPCO. Sebbene una differenza a livello globale sia attesa, diversi fattori giocano un ruolo importante nel produrre questa forte disomogeneità. Primo fra tutti i criteri diagnostici di definizione. Come riportano gli autori della revisione, in generale le spirometrie forniscono stime più attendibili rispetto ai sintomi autoriferiti, ma esistono comunque delle limitazioni. I criteri utilizzati nei 26 studi della revisione sistematica per la definizione della BPCO sono riassunti in Tabella 4.7.

1 <http://www.healthdata.org/>

Tabella 4.7 – Criteri spirometrici per la definizione di BPCO (fonte: Halbert 2006)

Criteri spirometrici per BPCO	
GOLD (STADIO II)	FEV1/FVC<0.70 E FEV1<80%
GOLD (STADIO I)	FEV1/FVC<0.70
EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (1995)	FEV1/VC<0.88% (UOMINI); FEV1/VC<89% (DONNE)
AMERICAN THORACIC SOCIETY (1987)	FEV1/FVC<0.75

Nello studio InVETTA, per la definizione della BPCO sono stati utilizzati i due criteri che seguono le linee guida GOLD (Stadio II e Stadio I), anche se, come specificato nella sezione dei metodi, diversamente da quanto indicato nelle linee guida, ai soggetti che hanno mostrato un FEV1/FVC<70% non è stato eseguito un ulteriore test dopo la somministrazione di un broncodilatatore, procedura necessaria per la conferma della diagnosi di BPCO. Del resto anche nella revisione di Halbert et al. si specifica che solo 9 studi sui 26 analizzati nella revisione hanno utilizzato i valori post-broncodilatatore e dei 10 che hanno utilizzato i criteri GOLD, soltanto in uno studio sono stati utilizzati i valori post-broncodilatatore.

Un altro fattore che può influenzare l'eterogeneità delle stime di prevalenza è la qualità stessa della conduzione della spirometria: ad esempio una misura inadeguata dell'FVC può determinare una sovrastima del rapporto FEV1/FVC. Anche l'utilizzo di gruppi di età diversi può condurre a stime molto eterogenee.

Comunque, al netto di tutti questi fattori, la revisione di Halbert riporta una stima metanalitica della prevalenza di BPCO del 7.6%, che sale al 9.2% (95% IC: 7.7-11.0) se si considerano i 26 studi che hanno utilizzato i dati spirometrici.

Anche nello studio di Viegi et al. (Viegi 2007) si rimarca la grande variabilità delle stime di prevalenza di BPCO a livello globale. In uno studio di un campione di adulti di età compresa tra i 25 e i 73 anni residenti nel Nord Italia, i tassi di prevalenza di BPCO variano dall'11% con il criterio proposto dalla European Respiratory Society (ERS) al 18.3% con il criterio GOLD Stadio I (Viegi 2000). Lo studio di Celli et al. (Celli 2003), nel campione rappresentativo adulto degli Stati Uniti del "National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES) III", ha mostrato valori che vanno dal 7.7% per le diagnosi autosegnalate di bronchite cronica o enfisema al 16.8% per la definizione secondo i criteri GOLD.

Per quanto riguarda la gravità della malattia, lo studio svedese "Obstructive Lung Disease in Northern Sweden (OLIN)" ha stimato le seguenti prevalenze per i vari stadi GOLD: 8.2% per lo Stadio I, 5.3% per lo Stadio II, lo 0.7% per lo Stadio III e lo 0.1% per lo Stadio IV (Lindebergh 2006). In uno studio italiano nella zona del delta del Po le prevalenze per stadio di gravità sono le seguenti: 12.3% nei maschi e 7.3% nelle donne per lo Stadio I, 4.5% e 2.2% per lo Stadio II, 0.4% e 0.3% per gli Stadi III o IV (Viegi 2000).

Le prevalenze di BPCO stimate in InVETTA, 12.6% per lo Stadio I e 3.1% per lo Stadio II, sono, quindi, in linea con quanto disponibile in letteratura. In accordo con gli studi disponibili, le prevalenze stimate nel campione amiatino sono più alte negli uomini che nelle donne, rispettivamente 15.3% e 10.6% per lo Stadio I e 3.2% e 3.1% per lo Stadio II. La revisione di Halbert riporta un 9.8% come stima di BPCO Stadio I per gli uomini e 5.6% per le donne (Halbert 2006). Come atteso la prevalenza cresce all'aumentare dell'età: nel campione InVETTA 3.6% per i <40 anni, 9.8% nella fascia 40-54 anni e 21.3% nella fascia 55-70 anni. Nella revisione di Halbert si passa da una prevalenza del 3.1% nei <40 anni al 9.9% nei ≥ 40 anni al 14.2% nei ≥ 65 anni (Halbert 2006).

Nello studio InVETTA le prevalenze di BPCO nei fumatori attuali e negli ex-fumatori sono più alte rispetto alla prevalenza in coloro che non hanno mai fumato, a conferma delle evidenze già disponibili (Halbert 2006, Viegi 2007, Geijer 2005, Jimenez 2001, Johannessen 2005, Viegi 2000).

L'altro dato da segnalare è la maggiore prevalenza di BPCO, sia Stadio I che Stadio II, tra i residenti nei comuni di controllo rispetto ai residenti nei sei comuni principali: rispettivamente 16.3% e 12.1% per lo Stadio I, e 6.5% e 2.7% per lo Stadio II.

Anche rispetto ai sintomi e diagnosi di malattie respiratorie autoriferite dai partecipanti a InVETTA, le prevalenze stimate sono in linea con quanto riportato in altri studi condotti con metodologia simile (Cerveri 2003, Johannessen 2016, Maio 2016). Sono anche confermate le associazioni con alcuni fattori di rischio individuali già noti in letteratura. In particolare si evidenzia una maggiore prevalenza di alcuni esiti, quali tosse, fischi, catarro, dispnea e bronchite, nei soggetti con un titolo di studio basso, nei soggetti sedentari (ad eccezione della tosse) e nei forti fumatori (pack-year>30). Per fischi, dispnea parossistica notturna, bronchite e polmonite si osserva anche un'associazione con il BMI, con prevalenze più alte nei soggetti in sovrappeso o obesi.

Per quanto riguarda l'esposizione ad acido solfidrico emesso nell'aria dalle centrali geotermiche, all'aumentare dei livelli di H₂S non si registra un incremento né di BPCO né di altri problemi di funzionalità respiratoria. Al contrario, i dati spirometrici evidenziano una relazione inversa: al crescere dell'esposizione ad H₂S diminuiscono i problemi respiratori, in particolare per BPCO Stadio II (-21.7%), FEV1<80% (-32.8%) e FVC<80% (-51.7%). Le analisi di sensibilità che utilizzano i parametri spirometrici come variabili continue mostrano risultati del tutto omogenei.

Questa tendenza alla diminuzione dei rischi associata all'aumento delle concentrazioni di H₂S è confermata anche per le sintomatologie e le diagnosi di malattie respiratorie derivate dalla somministrazione dei questionari. I decrementi di rischio più rilevanti si sono registrati per la bronchite (-19.2%) e per l'asma (-36.1%). Queste riduzioni di rischio sono più evidenti nel genere femminile e nel gruppo dei soggetti che si sono volontariamente candidati a partecipare, e sono confermate anche nel sottogruppo dei residenti nei comuni principali. Inoltre, l'assenza di associazioni tra esposizione a H₂S e alterazioni della funzionalità respiratoria, così come l'occorrenza di sintomi e malattie respiratorie autoriferite, sono confermate sia nelle analisi su scenari emissivi pregressi sia in quelle che hanno considerato uno scenario emissivo più recente.

I risultati InVETTA, oltre a mostrare una coerenza interna, sono anche in linea con quelli dello studio condotto da Bates e collaboratori nella città di Rotorua (Nuova Zelanda) (Bates 2015). Lo studio InVETTA e lo studio neozelandese hanno molte caratteristiche in comune, anche perché nella progettazione dell'indagine in Amiata ARS e collaboratori si sono avvalsi dell'esperienza dei ricercatori statunitensi con i quali, tra l'altro è attivo un rapporto di collaborazione su queste tematiche. Nel caso neozelandese il campione era costituito da circa 1700 adulti, di età 18-65 anni, per i quali è stata ricostruita l'esposizione ad H_2S tenendo conto dei livelli di esposizione sia nell'abitazione di residenza che presso il luogo di lavoro e/o della scuola, proprio come fatto nello studio InVETTA. Anche nello studio neozelandese l'esposizione a H_2S non è risultata associata ad alterazioni della funzionalità respiratoria. Semmai, proprio come in InVETTA, emergevano segnali di un miglioramento della funzionalità respiratoria (Bates 2015). Risultati simili sono stati osservati anche nello studio dell'occorrenza di sintomi asmatici e/o diagnosi di asma (Bates 2013). Gli stessi ricercatori statunitensi riportano come possibile spiegazione di tale effetto "benefico" la capacità dell'acido solfidrico di indurre rilassamento della muscolatura liscia e riduzione dell'infiammazione, come dimostrato in studi su animali (Calvert 2010, Chen 2009). L'assenza di rischio di problemi respiratori in popolazioni esposte a H_2S è confermata anche in studi condotti in altri Paesi (Dales 1989, Mostaghni 2000, Japinen 1990, Schinasi 2011). D'altra parte, altri studi hanno evidenziato, invece, un'associazione tra l'esposizione a H_2S e un deficit di funzionalità respiratoria. Richardson et al. (Richardson 1995) hanno osservato una differenza statisticamente significativa nei valori spirometrici in addetti alle fognature esposti all'acido solfidrico. Questo studio, come altri condotti in setting occupazionali, ha come maggiori limitazioni la mancanza di dati specifici riguardanti i livelli di esposizione all'acido solfidrico e l'effetto confondente della possibile esposizione ad altre sostanze tossiche.

Kilburn et al. (Kilburn 2012) riportano riduzioni significative di FEV1 e FVC in un campione di 25 residenti in prossimità di un allevamento intensivo di suini, rispetto a 58 persone appartenenti a due gruppi di riferimento. Oltre alla bassa numerosità del campione, questo studio presenta un forte rischio di bias di selezione poiché l'organizzazione dei gruppi è stata effettuata dagli stessi individui arruolati nello studio.

Per quanto riguarda altre esperienze su sintomi e patologie respiratorie autoriferite, in uno studio finlandese su una popolazione esposta ad acido solfidrico per la presenza di stabilimenti cartiari, sono stati rilevati incrementi di rischio di sviluppare sintomi respiratori autoriferiti, quali tosse, sibili e difficoltà di respiro (Jaakkola 1990).

Legator et al. (Legator 2001) hanno rilevato un rischio di sintomi respiratori negli esposti ad attività agricole intensive in Texas e alle emissioni di centrali geotermiche nelle Hawaii. Oltre al possibile limite di "recall bias", ovvero l'errore introdotto da un ricordo errato da parte del soggetto, in questo studio vi è un forte rischio di "response enhancement bias", ovvero l'errore introdotto dal soggetto nel sovrastimare le condizioni patologiche, data la presenza di controversie legali e politiche nell'area in studio.

Due revisioni sistematiche della letteratura, riguardanti il ruolo dell'esposizione ad H_2S , al netto delle forti eterogeneità e limitazioni metodologiche degli studi disponibili, non hanno evidenziato sostanziali effetti sull'apparato respiratorio (Lim 2016, Lewis 2015).

Anche lo studio InVETTA ha punti di forza e limitazioni che è necessario discutere. Tra i punti di forza vi è la valutazione dell'esposizione a H_2S . Sono stati, infatti, utilizzati i dati di modelli di dispersione prodotti secondo gli standard internazionali (capitolo 1 del Volume 1), utilizzando scenari emissivi pregressi e attuali, al fine di considerare sia l'effetto dell'esposizione cumulata nel corso degli anni che quello di una esposizione più recente. Come descritto nei capitoli precedenti, le concentrazioni di H_2S nel territorio amiatino sono diminuite in maniera significativa nel corso degli anni, essenzialmente grazie alla chiusura delle centrali più vecchie ed inquinanti e all'installazione dei filtri abbattitori. La minuziosa attività di ricostruzione della storia residenziale dei partecipanti a InVETTA e dei livelli di esposizione nei luoghi di lavoro e studio, considerando anche il tempo trascorso a casa o lavoro, ha consentito di massimizzare l'accuratezza della stima dell'esposizione individuale, minimizzando il rischio di introdurre errori di classificazione. Inoltre, oltre alle stime delle ricadute di H_2S derivanti dalle emissioni delle centrali geotermiche prodotte mediante l'utilizzo simulazioni modellistiche, sono state condotte ulteriori analisi di sensibilità utilizzando come "proxy" la distanza dalla centrale geotermica più vicina e la percezione dell'odore. La distanza, come noto, è un'approssimazione piuttosto grezza dell'esposizione reale alle emissioni di H_2S , poiché non tiene conto della meteorologia che può modificare fortemente i livelli di esposizione della popolazione residente. Anche la percezione dell'odore è un indicatore molto soggettivo e poco rappresentativo dell'esposizione reale. L'odore pungente dell'acido solfidrico può, infatti, causare una vasta gamma di sintomi psicosomatici o anche fisiologici, tra cui disturbi respiratori come fischi e irritazione del naso o della gola (Lewis 2015). In ogni caso, i risultati di queste analisi di sensibilità confermano quanto osservato nelle analisi che hanno utilizzato le stime di esposizione derivanti dai modelli di dispersione, ovvero una mancanza di associazione tra livelli crescenti di H_2S ed effetti avversi sulla salute respiratoria. Semmai l'indicazione è quella di una relazione inversa, ovvero un effetto protettivo dell'esposizione a H_2S sugli esiti di salute respiratoria analizzati.

L'altro punto di forza è aver considerato nelle analisi numerosi fattori di rischio per la salute respiratoria. Oltre alla ricostruzione delle storie individuali di abitudine al fumo di sigaretta, sono stati considerati anche l'esposizione al fumo passivo, l'esposizione occupazionale, il titolo di studio, l'attività fisica, le comorbidità cardiache. Il confondimento residuo, ovvero l'effetto di altri fattori di rischio non inclusi nelle analisi è un problema tipico di ogni studio epidemiologico. Ad esempio tra i fattori di rischio ambientali per la salute respiratoria vi è senza dubbio l'inquinamento dell'aria da particolato atmosferico, ossidi di azoto o altri inquinanti più tipici delle aree urbane o industriali. Nello studio InVETTA il ruolo dell'inquinamento outdoor non è stato considerato poiché l'area dell'Amiata si caratterizza per concentrazioni di questi inquinanti atmosferici ai livelli di background regionale. In

questo senso, l'Amiata, così come Rotorua in Nuova Zelanda, costituiscono dei veri e propri laboratori naturali per lo studio degli effetti dell'esposizione a livelli medio-bassi di acido solfidrico.

Rispetto al rischio di "selection bias", ovvero l'errore introdotto selezionando un campione non rappresentativo della popolazione generale, i confronti fatti tra i partecipanti e coloro che si sono rifiutati di partecipare all'indagine, non hanno mostrato sostanziale diversità per genere, età e soprattutto per livello di esposizione a H₂S. Diverso il discorso dei volontari. Come descritto nel capitolo 2 di questo Volume, il gruppo dei volontari, che costituiscono il 48% del totale dei partecipanti, presentano caratteristiche diverse rispetto dal gruppo di coloro che sono stati estratti dalle liste anagrafiche. Sebbene non vi siano grosse differenze per genere ed età, i volontari mostrano, però, livelli di istruzione più alti, percentuali più basse di fumatori e di bevitori a rischio, sono meno sedentari e obesi. Inoltre, i volontari risultano essere meno esposti a acido solfidrico rispetto ai soggetti estratti casualmente dalle liste anagrafiche (capitolo 2 del Volume 2). Oltre ad avere preso in considerazione tutti questi elementi nelle analisi di associazione tra esposizione a H₂S e salute respiratoria, le associazioni sono state valutate anche separatamente nei due gruppi, al fine di rimuovere qualsiasi effetto confondente. Anche le analisi stratificate, seppure affette da maggior imprecisione a causa delle numerosità più basse, confermano la mancanza di associazione tra esposizione ad acido solfidrico e problemi respiratori.

Inoltre, dato che l'utilizzo dei questionari comporta un rischio potenziale per gli intervistatori di introdurre errori sistematici nei dati, nell'indagine InVETTA oltre il 90% delle interviste è stata condotta dallo stesso operatore, proprio per ridurre al minimo questo tipo di distorsione.

Per quanto riguarda gli effetti sulla salute respiratoria associati all'esposizione ai metalli, nello studio InVETTA le campagne di biomonitoraggio umano per la determinazione delle concentrazioni ematiche e urinarie di metalli consentono di fornire una stima, seppur limitata ad un solo momento nel tempo, dell'impatto di tutte le fonti di esposizione. Le concentrazioni dei metalli rilevate nei liquidi biologici, infatti, sono il risultato del mix di esposizioni, sia quelle dovute ai comportamenti individuali (fumo, dieta), sia quelle ambientali. Per l'arsenico e il mercurio, grazie alla disponibilità di modelli di dispersione (capitolo 1 del Volume 1), sono stati anche valutati indicatori di esposizione più direttamente legati alle emissioni geotermiche. Per l'arsenico, infine, è stato analizzato anche un indicatore di esposizione cronica ai livelli di arsenico presenti nelle acque potabili, concentrandosi soprattutto nel periodo in cui molti comuni amiatini facevano ancora ricorso alle deroghe ai limiti normativi.

I risultati delle analisi, tenuto conto di numerosi fattori di confondimento, non hanno evidenziato associazioni tra livelli urinari ed ematici dei metalli e occorrenza di BPCO (sia Stadio I che Stadio II), di alterazioni della funzionalità respiratoria (FEV1<80% e FVC<80%) e di sintomatologie e malattie respiratorie autoriferite. L'unica eccezione è rappresentata dai livelli urinari di cadmio che sono risultati associati ad una riduzione, seppur minima, della funzionalità respiratoria e ad un aumento di sin-

tomatologie respiratorie, soprattutto fischi, tosse e catarro. Data la rilevanza dell'abitudine al fumo sui livelli urinari di cadmio, l'analisi è stata condotta separatamente per fumatori e non fumatori. Nei non fumatori le associazioni tra livelli urinari di cadmio ed esiti di salute respiratoria si annullano, mentre diventano ancora più rilevanti nel gruppo dei fumatori e degli ex-fumatori. Questi risultati sono consistenti con quelli di altri studi disponibili in letteratura. Nello studio di Mannino et al. (Mannino 2004) i livelli urinari di cadmio sono risultati associati a riduzioni della funzionalità respiratoria e a BPCO nei fumatori, negli ex-fumatori ma non nei non fumatori. Risultati analoghi sono riportati anche in Lampe et al. (Lampe 2008). Del resto molti altri studi hanno evidenziato effetti avversi del cadmio sulla funzionalità respiratoria, ma la maggior parte sono studi su animali (Kirschvink 2006, Lai 1992, Hart 1986) o su lavoratori (Cortona 1992, Jakubowski 2004, Nordberg 2004), mentre sono ancora relativamente pochi gli studi sulla popolazione generale. Rimane da chiarire se la relazione tra cadmio e ridotta funzionalità respiratoria nei fumatori rappresenti un indice di confondimento residuo dell'effetto del fumo non completamente eliminato attraverso la raccolta del dato da questionario o piuttosto evidenza di un'interazione cadmio - fumo.

Per quanto riguarda l'arsenico, i risultati dell'indagine InVETTA mostrano associazioni positive solo nelle analisi che utilizzano l'indicatore di esposizione ad arsenico presente nelle acque potabili. È stato osservato un incremento di rischio per alterazioni della funzionalità respiratoria e per alcuni sintomi, quali fischi, catarro e allergie, all'aumentare dell'esposizione ad arsenico nell'acqua. Invece, sia per i livelli urinari di arsenico che per le concentrazioni in aria derivanti dalle emissioni geotermiche non si osservano associazioni con un peggioramento della salute respiratoria. Questi dati indicano una via prevalentemente alimentare come principale fonte di esposizione, in linea con le indicazioni di letteratura.

L'esposizione cronica all'arsenico è stata collegata ad effetti respiratori non maligni, inclusi sintomi respiratori, malattia polmonare ostruttiva cronica e mortalità per malattia respiratoria (Parvez 2010, Mazumder 2000, Dauphiné 2011, Nafees 2011). L'incremento dell'esposizione all'arsenico nell'acqua in una coorte di circa 20.000 adulti è risultato associato ad un decremento di FEV1 (-46.5 ml; $p < 0.0005$) e FVC (-53.1 ml; $p < 0.01$) (Parvez 2013). Una revisione sistematica pubblicata nel 2016 (Sanchez 2016) ha sintetizzato l'evidenza epidemiologica riguardante l'esposizione ad arsenico inorganico e gli effetti sulla salute respiratoria, identificando 29 articoli. Sono state segnalate evidenze di un'associazione tra arsenico e malattie respiratorie non maligne: queste evidenze includono una compromissione della funzionalità polmonare, infezioni del tratto respiratorio acuto, sintomi respiratori e mortalità per malattia polmonare non maligna. Uno studio di coorte prospettico in Bangladesh ha evidenziato associazioni significative con sintomi respiratori, sia per i livelli di 'arsenico nelle acque sia per i livelli urinari (Parvez 2010).

Rispetto agli altri metalli considerati nell'indagine InVETTA, i livelli urinari ed ematici degli analiti in studio non sono risultati associati ad alterazioni della funzionalità respiratoria né a maggiore preva-

lenza di sintomatologia e malattie respiratorie autoriferite. In generale, gli effetti avversi dell'esposizione a metalli su organi e apparati sono ben descritti nel caso di intossicazioni dovute all'inalazione o ingestione di alte concentrazioni (ATSDR 1999, ATSDR 2012). Molti studi, poi, si riferiscono alle tipologie di esposizione presenti in ambito occupazionale. Molto più incerti e meno studiati sono gli effetti di esposizione a dosi medio-basse, tipiche della popolazione generale. Un punto di riferimento importante è lo studio americano "National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES) (Rokadia 2011). Dei 14 metalli presi in considerazione (bario, berillio, cobalto, cadmio, cesio, piombo, platino, tallio, tungsteno, mercurio, antimonio, molibdeno, uranio e arsenico) solo per cadmio e cobalto sono state osservate associazioni con BPCO.

Alla luce di questi risultati, è opportuno a questo punto ripercorrere le varie tipologie di studi condotti nel territorio dell'Amiata per valutare la salute respiratoria della popolazione residente e discutere i risultati nel loro complesso. I primi studi ecologici, cioè condotti su dati estratti dai flussi sanitari correnti aggregati a livello comunale, in cui sono state confrontate la mortalità e la morbilità (ricoveri ospedalieri) dei residenti nelle aree geotermiche toscane con i tassi medi regionali, hanno evidenziato eccessi di mortalità e ricovero per malattie respiratorie (Minichilli 2012, Bustaffa 2017, Bustaffa 2019). Nello studio di coorte condotto successivamente (capitolo 3 del Volume 1), che ha utilizzato dati individuali di mortalità e ricovero (sempre estratti dai flussi sanitari regionali), con assegnazione dell'esposizione ad acido solfidrico mediante i modelli di dispersione, sono stati confermati gli eccessi dello studio ecologico (Nuvolone 2019). I risultati erano omogenei tra dati di mortalità e dati di ricovero con un incremento di rischio pari a +12% per i dati di mortalità e pari a +2% per i dati derivati dalle schede di dimissione ospedaliera. Inoltre si segnalava un trend di rischio correlato ai livelli di esposizione, con l'associazione più forte proprio per la BPCO (Nuvolone 2019). Nello studio case-crossover (capitolo 2 del Volume 1), che mirava a descrivere gli effetti a breve termine delle oscillazioni giornaliere delle concentrazioni di H₂S, i ricoveri urgenti per malattie respiratorie sono risultati associati agli incrementi di H₂S solo nelle donne (+9%) (Nuvolone 2020). In generale i risultati di questo studio case-crossover, hanno, però, mostrato scarsa coerenza interna e una forte disomogeneità tra uomini e donne, oltre al fatto che le basse numerosità degli eventi non hanno consentito di valutare patologie respiratorie specifiche. L'indagine InVETTA si differenzia da tutte queste esperienze precedenti proprio per il fatto di aver indagato la salute respiratoria, non più utilizzando i dati dei ricoveri e dei decessi, ma attraverso l'esecuzione di test spirometrici e la somministrazione di questionari. Tale diversità acquista ancora più significato se si pensa a quanto sia cambiata negli ultimi anni la gestione delle patologie respiratorie, soprattutto quelle croniche come la BPCO. Infatti, la presa in carico di pazienti affetti da questa patologia si è sempre più spostata da una gestione incentrata sul ricovero ospedaliero ad una gestione basata sui servizi territoriali. Si tratta del cosiddetto "Chronic Care Model", poi evolutosi nell' "Expanded Chronic Care Model (ECCM)", secondi cui la presa in carico dei pazienti cronici passa attraverso la ramificazione dei servizi

sul territorio, l'impiego di strutture come le case della salute, la maggiore erogazione di prestazioni da parte dei distretti sanitari, la forte presenza di medici di base e di un team assistenziale multi professionale, con particolare attenzione alla prevenzione primaria collettiva e ai determinanti di salute (Wagner 2000, Bodenheimer 2002, Barr 2003). Per questo, la stima della prevalenza di BPCO e di altre malattie respiratorie, effettuata sulla base dei dati di ricovero ospedaliero, può essere affetta da importanti imprecisioni, che possono portare ad una sottostima rilevante del fenomeno. L'utilizzo dei test spirometrici appare, quindi, un metodo più robusto e affidabile. E i risultati di InVETTA non confermano quanto emerso dagli studi precedenti, ovvero l'esposizione a acido solfidrico non sembra avere un ruolo nell'occorrenza di BPCO, di alterazioni della funzionalità respiratoria e di sintomatologia e malattie respiratorie specifiche, quali asma. Un dato molto interessante è che questo stesso percorso è stato seguito da Bates e collaboratori nell'area di Rotorua, e questi ricercatori sono giunti alle medesime conclusioni: gli eccessi di rischio negli studi ecologici non vengono confermati dai dati dell'indagine su un ampio campione della popolazione residente sottoposto a spirometrie e questionari su sintomatologie e patologie specifiche. Sia in Amiata che a Rotorua sono, anzi, maggiori i segnali di un "effetto protettivo", ovvero una minore occorrenza di esiti respiratori avversi associati all'aumentare dell'esposizione a acido solfidrico.

Anche per quanto riguarda l'esposizione ai metalli, la valutazione complessiva dei risultati delle varie tipologie di studi effettuati (biomonitoraggio umano, esposizione ad arsenico da emissioni geotermiche, esposizione ad arsenico nelle acque potabili) suggerisce un ruolo dell'esposizione ad arsenico, in particolare per via alimentare per la presenza nelle acque potabili, quale co-fattore (insieme ad altri fattori di rischio individuali) nel determinare la salute respiratoria degli amiatini. I risultati di InVETTA sono coerenti con quelli dello studio di coorte descritto nel capitolo 4 del Volume 1 di questo Rapporto. Gli eccessi sui dati spirometrici, in questo caso, sono in linea con l'eccesso di ricoveri per malattie respiratorie, risultati associati ad una esposizione cronica ad arsenico presente nelle acque potabili, con segnali di incrementi di rischio anche a concentrazioni inferiori al limite normativo. Considerazioni che vanno a supporto dell'attuale dibattito sull'individuazione di un limite più restrittivo per l'arsenico nelle acque potabili (Schmidt 2014, Sauvè 2014).

Ad eccezione del cadmio, e delle sue interazioni con il fumo di sigaretta, non emergono segnali rilevanti sul ruolo degli altri metalli, sebbene come visto per l'arsenico, l'indicatore relativo alla determinazione nell'urina è meno efficace rispetto a quello relativo alla presenza nelle acque potabili.

BIBLIOGRAFIA

- ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for Mercury. Atlanta, GA 1999: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
- ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for Cadmium. Atlanta, GA 2012: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
- Bates MN, Garrett N, Crane J, Balmes JR. Associations of ambient hydrogen sulfide exposure with self-reported asthma and asthma symptoms. *Environ Res.* 2013 Apr;122:81-7. doi: 10.1016/j.envres.2013.02.002
- Bates MN, Crane J, Balmes JR, Garrett N. Investigation of hydrogen sulfide exposure and lung function, asthma and chronic obstructive pulmonary disease in a geothermal area of New Zealand. *PLoS One.* 2015 Mar 30;10(3):e0122062. doi: 10.1371/journal.pone.0122062
- Barr VJ, Robinson S, Marin-Link B, Underhill L, Dotts A, Ravensdale D, Salivaras S. The expanded Chronic Care Model: an integration of concepts and strategies from population health promotion and the Chronic Care Model. *Hosp Q.* 2003;7(1):73-82. doi: 10.12927/hcq.2003.16763
- Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA.* 2002 Oct 9;288(14):1775-9. doi: 10.1001/jama.288.14.1775
- Bustaffa E, Minichilli F, Nuvolone D, Voller F, Cipriani F, Bianchi F. Mortality of populations residing in geothermal areas of Tuscany during the period 2003-2012. *Ann Ist Super Sanita.* 2017 Apr-Jun;53(2):108-117. doi: 10.4415/ANN_17_02_06
- Bustaffa E, Cori L, Manzella A, Nuvolone D, Minichilli F, Bianchi F, Gorini F. The health of communities living in proximity of geothermal plants generating heat and electricity: A review. *Sci Total Environ.* 2020 Mar 1;706:135998. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.135998
- Calvert JW, Coetzee WA, Lefer DJ. Novel insights into hydrogen sulfide--mediated cytoprotection. *Antioxid Redox Signal.* 2010 May 15;12(10):1203-17. doi: 10.1089/ars.2009.2882
- Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J.* 2003 Aug;22(2):268-73. doi: 10.1183/09031936.03.00075102
- Cerveri I, Accordini S, Corsico A, Zoia MC, Carrozzi L, Cazzoletti L, Beccaria M, Marinoni A, Viegi G, de Marco R; ISAYA Study Group. Chronic cough and phlegm in young adults. *Eur Respir J.* 2003 Sep;22(3):413-7. doi: 10.1183/09031936.03.00121103
- Chen YH, Wu R, Geng B, Qi YF, Wang PP, Yao WZ, Tang CS. Endogenous hydrogen sulfide reduces airway inflammation and remodeling in a rat model of asthma. *Cytokine.* 2009 Feb;45(2):117-23. doi: 10.1016/j.cyto.2008.11.009
- Cortona G, Apostoli P, Toffoletto F, Baldasseroni A, Ghezzi I, Goggi E, Fornari S, Alessio L. Occupational exposure to cadmium and lung function. *IARC Sci Publ.* 1992;(118):205-10
- Dales RE, Spitzer WO, Suissa S, Schechter MT, Tousignant P, Steinmetz N. Respiratory health of a population living downwind from natural gas refineries. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Mar;139(3):595-600. doi: 10.1164/ajrccm/139.3.595
- Dauphiné DC, Ferreccio C, Guntur S, Yuan Y, Hammond SK, Balmes J, Smith AH, Steinmaus C. Lung function in adults following in utero and childhood exposure to arsenic in drinking water: preliminary findings. *Int Arch Occup Environ Health.* 2011 Aug;84(6):591-600. doi: 10.1007/s00420-010-0591-6
- Geijer RM, Sachs AP, Hoes AW, Salomé PL, Lammers JW, Verheij TJ. Prevalence of undetected persistent airflow obstruction in male smokers 40-65 years old. *Fam Pract.* 2005 Oct;22(5):485-9. doi: 10.1093/fampra/cmi049
- GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017 Sep;5(9):691-706. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
- GOLD Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available online: <https://goldcopd.org>
- Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006 Sep;28(3):523-32. doi: 10.1183/09031936.06.00124605
- Hart BA. Cellular and biochemical response of the rat lung to repeated inhalation of cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1986 Feb;82(2):281-91. doi: 10.1016/0041-008x(86)90203-6
- Hendrick DJ. Occupational and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax.* 1996 Sep;51(9):947-55. doi: 10.1136/thx.51.9.947
- Jakubowski M, Abramowska-Guzik A, Szymczak W, Trzcinka-Ochocka M. Influence of long-term occupational exposure to cadmium on lung function tests results. *Int J Occup Med Environ Health.* 2004;17(3):361-8
- Jäppinen P, Vilkka V, Marttila O, Haahtela T. Exposure to hydrogen sulphide and respiratory function. *Br J Ind Med.* 1990 Dec;47(12):824-8. doi: 10.1136/oem.47.12.824
- Jaakkola JJ, Vilkka V, Marttila O, Jäppinen P, Haahtela T. The South Karelia Air Pollution Study. The effects of malodorous sulfur compounds from pulp mills on respiratory and other symptoms. *Am Rev Respir Dis.* 1990 Dec;142(6 Pt 1):1344-50. doi: 10.1164/ajrccm/142.6_Pt_1.1344
- Jiménez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles M, Gabriel R, Viejo JL, Villasante C, Sobradillo V. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest.* 2001 May;119(5):1365-70. doi: 10.1378/chest.119.5.1365

- Johannessen A, Omenaas E, Bakke P, Gulsvik A. Incidence of GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease in a general adult population. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005 Aug;9(8):926-32
- Johannessen A, Verlato G, Benediktsdottir B, et al. Respiratory symptoms/diseases prevalence is still increasing: a 25-yr population study. *Respir Med.* 2016 Jan;110:58-65. doi: 10.1016/j.rmed.2015.11.006
- Kilburn KH. Human impairment from living near confined animal (hog) feeding operations. *J Environ Public Health.* 2012;2012:565690. doi: 10.1155/2012/565690
- Kirschvink N, Martin N, Fievez L, Smith N, Marlin D, Gustin P. Airway inflammation in cadmium-exposed rats is associated with pulmonary oxidative stress and emphysema. *Free Radic Res.* 2006 Mar;40(3):241-50. doi: 10.1080/10715760500494657
- Lai YL, Diamond L. Cigarette smoke exposure does not prevent cadmium-induced alterations in rat lungs. *J Toxicol Environ Health.* 1992;35(1):63-76
- Lampe BJ, Park SK, Robins T, Mukherjee B, Litonjua AA, Amarasiriwardena C, Weisskopf M, Sparrow D, Hu H. Association between 24-hour urinary cadmium and pulmonary function among community-exposed men: the VA Normative Aging Study. *Environ Health Perspect.* 2008 Sep;116(9):1226-30. doi: 10.1289/ehp.11265
- Legator MS, Singleton CR, Morris DL, Philips DL. Health effects from chronic low-level exposure to hydrogen sulfide. *Arch Environ Health.* 2001 Mar-Apr;56(2):123-31. doi: 10.1080/00039890109604063
- Lewis RJ, Copley GB. Chronic low-level hydrogen sulfide exposure and potential effects on human health: a review of the epidemiological evidence. *Crit Rev Toxicol.* 2015 Feb;45(2):93-123. doi: 10.3109/10408444.2014.971943
- Lim E, Mbowe O, Lee AS, Davis J. Effect of environmental exposure to hydrogen sulfide on central nervous system and respiratory function: a systematic review of human studies. *Int J Occup Environ Health.* 2016 Jan;22(1):80-90. doi: 10.1080/10773525.2016.1145881
- Lindberg A, Bjerg A, Rönmark E, Larsson LG, Lundbäck B. Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med.* 2006 Feb;100(2):264-72. doi: 10.1016/j.rmed.2005.04.029
- Maio S, Baldacci S, Carrozzi L, Pistelli F, Angino A, Simoni M, Sarno G, Cerrai S, Martini F, Fresta M, Silvi P, Di Pede F, Guerriero M, Viegi G. Respiratory symptoms/diseases prevalence is still increasing: a 25-yr population study. *Respir Med.* 2016 Jan;110:58-65. doi: 10.1016/j.rmed.2015.11.006
- Mannino DM, Holguin F, Greves HM, Savage-Brown A, Stock AL, Jones RL. Urinary cadmium levels predict lower lung function in current and former smokers: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Thorax.* 2004 Mar;59(3):194-8. doi: 10.1136/thorax.2003.012054
- Mazumder DN, Haque R, Ghosh N, De BK, Santra A, Chakraborti D, Smith AH. Arsenic in drinking water and the prevalence of respiratory effects in West Bengal, India. *Int J Epidemiol.* 2000 Dec;29(6):1047-52. doi: 10.1093/ije/29.6.1047
- Minichilli F, Nuvolone D, Bustaffa E, Cipriani F, Vigotti MA, Bianchi F. State of health of populations residing in geothermal areas of Tuscany. *Epidemiol Prev.* 2012 Sep-Oct;36(5 Suppl 1):1-104. Italian
- Mostaghni AA, Nabipour I, Dianat M, Hamidi B. Pulmonary symptoms and spirometric values in Kangan Sour Gas Refinery workers. *Arch Environ Health.* 2000 Sep-Oct;55(5):297-9. doi: 10.1080/00039890009604020
- Mousa HA. Short-term effects of subchronic low-level hydrogen sulfide exposure on oil field workers. *Environ Health Prev Med.* 2015 Jan;20(1):12-7. doi: 10.1007/s12199-014-0415-5
- Nafees AA, Kazi A, Fatmi Z, Irfan M, Ali A, Kayama F. Lung function decrement with arsenic exposure to drinking groundwater along River Indus: a comparative cross-sectional study. *Environ Geochem Health.* 2011 Apr;33(2):203-16. doi: 10.1007/s10653-010-9333-7
- Nordberg GF. Cadmium and health in the 21st century--historical remarks and trends for the future. *Biometals.* 2004 Oct;17(5):485-9. doi: 10.1023/b:biom.0000045726.75367.85
- Nuvolone D, Petri D, Pepe P, Voller F. Health effects associated with chronic exposure to low-level hydrogen sulfide from geothermoelectric power plants. A residential cohort study in the geothermal area of Mt. Amiata in Tuscany. *Sci Total Environ.* 2019 Apr 1;659:973-982. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.12.363
- Nuvolone D, Petri D, Biggeri A, Barbone F, Voller F. Health effects associated with short-term exposure to hydrogen sulfide from geothermal power plants: a case-crossover study in the geothermal areas in Tuscany. *Int Arch Occup Environ Health.* 2020 Aug;93(6):669-682. doi: 10.1007/s00420-020-01522-9
- Parvez F, Chen Y, Brandt-Rauf PW, Slavkovich V, Islam T, Ahmed A, Argos M, Hassan R, Yunus M, Haque SE, Balac O, Graziano JH, Ahsan H. A prospective study of respiratory symptoms associated with chronic arsenic exposure in Bangladesh: findings from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study (HEALS). *Thorax.* 2010 Jun;65(6):528-33. doi: 10.1136/thx.2009.119347
- Parvez F, Chen Y, Yunus M, Olopade C, Segers S, Slavkovich V, Argos M, Hasan R, Ahmed A, Islam T, Akter MM, Graziano JH, Ahsan H. Arsenic exposure and impaired lung function. Findings from a large population-based prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Oct 1;188(7):813-9. doi: 10.1164/rccm.201212-2282OC
- Richardson DB. Respiratory effects of chronic hydrogen sulfide exposure. *Am J Ind Med.* 1995 Jul;28(1):99-108. doi: 10.1002/ajim.4700280109
- Rokadia H, Agrwal S. Urinary heavy metals and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Results from National Health and Nutrition Examination survey (NHANES) 1999-2008. 139st APHA Annual Meeting and Exposition 2011 Conference Paper in Critical Care Medicine
- Sanchez TR, Perzanowski M, Graziano JH. Inorganic arsenic and respiratory health, from early life exposure to sex-specific effects: A systematic review. *Environ Res.* 2016 May;147:537-55. doi: 10.1016/j.envres.2016.02.009

- Sauvé S. Time to revisit arsenic regulations: comparing drinking water and rice. *BMC Public Health*. 2014 May 17;14:465. doi: 10.1186/1471-2458-14-465
- Schinasi L, Horton RA, Guidry VT, Wing S, Marshall SW, Morland KB. Air pollution, lung function, and physical symptoms in communities near concentrated Swine feeding operations. *Epidemiology*. 2011 Mar;22(2):208-15. doi: 10.1097/EDE.0b013e3182093c8b
- Schmidt CW. Low-dose arsenic: in search of a risk threshold. *Environ Health Perspect*. 2014 May;122(5):A130-4. doi: 10.1289/ehp.122-A130
- Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J*. 2007 Nov;30(5):993-1013. doi: 10.1183/09031936.00082507
- Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, Di Pede F, Baldacci S, Carrozzi L, Giuntini C. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. *Chest*. 2000 May;117(5 Suppl 2):339S-45S. doi: 10.1378/chest.117.5_suppl_2.339s
- Wagner EH. The role of patient care teams in chronic disease management. *BMJ*. 2000 Feb 26;320(7234):569-72. doi: 10.1136/bmj.320.7234.569



CAPITOLO 5

LA SALUTE CARDIOVASCOLARE

CAPITOLO 5

LA SALUTE CARDIOVASCOLARE

5.1 INTRODUZIONE

In questo capitolo sono riportati i risultati delle analisi condotte sui dati relativi alle patologie cardiovascolari e alle associazioni con le variabili di esposizione ambientale. Come descritto nella sezione dei metodi (capitolo 1), l'occorrenza di questi esiti nei partecipanti a InVETTA è stata determinata mediante l'utilizzo dei dati derivanti dalla somministrazione dei questionari (Sezione 10: Salute respiratoria e cardiovascolare, Allegato 8). Per quanto concerne l'occorrenza di una generica malattia cardiovascolare, intesa come gruppo nel suo complesso, di cardiopatia ischemica e di malattia cerebrovascolare, oltre al questionario si è fatto ricorso ai dati derivanti dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (ICD-9: 390-459 per il gruppo "malattie cardiovascolari; ICD-9: 410-414 per il gruppo "cardiopatia ischemica"; ICD-9: 430-438 per il gruppo "malattie cerebrovascolari"). La diagnosi di ipertensione tiene conto delle misurazioni di pressione arteriosa effettuate nel corso dell'indagine, della storia di ipertensione autoriferita (domanda riportata sia in Sezione 9: Storia medica e condizioni cliniche, che in Sezione 10: Salute respiratoria e cardiovascolare, Allegato 8) e delle informazioni derivanti dai flussi sanitari correnti secondo l'algoritmo descritto nel capitolo dei metodi di questo volume (capitolo 1). Si ricorda che i criteri di definizione dell'ipertensione raccomandati dall'OMS si riferiscono a valori di pressione sistolica ≥ 140 mmHg oppure valori di pressione diastolica ≥ 90 mmHg.

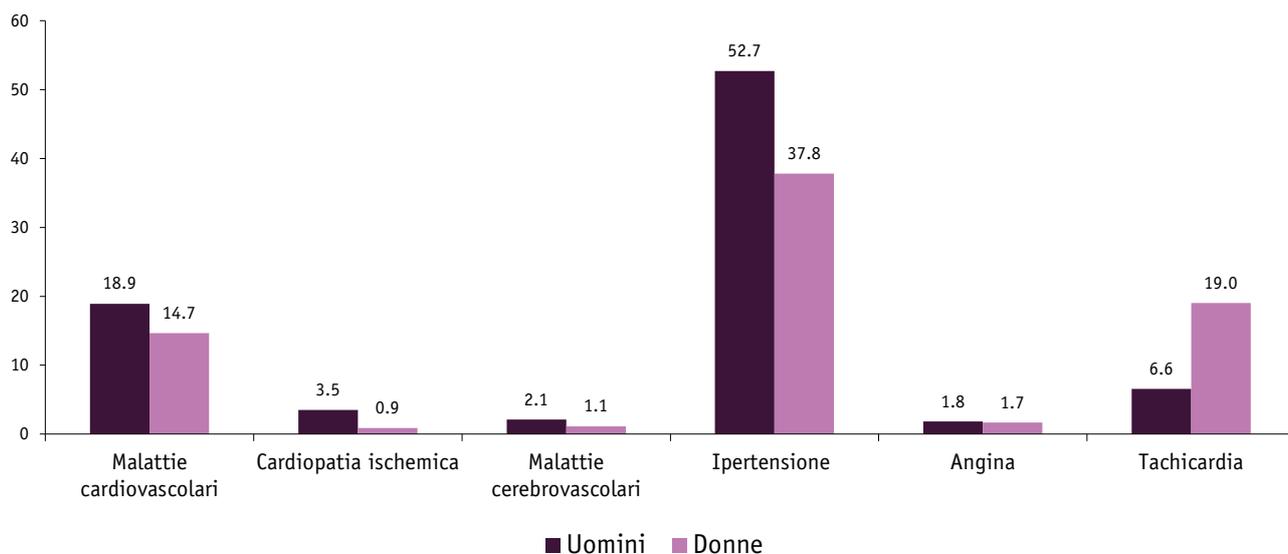
5.2 ANALISI DESCRITTIVA

In Tabella 5.1 sono riportate le numerosità degli esiti di salute cardiovascolare inclusi nello studio InVETTA, suddivise per genere, fasce d'età, residenza nei comuni principali e nei comuni di controllo e residenza nei singoli comuni principali, tipologia di arruolamento e abitudine al fumo.

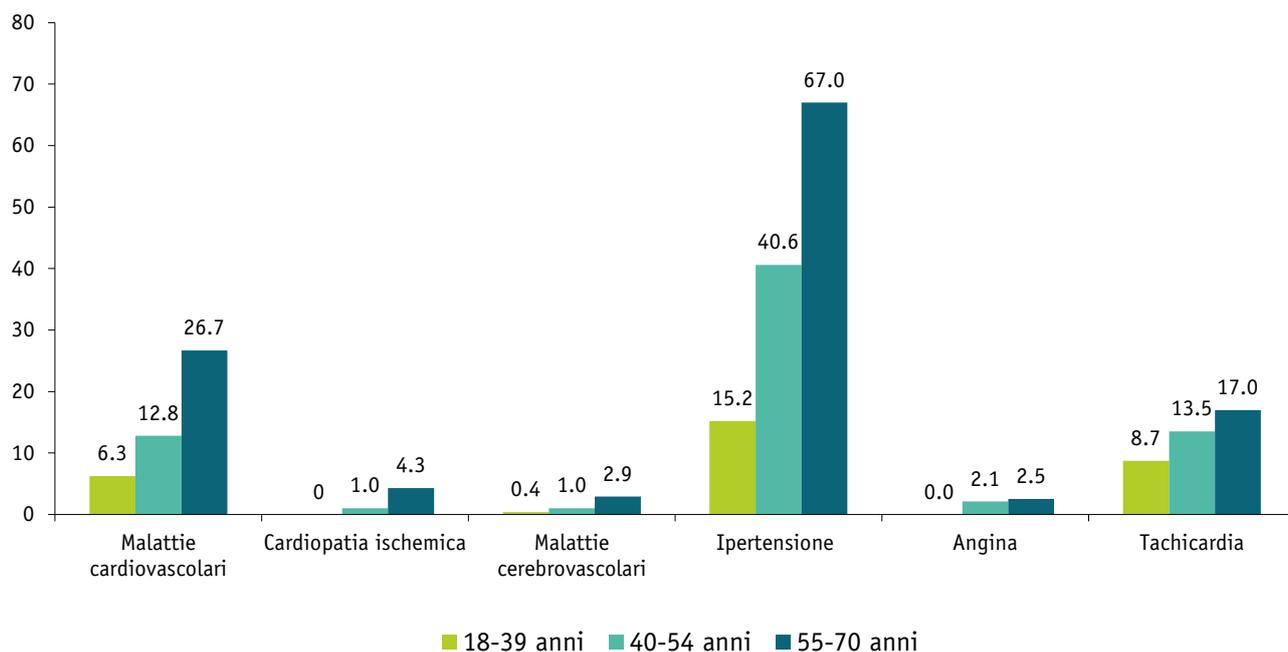
Tabella 5.1 - Numerosità e distribuzione degli esiti di salute cardiovascolare

	Malattie cardiovascolari		Cardiopatía ischemica		Malattie cerebrovascolari		Ipertensione		Angina		Tachicardia	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
TOTALE	335	100	41	100	32	100	898	100	35	100	276	100
SESSO												
UOMINI	167	49.9	31	75.6	19	59.4	465	51.8	16	45.7	58	21
DONNE	168	50.1	10	24.4	13	40.6	433	48.2	19	54.3	218	79
FASCE DI ETÀ (ANNI)												
18-39	33	9.9	0	0	2	6.3	80	8.9	0	0	46	16.7
40-54	91	27.2	7	17.1	7	21.9	288	32.1	15	42.9	96	34.8
55-70	211	63.0	34	82.9	23	71.8	530	59.0	20	57.1	134	48.6
PARTECIPANTI												
CAMPIONE	168	50.1	14	34.1	20	62.5	497	55.3	15	42.9	134	48.6
VOLONTARI	167	49.9	27	65.9	12	37.5	401	44.7	20	57.1	142	51.4
RESIDENZA												
COMUNI PRINCIPALI	289	86.3	37	90.2	26	81.3	122	13.6	28	80	244	88.4
COMUNI CONTROLLO	46	13.7	4	9.8	6	18.7	776	86.4	7	20	32	11.6
COMUNE DI RESIDENZA												
ABBADIA S. SALVATORE	75	22.4	12	29.3	9	28.1	216	24.1	8	22.9	58	21
PIANCASTAGNAIO	76	22.7	6	14.6	11	34.4	273	30.4	5	14.3	51	18.5
ARCIDOSSO	51	15.2	6	14.6	0	0	104	11.6	3	8.6	40	14.5
CASTEL DEL PIANO	29	8.7	6	14.6	3	9.4	62	6.9	5	14.3	30	10.9
CASTELL'AZZARA	13	3.9	3	7.3	2	6.3	39	4.3	2	5.7	23	8.3
SANTA FIORA	45	13.4	4	9.8	1	3.1	82	9.1	5	14.3	42	15.2
FUMO												
FUMATORI ATTUALI	64	19.3	11	26.8	5		186	20.9	9	25.7	62	22.6
EX-FUMATORI	128	38.7	21	51.2	11		315	35.3	12	34.3	100	36.5
MAI FUMATORI	139	42	9	22.0	16		390	43.8	14	40	112	40.9

Il 16.5% dei partecipanti a InVETTA ha avuto una patologia cardiovascolare, il 2% una cardiopatía ischemica, l'1.6% una patologia cerebrovascolare, il 44.3% soffre di ipertensione, l'1.7% di dolore al petto, il 13.6% di tachicardia. Il confronto delle prevalenze di queste patologie cardiovascolari mostra percentuali significativamente più alte negli uomini rispetto alle donne per il gruppo delle malattie cardiovascolari nel loro insieme ($p=0.011$), per cardiopatía ischemica ($p<0.001$), per ipertensione ($p<0.001$) (Figura 5.1). La prevalenza di tachicardia è, invece, più alta nelle donne (19.0% rispetto al 6.6% negli uomini, $p<0.001$).

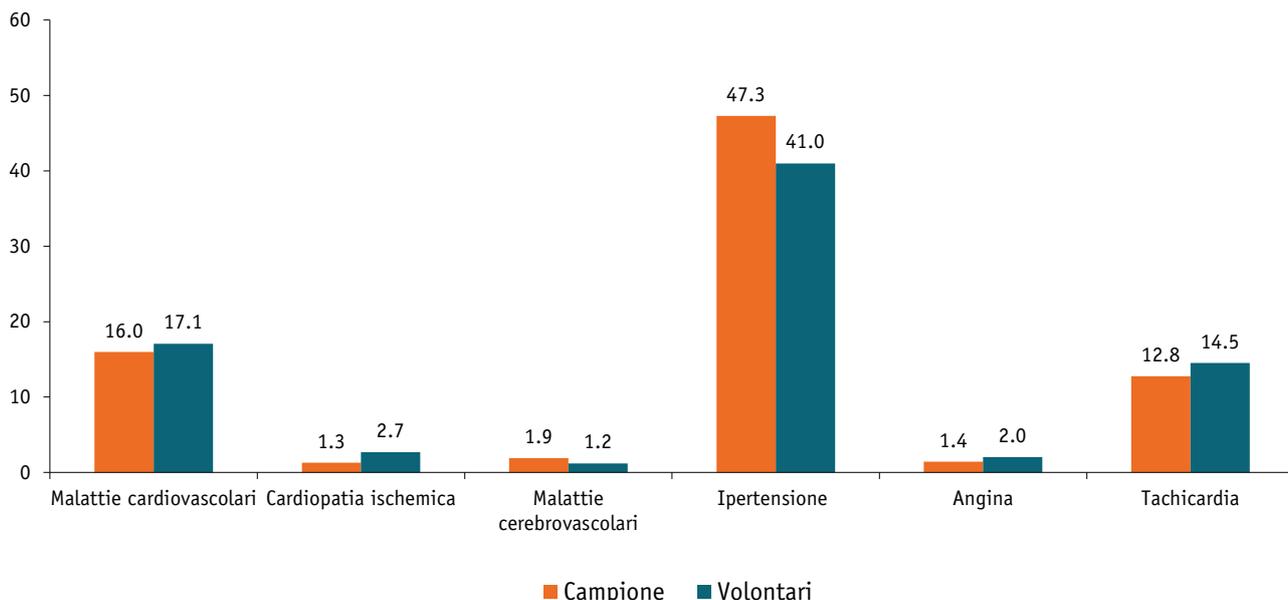
Figura 5.1 - Confronto delle prevalenze (%) degli esiti di salute cardiovascolare per genere

Come atteso, si evidenziano per tutti gli esiti considerati prevalenze significativamente più alte nei soggetti più anziani (55-70 anni) (Figura 5.2).

Figura 5.2 - Confronto delle prevalenze (%) degli esiti di salute cardiovascolare per fasce d'età

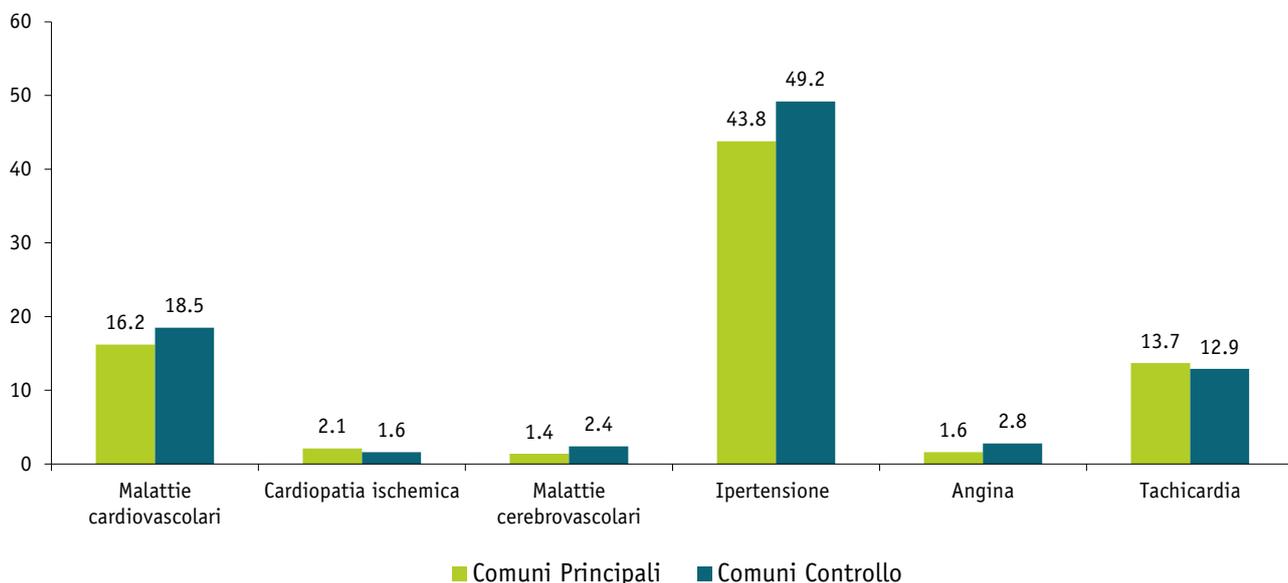
Per quanto riguarda la modalità di partecipazione a InVETTA (Figura 5.3), non si evidenziano differenze significative tra il gruppo dei soggetti campionati dalle liste anagrafiche e il gruppo dei volontari, ad eccezione della diagnosi di ipertensione, che riporta una prevalenza significativamente più alta nel gruppo dei soggetti estratti dalle liste anagrafiche ($p=0.004$) e di cardiopatia ischemica con una prevalenza più alta nel gruppo dei volontari ($p=0.020$).

Figura 5.3 - Confronto delle prevalenze (%) degli esiti di salute cardiovascolare per modalità di partecipazione a InVETTA

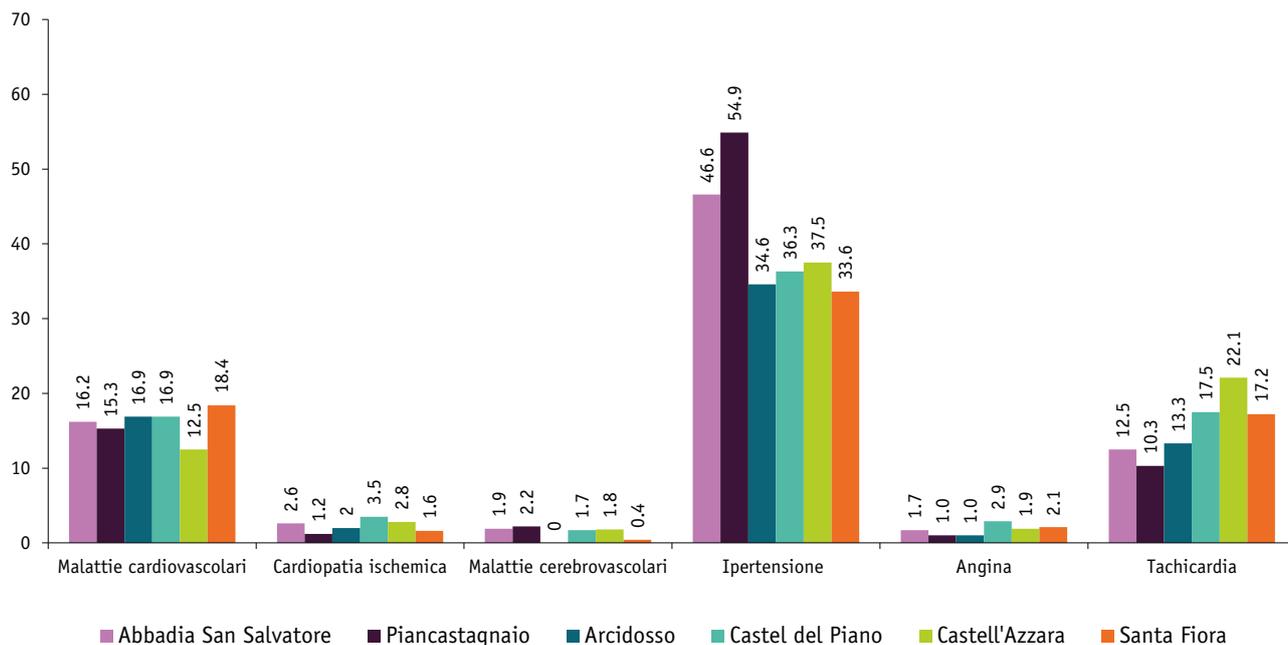


Nella Figura 5.4 sono riportate le misure di prevalenza in merito alla residenza nei comuni principali e nei comuni di controllo. Non si registrano differenze di rilievo tra i due gruppi.

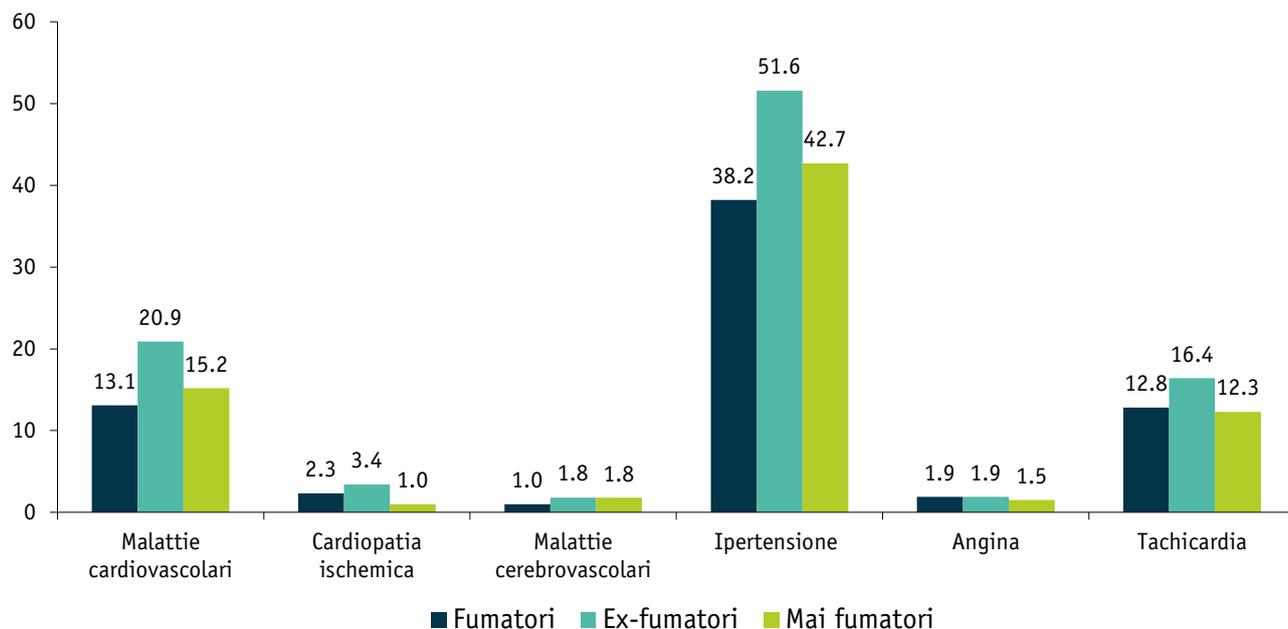
Figura 5.4 - Confronto delle prevalenze (%) degli esiti di salute cardiovascolare per residenza nei comuni principali e comuni di controllo



Entrando nel dettaglio dei singoli comuni principali (Figura 5.5) emergono differenze significative per le seguenti patologie cardiovascolari: ipertensione (le prevalenze sono decisamente più elevate si osservano tra i residenti a Piancastagnaio e Abbadia San Salvatore, $p < 0.001$), e tachicardia (prevalenze più alte a Castell’Azzara, Castel del Piano e Santa Fiora, $p = 0.006$).

Figura 5.5 - Confronto delle prevalenze (%) degli esiti di salute cardiovascolare per residenza nei singoli comuni principali

Il confronto per abitudine al fumo (Figura 5.6) mostra prevalenze più elevate per la categoria degli ex-fumatori con differenze significative ($p < 0.001$) per le malattie cardiovascolari nel loro insieme, per cardiopatia ischemica e per ipertensione. Si segnala anche una prevalenza pari al 16.4% negli ex-fumatori per la diagnosi di tachicardia al limite della significatività statistica ($p = 0.058$).

Figura 5.6 - Confronto delle prevalenze (%) degli esiti di salute cardiovascolare per abitudine al fumo di sigaretta

In Tabella 5.2 sono riportati i confronti delle prevalenze per una serie di fattori di rischio, individuati mediante le informazioni raccolte con la somministrazione dei questionari. Per tutti gli esiti in studio si evidenziano prevalenze significativamente maggiori nei soggetti con un titolo di studio basso (scuole elementari e/o licenza media inferiore), ad eccezione dell'angina e della cardiopatia ische-

mica. Rispetto al BMI, si evidenziano prevalenze più alte nei soggetti in sovrappeso o obesi per le malattie cardiovascolari considerate nel loro insieme ($p < 0.001$), per ipertensione ($p < 0.001$), cardiopatia ischemica ($p < 0.001$) e malattie cerebrovascolari ($p = 0.002$). Si registrano prevalenze più elevate anche nei soggetti sedentari, con differenze significative per ipertensione e tachicardia. Relativamente all'abitudine al fumo si evidenzia un trend significativo crescente all'aumentare dei pack-year per il gruppo delle malattie cardiovascolari, per cardiopatia ischemica e ipertensione. I soggetti considerati a rischio per il consumo di alcol mostrano prevalenze più alte di ipertensione e malattie cardiovascolari, mentre si registrano prevalenze più elevate per la tachicardia in chi è astemio. L'ipertensione risulta essere più frequente anche nei soggetti con un'esposizione di tipo occupazionale. Si evidenziano prevalenze più alte in coloro che hanno lavorato in miniera o hanno un coniuge che vi ha lavorato per le malattie cardiovascolari considerate nel loro insieme, cardiopatia ischemica, malattie cerebrovascolari, ipertensione e tachicardia. Il diabete e l'eccesso di colesterolo, come atteso, si confermano importanti fattori di rischio per tutti gli esiti cardiovascolari considerati, tranne che per le malattie cerebrovascolari e angina, mentre l'ipertrigliceridemia è risultata associata alla cardiopatia ischemica, alle malattie cerebrovascolari e all'ipertensione. Utilizzando le informazioni personali raccolte tramite la somministrazione dei questionari è stato possibile ricostruire anche la presenza di familiarità per ipertensione e per malattie cardiovascolari, che, come atteso, sono fattori di rischio significativi per lo sviluppo delle malattie in studio.

Tabella 5.2 - Associazioni tra esiti di salute cardiovascolare e fattori di rischio individuali

ISTRUZIONE	Malattie cardiovascolari			Cardiopatia ischemica			Malattie cerebrovascolari			Ipertensione			Angina			Tachicardia		
	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*
BASSO	115	20.4		13	2.3		14	2.5		319	56.7		0	0.0		86	15.3	
MEDIO	152	15.3		13	1.3		15	1.5		410	41.2		15	2.1		145	14.6	
ALTO	68	14.5	0.013	15	3.2	0.047	3	0.6	0.059	168	35.9	< 0.001	20	2.5	0.002	45	9.6	0.015
BMI																		
NORMOPESO	141	13.2		8	0.8		8	0.8		296	27.6		15	1.4		147	13.7	
SOVRAPPESO/OBESO	194	20.3	< 0.001	33	3.4	< 0.001	24	2.5	0.002	602	62.8	< 0.001	20	2.1	0.234	129	13.5	0.879
PACK-YEAR																		
0	139	15.2		9	1.0		16	1.8		390	42.7		14	1.5		112	12.3	
<15	94	14.3		9	1.4		6	0.9		242	36.8		10	1.5		97	14.8	
15-29	56	21.8		12	4.7		8	3.1		143	55.6		3	1.2		36	14.0	
>30	39	23.1	0.003	11	6.5	< 0.001	2	1.2	0.110	111	65.7	< 0.001	7	4.1	0.081	24	14.2	0.523
ALCOL																		
ASTEMIO	120	18.2		11	1.7		11	1.7		284	43.1		12	1.8		121	18.4	
MODERATO	159	14.2		23	2.1		16	1.4		479	42.7		15	1.3		116	10.3	
A RISCHIO	40	21.6	0.009	4	2.2	0.830	5	2.7	0.442	99	53.5	0.020	4	2.2	0.583	28	15.1	< 0.001
GRAMMI ALCOL AL DÌ																		
0	120	18.2		11	1.7		11	1.7		284	43.1		12	182.0		121	18.4	
<=10	84	12.8		8	1.2		7	1.1		246	37.3		8	1.2		77	11.7	
>10	115	17.7	0.012	19	2.9	0.066	14	2.2	0.292	332	51.2	< 0.001	11	1.7	0.649	67	10.3	< 0.001
ATTIVITÀ FISICA																		
ATTIVI	92	18.1		15	3.0		4	0.8		226	44.4		14	2.8		53	10.4	
PARZIALMENTE ATTIVI	109	14.9		9	1.2		11	1.5		285	38.8		6	0.8		101	13.8	
SEDENTARI	133	17.0	0.286	17	2.2	0.099	17	2.2	0.145	386	49.3	< 0.001	14	1.8	0.032	122	15.6	0.030
CONSUMO ABITUALE CARNI ROSSE																		
NO	284	16.8		36	2.1		26	1.5		765	45.2		33	2.0		242	14.3	
SÌ	48	14.7	0.356	5	1.5	0.486	5	1.5	0.996	127	39.0	0.037	2	0.6	0.090	33	10.1	0.043
ESPOSIZIONE LAVORATIVA																		
NO	189	16.1		22	1.9		19	1.6		492	41.8		16	1.4		158	13.4	
SÌ	146	17.2	0.481	19	2.2	0.556	13	1.5	0.888	405	47.8	0.007	19	2.2	0.133	116	13.7	0.872

Tabella 5.2 - prosegue

	Malattie cardiovascolari			Cardiopatia ischemica			Malattie cerebrovascolari			Ipertensione			Angina			Tachicardia		
	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*
LAVORO CENTRALI GEOTERMICHE																		
NO	328	16.6		38	1.9		32	1.6		873	44.1		34	1.7		275	13.9	
SÌ	7	13.7	0.587	3	5.9	0.047	0	0.0	0.360	25	49.0	0.488	1	2.0	0.896	1	2.0	0.014
LAVORO MINIERA																		
NO	245	15.1		27	1.7		19	1.2		659	40.6		24	1.5		205	12.6	
SÌ	89	22.3	<0.001	14	3.5	0.019	13	3.3	0.003	238	59.7	<0.001	11	2.8	0.079	70	17.5	0.010
IPERCOLESTEROLEMIA																		
NO	161	14.6		16	1.4		16	1.4		393	35.7		13	1.2		114	10.4	
SÌ	174	18.7	0.013	25	2.7	0.050	16	1.7	0.638	505	54.4	<0.001	22	2.8	0.041	162	17.4	<0.001
IPERTRIGLICERIDEMIA																		
NO	301	16.2		30	1.6		25	1.3		787	42.4		29	1.6		249	13.4	
SÌ	34	19.9	0.215	11	6.4	<0.001	7	4.1	0.005	111	64.9	<0.001	6	3.5	0.061	27	15.9	0.369
DIABETE																		
NO	307	15.8		32	1.7		29	1.5		825	42.5		32	1.7		258	13.3	
SÌ	28	31.8	<0.001	9	10.1	<0.001	3	3.4	0.165	73	83.0	<0.001	3	3.4	0.215	18	20.5	0.056
FAMILIARITÀ IPERTENSIONE																		
NO	168	15.6		23	2.1		14	1.3		401	37.2		15	1.4		116	10.8	
SÌ	137	16.0	0.793	10	1.2	0.104	15	1.8	0.413	442	51.7	<0.001	16	1.9	0.404	147	17.2	<0.001
FAMILIARITÀ PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI																		
NO	174	14.0		18	1.5		14	1.1		498	40.2		9	0.7		142	11.5	
SÌ	161	20.5	<0.001	23	2.9	0.022	17	2.2	0.065	399	50.7	<0.001	26	3.3	<0.001	133	16.9	<0.001

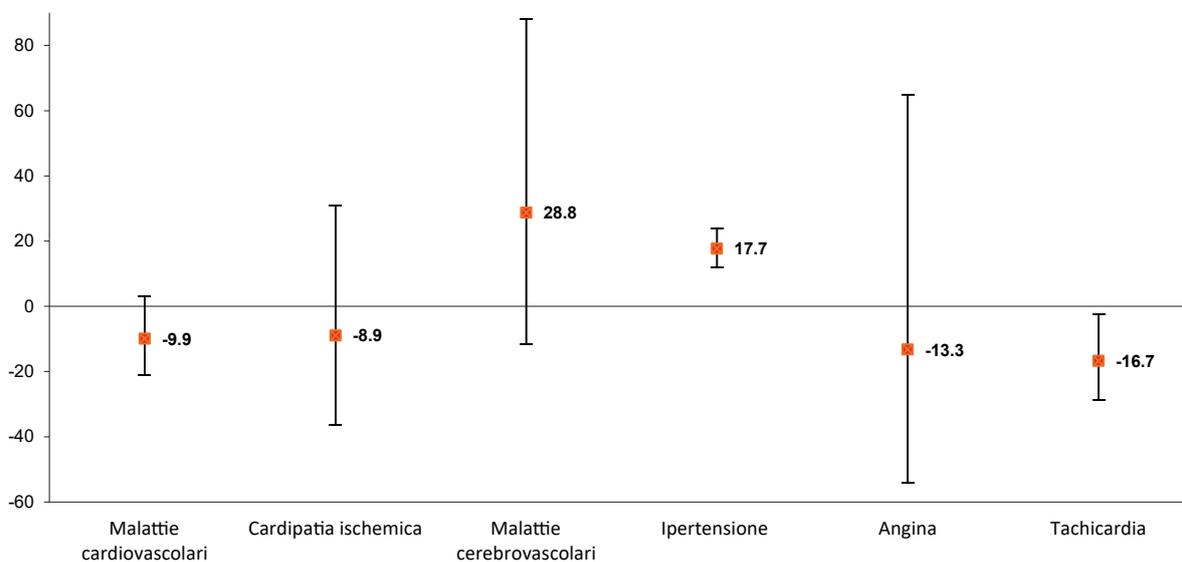
 *p: p-value del test del χ^2

5.3 ASSOCIAZIONI TRA SALUTE CARDIOVASCOLARE ED ESPOSIZIONE A H₂S

In Figura 5.7 sono riportati i risultati dei modelli multivariati per l'analisi delle associazioni tra l'esposizione a H₂S (considerando la massima media mobile calcolata su un periodo di 90 giorni) e gli esiti cardiovascolari. Le associazioni sono espresse in termini di variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza, associate a incrementi di H₂S pari al range interquartile (IQR=13.8 µg/m³). Nei modelli è stato tenuto conto dell'effetto confondente delle seguenti variabili: sesso, fasce d'età, titolo di studio, BMI, modalità di partecipazione a InVETTA (campione vs volontari), residenza nei comuni principali e nei comuni di controllo, fumo di sigaretta in pack-year, esposizione occupazionale, lavoro in miniera del soggetto in studio o del suo coniuge, consumo di alcol, familiarità per malattie cardiovascolari, eccesso di colesterolo, diagnosi di diabete. Nei modelli relativi all'ipertensione si è tenuto conto anche della familiarità per questa patologia.

L'aumento delle concentrazioni di H₂S è risultato associato ad un aumento del rischio del +17.7% per l'ipertensione (p<0.001). Si segnala anche un aumento, ancorchè impreciso, dell'occorrenza di malattie cerebrovascolari (p=0.192). Una riduzione significativa del rischio si osserva per tachicardia (-16.7%, p=0.034) e, in modo impreciso, per le malattie cardiovascolari (-9.9%, p=0.090).

Figura 5.7 - Associazioni tra esposizione a H₂S (media massima calcolata su 90 giorni, scenario passato) ed esiti di salute cardiovascolare: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



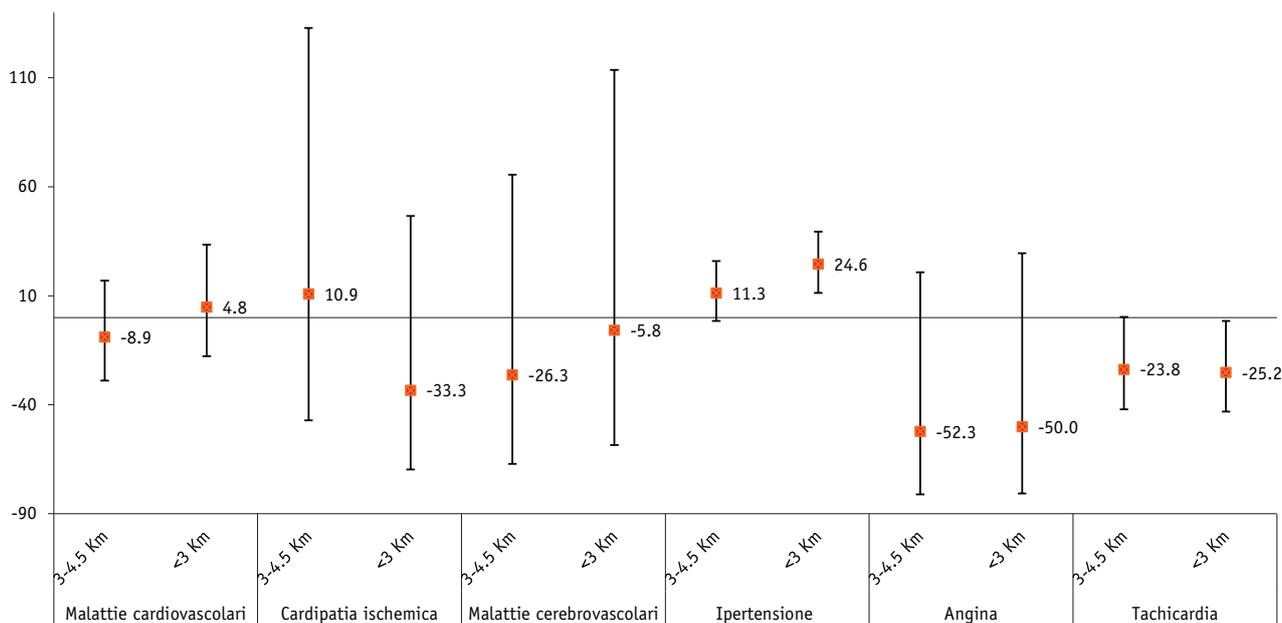
I risultati delle analisi di sensibilità condotte utilizzando le altre variabili di esposizione a H₂S, ovvero la media annuale e la percentuale di ore/anno maggiore di 7 µg/m³, stimate secondo lo scenario emissivo passato e attuale, sono del tutto analoghi a quelli riportati per la media massima su 90 giorni (Allegato 10, Tabella 10.1), e confermano gli incrementi di rischio significativi per l'ipertensione. Relativamente all'ipertensione le analisi stratificate per genere, residenza e modalità di partecipazione (Allegato 10, Tabella 10.1) mostrano aumenti di rischio per tutti i sottogruppi analizzati, con incrementi di rischio più evidenti nei soggetti residenti nei comuni principali e nel gruppo dei volon-

tari. L'aumento di rischio per malattie cerebrovascolari è più evidente nelle donne e nel gruppo dei volontari, sebbene la bassa numerosità non consente interpretazioni solide. Le riduzioni di rischio per la tachicardia sono confermate nell'analisi ristretta al gruppo delle donne e dei soggetti residenti nei comuni principali.

5.4 ASSOCIAZIONI TRA SALUTE CARDIOVASCOLARE E DISTANZA DALLE CENTRALI E PERCEZIONE DELL'ODORE DI H₂S

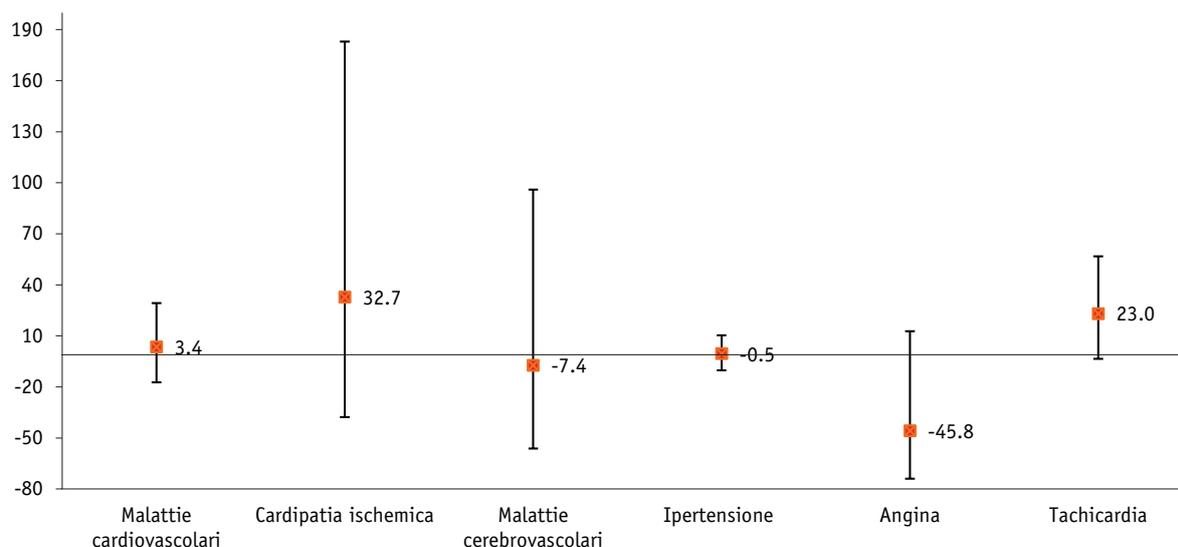
La distanza della propria abitazione dalla centrale geotermica più vicina (suddivisa in tre classi: <=3 Km, 3-4.5 Km e >=4.5 Km come classe di riferimento) e la percezione del classico odore di H₂S sono state considerate come ulteriori indicatori di esposizione ad H₂S. In analogia con i risultati osservati nel precedente paragrafo, si evidenziano per l'ipertensione incrementi di rischio al diminuire della distanza dalla centrale più vicina (+24.6% per i residenti a meno di 3 Km, +11.3% per i residenti tra i 3 e 4.5 Km). Sono confermate anche le riduzioni di rischio per tachicardia, associati all'avvicinarsi alle centrali geotermiche (Figura 5.8).

Figura 5.8 - Associazioni tra distanza dalla centrale più vicina ed esiti di salute cardiovascolare: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



Non si osservano associazioni tra la percezione dell'odore di H₂S e l'occorrenza di esiti cardiovascolari (Figura 5.9), ad eccezione di una tendenza all'aumento di rischio per la diagnosi di tachicardia (p=0.093).

Figura 5.9 - Associazioni tra percezione dell'odore di H₂S ed esiti di salute cardiovascolare: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



5.5 ASSOCIAZIONI TRA SALUTE CARDIOVASCOLARE E CONCENTRAZIONI DI ARSENICO E MERCURIO IN ARIA, DA EMISSIONI DELLE CENTRALI GEOTERMICHE

I risultati delle analisi di associazione tra gli esiti di salute cardiovascolare e le altre emissioni delle centrali geotermiche, arsenico e mercurio in aria, sono riportati nelle figure successive (Figura 5.10 e Figura 5.11). Come per l'acido solfidrico, anche per le concentrazioni in aria di arsenico e mercurio si registrano incrementi di rischio per l'ipertensione, meno evidenti per le malattie cerebrovascolari, e decrementi percentuali di rischio per la tachicardia.

Figura 5.10 - Associazioni tra arsenico in aria ed esiti di salute cardiovascolare: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%

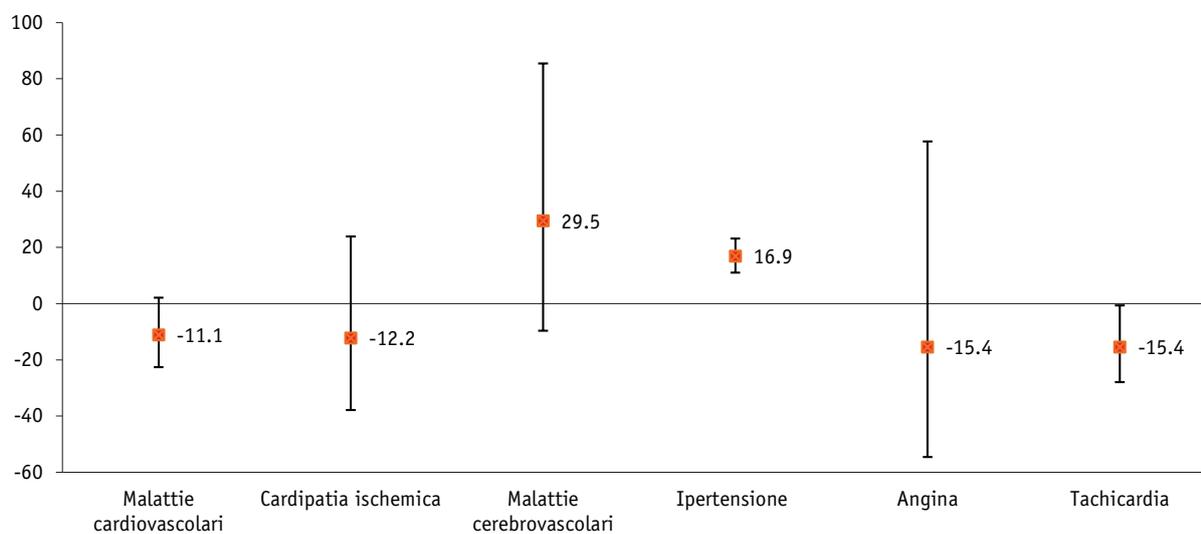
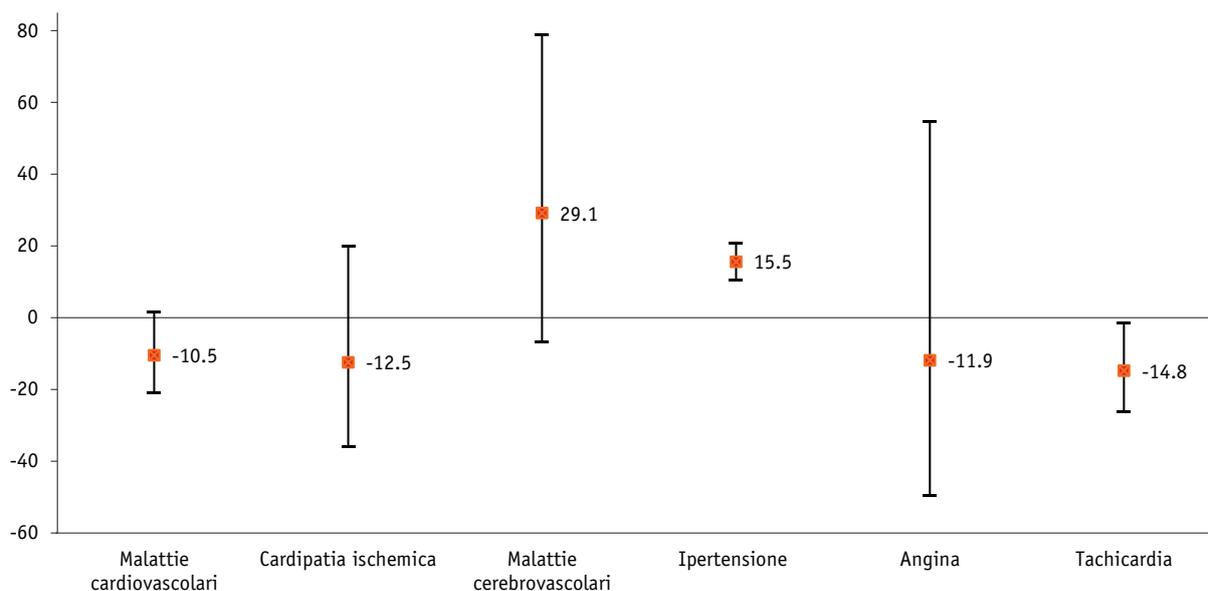


Figura 5.11 - Associazioni tra mercurio in aria ed esiti di salute cardiovascolare: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



Le analisi stratificate per genere, residenza e modalità di partecipazione (Allegato 10 Tabella 10.2) relative all’ipertensione mostrano aumenti di rischio per tutti i sottogruppi analizzati, con incrementi di rischio più evidenti nei soggetti residenti nei comuni principali e nel gruppo dei volontari. Si conferma l’aumento di rischio di malattie cerebrovascolari nelle donne e nel gruppo dei volontari. I decrementi di rischio per la tachicardia sono più evidenti nel gruppo delle donne, nei volontari e nei residenti nei comuni principali.

5.6 ASSOCIAZIONI TRA SALUTE CARDIOVASCOLARE E CONCENTRAZIONI URINARIE ED EMATICHE DEI METALLI

Come descritto nei precedenti capitoli, nelle analisi multivariate le concentrazioni dei metalli sono state trasformate in logaritmo in base 2 (\log_2), che consente di interpretare i coefficienti stimati come il rischio di occorrenza dell'esito associato al raddoppio delle concentrazioni del metallo. Le variabili di confondimento inserite nei modelli sono: sesso, fasce d'età, titolo di studio, bmi, modalità di partecipazione a InVETTA, residenza nei comuni principali e comuni di controllo, fumo di sigaretta in pack-year, esposizione occupazionale, lavoro in miniera del soggetto in studio o del suo coniuge, abitudine al consumo di alcol, familiarità per malattie cardiovascolari, eccesso di colesterolo, diagnosi di diabete. Nei modelli relativi all'ipertensione si è tenuto conto anche della familiarità per questa patologia. Inoltre in tutti i modelli multivariati è inclusa la creatinina urinaria come variabile indipendente.

Non si evidenziano particolari criticità rispetto alle associazioni tra occorrenza di esiti cardiovascolari e gli incrementi delle concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli. Si segnalano un decremento di rischio del -7.7% associato al raddoppio delle concentrazioni urinarie di mercurio per la diagnosi di ipertensione ($p < 0.001$), ed un decremento di rischio sempre per questa patologia del -4.0% al limite della significatività ($p = 0.064$), associato al raddoppio delle concentrazioni ematiche di mercurio (Figura 5.12). Si segnalano diminuzioni di rischio di cardiopatia ischemica del -22.7% ($p = 0.020$) associata alle concentrazioni di manganese e del -34.2% ($p = 0.014$) per l'occorrenza di angina associata all'aumento delle concentrazioni di tallio. In merito alle concentrazioni di cobalto si evidenzia una riduzione di rischio del -11.5% ($p = 0.049$) per la tachicardia (Figura 5.13). Relativamente al nichel si registra una tendenza all'aumento percentuale del rischio di malattie cardiovascolari, cardiopatia ischemica, malattie cerebrovascolari e angina.

Figura 5.12 - Associazioni tra concentrazioni urinarie ed ematiche di arsenico, mercurio ed esiti di salute cardiovascolare: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%

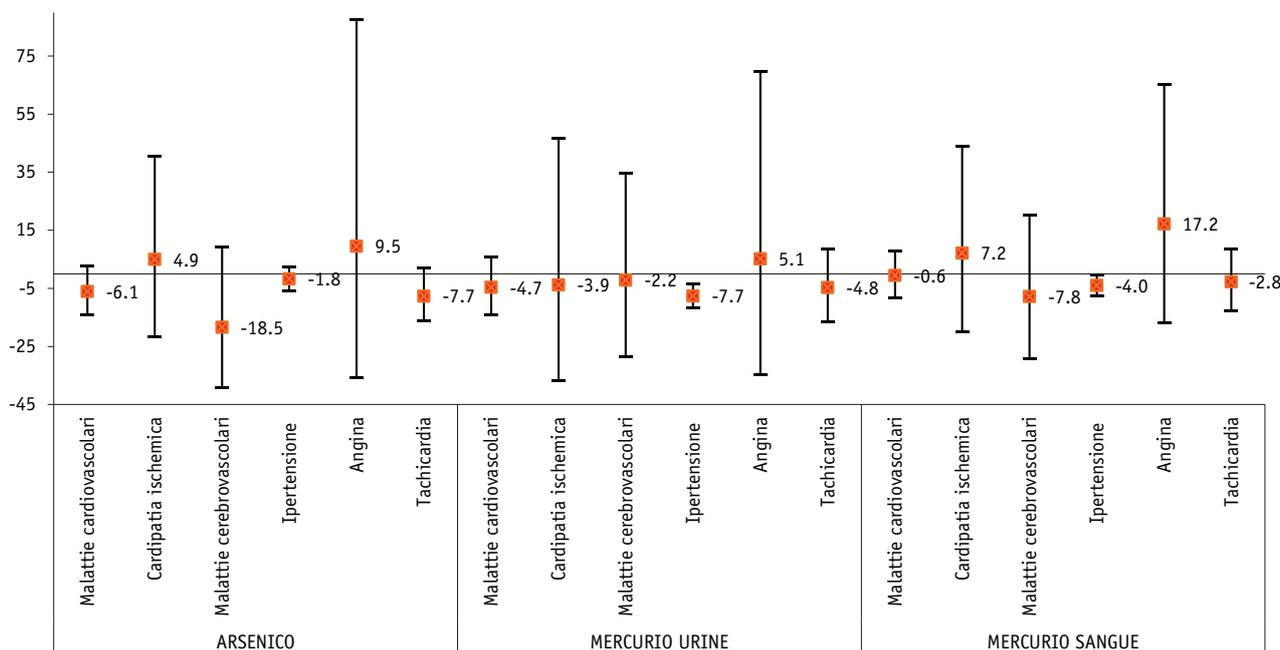


Figura 5.13 - Associazioni tra concentrazioni urinarie di tallio, cadmio e cobalto ed esiti di salute cardiovascolare: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%

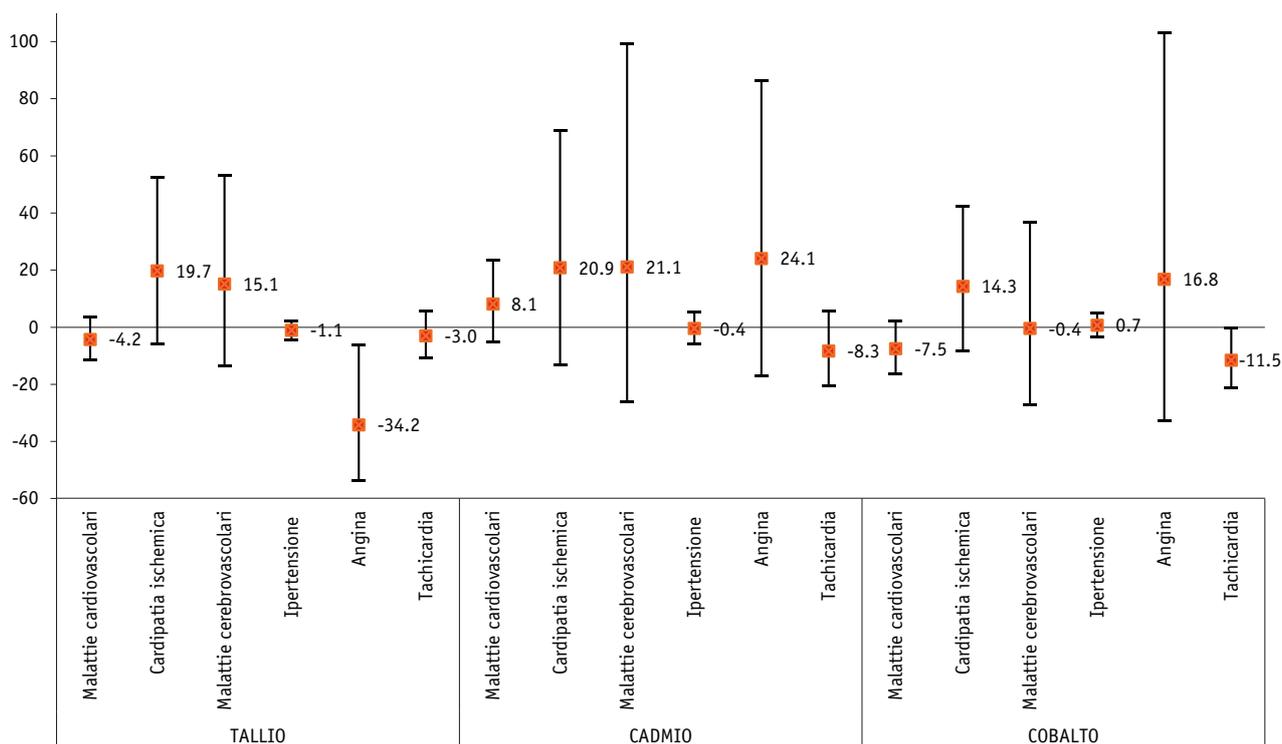
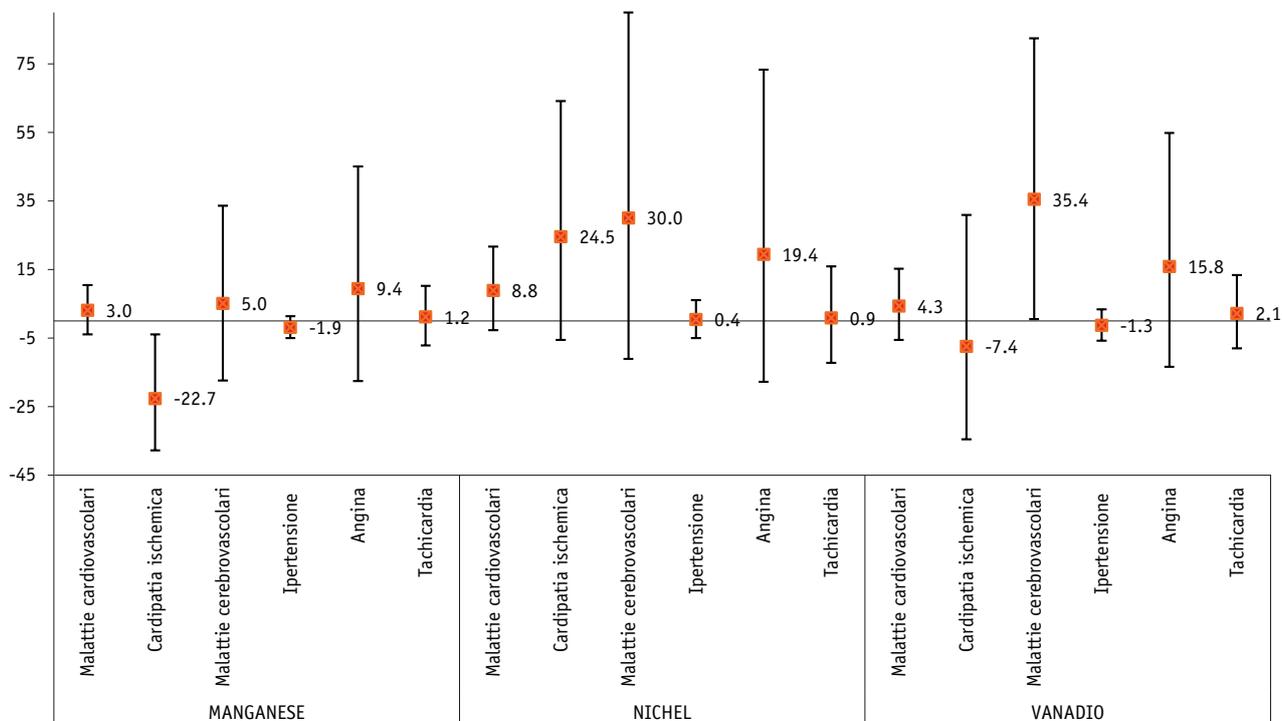


Figura 5.14 - Associazioni tra concentrazioni urinarie di manganese, nichel e vanadio ed esiti di salute cardiovascolare: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



Nelle analisi stratificate per genere, residenza e modalità di partecipazione (Allegato 10 Tabella 10.3) si evidenzia un decremento significativo del rischio di ipertensione associato al raddoppio delle con-

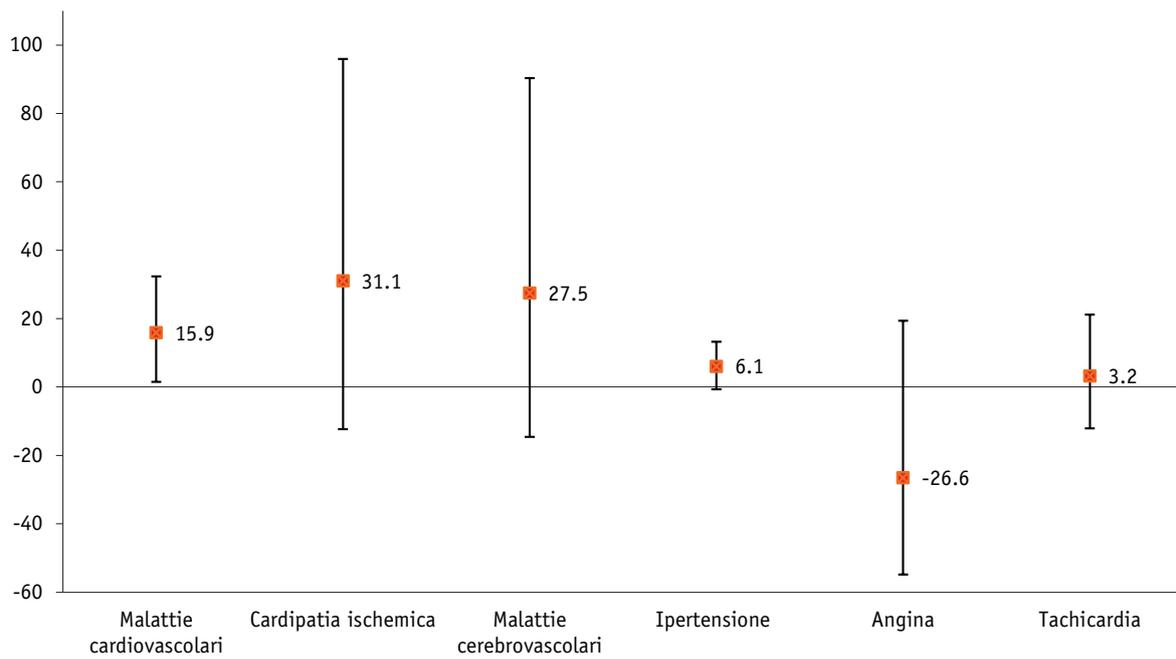
centrazioni di mercurio nell'urina in tutti i sottogruppi analizzati, con riduzioni maggiori nel gruppo delle donne, nei soggetti estratti dalle liste anagrafiche e nei residenti nei comuni principali. Al raddoppio delle concentrazioni ematiche di mercurio si evidenziano incrementi percentuali di rischio per angina negli uomini, mentre si evidenziano riduzioni del rischio per dispnea nel gruppo delle donne e nei soggetti estratti dalle liste anagrafiche. Per quanto concerne le concentrazioni urinarie di tallio, si evidenzia un decremento di rischio significativo per angina, soprattutto nel gruppo delle donne e nei residenti nei comuni principali, ed un aumento di cardiopatia ischemica solo negli uomini.

5.7 ASSOCIAZIONI TRA SALUTE CARDIOVASCOLARE E CONCENTRAZIONI DI ARSENICO NELLE ACQUE POTABILI

In questo gruppo di analisi, le associazioni tra esposizione ad arsenico presente nelle acque potabili ed occorrenza di esiti cardiovascolari sono espresse come variazioni percentuali di rischio stimate rispetto a incrementi dei livelli di arsenico nelle acque potabili pari al range interquartile (IQR=4.3 µg/l). Nei modelli, oltre alle variabili di confondimento già descritte nei paragrafi precedenti, si è tenuto conto anche dell'abitudine di bere acqua proveniente dall'acquedotto o di acqua minerale in bottiglia.

Si evidenziano incrementi percentuali di rischio associati agli incrementi dei livelli di arsenico nelle acque potabili per le patologie cardiovascolari considerate nel loro insieme del +15.9% (p=0.029), per l'ipertensione del +6.1% al limite della significatività (p= 0.078), ed una tendenza all'aumento di rischio di cardiopatia ischemica e malattie cerebrovascolari (Figura 5.15). Nelle analisi stratificate per genere, residenza e modalità di partecipazione (Allegato 10 Tabella 10.2) l'incremento di rischio di patologie cardiovascolari è confermato nel gruppo dei residenti nei comuni principali e nei volontari, l'aumento di rischio di ipertensione è confermato nel gruppo dei soggetti estratti dalle liste anagrafiche e negli uomini. Nel gruppo dei volontari si segnala un decremento di occorrenza di angina del -42.4%.

Figura 5.15 - Associazioni tra concentrazioni di arsenico nelle acque potabili ed esiti di salute cardiovascolare: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



5.8 DISCUSSIONE

Le malattie cardiovascolari, che includono le malattie ischemiche del cuore, come l'infarto acuto del miocardio, e le malattie cerebrovascolari, come l'ictus ischemico ed emorragico, costituiscono la principale causa di mortalità a livello globale. Secondo le stime più recenti dell'OMS le malattie cardiovascolari sono la causa di 17.9 milioni di decessi nel 2016, ovvero il 31% del totale di decessi osservati (WHO 2017). In Italia, secondo i dati Istat 2018¹, le malattie cardiovascolari sono responsabili del 35% di tutti i decessi (32% negli uomini e 38% nelle donne), in particolare la cardiopatia ischemica è responsabile del 10% di tutte le morti, mentre gli accidenti cerebrovascolari del 9%. L'aumento del diffondersi delle malattie predisponenti e delle comorbidità, quali l'ipertensione, il diabete, l'obesità, oltre al generale processo di invecchiamento della popolazione, costituiscono le principali cause dell'incremento del numero di persone affette da malattie cardiovascolari (Savarese 2017, von Lueder 2018). Sono in gran parte malattie prevenibili, in quanto riconoscono, accanto a fattori di rischio non modificabili (età, sesso e familiarità), anche fattori modificabili, legati a comportamenti e stili di vita (fumo, consumo di alcol, scorretta alimentazione, sedentarietà). In particolare l'ipertensione rappresenta uno dei principali fattori di rischio per l'aterosclerosi (Alexander 1995, Špinar 2012) e si stima che gli adulti affetti da ipertensione sia pari a 1.13 miliardi in tutto il mondo, di cui la gran parte nei Paesi a basso-medio reddito (WHO 2019). Il primo studio a far luce sulla fisiopatologia delle malattie cardiache e sul ruolo dei fattori di rischio (ipertensione, diabete, eccesso di colesterolo, inattività fisica, fumo di sigaretta) fu il Framingham Heart Study (FHS), iniziato nel 1948 con 5209 soggetti adulti di Framingham, Massachusetts, USA, e tuttora in corso (Hajar 2016, Mendis 2016).

Oltre a questi fattori di rischio individuali e malattie predisponenti i cui effetti sul sistema cardiovascolare sono noti e studiati da decenni, studi più recenti hanno evidenziato il ruolo dell'esposizione a fattori di rischio ambientali nell'insorgenza e sviluppo delle malattie cardiovascolari. L'inquinamento atmosferico è considerato responsabile di 4.2 milioni di decessi a livello globale, che rappresentano il 7.6% delle morti totali nel 2016, e si stima sia la causa di circa il 25% delle morti e disabilità per malattie ischemiche (WHO 2018).

Nello studio InVETTA lo studio della salute cardiovascolare si è basato su numerose informazioni e dati raccolti nel corso dell'indagine, quali la misurazione della pressione arteriosa, dei livelli di colesterolo e dei trigliceridi, la presenza di diabete, e attraverso la somministrazione dei questionari per la raccolta di informazioni su sintomatologie, storia clinica e altri fattori di rischio. Inoltre per i partecipanti all'indagine sono stati recuperati anche i dati relativi ai ricoveri ospedalieri.

Il 16.5% dei partecipanti a InVETTA ha avuto una patologia cardiovascolare, il 2% una cardiopatia ischemica, tra cui l'infarto acuto del miocardio, l'1.6% una patologia cerebrovascolare, tra cui l'ictus,

1 <https://dati.istat.it/>

il 44.3% soffre di ipertensione, l'1.7% di dolore al petto, il 13.6% di tachicardia. L'età media relativamente bassa dei partecipanti ha determinato una bassa numerosità e prevalenza di cardiopatie ischemiche e patologie cerebrovascolari. Per quanto riguarda l'ipertensione le stime di prevalenza calcolate sui partecipanti all'indagine amiatina sono perlopiù in linea con quanto riportato da indagini simili condotte a livello nazionale. Dal 1998, l'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare esamina campioni rappresentativi della popolazione generale in tutte le regioni italiane per valutare la distribuzione dei fattori di rischio e delle condizioni a rischio nella popolazione adulta. I dati dell'ultima indagine mostrano che complessivamente più del 50% degli uomini e più del 40% delle donne sono ipertesi; si discostano leggermente da questi valori solo le donne dell'Italia centrale (38%). I dati dell'Osservatorio confermano anche la maggiore prevalenza di ipertensione nei soggetti a scolarità più bassa, come evidenziato anche in InVETTA (Giampaoli 2015).

I dati InVETTA confermano, inoltre, le associazioni più note tra prevalenza di malattie cardiovascolari, ipertensione, diabete e gli altri fattori di rischio, quali il fumo, l'obesità, il consumo di alcol, l'inattività fisica, l'ipercolesterolemia, la familiarità.

Per quanto riguarda l'esposizione ad H₂S i risultati di InVETTA riportano un aumento di rischio di ipertensione all'aumentare dell'esposizione, confermata in tutti i sottogruppi dei partecipanti, anche nei residenti nei comuni principali (Allegato 10, Tabella 10.1). Non vi sono invece evidenze di un'associazione positiva con le malattie cardiovascolari. Al contrario, si osserva una generale tendenza alla diminuzione del rischio di malattia al crescere dell'esposizione.

Lo stato delle conoscenze sulla relazione tra l'esposizione cronica a livelli medio-bassi di H₂S e l'insorgenza di malattie cardiovascolari non consente al momento di trarre conclusioni definitive. I risultati dei pochi studi condotti in aree geotermiche o aree con presenza di impianti industriali che emettono anche H₂S sono contrastanti (Lewis 2014). Negli studi di Rotorua, in una prima analisi Bates e collaboratori hanno riportato risultati divergenti tra analisi di mortalità e ricoveri ospedalieri. Per il gruppo "malattie cardiovascolari", la mortalità è risultata inferiore all'atteso mentre i ricoveri mostravano un aumento significativo dell'incidenza per malattie del sistema circolatorio. Inoltre anche la mortalità per malattia ipertensiva è risultata in eccesso, in particolare tra gli uomini dell'etnia Maori, rispetto al resto della Nuova Zelanda (Bates 1998, 1997). Gli stessi autori, in una successiva indagine, che ha previsto una ricostruzione dell'esposizione a H₂S più accurata, hanno riportato un'incidenza significativamente elevata per le malattie del sistema circolatorio e per le malattie ischemiche, ma non per la malattia ipertensiva, confermando solo parzialmente i risultati precedenti (Bates 2002). Nello studio cross-sectional finlandese le prevalenze di patologie cardiache sono risultate perlopiù omogenee tra esposti e non esposti (Jaakkola 1990). Infine nello studio di Legator et al. (Legator 2001) si riportano prevalenze di sintomatologie cardiovascolari più elevate nelle comunità più esposte, sebbene gli autori non forniscano ulteriori dettagli sulle tipologie di sintomi.

Anche gli altri studi condotti nelle aree geotermiche toscane (gli studi ecologici, lo studio di coorte residenziale e lo studio case-crossover), mostrano risultati molto contrastanti circa le possibili re-

lazioni tra esposizione a acido solfidrico e salute cardiovascolare. In particolare, gli studi ecologici (Minichilli 2012, Bustaffa 2017, Bustaffa 2019) condotti in più periodi temporali, hanno mostrato una mortalità per cause cardiovascolari più bassa dell'atteso, soprattutto nell'area amiatina, come confermato anche nell'aggiornamento dei dati presentato nel capitolo 6 del Volume 1. Questa riduzione della mortalità in associazione all'aumento dell' H_2S è confermato anche nello studio di coorte residenziale, mentre i ricoveri, in particolare per scompenso cardiaco, sono risultati in eccesso (capitolo 3 del Volume 1) (Nuvolone 2019). Lo studio case-crossover, che analizza gli effetti a breve termine, ha invece mostrato un aumento di mortalità per malattie cardiovascolari associato ai picchi giornalieri delle concentrazioni di H_2S , anche se solo nella popolazione maschile e non confermato nell'analisi dei ricoveri urgenti e degli accessi al pronto soccorso (capitolo 2 del Volume 1) (Nuvolone 2020). Un risultato simile è riportato in uno studio islandese, in cui i livelli giornalieri di H_2S maggiori di $7 \mu g/m^3$ sono risultati associati a visite al pronto soccorso per malattie del cuore, soprattutto per gli uomini e per i più anziani (Finnbjornsdottir 2015).

Come è possibile evincere da questa rassegna delle numerose analisi effettuate nel territorio amiatino, l'interpretazione è resa molto complessa dalla forte disomogeneità dei risultati, sia tra i dati di mortalità e ricoveri, sia tra i due generi. Un'inconsistenza presente anche negli altri studi condotti finora a livello internazionale. Il maggiore punto di forza dell'indagine InVETTA è aver potuto considerare il ruolo degli altri fattori di rischio per la salute cardiovascolare. Il risultato che richiede particolare attenzione è l'associazione tra l'ipertensione e l'aumento delle concentrazioni di acido solfidrico anche perché, come sopra ricordato, il 44.3% del campione studiato soffre di ipertensione. L'interpretazione di questi risultati è peraltro particolarmente complessa soprattutto alla luce della recente letteratura sull'azione cardioprotettiva dell' H_2S endogeno, in particolare nella regolazione proprio dell'ipertensione. Nei numerosi studi condotti negli ultimi anni, infatti, l' H_2S è stato associato ad altri gasotrasmettitori, come l'ossido nitrico (NO) e il monossido di carbonio, prodotti a livello endogeno in piccole quantità, che presentano vari effetti benefici sul sistema cardiovascolare, sul sistema nervoso e gastrointestinale, grazie a proprietà citoprotettive, antiossidanti e antinfiammatorie (Sun 2020, Wang 2011, Tang 2013, Yang 2013, Bos 2014, King 2014, Mani 2014). In ambito cardiovascolare gli effetti principali includono cardioprotezione, riduzione della frequenza cardiaca, effetti inotropi e proangiogenici, riduzione della pressione sanguigna e vasodilatazione (Tomasova 2016). In pazienti con malattia coronarica acuta o stabile, diabete, ipertensione e scompenso cardiaco sono stati trovati livelli ridotti di H_2S (Gao 2015, Yang 2020, Kovačić 2012). Altrettanto numerosi sono gli studi che dimostrano la presenza ridotta di H_2S in pazienti affetti da ipertensione (van Goor 2016, Sun 2007, Meng 2015).

Se da un lato l'associazione tra ipertensione e acido solfidrico osservata nel campione amiatino potrebbe essere il frutto di una relazione spuria, cioè determinata dall'introduzione di un qualche tipo di errore o dalla mancata inclusione di uno o più fattori non misurati, dall'altro risulta fondamentale

tenere conto di tutti i determinanti biologici, metabolici ed esogeni per una valutazione complessiva degli effetti dell' H_2S sulla salute cardiovascolare. Una recente revisione della letteratura effettuata dai colleghi del CNR di Pisa (Gorini 2020) evidenzia proprio i numerosi dubbi e difficoltà interpretative della relazione tra H_2S e malattie cardiovascolari. I ricercatori sottolineano che esplorare come tutti i fattori interagiscono nel complesso equilibrio tra bassa e alta biodisponibilità di H_2S , che alternativamente sono correlate a effetti benefici e avversi sulla salute, e considerare come i contributi della quota endogena ed esogena si sommano nella dose finale, sono quesiti di ricerca molto interessanti che meritano approfondimenti della comunità scientifica internazionale.

Per quanto riguarda l'esposizione ai metalli, i risultati di InVETTA mostrano un effetto avverso sulla salute cardiovascolare soprattutto a carico dell'arsenico, in particolare nell'analisi che prende in considerazione l'indicatore relativo alla presenza di arsenico nelle acque potabili. Questo risultato è in linea con quanto riportato anche nello studio di coorte residenziale descritto nel capitolo 4 del Volume 1, in cui i livelli crescenti di arsenico nelle acque potabili sono risultati associati a incrementi di rischio per malattie cardiovascolari. In particolare, nella coorte amiatina l'analisi dei ricoveri ospedalieri mostra eccessi di rischio per malattie cardiovascolari sia tra le donne che tra gli uomini, +16% e +11% rispettivamente. Se si considerano le singole patologie afferenti al gruppo delle cardiovascolari, gli eccessi sono distribuiti in maniera piuttosto uniforme, con associazioni più evidenti per lo scompenso cardiaco (+22% nelle donne esposte a valori di arsenico >10 $\mu g/l$). Inoltre, nell'analisi InVETTA, l'associazione tra arsenico presente in acqua potabile e occorrenza di malattie cardiovascolari e di ipertensione tiene conto dell'effetto confondente di numerosi altri fattori di rischio, quali l'età, il fumo, la dieta, la presenza di diabete, l'eccesso di colesterolo, il BMI, la familiarità e l'esposizione occupazionale. I risultati dello studio di coorte residenziale supportano l'associazione con esiti cardiovascolari avversi a dosi di arsenico basse, anche al di sotto del limite normativo, coerentemente con altri studi effettuati in aree non endemiche che hanno mostrato anche effetti di danno cardiaco preclinico, quali aumento dello spessore medio intimale, placche carotidee, disfunzione endoteliale e infiammazione vascolare (Moon 2012, Moon 2013). Se, infatti, per molti anni la ricerca sull'arsenico si è concentrata sugli effetti oncogeni di questo metallo, studi più recenti hanno valutato anche gli esiti diversi dal cancro, quali per l'appunto gli effetti sul sistema cardiovascolare. Anche vari studi sperimentali supportano il ruolo dell'arsenico nell'insorgenza delle malattie cardiovascolari. In studi su animali esposti all'arsenico si osserva una maggiore probabilità di sviluppare una placca aterosclerotica rispetto agli animali non esposti (Srivastava 2009, Simeonova 2003, Bunderson 2004). I potenziali meccanismi per l'aterosclerosi correlata all'arsenico comprendono la disfunzione endoteliale, la proliferazione della muscolatura liscia, l'angiogenesi e l'apoptosi, la lesione vascolare e l'aggregazione piastrinica (States 2009, Balakumar 2009). Inoltre, l'arsenico interrompe il metabolismo lipidico e aumenta l'ossidazione dei lipidi (States 2009, Balakumar 2009). Le malattie

cardiovascolari correlate all'arsenico potrebbero anche essere mediate da altri fattori di rischio cardiovascolare tra cui ipertensione (Abhyankar 2012), diabete (Gribble 2012, Maull 2012) e malattie renali (Zheng 2013, Chen 2011, James 2013). La revisione sistematica di Moon del 2012 condotta su 31 studi che hanno valutato gli effetti dell'esposizione ad arsenico sull'incidenza di malattie cardiovascolari, concludeva che per un'esposizione elevata (arsenico in acqua potabile > 50 µg /L), i rischi relativi "pooled" per malattie cardiovascolari, malattie coronariche, ictus e arteriopatia periferica erano rispettivamente 1.32 (95%IC:1.05–1.67), 1.89 (95%IC: 1.33–2.69), 1.08 (95%IC: 0.98-1.19) e 2.17 (95%IC: 1.47–3.20). A livelli di arsenico basso-moderato, l'evidenza era, invece, inconcludente. Sempre Moon e collaboratori, in uno studio di coorte su un campione di 3575 indiani americani di età 45-74 anni, hanno evidenziato incrementi di rischio di mortalità per malattie cardiovascolari, malattie coronariche e ictus associati all'aumento delle concentrazioni di arsenico urinarie.

Relativamente agli altri metalli considerati, lo studio InVETTA non ha mostrato associazioni di rilievo tra livelli urinari ed ematici e rischio di malattie cardiovascolari. Gli studi disponibili in letteratura che hanno analizzato le relazioni tra metalli e malattie cardiovascolari sono poco numerosi e spesso forniscono risultati contrastanti, soprattutto quando si considerano studi di popolazione, e non studi condotti in setting occupazionali. Lo studio di Agarwal et al. (Agarwal 2011) utilizza i dati del campione statunitense del National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), per valutare l'associazione tra livelli urinari di una serie di metalli e il rischio di malattie cardiovascolari e cerebrovascolari. Tra i 13 metalli analizzati, solo per antimonio, cadmio, cobalto e tungsteno sono segnalati incrementi di rischio per malattie cardiovascolari associati agli aumenti delle concentrazioni urinarie di questi metalli. In uno studio precedente, sempre condotto sui dati del NHANES, i livelli di cadmio urinario >0.88 mg/g di creatinina urinaria sono risultati associati ad un aumento di rischio di infarto del miocardico rispetto ai partecipanti con cadmio urinario <0.43 mg/g di creatinina urinaria (Everett 2008). Ai bassi livelli di esposizione al cadmio osservati nel campione del NHANES 1999-2004, è riportata un'associazione positiva tra livelli di cadmio nel sangue e la prevalenza di ipertensione (Tellez-Plaza 2008). Per il cadmio, i dati InVETTA non hanno mostrato nessuna associazione con l'insorgenza di malattie cardiovascolari e ipertensione.

BIBLIOGRAFIA

- Abhyankar LN, Jones MR, Guallar E, Navas-Acien A. Arsenic exposure and hypertension: a systematic review. *Environ Health Perspect.* 2012 Apr;120(4):494-500. doi: 10.1289/ehp.1103988
- Alexander RW. Theodore Cooper Memorial Lecture. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension.* 1995 Feb;25(2):155-61. doi: 10.1161/01.hyp.25.2.155
- Balakumar P, Kaur J. Arsenic exposure and cardiovascular disorders: an overview. *Cardiovasc Toxicol.* 2009 Dec;9(4):169-76. doi: 10.1007/s12012-009-9050-6
- Bos EM, van Goor H, Joles JA, Whiteman M, Leuvenink HG. Hydrogen sulfide: physiological properties and therapeutic potential in ischaemia. *Br J Pharmacol.* 2015 Mar;172(6):1479-93. doi: 10.1111/bph.12869
- Bunderson M, Brooks DM, Walker DL, Rosenfeld ME, Coffin JD, Beall HD. Arsenic exposure exacerbates atherosclerotic plaque formation and increases nitrotyrosine and leukotriene biosynthesis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004 Nov 15;201(1):32-9. doi: 10.1016/j.taap.2004.04.008
- Bustaffa E, Cori L, Manzella A, Nuvolone D, Minichilli F, Bianchi F, Gorini F. The health of communities living in proximity of geothermal plants generating heat and electricity: A review. *Sci Total Environ.* 2020 Mar 1;706:135998. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.135998
- Chen Y, Parvez F, Liu M, Pesola GR, Gamble MV, Slavkovich V, Islam T, Ahmed A, Hasan R, Graziano JH, Ahsan H. Association between arsenic exposure from drinking water and proteinuria: results from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study. *Int J Epidemiol.* 2011 Jun;40(3):828-35. doi: 10.1093/ije/dyr022
- Everett CJ, Frithsen IL. Association of urinary cadmium and myocardial infarction. *Environ Res.* 2008 Feb;106(2):284-6. doi: 10.1016/j.envres.2007.10.009
- Gao L, Xu Z, Yin Z, Chen K, Wang C, Zhang H. Association of hydrogen sulfide with alterations of monocyte chemokine receptors, CCR2 and CX3CR1 in patients with coronary artery disease. *Inflamm Res.* 2015 Aug;64(8):627-35. doi: 10.1007/s00011-015-0844-7
- Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Noce C, Pilotto L, Vanuzzo D; Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey Research Group. Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 1998-2012. *Eur J Prev Cardiol.* 2015 Sep;22(2 Suppl):9-37. doi: 10.1177/2047487315589011
- Gorini F, Bustaffa E, Chatzianagnostou K, Bianchi F, Vassalle C. Hydrogen sulfide and cardiovascular disease: Doubts, clues, and interpretation difficulties from studies in geothermal areas [published online ahead of print, 2020 Jul 9]. *Sci Total Environ.* 2020;743:140818. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.140818
- Gribble MO, Howard BV, Umans JG, Shara NM, Francesconi KA, Goessler W, Crainiceanu CM, Silbergeld EK, Guallar E, Navas-Acien A. Arsenic exposure, diabetes prevalence, and diabetes control in the Strong Heart Study. *Am J Epidemiol.* 2012 Nov 15;176(10):865-74. doi: 10.1093/aje/kws153
- Hajar R. Framingham Contribution to Cardiovascular Disease. *Heart Views.* 2016 Apr-Jun;17(2):78-81. doi: 10.4103/1995-705X.185130
- James K, Meliker JR. Is arsenic a contributor to CKD? *Am J Kidney Dis.* 2013 Mar;61(3):364-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.12.004
- Kovačić D, Glavnik N, Marinšek M, Zagožen P, Rovan K, Goslar T, Marš T, Podbregar M. Total plasma sulfide in congestive heart failure. *J Card Fail.* 2012 Jul;18(7):541-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.04.011
- King AL, Polhemus DJ, Bhushan S, Otsuka H, Kondo K, Nicholson CK, Bradley JM, Islam KN, Calvert JW, Tao YX, Dugas TR, Kelley EE, Elrod JW, Huang PL, Wang R, Lefler DJ. Hydrogen sulfide cytoprotective signaling is endothelial nitric oxide synthase-nitric oxide dependent. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Feb 25;111(8):3182-7. doi: 10.1073/pnas.1321871111
- Mani S, Untereiner A, Wu L, Wang R. Hydrogen sulfide and the pathogenesis of atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Feb 10;20(5):805-17. doi: 10.1089/ars.2013.5324
- Maull EA, Ahsan H, Edwards J, Longnecker MP, Navas-Acien A, Pi J, Silbergeld EK, Styblo M, Tseng CH, Thayer KA, Loomis D. Evaluation of the association between arsenic and diabetes: a National Toxicology Program workshop review. *Environ Health Perspect.* 2012 Dec;120(12):1658-70. doi: 10.1289/ehp.1104579
- Mendis S. The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010 Jul-Aug;53(1):10-4. doi: 10.1016/j.pcad.2010.01.001
- Meng G, Ma Y, Xie L, Ferro A, Ji Y. Emerging role of hydrogen sulfide in hypertension and related cardiovascular diseases. *Br J Pharmacol.* 2015 Dec;172(23):5501-11. doi: 10.1111/bph.12900
- Moon K, Guallar E, Navas-Acien A. Arsenic exposure and cardiovascular disease: an updated systematic review. *Curr Atheroscler Rep.* 2012 Dec;14(6):542-55. doi: 10.1007/s11883-012-0280-x
- Moon KA, Guallar E, Umans JG, Devereux RB, Best LG, Francesconi KA, Goessler W, Pollak J, Silbergeld EK, Howard BV, Navas-Acien A. Association between exposure to low to moderate arsenic levels and incident cardiovascular disease. A prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2013 Nov 19;159(10):649-59. doi: 10.7326/0003-4819-159-10-201311190-00719
- Nuvolone D, Petri D, Pepe P, Voller F. Health effects associated with chronic exposure to low-level hydrogen sulfide from geothermoelectric power plants. A residential cohort study in the geothermal area of Mt. Amiata in Tuscany. *Sci Total Environ.* 2019 Apr 1;659:973-982. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.12.363

- Nuvolone D, Petri D, Biggeri A, Barbone F, Voller F. Health effects associated with short-term exposure to hydrogen sulfide from geothermal power plants: a case-crossover study in the geothermal areas in Tuscany. *Int Arch Occup Environ Health*. 2020 Aug;93(6):669-682. doi: 10.1007/s00420-020-01522-9
- Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017 Apr;3(1):7-11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2
- Simeonova PP, Hulderman T, Harki D, Luster MI. Arsenic exposure accelerates atherogenesis in apolipoprotein E(-/-) mice. *Environ Health Perspect*. 2003 Nov;111(14):1744-8. doi: 10.1289/ehp.6332
- Špinar J. Hypertension and ischemic heart disease. *Cor et Vasa* 2012;54:E433-E438
- Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, Bian JS. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide. *Front Pharmacol*. 2020 Jan 21;10:1568. doi: 10.3389/fphar.2019.01568
- Srivastava S, Vladyskovskaya EN, Haberzettl P, Sithu SD, D'Souza SE, States JC. Arsenic exacerbates atherosclerotic lesion formation and inflammation in ApoE-/- mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009 Nov 15;241(1):90-100. doi: 10.1016/j.taap.2009.08.004
- States JC, Srivastava S, Chen Y, Barchowsky A. Arsenic and cardiovascular disease. *Toxicol Sci*. 2009 Feb;107(2):312-23. doi: 10.1093/toxsci/kfn236
- Sun NL, Xi Y, Yang SN, Ma Z, Tang CS. [Plasma hydrogen sulfide and homocysteine levels in hypertensive patients with different blood pressure levels and complications]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2007 Dec;35(12):1145-8. Chinese
- Tang G, Yang G, Jiang B, Ju Y, Wu L, Wang R. H₂S is an endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Nov 10;19(14):1634-46. doi: 10.1089/ars.2012.4805
- Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Crainiceanu CM, Guallar E. Cadmium exposure and hypertension in the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Environ Health Perspect*. 2008 Jan;116(1):51-6. doi: 10.1289/ehp.10764
- Tomasova L, Konopelski P, Ufnal M. Gut Bacteria and Hydrogen Sulfide: The New Old Players in Circulatory System Homeostasis. *Molecules*. 2016 Nov 17;21(11):1558. doi: 10.3390/molecules21111558
- van Goor H, van den Born JC, Hillebrands JL, Joles JA. Hydrogen sulfide in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016 Mar;25(2):107-13. doi: 10.1097/MNH.0000000000000206
- von Lueder TG, Agewall S. The burden of heart failure in the general population: a clearer and more concerning picture. *J Thorac Dis*. 2018 Jun;10(Suppl 17):S1934-S1937. doi: 10.21037/jtd.2018.04.153
- Wang R. Signaling pathways for the vascular effects of hydrogen sulfide. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011 Mar;20(2):107-12. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283430651
- WHO World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 2017 Key Facts. Disponibile online: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- WHO World Health Organization. Hypertension. 2019 Key facts. Disponibile online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- WHO World Health Organization 2018. Burden of disease from ambient air pollution for 2016. Disponibile online: https://www.who.int/airpollution/data/AAP_BoD_results_May2018_final.pdf
- Yang G, Zhao K, Ju Y, Mani S, Cao Q, Puukila S, Khaper N, Wu L, Wang R. Hydrogen sulfide protects against cellular senescence via S-sulfhydration of Keap1 and activation of Nrf2. *Antioxid Redox Signal*. 2013 May 20;18(15):1906-19. doi: 10.1089/ars.2012.4645
- Zheng LY, Umans JG, Tellez-Plaza M, Yeh F, Francesconi KA, Goessler W, Silbergeld EK, Guallar E, Howard BV, Weaver VM, Navas-Acien A. Urine arsenic and prevalent albuminuria: evidence from a population-based study. *Am J Kidney Dis*. 2013 Mar;61(3):385-94. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.09.011



CAPITOLO 6

LE PATOLOGIE ONCOLOGICHE

CAPITOLO 6

LE PATOLOGIE ONCOLOGICHE

6.1 INTRODUZIONE

In questo capitolo sono riportati i risultati delle analisi condotte sui dati relativi alle patologie oncologiche e alle associazioni con le variabili di esposizione ambientale. Come descritto nella sezione dei metodi (capitolo 1) l'occorrenza di neoplasie nei partecipanti a InVETTA è stata determinata mediante l'utilizzo integrato dei dati derivanti dalla somministrazione dei questionari (Sezione 9: Storia medica e condizioni cliniche) e dei dati delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), che ARS riceve e gestisce su mandato regionale, garantendo l'anonimato dei cittadini e nel rispetto della normativa sulla privacy.

6.2 ANALISI DESCRITTIVA

In Tabella 6.1 vengono presentate le numerosità dei casi di tumori identificati tra i partecipanti a InVETTA e la distribuzione per sede specifica, con indicazione dei codici della nona versione della Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-9).

Tabella 6.1 - Numerosità delle singole sedi neoplastiche

ICD-9	Descrizione	N.
140-239	TUTTI I TUMORI	401
140-208	TUMORI MALIGNI	122
140-149	TUMORI MALIGNI DELLE VIE AERODIGESTIVE SUPERIORI	5
150-159	TUMORI MALIGNI DELL'APPARATO DIGERENTE	12
151	TUMORI MALIGNI DELLO STOMACO	1
153-154, 159	TUMORI MALIGNI DEL COLON-RETTO	9
155	TUMORI MALIGNI DEL FEGATO	1
160-165	TUMORI MALIGNI DEGLI ORGANI RESPIRATORI	6
162	TUMORI MALIGNI DEL POLMONE	3
170-172-173-176	TUMORI MALIGNI DELLE OSSA E PELLE E SARCOMA DI KAPOSI	47
171	TUMORI MALIGNI DEI TESSUTI MOLLI	3
172	MELANOMI	11
174	TUMORI MALIGNI DELLA MAMMELLA	32
179-189	TUMORI MALIGNI DELL'APPARATO GENITOURINARIO	37
179-182	TUMORI MALIGNI DELL'UTERO	11
183	TUMORI MALIGNI DELL'OVAIO	3
185	TUMORI MALIGNI DELLA PROSTATA	12
186	TUMORI MALIGNI DEL TESTICOLO	2
188	TUMORI MALIGNI DELLA VESCICA	4
189	TUMORI MALIGNI DEL RENE	6
190-199	ALTRI TUMORI, ESCLUSI CARCINOMI DELLA CUTE	28
193	TUMORI MALIGNI DELLA TIROIDE	9
191-192	TUMORI MALIGNI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE	1
200-208	TUMORI MALIGNI DEL TESSUTO LINFOEMATOPOIETICO	10

Come si evince dalla tabella, alcune delle sedi tumorali più diffuse, come per esempio il tumore del polmone, hanno una bassa numerosità. Questa distribuzione dei casi è essenzialmente dovuta al tipo di disegno di studio e alla sopravvivenza associata a ciascuna patologia neoplastica. Essendo, infatti, InVETTA un'indagine di tipo trasversale, cioè che fotografa la situazione in un preciso momento, fornisce stime di prevalenza di malattia, che dipendono dall'incidenza della malattia, cioè quanto la malattia è frequente, ma anche dalla durata della malattia, e quindi dalla letalità della malattia stessa. E, infatti, sono numerosi i casi di tumore della mammella, che è una forma tumorale ad alta sopravvivenza, mentre sono ad esempio molto scarsi i casi di tumore del polmone, ovvero una neoplasia a bassa sopravvivenza.

Per questi motivi, oltre al gruppo dei tumori nel loro insieme (non distinguendo tra benigni e maligni) e i tumori maligni, sono state selezionate solo quelle sedi neoplastiche (mammella, tessuto linfoematopoietico, tiroide, apparato digerente e apparato genito-urinario) per le quali le numerosità sono tali da consentire ulteriori analisi di associazione con le variabili di esposizione ambientale, sebbene le stime restino sempre molto imprecise.

In Tabella 6.2 sono riportate le numerosità dei casi di tumore e la loro distribuzione per sesso, fasce d'età, residenza e modalità di partecipazione a InVETTA.

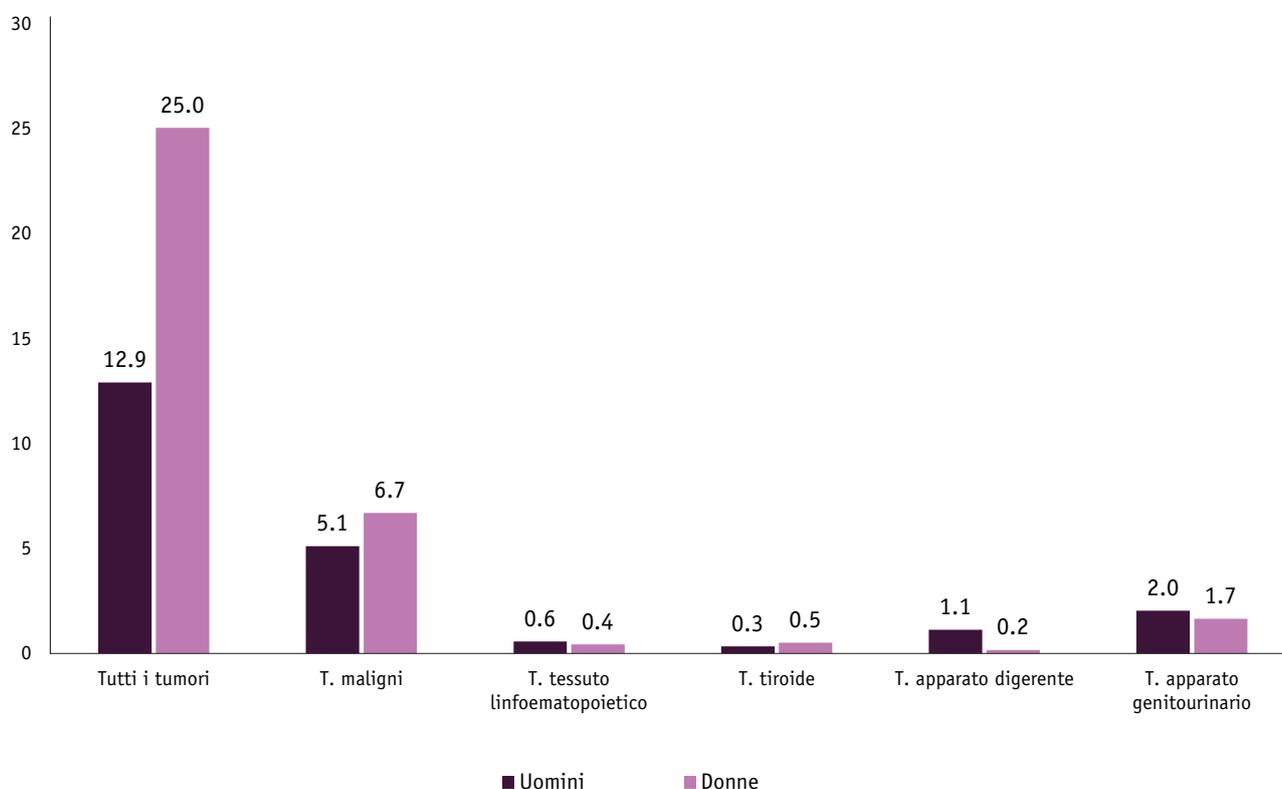
Tabella 6.2 - Numerosità e distribuzione delle malattie neoplastiche

	Tutti i tumori		T. maligni		T. mammella		T. tessuto linfoematopoietico		T. tiroide		T. apparato digerente		T. apparato genitourinario	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
TOTALE	401	100	122	100	32	100	10	100	9	100	12	100	37	100
SESSO														
UOMINI	114	28.4	45	36.9	0	-	5	50.0	3	33.3	10	83.3	18	48.7
DONNE	287	71.6	77	63.1	32	100	5	50.0	6	66.7	2	16.7	19	51.4
FASCE DI ETÀ (ANNI)														
18-39	36	8.9	4	3.3	0	-	1	10.0	1	11.1	0	-	0	-
40-54	148	36.9	33	27.1	9	28.1	5	50.0	5	55.6	2	16.7	5	13.5
55-70	217	54.1	85	69.6	23	71.9	4	40.0	3	33.3	10	83.3	32	86.5
PARTECIPANTI														
CAMPIONE	208	51.9	61	50.0	17	53.1	6	60.0	6	66.7	5	41.7	18	48.7
VOLONTARI	193	48.1	61	50.0	15	46.9	4	40.0	3	33.3	7	58.3	19	51.4
RESIDENZA														
COMUNI PRINCIPALI	350	87.3	99	81.2	26	81.3	9	90.0	7	77.8	11	91.7	31	83.8
COMUNI CONTROLLO	51	12.7	23	18.8	6	18.8	1	10.0	2	22.2	1	8.3	6	16.2
COMUNE DI RESIDENZA														
ABBADIA S. SALVATORE	90	25.7	20	20.2	8	30.8	2	22.2	2	28.6	0	-	6	19.4
PIANCASTAGNAIO	99	28.3	21	21.2	5	19.2	1	11.1	3	42.9	3	27.3	8	25.8
ARCIDOSSO	46	13.1	15	15.2	4	15.4	1	11.1	1	14.3	1	9.1	6	19.4
CASTEL DEL PIANO	31	8.9	9	9.1	1	3.8	1	11.1	0	-	1	9.1	2	6.5
CASTELL'AZZARA	25	7.1	11	11.1	0	-	0	-	1	14.3	2	18.2	6	19.4
SANTA FIORA	59	16.9	23	23.2	8	30.8	4	44.4	0	-	4	36.4	3	9.7

Il 19.8% dei partecipanti a InVETTA ha avuto una diagnosi di tumore, il 6.0% di tumore maligno, il 2.8% delle donne ha avuto un tumore della mammella, lo 0.5% dei partecipanti ha avuto diagnosi di tumore del tessuto linfoematopoietico e lo 0.4% dei soggetti in studio una diagnosi di tumore della tiroide. Le prevalenze di tumore dell'apparato digerente e dell'apparato genitourinario sono rispettivamente dello 0.6% e dell'1.8%. Tra i tumori benigni le patologie più diffuse sono state i fibromi uterini, i lipomi e le neoplasie benigne della mammella e della cute.

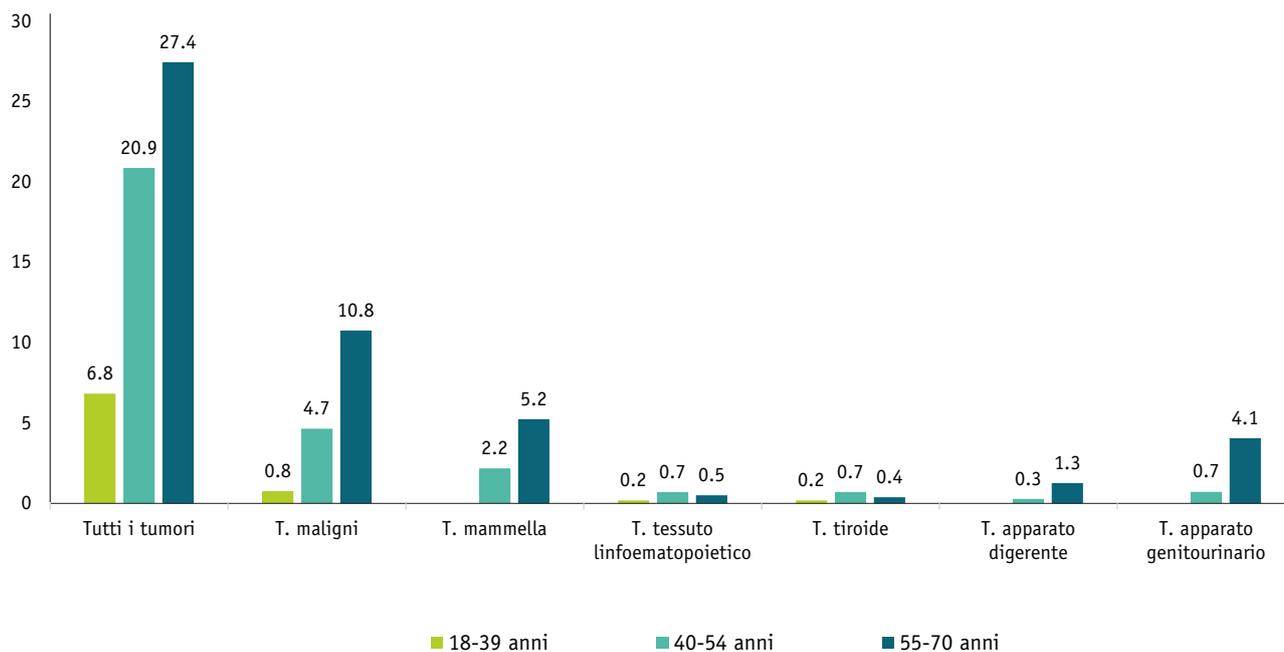
Il confronto per genere mostra prevalenze più alte nelle donne per quanto riguarda il gruppo dei tumori nel loro insieme ($p < 0.001$) e per i tumori maligni, essenzialmente dovuto all'alto numero di casi di tumore della mammella. Le prevalenze sono significativamente più alte negli uomini per i tumori dell'apparato digerente ($p = 0.005$) (Figura 6.1).

Figura 6.1 - Confronto delle prevalenze (%) di malattie neoplastiche per genere



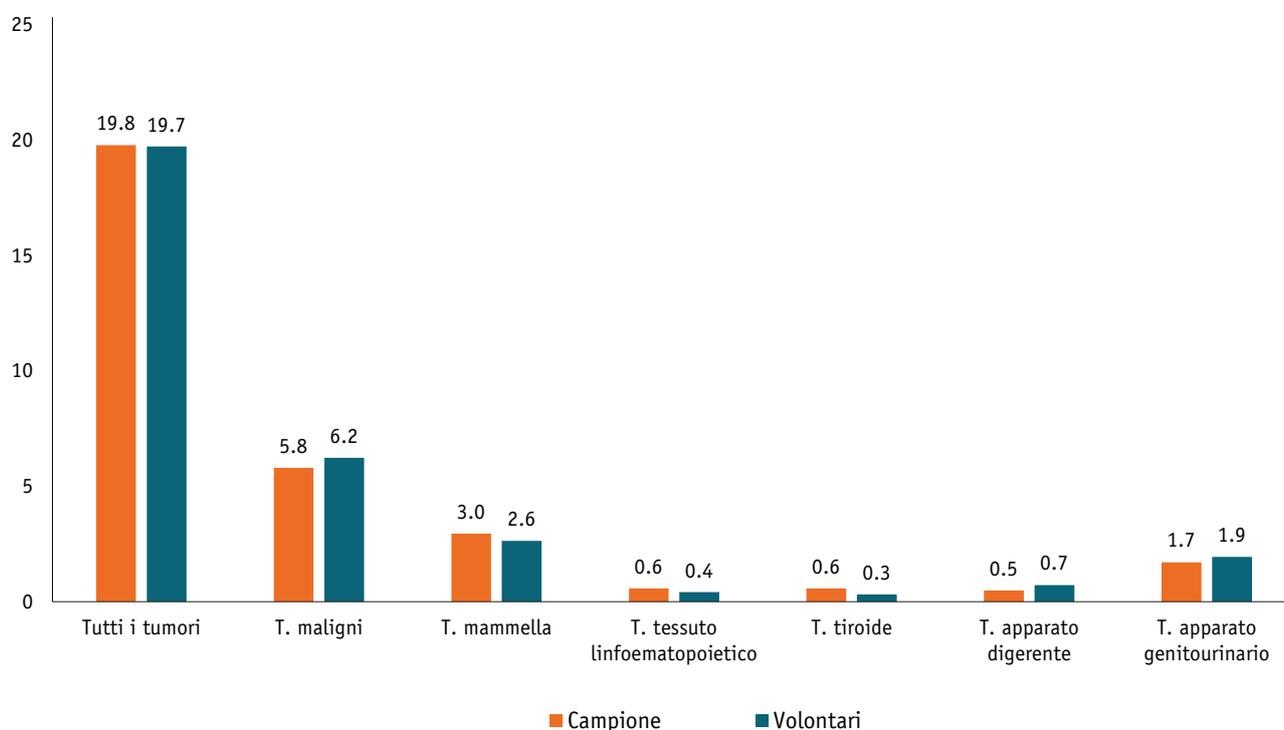
Come atteso, si evidenziano prevalenze più alte della maggior parte delle neoplasie nella fascia d'età più anziana (Figura 6.2): la prevalenza di tumori, sia maligni che benigni, è del 27.4% nei più anziani, rispetto al 6.8% nei più giovani ($p < 0.001$); per i tumori maligni la prevalenza è del 10.8% nella fascia d'età 55-70 anni rispetto allo 0.8% nella classe 18-39 anni ($p = 0.001$). Differenze rilevanti si registrano anche per il tumore della mammella ($p < 0.001$), per i tumori dell'apparato digerente ($p = 0.006$) e dell'apparato genito-urinario ($p < 0.001$). Per i tumori del tessuto linfoematopoietico e della tiroide si evidenzia una prevalenza di poco più alta nella fascia d'età centrale, anche se le differenze non sono significative.

Figura 6.2 - Confronto delle prevalenze (%) di malattie neoplastiche per fasce d'età



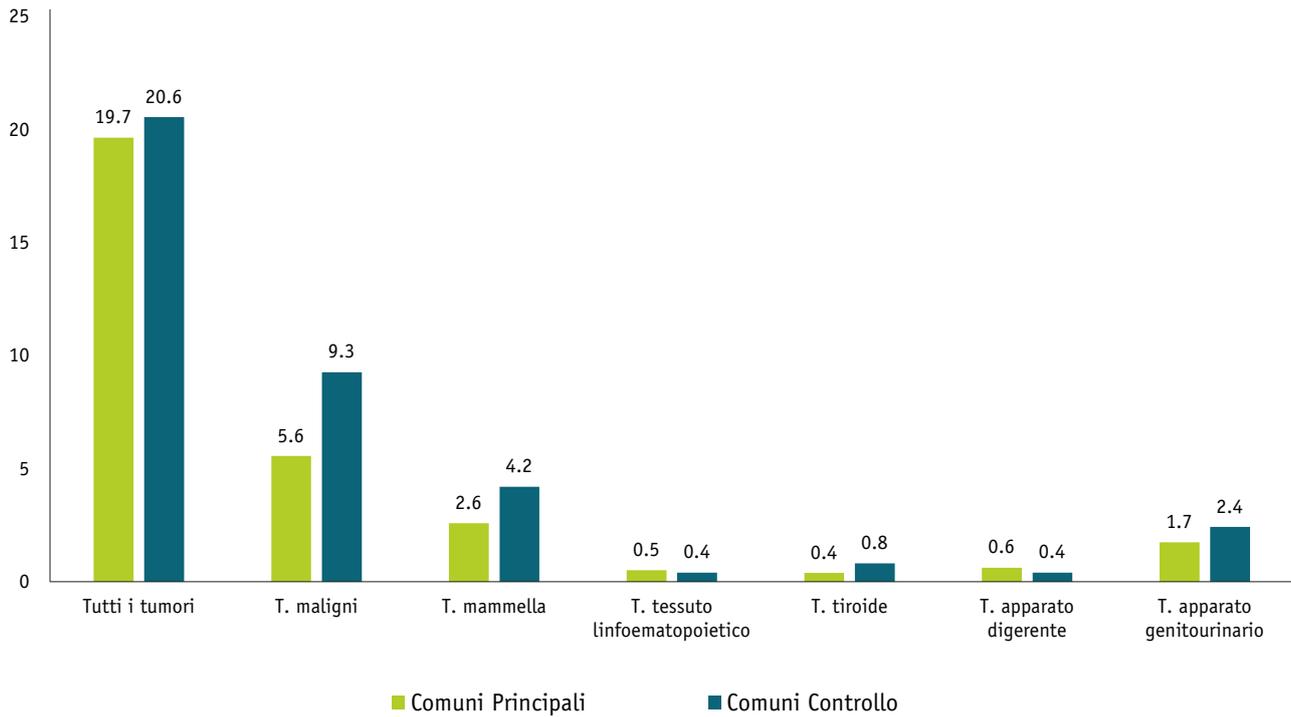
Per quanto riguarda il confronto tra i soggetti estratti dalle liste anagrafiche e i volontari (Figura 6.3) non si evidenziano differenze significative.

Figura 6.3 - Confronto delle prevalenze (%) di malattie neoplastiche per modalità di partecipazione a InVETTA



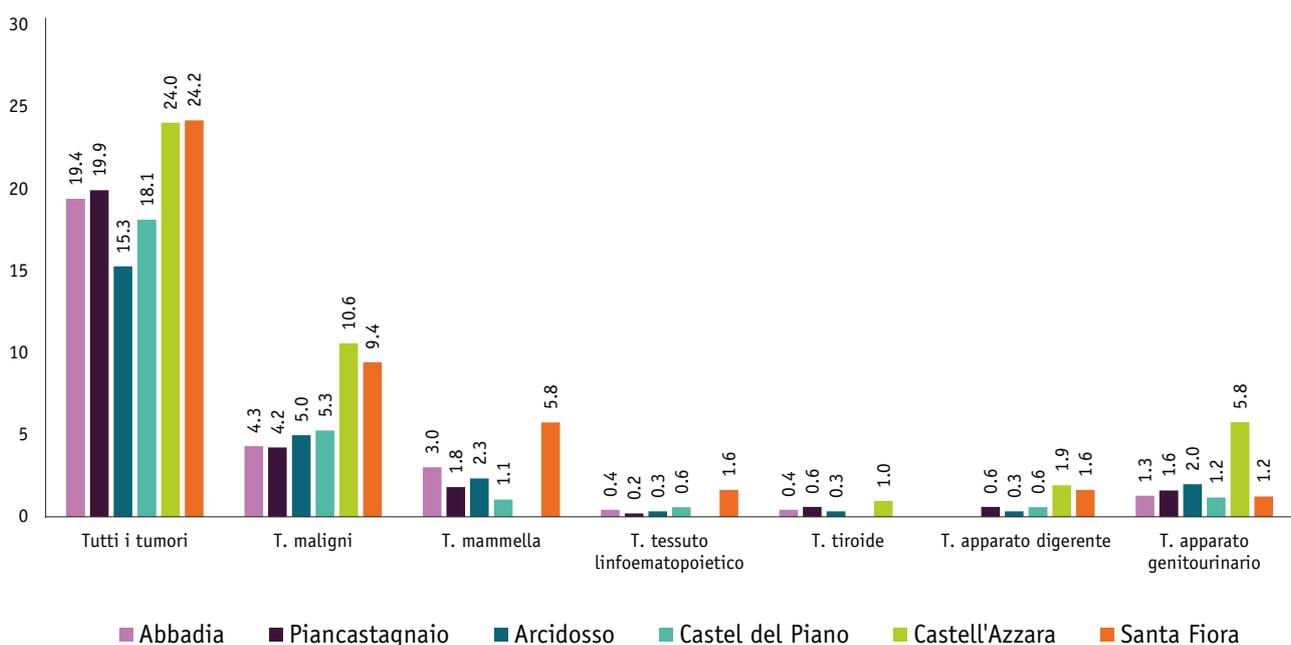
Nella Figura 6.4 sono riportate le misure di prevalenza in base alla residenza nei comuni principali e nei comuni di controllo. Non emergono differenze significative: si registrano prevalenze leggermente più alte nei comuni di controllo per tutti i tumori, per tumore della mammella, per tumore della tiroide e per tumore dell'apparato genitourinario.

Figura 6.4 - Confronto delle prevalenze (%) di malattie neoplastiche per residenza nei comuni principali e comuni di controllo



Entrando nel dettaglio dei singoli comuni principali (Figura 6.5) emergono differenze significative per i seguenti tumori: tumori maligni (le prevalenze più elevate si osservano tra i residenti a Santa Fiora e Castell’Azzara, $p=0.009$); tumori dell’apparato genito-urinario (prevalenze più alte a Castell’Azzara, $p=0.046$). Si segnalano, inoltre, prevalenze più alte per i tumori dell’apparato digerente tra i residenti nei comuni di Castell’Azzara e Santa Fiora ($p=0.067$).

Figura 6.5 - Confronto delle prevalenze (%) di malattie neoplastiche per residenza nei singoli comuni principali



In Tabella 6.3 sono riportati i confronti delle prevalenze per una serie di fattori di rischio, individuati mediante le informazioni raccolte con la somministrazione dei questionari.

Non si evidenziano associazioni significative tra occorrenza di tumori e titolo di studio. Rispetto al BMI le prevalenze dei tumori (sia maligni che benigni) e dei tumori all'apparato digerente sono più alte nei soggetti in sovrappeso o obesi, rispetto ai normopeso. Nei soggetti sedentari si osservano prevalenze più alte, e con differenze significative rispetto alle persone più attive, per tutti i tumori, tumori maligni e tumori dell'apparato digerente. Rispetto all'abitudine al fumo si registra una prevalenza più alta, con differenze significative, per gli ex fumatori per i seguenti esiti: tutti i tumori ($p=0.001$), tumori maligni ($p=0.001$), tumori dell'apparato digerente ($p<0.001$) e tumori dell'apparato genitourinario ($p=0.007$). Per il tumore dell'apparato digerente, sebbene le numerosità siano piuttosto esigue, si evidenziano prevalenze più alte, con differenze significative, per coloro che dichiarano di consumare abitualmente carni rosse (più di 2 volte alla settimana) e per i bevitori a rischio, confermato anche nell'analisi che prende in considerazione i grammi di alcol al dì. Per quanto riguarda l'esposizione lavorativa si evidenzia una prevalenza più alta per i tumori, sia benigni che maligni, in coloro che hanno lavorato in miniera o hanno un coniuge che vi ha lavorato ($p=0.003$).

Tabella 6.3 - Associazioni tra malattie neoplastiche e fattori di rischio individuali

ISTRUZIONE	Tutti i tumori			T. maligni			T. mammella			T. tessuto linfoematopoitico			T. tiroide			T. apparato digerente			T. apparato genitourinario		
	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*
BASSO	126	22.4		40	7.1		11	3.8		4	0.7		4	0.7		2	0.4		14	2.5	
MEDIO	188	18.9		54	5.4		14	2.5		3	0.3		4	0.4		6	0.6		16	1.6	
ALTO	87	18.6	0.189	28	6.0	0.406	7	2.4	0.471	3	0.6	0.473	1	0.2	0.471	4	0.9	0.581	7	1.5	0.382
BMI																					
NORMOPESO	194	18.1		55	5.1		16	2.3		5	0.5		4	0.4		3	0.3		16	1.5	
SOVRAPPESO/OBESO	207	21.6	0.049	67	7.0	0.079	16	3.6	0.171	5	0.5	0.860	5	0.5	0.615	9	0.9	0.053	21	2.2	0.241
ATTIVITÀ FISICA																					
ATTIVO	92	18.1		35	6.9		10	3.9		5	1.0		4	0.8		0	0.0		9	1.8	
PARZIALMENTE ATTIVO	132	18.0		28	3.8		6	1.4		4	0.5		1	0.1		2	0.3		9	1.2	
SEDENTARIO	176	22.5	0.049	59	7.5	0.006	16	3.5	0.074	1	0.1	0.098	4	0.5	0.224	10	1.3	0.005	19	2.4	0.217
FUMO																					
FUMATORI ATTUALI	72	14.8		13	2.7		5	2.0		0	0.0		2	0.4		1	0.2		2	0.4	
EX-FUMATORI	147	24.1		50	8.2		8	2.5		3	0.5		3	0.5		10	1.6		18	3.0	
MAI FUMATORI	180	19.7	0.001	57	6.2	0.001	18	3.2	0.568	7	0.8	0.152	4	0.4	0.979	1	0.1	<0.001	16	1.8	0.007
PACK-YEAR																					
0	180	19.7		57	6.2		18	3.2		7	0.8		4	0.4		1	0.1		16	1.8	
<15	120	18.2		33	5.0		9	2.3		3	0.5		3	0.5		5	0.8		10	1.5	
15-29	59	23.0		13	5.1		2	1.5		0	0.0		2	0.8		2	0.8		5	2.0	
>=30	39	23.1	0.292	17	10.1	0.087	2	4.0	0.619	0	0.0	0.325	0	0.0	0.709	4	2.4	0.005	5	3.0	0.656
ALCOL																					
ASTEMIO	151	22.9		33	5.0		12	2.4		2	0.3		2	0.3		2	0.3		11	1.7	
MODERATO	190	16.9		67	6.0		16	3.1		7	0.6		4	0.4		5	0.5		22	2.0	
A RISCHIO	46	24.9	0.002	15	8.1	0.274	2	2.1	0.714	0	0.0	0.392	2	1.1	0.313	5	2.7	0.001	2	1.1	0.681
GRAMMI ALCOL AL DÌ																					
0	151	22.9		33	5.0		12	2.4		2	0.3		2	0.3		2	0.3		11	1.7	
<=10	116	17.6		43	6.5		15	3.9		3	0.5		3	0.5		2	0.3		13	2.0	
>10	120	18.5	0.034	39	6.0	0.490	3	1.4	0.161	4	0.6	0.704	3	0.5	0.878	8	1.2	0.045	11	1.7	0.899

Tabella 6.3 - prosegue

	Tutti i tumori		T. maligni		T. mammella		T. tessuto linfomatopetico		T. tiroide		T. apparato digerente		T. apparato genitourinario	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
CONSUMO ABITUALE CARNI ROSSE														
NO	351	20.8	106	6.3	31	3.1	9	0.5	7	0.4	7	0.4	33	2.0
SÌ	49	15.0	16	4.9	1	0.7	1	0.3	2	0.6	5	1.5	4	1.2
		0.018				<i>0.086</i>		<i>0.596</i>		<i>0.621</i>		0.016		<i>0.372</i>
ESPOSIZIONE LAVORATIVA														
NO	242	20.6	73	6.2	22	2.8	4	0.3	4	0.3	5	0.4	24	2.0
SÌ	157	18.5	49	5.8	10	2.9	6	0.7	5	0.6	7	0.8	13	1.5
		<i>0.259</i>		<i>0.697</i>		<i>0.911</i>		<i>0.243</i>		<i>0.403</i>		<i>0.246</i>		<i>0.404</i>
LAVORO CENTRALI GEOTERMICHE														
NO	394	19.9	119	6.0	32	2.8	10	0.5	9	0.5	11	0.6	35	1.8
SÌ	7	13.7	3	5.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	2	3.9
		<i>0.273</i>				<i>0.810</i>		<i>0.611</i>		<i>0.629</i>		<i>0.196</i>		<i>0.257</i>
LAVORO MINIERA														
NO	298	18.4	92	5.7	23	2.5	7	0.4	7	0.4	8	0.5	27	1.7
SÌ	100	25.1	30	7.5	9	4.2	3	0.8	2	0.5	4	1.0	10	2.5
		0.003		<i>0.163</i>		<i>0.175</i>		<i>0.413</i>		<i>0.850</i>		<i>0.235</i>		<i>0.260</i>

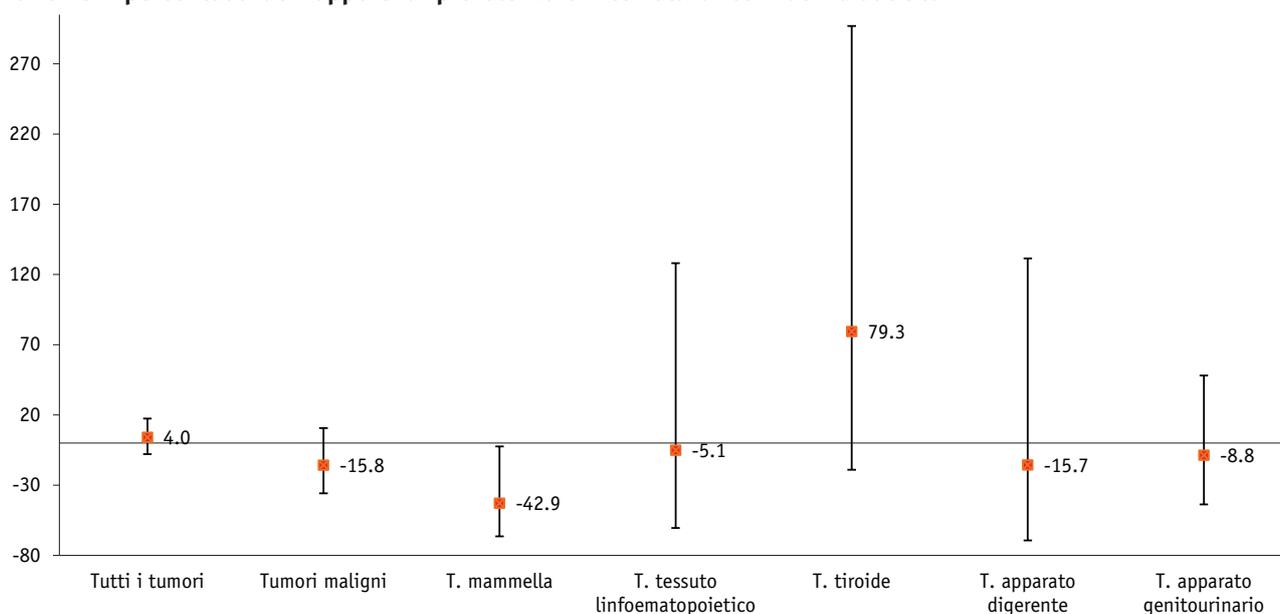
 *p: p-value del test del χ^2

6.3 ASSOCIAZIONI TRA PATOLOGIE ONCOLOGICHE ED ESPOSIZIONE A H₂S

In Figura 6.6 sono riportati i risultati dei modelli multivariati per l'analisi delle associazioni tra l'esposizione a H₂S (considerando la massima media mobile calcolata su un periodo di 90 giorni) e gli esiti oncologici. Le associazioni sono espresse in termini di variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza, associate a incrementi di H₂S pari al range interquartile (IQR=13.8 µg/m³). Nei modelli è stato tenuto conto dell'effetto confondente delle seguenti variabili: sesso, fasce d'età, titolo di studio, BMI, modalità di partecipazione a InVETTA (campione vs volontari), residenza nei comuni principali e comuni di controllo, fumo di sigaretta in pack-year, esposizione occupazionale (esposizione lavorativa a polveri, sostanze chimiche, pesticidi, gas o radiazioni), lavoro in miniera del soggetto in studio o del suo coniuge, abitudine al consumo di alcol (astemio, a rischio moderato, ad alto rischio).

In generale l'aumento delle concentrazioni di H₂S è associato ad una riduzione del rischio per gran parte delle neoplasie analizzate. Una riduzione significativa del rischio si osserva per il tumore della mammella (p=0.040). Si nota un incremento di rischio di tumore della tiroide ma il risultato è affetto da una forte imprecisione, dovuta alla bassa numerosità della casistica.

Figura 6.6 - Associazioni tra esposizione a H₂S (media massima calcolata su 90 giorni, scenario passato) e tumori: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



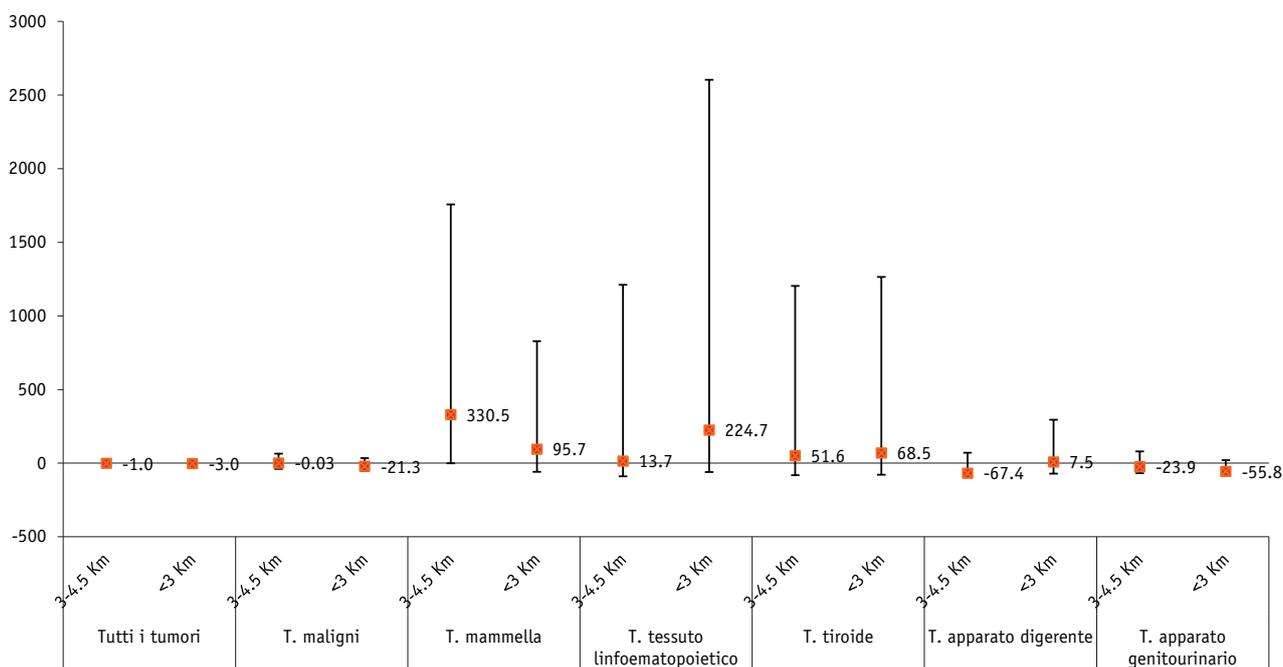
Le associazioni con le altre variabili di esposizione a H₂S, ovvero la media annuale e la percentuale di ore/anno maggiore di 7 µg/m³, stimate secondo lo scenario emissivo passato e attuale, sono del tutto analoghe a quelle riportate per la media massima su 90 giorni (Allegato 11, Tabella 11.1).

Le analisi stratificate per genere, residenza e modalità di partecipazione confermano per il tumore alla mammella le riduzioni di rischio associate agli incrementi di acido solfidrico nei residenti nei comuni principali e nel gruppo dei soggetti volontari (Allegato 11, Tabella 11.1).

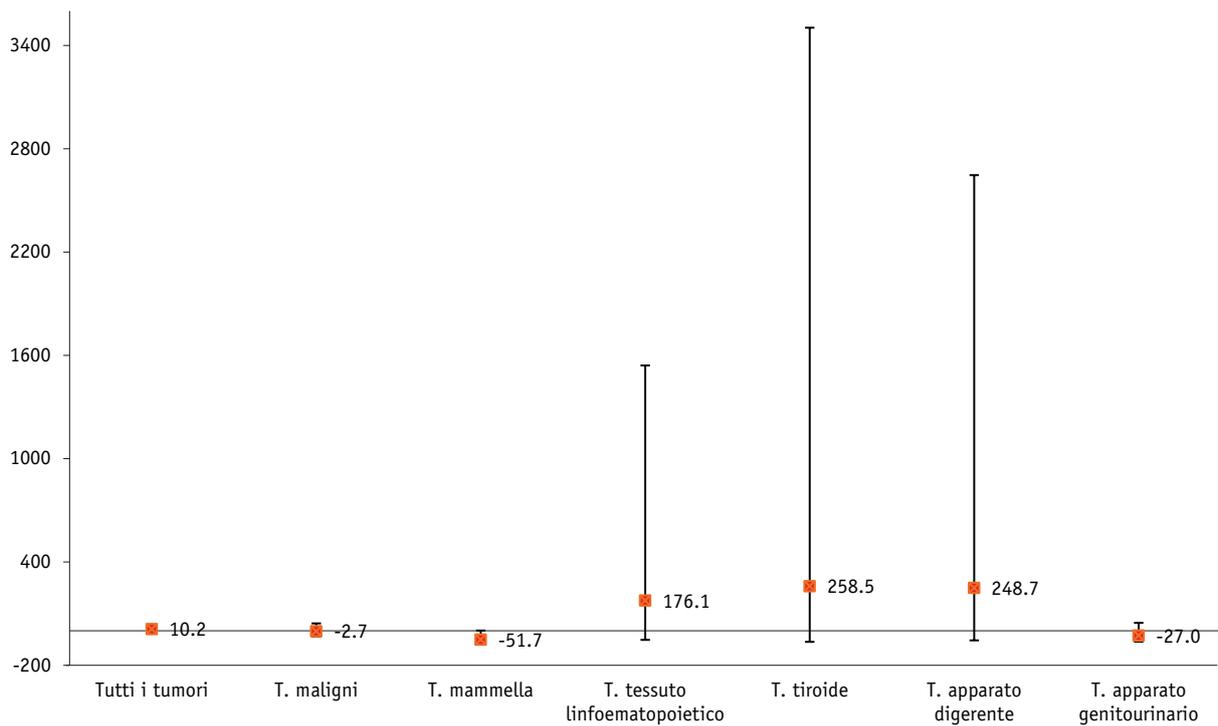
6.4 ASSOCIAZIONI TRA PATOLOGIE ONCOLOGICHE E DISTANZA DALLE CENTRALI E PERCEZIONE DELL'ODORE DI H₂S

La distanza della propria abitazione dalla centrale geotermica più vicina (suddivisa in tre classi: <=3 Km, 3-4.5 Km e >=4.5 Km) e la percezione del classico odore di H₂S sono state considerate come ulteriori indicatori di esposizione ad H₂S. In analogia con i risultati osservati nel precedente paragrafo, non si evidenziano variazioni significative, associate all'avvicinarsi alle centrali geotermiche (Figura 6.7).

Figura 6.7 - Associazioni tra distanza dalla centrale più vicina e tumori: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



La percezione dell'odore di H₂S non è associata ad aumenti di una patologia tumorale (Figura 6.8), mentre si evidenzia una riduzione di rischio per il tumore della mammella pari al -51.7% (p= 0.055).

Figura 6.8 - Associazioni tra odore di H₂S e tumori: variazioni percentuali e intervalli di confidenza al 95%

Le analisi stratificate per genere, residenza e modalità di partecipazione non mostrano situazioni di particolare rilevanza. In merito alla percezione dell'odore si conferma un decremento di rischio per il tumore alla mammella per il sottogruppo dei soggetti che risiedono nei comuni principali (Allegato 11, Tabella 11.2).

6.5 ASSOCIAZIONI TRA PATOLOGIE ONCOLOGICHE E CONCENTRAZIONI DI ARSENICO E MERCURIO IN ARIA, DA EMISSIONI DELLE CENTRALI GEOTERMICHE

Per quanto riguarda l'esposizione alle concentrazioni in aria di arsenico (Figura 6.9) e mercurio (Figura 6.10), emessi dalle centrali geotermiche, non si evidenziano variazioni significative dei rischi, ma si conferma l'incremento non significativo di rischio per il tumore della tiroide, sempre caratterizzato da forte imprecisione.

Figura 6.9 - Associazioni tra esposizione a arsenico in aria e tumori: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%

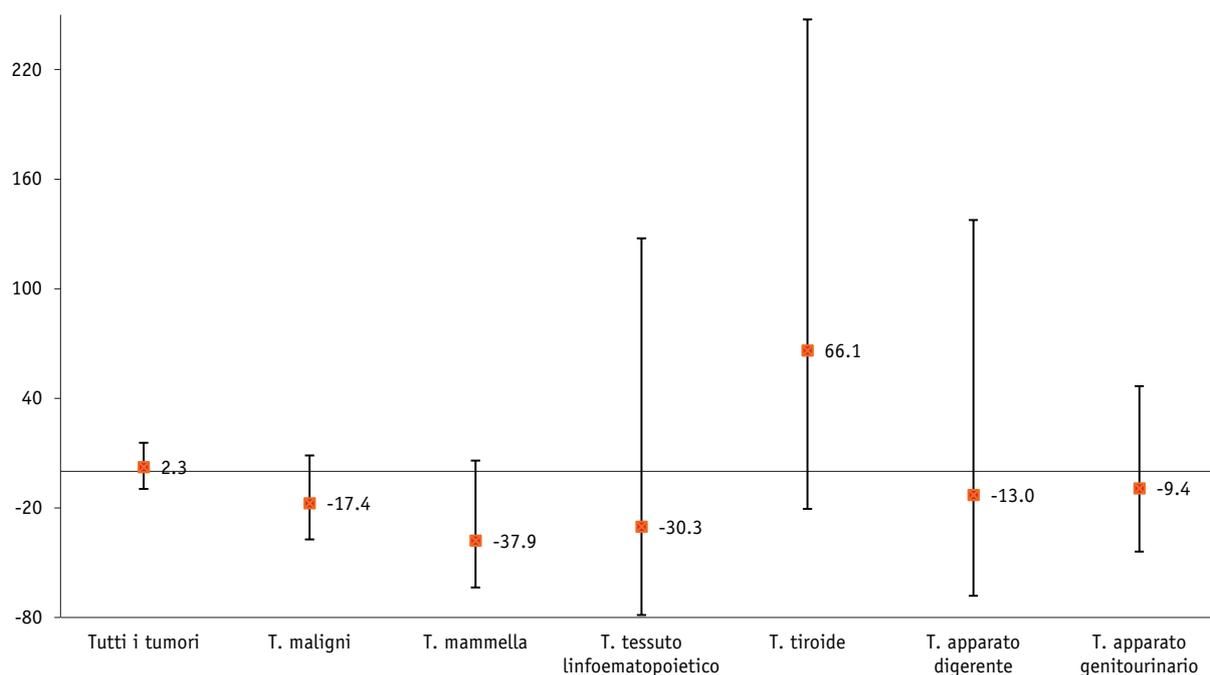
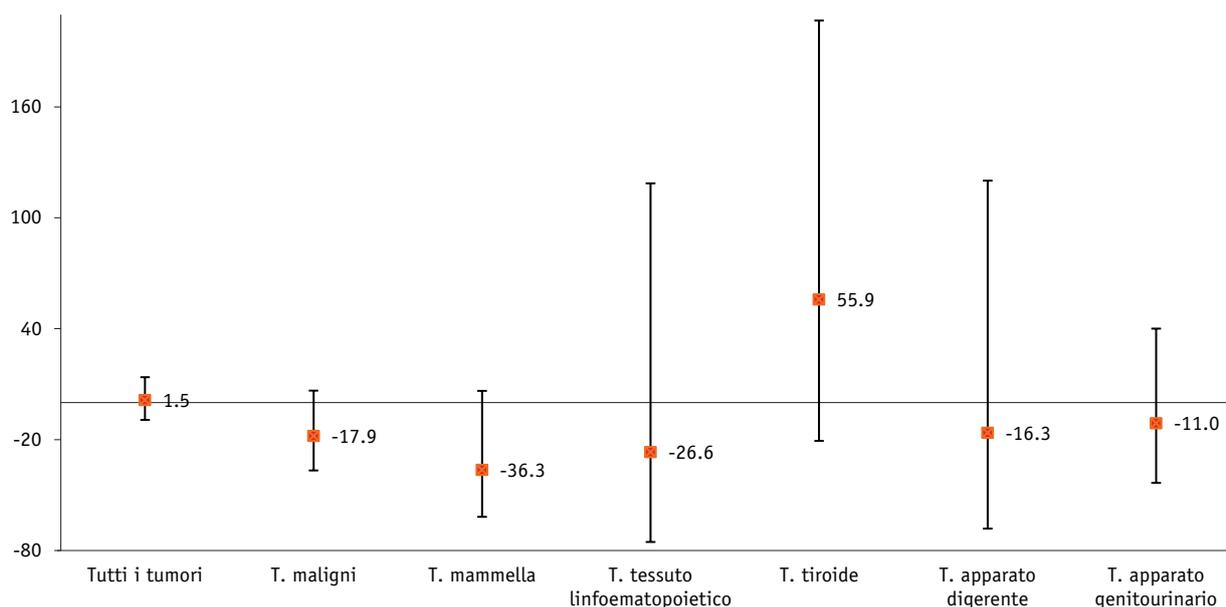


Figura 6.10 - Associazioni tra esposizione a mercurio in aria e tumori: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



Le analisi stratificate per genere, residenza e modalità di partecipazione non mostrano situazioni di particolare criticità (Allegato 11, Tabella 11.2). In analogia con le associazioni tra le patologie oncologiche e l'acido solfidrico, si evidenzia una riduzione di rischio nel gruppo dei soggetti volontari per il tumore della mammella del -64.3% per l'arsenico e del -63.9% per il mercurio emesso dalle centrali.

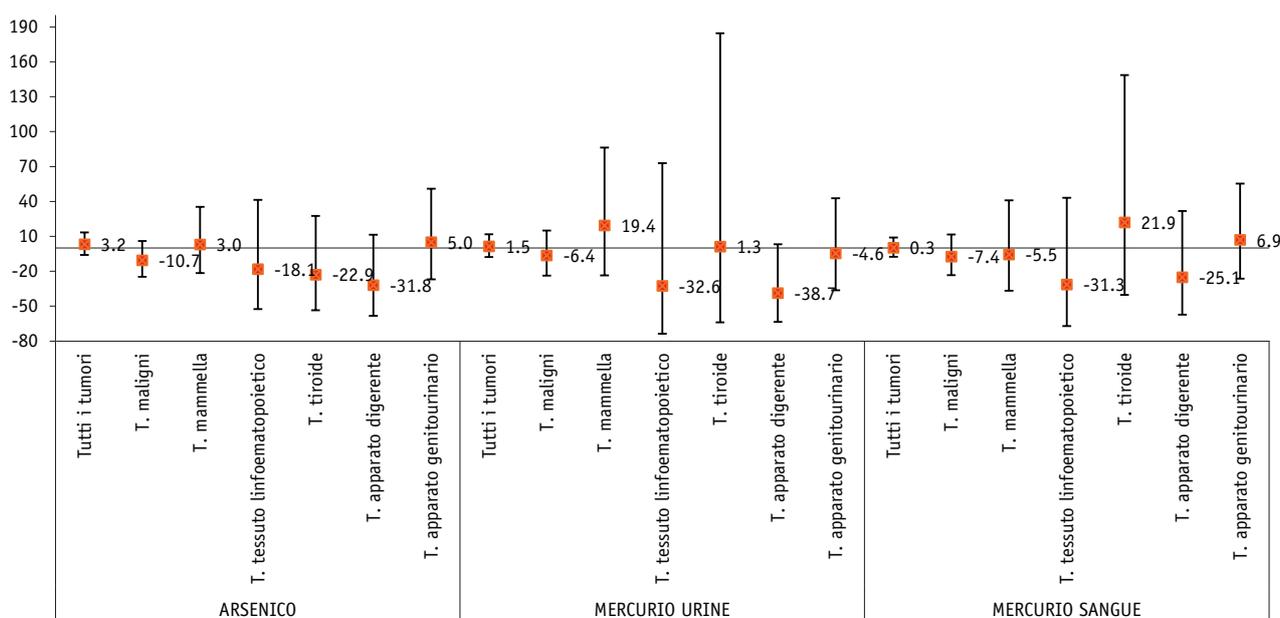
6.6 ASSOCIAZIONI TRA PATOLOGIE ONCOLOGICHE E CONCENTRAZIONI URINARIE ED EMATICHE DEI METALLI

Come già descritto nei capitoli precedenti, nelle analisi multivariate le concentrazioni dei metalli sono state trasformate in logaritmo in base 2 (\log_2), che consente di interpretare i coefficienti stimati come il rischio di occorrenza dell'esito associato al raddoppio delle concentrazioni del metallo. Nei modelli multivariati è inclusa la creatinina urinaria come variabile indipendente.

Le variabili di confondimento considerate nei modelli sono: sesso, fasce d'età, titolo di studio, BMI, modalità di partecipazione a InVETTA (campione vs volontari), residenza nei comuni principali e comuni di controllo, fumo di sigaretta in pack-year, esposizione occupazionale, abitudine al consumo di alcol (astemio, a rischio moderato, ad alto rischio).

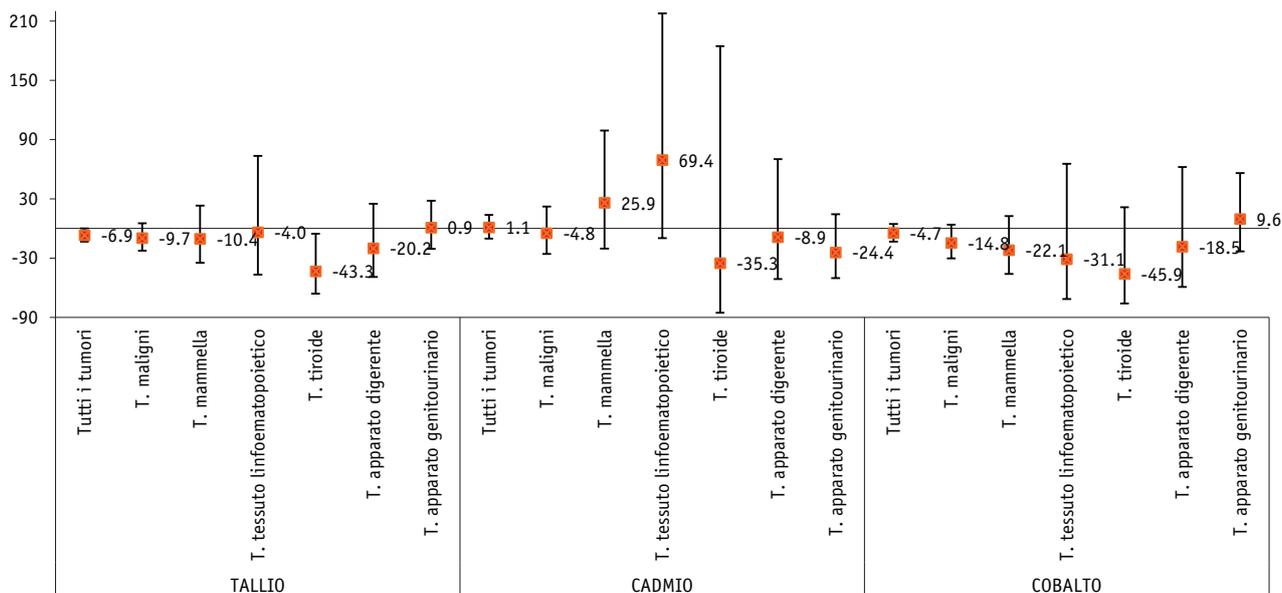
Per le associazioni con le concentrazioni urinarie ed ematiche di arsenico e mercurio (Figura 6.11), non si evidenziano particolari criticità. Si segnala una riduzione di rischio del -38.7% associato al raddoppio del mercurio nell'urina per i tumori dell'apparato digerente al limite della significatività ($p=0.066$).

Figura 6.11 - Associazioni tra concentrazioni urinarie ed ematiche di arsenico e mercurio e tumori: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



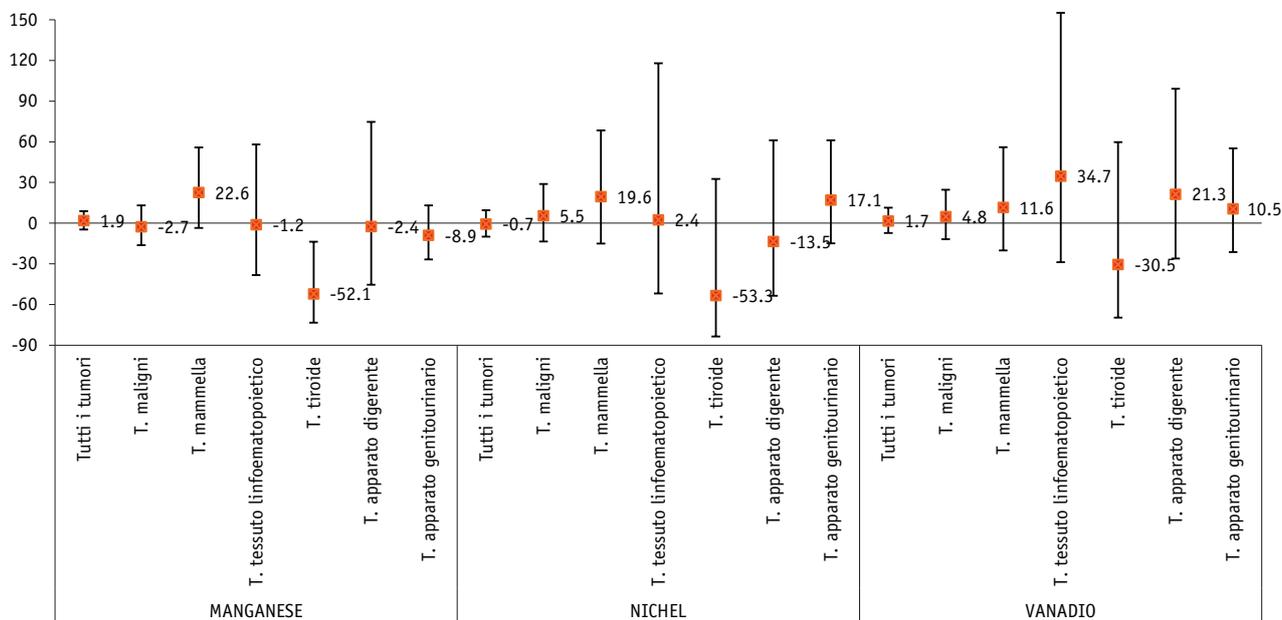
Rispetto ai livelli urinari di tallio (Figura 6.12) si segnala una riduzione di rischio per tutti i tumori pari al -6.9% ($p=0.054$) e al -43.3% per il tumore della tiroide ($p=0.030$). In merito al cadmio si evidenziano eccessi non significativi per i tumori della mammella e dei tessuti linfomatopoietici.

Figura 6.12 - Associazioni tra concentrazioni urinarie di tallio, cadmio e cobalto e tumori: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



Non si evidenziano riduzioni o incrementi di rischio significativi nell'analisi relative alle concentrazioni urinarie di cobalto (Figura 6.12), manganese, nichel e vanadio (Figura 6.13). Si segnala una riduzione di rischio per il tumore della tiroide associato al raddoppio delle concentrazioni di manganese del -52.1% (p=0.014).

Figura 6.13 - Associazioni tra concentrazioni urinarie di manganese, nichel e vanadio e tumori: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



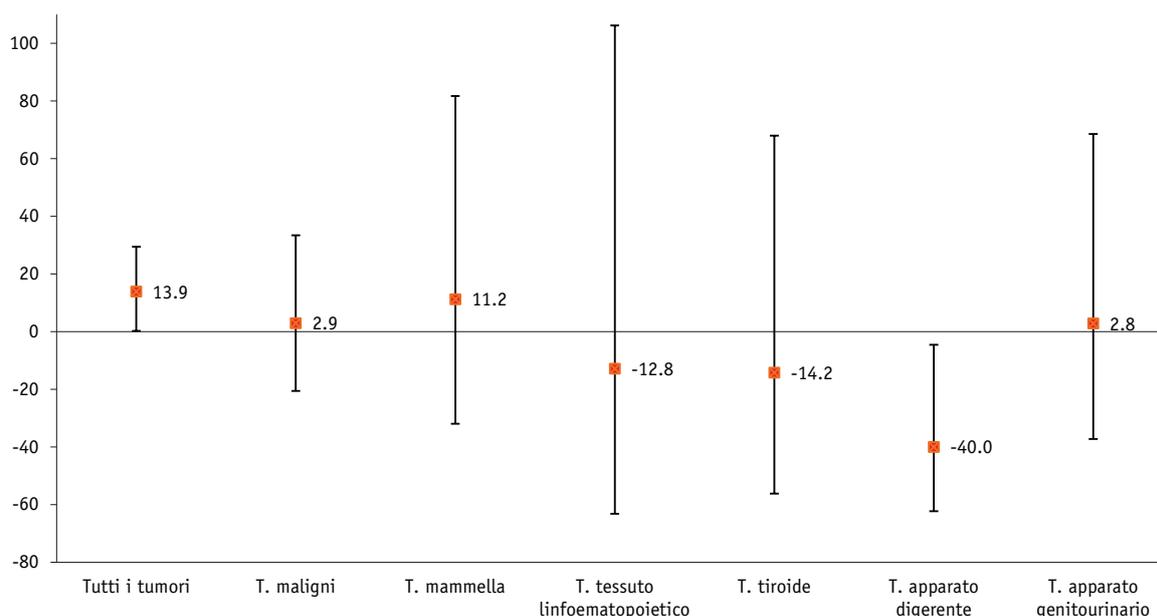
Nelle analisi stratificate per genere, residenza e modalità di partecipazione (Allegato 11, Tabelle 11.3-11.4) si segnala, per le concentrazioni urinarie di mercurio, una riduzione del rischio per i tumori dell'apparato digerente per il genere maschile e per coloro che risiedono nei comuni principali. Si conferma un decremento significativo del -7.9% per i tumori considerati nel loro insieme associato

al raddoppio delle concentrazioni di tallio per il genere femminile. La riduzione del rischio di tumore della tiroide associata al raddoppio delle concentrazioni di tallio è confermata anche per i residenti nei comuni principali e nel gruppo dei soggetti estratti dalle liste anagrafiche. Sempre in merito ai tumori della tiroide il decremento di rischio associato al raddoppio delle concentrazioni urinarie di manganese viene confermato in tutti i sottogruppi analizzati.

6.7 ASSOCIAZIONI TRA PATOLOGIE ONCOLOGICHE E CONCENTRAZIONI DI ARSENICO NELLE ACQUE POTABILI

I risultati dei modelli multivariati per la stima delle associazioni tra esposizione ad arsenico nelle acque potabili e occorrenza di patologie neoplastiche sono espressi come variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza, rispetto agli incrementi dei livelli di arsenico nelle acque potabili pari al range interquartile (IQR=4.3 µg/l). Nei modelli, oltre alle variabili di confondimento già descritte, si è tenuto conto anche dell'abitudine di bere acqua proveniente dall'acquedotto o acqua minerale in bottiglia. Si evidenzia un incremento di rischio pari al +13.9% per tutti i tumori ($p=0.046$), e una riduzione percentuale di rischio del -40% per i tumori all'apparato digerente ($p=0.031$) (Figura 6.14). Non si osservano associazioni tra aumento dei livelli di arsenico nelle acque potabili e occorrenza per le altre singole sedi tumorali considerate. Nelle analisi stratificate per genere, residenza e modalità di partecipazione, l'incremento di rischio per i tumori considerati nel loro insieme è confermato nelle donne (+25.3%) e nei volontari (+20.0%). La riduzione di rischio per i tumori all'apparato digerente si conferma nel genere maschile, nei residenti nei comuni principali e nel gruppo dei volontari (Allegato 11, Tabella 11.2).

Figura 6.14 - Associazioni tra concentrazioni di arsenico nelle acque potabili e tumori: variazioni percentuali e intervalli di confidenza al 95%



6.8 DISCUSSIONE

Secondo i dati dell'Istituto nazionale di statistica (ISTAT)¹ in Italia nel 2018 (ultimo anno al momento disponibile) i tumori rappresentano la seconda causa di morte (29% di tutti i decessi), dopo le malattie cardio-circolatorie (35%). Nei maschi, tumori e malattie cardio-circolatorie causano approssimativamente lo stesso numero di decessi (33% e 32% rispettivamente), mentre nelle donne il peso delle malattie cardio-circolatorie è più rilevante rispetto ai tumori (38% vs 24%). A livello nazionale la prima causa di morte oncologica nella popolazione è il tumore del polmone (19%), così come fra gli uomini (24%), mentre fra le donne è il tumore della mammella (16%). I dati toscani sono per lo più in linea con gli andamenti nazionali, anche se in Toscana si registra una criticità relativa ad una maggiore mortalità per tumore del polmone nella popolazione femminile. I dati relativi ai trend temporali indicano che l'incidenza dei tumori è in riduzione in entrambi i generi e che la mortalità continua a diminuire in maniera significativa in entrambi i sessi come risultato di più fattori, quali la prevenzione primaria (ed in particolare la lotta al tabagismo), la diffusione degli screening su base nazionale, i miglioramenti diagnostici, i progressi terapeutici (chirurgici, farmacologici, radioterapici) e l'applicazione sempre più su larga scala di una gestione multidisciplinare dei pazienti oncologici. Le cause note delle alterazioni del DNA nella genesi del cancro sono di vari ordini: si ipotizzano cause di tipo ambientale, genetiche, infettive, legate agli stili di vita e fattori casuali (Fondazione AIOM-Airtum 2019). La quota di tumori attribuibili ai vari fattori di rischio è riportata nella Tabella 6.4: negli USA il fumo di tabacco da solo è responsabile del 33% delle neoplasie; un altro 33% è legato agli stili di vita (dieta, sovrappeso, abuso di alcool e inattività fisica), il 2% a inquinamento ambientale.

Tabella 6.4 - Quota di tumori attribuibili ai vari fattori di rischio (Fonte: Fondazione AIOM-Airtum 2019)

Fattore di rischio	Quota di tumori attribuibili ai vari fattori di rischio	
	USA 2012 *	Regno Unito 2010**
	%	%
TABACCO	33	19
DIETA	5	19
SOVRAPPESO, OBESITÀ	20	5
INATTIVITÀ FISICA	5	1
ABUSO DI BEVANDE ALCOLICHE	3	4
FATTORI OCCUPAZIONALI	5	4
INFEZIONI	8	3
RADIAZIONI IONIZZANTI E ESPOSIZIONE A RAGGI UV	2	5
INQUINAMENTO AMBIENTALE	2	-

*American Association for Cancer Research, 2013; ** Parkin DM. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in UK in 2010. Br J Cancer, 2011

1 <https://dati.istat.it/>

L'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) aggiorna continuamente l'elenco delle sostanze cancerogene per l'uomo: ad oggi 120 sostanze sono considerate cancerogeni certi per l'uomo, tra queste ad esempio, l'arsenico, il cadmio, il benzene, il fumo di tabacco, il particolato atmosferico e le carni rosse trasformate (IARC 1993, 2012).

La cancerogenesi è un processo lungo e complesso: raramente una singola alterazione genetica è sufficiente per lo sviluppo del tumore. In genere un agente cancerogeno agisce sul DNA cellulare e provoca un processo di "Iniziazione" (rapido e irreversibile), seguito da una fase di "Promozione" della crescita neoplastica (lenta e irreversibile). Altri fattori devono, comunque, intervenire per favorire la "Progressione" della malattia. Nella maggior parte dei casi questi processi richiedono diversi anni, anche decenni (AIOM-Airtum 2021).

Per questi motivi lo studio dei tumori e dei fattori di rischio richiede l'applicazione di disegni di studio che necessariamente tengano conto del lungo periodo di latenza. L'indagine InVETTA, essendo progettata come uno studio trasversale, o cross-sectional, fornisce, invece, una "fotografia" dello stato di salute del gruppo di persone in studio, e pertanto è maggiormente indicata per la stima delle prevalenze di condizioni patologiche, come ad esempio la funzionalità respiratoria. Pertanto, questo disegno di studio non è certamente quello più appropriato per studiare patologie come quelle oncologiche, poiché si perde la dimensione temporale, necessaria per valutare il tempo di latenza tra l'esposizione ai fattori di rischio e lo sviluppo della malattia. Per chiarire meglio, la prevalenza di una malattia stimata in una popolazione in un dato momento attraverso un'indagine trasversale, come InVETTA, dipende da diversi fattori: la gravità della malattia (se molte persone che sviluppano una malattia muoiono, la prevalenza è bassa); la durata della malattia (se una malattia dura per breve tempo il suo tasso di prevalenza è più basso di quello che si avrebbe se la malattia durasse per un periodo più lungo); il numero dei nuovi casi, o incidenza della malattia (se molte persone sviluppano una malattia il suo tasso di prevalenza è più alto rispetto al caso in cui poche persone la sviluppano). Quindi, la prevalenza di malattia dipende dall'incidenza, cioè quanto la malattia è frequente, ma anche dalla durata della malattia, e quindi dalla letalità della malattia stessa. Per questo motivo, in un'indagine trasversale le prevalenze di alcuni tipi di neoplasie come il tumore al polmone o dello stomaco, ovvero patologie oncologiche ad alta letalità, sono tendenzialmente basse, mentre sono più numerosi i casi di tumore della mammella o della prostata, che sono, invece, forme tumorali ad alta sopravvivenza. Per questi motivi, in InVETTA, oltre ad analizzare il gruppo dei tumori nel loro insieme e i tumori maligni, sono state selezionate solo quelle sedi neoplastiche (mammella, tessuto linfoematopoietico, tiroide, apparato digerente e apparato genito-urinario) che proprio per il fatto di essere a maggiore sopravvivenza sono anche quelle che hanno delle numerosità tali da consentire ulteriori analisi di associazione con i fattori di rischio ambientali e individuali.

Riassumendo brevemente i risultati, il 19.8% dei partecipanti a InVETTA ha avuto una diagnosi di tumore, il 6.0% di tumore maligno, il 2.8% delle donne ha avuto un tumore della mammella, lo 0.5%

dei partecipanti ha avuto diagnosi di tumore del tessuto linfoematopoietico e lo 0.4% dei soggetti in studio una diagnosi di tumore della tiroide. Le prevalenze di tumore dell'apparato digerente e dell'apparato genitourinario sono rispettivamente dello 0.6% e dell'1.8%. Secondo i dati AIOM/AIRTUM (Fondazione AIOM-Airtum 2021), nel 2020, si stima che gli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore siano oltre 3.6 milioni, pari al 6% dell'intera popolazione italiana, dato in linea con la stima in InVETTA. Sono state rilevate differenze di genere rilevanti, con prevalenze più alte per il genere femminile per il gruppo di tumori nel loro insieme, come confermato dai dati AIOM/AIRTUM, e più elevate negli uomini per i tumori dell'apparato digerente. Come atteso, per la maggior parte delle neoplasie in studio, si rileva una prevalenza più alta nella fascia 55-70 anni. Non sono state riscontrate differenze significative nel confronto tra le modalità di partecipazione, volontari e soggetti estratti dalle liste anagrafiche, e tra i residenti nei comuni principali e nei comuni di controllo.

Grazie alle numerose informazioni raccolte mediante la somministrazione dei questionari è stato, inoltre, possibile valutare il ruolo dei principali fattori di rischio, oltre a quelli di tipo ambientale: il fumo, l'inattività fisica, l'eccesso ponderale, il consumo di alcol, il consumo abituale di carne rossa e l'esposizione occupazionale. I risultati confermano le evidenze già disponibili sul ruolo di questi fattori di rischio. Le prevalenze dei tumori (sia maligni che benigni) e dei tumori all'apparato digerente sono più alte nei soggetti in sovrappeso o obesi, rispetto ai normopeso, e si osservano prevalenze più elevate nei soggetti sedentari per tutti i tumori, tumori maligni e tumori dell'apparato digerente. I fumatori e gli ex-fumatori hanno mostrato una prevalenza più alta per i seguenti esiti: tutti i tumori, tumori maligni, tumori dell'apparato digerente e tumori dell'apparato genitourinario. Per il tumore dell'apparato digerente, sebbene le numerosità siano piuttosto esigue, si evidenziano prevalenze più alte in coloro che dichiarano di consumare abitualmente carni rosse e nei bevitori a rischio. Per quanto riguarda l'esposizione lavorativa l'unico elemento che è emerso è una prevalenza più alta per i tumori, sia benigni che maligni, in coloro che hanno lavorato in miniera o hanno un coniuge che vi ha lavorato.

Per quanto riguarda le associazioni con l'esposizione ad acido solfidrico, nello studio InVETTA l'aumento delle concentrazioni di H_2S è associato ad una riduzione della prevalenza di gran parte delle neoplasie analizzate, in particolare si osserva una riduzione significativa del rischio per il tumore della mammella del -42.9%, riduzione che viene confermata nell'analisi stratificata per i residenti nei comuni principali e per il gruppo dei volontari. Ma alla luce di quanto discusso sui limiti delle indagini trasversali, lo studio di coorte residenziale descritto nel capitolo 3 del Volume 1 di questo Rapporto consente un'interpretazione dei risultati più efficace rispetto all'indagine InVETTA, proprio per la dimensione temporale in cui l'esposizione e il verificarsi dei casi di tumore vengono analizzati. Nello studio di coorte amiatino tutti i residenti sono stati seguiti per 18 anni, dal 1998 al 2016, e i livelli di esposizione ad H_2S sono stati messi in relazione con il verificarsi dei casi di tumori. I risultati delle analisi di mortalità e di ricovero sono concordi ed evidenziano una diminuzione del rischio di neo-

plasie all'aumentare dell'esposizione a H₂S. Lo svantaggio dello studio di coorte residenziale, rispetto ad una indagine come InVETTA è che, essendo condotto su tutta la popolazione residente, non può tenere conto del ruolo di tutti gli altri fattori di rischio (fumo, dieta, sedentarietà) che, invece, è stato possibile considerare nell'indagine campionaria. Comunque, sebbene con metodologie diverse, i due studi concordano sulla mancanza di una associazione positiva tra esposizione a H₂S e sviluppo di patologie tumorali. Si ricorda che, nei precedenti studi ecologici su base comunale condotti da ARS e CNR (Minichilli 2012, Bustaffa 2017), così come nell'aggiornamento presentato nel capitolo 6 del Volume 1, i residenti nell'area amiatina mostrano eccessi di mortalità e ricovero per tumori, soprattutto tumore dello stomaco, fegato e polmone, rispetto ai tassi medi regionali. Del resto, questo trend era emerso anche nello studio di coorte stesso: gli eccessi di patologie tumorali erano osservati nell'analisi di confronto tra tutta la coorte di residenti e il riferimento esterno (capitolo 3 del Volume 1), ma non venivano confermati nel confronto interno tra i soggetti classificati secondo livelli crescenti di esposizione a H₂S, ad indicazione dell'assenza di un ruolo specifico dell' H₂S nel determinare gli eccessi di tumori che si osservano a livello di popolazione.

Di seguito si riporta una breve rassegna di alcuni studi che hanno indagato l'associazione tra tumori e acido solfidrico. Per una trattazione più completa si rimanda all'Appendice del Volume 1 di questo Rapporto. Nello studio di Amaral et al. (Amaral 2006) in un'area vulcanica delle isole Azzorre, è stato osservato un rischio più alto di tumore della mammella, mentre gli uomini hanno mostrato un rischio per tumori inferiore rispetto ai non esposti. Anche Bates, in uno dei primi studi effettuati a Rotorua, ha evidenziato un aumento, sebbene non significativo, di rischio di tumori del naso e della laringe e decrementi di rischio di tumore del polmone e del cervello (Bates 1998). Colquhoun et al. (Colquhoun 2010) non hanno riscontrato un aumento di incidenza dei tumori in uno studio di coorte retrospettivo condotto tra i residenti vicino a raffinerie di gas naturale in Canada, eccetto per i tumori della cervice uterina. Uno studio di Kristbjornsdottir et al. (Kristbjornsdottir 2012) ha valutato il rischio di tumori nei residenti presso un'area geotermica in Islanda rispetto a due popolazioni di confronto, riscontrando un aumentato rischio per tutti i tumori e per alcune sedi specifiche (pancreas, mammella, linfomi non-Hodgkin, tumori del sistema emopoietico e carcinoma basocellulare della cute). Il follow-up di questo studio è stato successivamente esteso al 2013 e sono stati confermati gli aumenti di rischio osservati nella prima analisi (Kristbjornsdottir 2016). Passando al contesto italiano in uno studio siciliano, nei residenti della regione vulcanica della provincia di Catania è stato riscontrato un maggior rischio di cancro alla tiroide e leucemia linfatica in entrambi i generi, di linfoma di Hodgkin, di tumore dello stomaco e della mammella tra le donne e di tumore della prostata tra gli uomini (Russo 2015).

La revisione sistematica di Lewis sugli effetti dell'esposizione cronica a basse concentrazioni di acido solfidrico (Lewis 2015) conclude che, sulla base dei risultati degli studi condotti nella popolazione generale, non è possibile evidenziare un chiaro pattern riguardante il tipo di tumore, la risposta all'e-

sposizione o altri particolari trend che suggeriscano un rischio cancerogeno dell'H₂S. Nella revisione sistematica viene sottolineato che molti di questi studi si basano su campioni ristretti di soggetti e spesso anche la valutazione dei livelli di esposizione ha delle forti limitazioni. Inoltre, in molti studi non si tiene conto del confondimento di altri fattori di rischio e la gran parte degli studi sono indagini di tipo ecologico (sia l'esposizione che l'esito sono stimati o misurati a livello di area) quindi potenzialmente affetti dalla cosiddetta "fallacia ecologica", ovvero l'errore di interpretazione che inevitabilmente si commette quando si considera una "relazione fra eventi", ottenuta confortando dati aggregati, valida anche a livello di singolo individuo (Rothman 2008).

Nello studio InVETTA oltre a considerare le stime delle ricadute di H₂S derivanti dalle emissioni delle centrali geotermiche mediante l'utilizzo di modelli diffusionali, sono state condotte ulteriori analisi di sensibilità utilizzando come "proxy" la distanza dalla centrale geotermica più vicina e la percezione dell'odore. Sebbene entrambe rappresentino stime piuttosto grezze dell'esposizione reale, i risultati delle analisi di sensibilità confermano l'assenza di particolari criticità riguardo le associazioni con l'occorrenza di patologie oncologiche.

Rispetto all'esposizione ai metalli nello studio InVETTA sono stati considerati diversi indicatori e vie di esposizione, quali la determinazione delle concentrazioni ematiche e urinarie di metalli, l'esposizione ai livelli in aria di arsenico e mercurio derivanti dalle emissioni delle centrali geotermiche e l'esposizione ai livelli di arsenico presenti nelle acque potabili.

Alcuni dei metalli analizzati nelle matrici biologiche, quali arsenico, cadmio e nichel, sono classificati cancerogeni per l'uomo dalla IARC. Come già discusso in relazione all'esposizione ad acido solfidrico, e ancora di più per quel che riguarda l'esposizione ai metalli, l'impostazione di InVETTA come indagine trasversale non risponde in maniera efficace alle esigenze conoscitive sul ruolo dei metalli nell'insorgenza delle patologie tumorali nel territorio dell'Amiata. Le stesse determinazioni analitiche dei metalli, in particolare quelli cancerogeni, nei campioni urinari dei partecipanti non riescono a dare risposte significative, in quanto si riferiscono a un unico momento e, come noto, sono soggette ad una forte variabilità individuale legata a numerosi altri fattori. Più informativi dei livelli urinari dei metalli possono considerarsi, invece, gli altri indicatori analizzati, uno legato ad una via di esposizione di tipo prevalentemente inalatorio e relativa alle concentrazioni in aria di As e Hg emessi dalle centrali geotermiche, l'altro relativo alle concentrazioni di arsenico nelle acque potabili stimate alle utenze di ciascuno dei partecipanti a InVETTA e, quindi, più rappresentativo di una via di esposizione di tipo alimentare. Ma ancora più di InVETTA, lo studio che appare più solido per impostazione e metodi applicati, è proprio lo studio di coorte residenziale descritto nel capitolo 4 del Volume 1 di questo Rapporto. Così come per l'esposizione a acido solfidrico, anche per l'esposizione alle concentrazioni di arsenico nelle acque potabili, l'approccio dello studio di coorte risulta essere quello più efficace. Anche l'altro studio di coorte descritto nel capitolo 5 del Volume 1 di questo Rapporto (Profili

2018), ovvero il follow-up dei partecipanti alla prima campagna di biomonitoraggio condotta a fine anni '90 nel territorio amiatino dall'Istituto Superiore di Sanità e l'allora AUSL di Siena, seppur basato su un approccio di tipo longitudinale, presenta alcune caratteristiche metodologiche che ne limitano l'interpretazione dei risultati, soprattutto per gli aspetti che riguardano le malattie oncologiche. Infatti, la numerosità della popolazione al baseline non era molto elevata e l'età media decisamente bassa e, pertanto, l'incidenza delle forme tumorali osservata negli anni successivi al campionamento è risultata anch'essa molto ridotta, determinando una scarsa potenza statistica nell'individuare eventuali associazioni. Ma l'aspetto più critico riguarda proprio il fatto che la valutazione dell'esposizione si è basata su un'unica misurazione di arsenico urinario, che, come già discusso per l'indagine INVETTA, potrebbe aver introdotto degli errori di classificazione.

Quindi, alla luce di tutte queste considerazioni, lo studio di coorte sui livelli di arsenico nelle acque potabili è quello che più degli altri contribuisce ad approfondire il ruolo che l'esposizione ai metalli, in particolare l'arsenico, può svolgere nel determinare gli eccessi di incidenza e mortalità per tumori evidenziati nei primi studi ecologici condotti in Amiata.

La corte retrospettiva presentata nel capitolo 5 del Volume 1 ha evidenziato associazioni tra l'incremento delle concentrazioni di arsenico nelle acque potabili e la mortalità per tumori maligni e per il tumore allo stomaco, soprattutto nella popolazione femminile. Per i tumori dei tessuti linfematoipietici, invece, si evidenzia un incremento del rischio soprattutto negli uomini (+47%). Anche nell'analisi dei ricoveri si segnalano eccessi per i tumori maligni, tumore del polmone e della mammella nella popolazione femminile, associati agli incrementi dei livelli di arsenico. Sempre tra le sedi neoplastiche si evidenzia un eccesso di rischio anche per il tumore della vescica, +29% distribuito nei due generi. Sebbene meno significativi per i problemi metodologici evidenziati, anche i risultati di INVETTA mostrano un incremento di rischio pari al +13.9% per tutti i tumori, associato all'aumento delle concentrazioni di arsenico nelle acque potabili. Mentre non si osservano associazioni tra l'aumento dei livelli di arsenico nelle acque potabili e l'occorrenza delle singole sedi tumorali considerate, così come non sono riportate associazioni con i livelli di arsenico misurati nelle urine e gli incrementi di arsenico e mercurio in aria derivanti dalle emissioni delle centrali geotermiche.

Nonostante la cancerogenicità dell'arsenico sia nota da oltre un secolo, non esiste ad oggi una sufficiente comprensione del meccanismo d'azione attraverso il quale l'esposizione ad arsenico abbia un ruolo nell'induzione del cancro. L'arsenico inorganico, infatti, è stato classificato come cancerogeno appartenente al gruppo I (cancerogeno certo per l'uomo) per i tumori polmonari, cutanei e della vescica, mentre sono state riportate evidenze limitate di carcinogenesi per i tumori epatici, renali e della prostata (IARC 2012). Evidenze di cancerogenicità sono state osservate perlopiù in paesi come il Bangladesh, Taiwan, Cile e Argentina in cui si registrano concentrazioni di arsenico nell'acqua potabile molto elevate (>300 µg/l). Negli ultimi anni sta crescendo sempre più la preoccupazione che anche moderati o bassi livelli di arsenico nelle acque potabili, anche inferiori agli attuali limiti nor-

mativi (10 µg/l), possano indurre esiti dannosi sulla salute umana. Oltre all'arsenico, anche il cadmio e il nichel sono stati classificati dalla IARC come cancerogeni appartenente al gruppo I (IARC 2012). Inoltre, la IARC ha classificato i composti metilati del mercurio e i composti del cobalto come possibili cancerogeni umani (Gruppo 2B), mentre il Hg metallico e i composti inorganici del Hg sono stati inseriti nel Gruppo 3B, ovvero non classificabili per quanto riguarda la loro cancerogenicità (IARC 1993). Esistono evidenze sufficienti che l'esposizione professionale di lungo periodo al cadmio, soprattutto per via inalatoria, contribuisca allo sviluppo del cancro ai polmoni, mentre sono limitate le evidenze per tumori dei reni e della prostata (WHO 2010). Tuttavia, nell'interpretazione degli studi sorgono alcuni problemi metodologici che riguardano soprattutto la mancanza di una valutazione rigorosa dei livelli di esposizione al cadmio, della relazione dose-risposta tra gli indicatori di esposizione al cadmio e il rischio di occorrenza delle patologie oncologiche, e dell'effetto confondente di altri fattori di esposizione concomitanti e della possibile interazione tra essi (Boffetta 1992).

Nello studio InVETTA è stato osservato un segnale di incremento di rischio per il tumore della mammella associato al raddoppio delle concentrazioni urinarie di cadmio. Una metanalisi del 2015 degli studi che hanno valutato il rischio di tumore della mammella in associazione ai livelli urinari di cadmio, conclude che un'alta esposizione al cadmio può essere un fattore di rischio per il cancro al seno, ma sottolinea anche la necessità della conduzione di studi prospettici su casistiche più ampie per confermare queste prime indicazioni (Larsson 2015).

I composti del nichel sono considerati cancerogeni per l'uomo (gruppo 1) e il nichel metallico è considerato possibile cancerogeno per l'uomo (gruppo 2B). La revisione effettuata dalla IARC nel 2011 individua i polmoni, le cavità nasali e i seni paranasali come organi bersaglio dell'azione cancerogena dei composti del nichel per cui esiste un'evidenza certa. Come per il cadmio si tratta di studi essenzialmente condotti in ambito occupazionale. I risultati di InVETTA non hanno mostrato segnali di associazione tra occorrenza di malattie oncologiche e livelli urinari di nichel.

Relativamente al mercurio, nello studio InVETTA non sono state osservate situazioni di particolare criticità, mentre i risultati dello studio di follow-up della coorte del '98 (capitolo 5 del Volume 1) sono disomogenei ed in contrasto con le evidenze di letteratura. Infatti è stato rilevato un aumento di rischio di mortalità per tumori maligni, in particolare nella popolazione femminile, all'aumentare della concentrazione di Hg urinario, mentre al contrario l'effetto di concentrazioni elevate di Hg ematico sembra avere una tendenza protettiva, cioè il rischio di mortalità per tumore tende a diminuire all'aumentare dei livelli ematici di Hg (Profili 2018).

Anche rispetto agli altri metalli analizzati in InVETTA, sulla base delle conoscenze al momento disponibili non risultano evidenze di cancerogenicità per manganese e tallio (ATSDR 2012, ATSDR 1992). Per quanto riguarda il tallio, lo studio di coorte residenziale condotto da ARS nell'area di Pietrasanta, dove nel corso del 2014-2015 è avvenuta una contaminazione da tallio dell'acqua potabile, non sono emersi segnali di incremento dei rischi di tumore (Nuvolone 2016).

Concludendo, il disegno di studio cross-sectional non è il disegno di studio ottimale per studiare l'occorrenza di patologie oncologiche e valutare le possibili relazioni con i fattori di rischio. Tra i limiti dello studio, inoltre, vi è la scarsa numerosità degli eventi considerati, che non ha consentito di produrre stime di rischio consistenti e, in alcuni casi la scarsa numerosità della casistica non ha permesso di poter prendere in considerazione alcune sedi neoplastiche particolarmente rilevanti per i fattori di rischio in studio (polmone, vescica). Per quanto riguarda l'arsenico, invece, la disponibilità dei dati storici derivanti dai controlli della potabilità effettuati dall'ente gestore e dalla Ausl competente, ha consentito di condurre lo studio di coorte residenziale ed evidenziare un ruolo dei livelli di arsenico nelle acque potabili nell'occorrenza di tumori, in particolare quelli sedi, polmone e vescica, per le quali esistono evidenze di letteratura.

BIBLIOGRAFIA

- ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for Thallium. Atlanta, GA 1992: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
- ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for Manganese. Atlanta, GA 2012: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
- ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Public health statement: hydrogen sulfide. 2014. Disponibile online: <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp114-c1-b.pdf>
- Amaral A, Rodrigues V, Oliveira J, Pinto C, Carneiro V, Sanbento R, Cunha R, Rodrigues A. Chronic exposure to volcanic environments and cancer incidence in the Azores, Portugal. *Sci Total Environ*. 2006 Aug 15;367(1):123-8. doi: 10.1016/j.scitotenv.2006.01.024
- Bates MN, Garrett N, Graham B, Read D. Cancer incidence, morbidity and geothermal air pollution in Rotorua, New Zealand. *Int J Epidemiol*. 1998 Feb;27(1):10-4. doi: 10.1093/ije/27.1.10
- Boffetta P. Methodological aspects of the epidemiological association between cadmium and cancer in humans. *IARC Sci Publ*. 1992;(118):425-34
- Bustaffa E, Minichilli F, Nuvolone D, Voller F, Cipriani F, Bianchi F. Mortality of populations residing in geothermal areas of Tuscany during the period 2003-2012. *Ann Ist Super Sanita*. 2017 Apr-Jun;53(2):108-117. doi: 10.4415/ANN_17_02_06
- Bustaffa E, Minichilli F, Andreassi MG, Carone S, Coi A, Cori L, Fatta F, Fatta F, Grecchi S, Minoia C, Ronchi A, Scovassi I, Sicari R, Stea F, Bianchi F; Gruppo di lavoro SEpiAS. Studies on markers of exposure and early effect in areas with arsenic pollution: methods and results of the project SEpiAS. *Epidemiological surveillance in areas with environmental pollution by natural or anthropogenic arsenic*. *Epidemiol Prev*. 2014 May-Aug;38(3-4 Suppl 1):27-94. Italian
- Cantor KP, Lubin JH. Arsenic, internal cancers, and issues in inference from studies of low-level exposures in human populations. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007 Aug 1;222(3):252-7. doi: 10.1016/j.taap.2007.01.026
- Centeno JA, Gray MA, Mullick FG, Tchounwou PB, Tseng C. Arsenic in drinking water and health issues. In: Moore TA, Black A, Centeno JA, Harding JS, Trumm DA, editors. *Metal contaminants in New Zealand: sources, treatments, and effects on ecology and human health*. Christchurch: Resolutionz Press; 2005:195-219
- Colquhoun A, Jiang Z, Maiangowi G, Ashbury F, Maiangowi G, Ashbury F, Chen Y, Drobinina W, McLeod L, Panaro L, Sihota S, Tustin J, Yacoub W. An investigation of cancer incidence in a First Nations community in Alberta, Canada, 1995-2006. *Chronic Dis Can*. 2010 Sep;30(4):135-40
- Fiore M, Oliveri Conti G, Caltabiano R, Buffone A, Zuccarello P, Cormaci L, Cannizzaro MA, Ferrante M. Role of Emerging Environmental Risk Factors in Thyroid Cancer: A Brief Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Apr 2;16(7):1185. doi: 10.3390/ijerph16071185
- Fondazione AIOM. I numeri del cancro in Italia. Intermedia Editore 2019
- Fondazione AIOM. I numeri del cancro in Italia. Intermedia Editore 2021
- Hong YS, Song KH, Chung JY. Health effects of chronic arsenic exposure. *J Prev Med Public Health*. 2014 Sep;47(5):245-52. doi: 10.3961/jpmph.14.035
- IARC International Agency for Research on Cancer. Beryllium, Cadmium, Mercury and exposures in the Glass Manufacturing Industry. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks. Hum*. 1993;Volume 58
- IARC International Agency for Research on Cancer. Arsenic, metals, fibres, and dusts. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012: 100(Pt C): 11-465. Disponibile online: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf>. Accessed 26 June 2014. PMID: 23189751
- Kristbjornsdottir A, Rafnsson V. Incidence of cancer among residents of high temperature geothermal areas in Iceland: a census based study 1981 to 2010. *Environ Health*. 2012 Oct 1;11:73. doi: 10.1186/1476-069X-11-73
- Kristbjornsdottir A, Aspelund T, Rafnsson V. Association of Cancer Incidence and Duration of Residence in Geothermal Heating Area in Iceland: An Extended Follow-Up. *PLoS One*. 2016 May 20;11(5):e0155922. doi: 10.1371/journal.pone.0155922
- Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Urinary cadmium concentration and risk of breast cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2015 Sep 1;182(5):375-80. doi: 10.1093/aje/kwv085- Lewis RJ, Copley GB. Chronic low-level hydrogen sulfide exposure and potential effects on human health: a review of the epidemiological evidence. *Crit Rev Toxicol*. 2015, Vol. 45, 2, p. 93-123
- Lewis RJ, Schnatter AR, Drummond I, Murray N, Thompson FS, Katz AM, Jorgensen G, Nicolich MJ, Dahlman D, Thériault G. Mortality and cancer morbidity in a cohort of Canadian petroleum workers. *Occup Environ Med*. 2003 Dec;60(12):918-28. doi: 10.1136/oem.60.12.918
- Maull EA, Ahsan H, Edwards J, Longnecker MP, Navas-Acien A, Pi J, Silbergeld EK, Styblo M, Tseng CH, Thayer KA, Loomis D. Evaluation of the association between arsenic and diabetes: a National Toxicology Program workshop review. *Environ Health Perspect*. 2012 Dec;120(12):1658-70. doi: 10.1289/ehp.1104579
- Minichilli F, Nuvolone D, Bustaffa E, Cipriani F, Vigotti MA, Bianchi F. State of health of populations residing in geothermal areas of Tuscany. *Epidemiol Prev*. 2012 Sep-Oct;36(5 Suppl 1):1-104. Italian
- Nuvolone D, Petri D, Pepe P, Voller F. Health effects associated with chronic exposure to low-level hydrogen sulfide from geothermoelectric power plants. A residential cohort study in the geothermal area of Mt. Amiata in Tuscany. *Sci Total Environ*. 2019 Apr 1;659:973-982. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.12.363

- Nuvolone D, Pepe P, Petri D, Voller F, Cipriani F. Studio epidemiologico per la valutazione dell'impatto dell'esposizione a tallio a seguito della contaminazione dell'acquedotto di Valdicastello e Pietrasanta centro. Rapporto conclusivo 2016 Disponibile online: https://www.uslnordovest.toscana.it/trasparenzausl2/wpcontent/uploads/2016/09/Relazione_TALLIO_ARS_08092016.pdf
- Orloff K, Mistry K, Metcalf S. Biomonitoring for environmental exposures to arsenic. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2009 Aug;12(7):509-24. doi: 10.1080/10937400903358934
- Pira E, Turbiglio M, Maroni M, Carrer P, La Vecchia C, Negri E, Iachetta R. Mortality among workers in the geothermal power plants at Larderello, Italy. *Am J Ind Med.* 1999 May;35(5):536-9
- Profili F, Nuvolone D, Barbone F, Aprea C, Centi L, Frazzetta R, Belli S, Voller F. Health effects among a cohort exposed to low-level arsenic in a geothermal area of Tuscany, Italy. *Int Arch Occup Environ Health.* 2018 Nov;91(8):971-979. doi: 10.1007/s00420-018-1340-5
- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*, 3rd ed . Philadelphia, PA 2008: Lippincott, Williams & Wilkins
- Russo M, Malandrino P, Addario WP, Dardanoni G, Vigneri P, Pellegriti G, Squatrito S, Vigneri R. Several Site-specific Cancers are Increased in the Volcanic Area in Sicily. *Anticancer Res.* 2015 Jul;35(7):3995-4001
- U.S. Department of Health and Human Services. Toxicological profile for hydrogen sulfide. 2006. <http://www.science.unitn.it/~igem/tools/tp114.pdf>
- Viegas J, Esteves AF, Cardoso EM, Arosa FA, Vitale M, Taborda-Barata L. Biological Effects of Thermal Water-Associated Hydrogen Sulfide on Human Airways and Associated Immune Cells: Implications for Respiratory Diseases. *Front Public Health.* 2019 Jun 5;7:128. doi: 10.3389/fpubh.2019.00128
- WHO World Health Organization. Thallium. International Programme on chemical safety. *Environmental Health Criteria* 182. 1996
- WHO World Health Organization. Exposure to cadmium: a major public health concern. *Preventing Disease Through Healthy Environments*,2010;3-6. Retrieved from <http://www.who.int/ipcs/features/cadmium.pdf>
- WHO World Health Organization. Hydrogen sulfide: human health aspects. 2003. <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad53.pdf>
- Wu D, Si W, Wang M, Lv S, Ji A, Li Y. Hydrogen sulfide in cancer: Friend or foe? *Nitric Oxide.* 2015 Nov 15;50:38-45. doi: 10.1016/j.niox.2015.08.004



CAPITOLO 7

LE MALATTIE CRONICHE NON ONCOLOGICHE

CAPITOLO 7

LE MALATTIE CRONICHE NON ONCOLOGICHE

7.1 INTRODUZIONE

In questo capitolo sono riportati i risultati delle analisi condotte sui dati relativi ad alcune patologie croniche e alle associazioni con le variabili di esposizione ambientale. Come descritto nella sezione dei metodi (capitolo 1) l'occorrenza di questi esiti nei partecipanti a InVETTA è stata determinata principalmente mediante l'utilizzo dei dati derivanti dagli esami del sangue e dalle informazioni raccolte con la somministrazione dei questionari (sezione 9: Storia medica e condizioni cliniche). In dettaglio, per definire l'occorrenza di diabete si è fatto ricorso ai valori ematici di emoglobina glicata (>48 mmol/mol), alle diagnosi di diabete autoriferite durante la somministrazione dei questionari e all'uso integrato dei dati provenienti dai flussi sanitari correnti. Nella sezione dei metodi, inoltre, è ben dettagliata la descrizione dei criteri di definizione dell'insufficienza renale. In breve, per la stima della prevalenza di insufficienza renale cronica sono considerati i due gruppi di stadi di gravità della malattia: Stadio 3, più grave, caratterizzato da valori di $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ e Stadi 1 e 2 (stadi precoci della malattia) caratterizzati da $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ e albuminuria persistente (>30 mg/g).

Per determinare la prevalenza dei disturbi della tiroide sono state utilizzate sia le misurazioni ematiche degli ormoni tiroidei che le informazioni derivanti dalla somministrazione dei questionari. Per la scelta dei cut-off sono stati utilizzati i valori di riferimento in uso presso il Laboratorio di Analisi dello Stabilimento Ospedaliero di Nottola che ha eseguito le analisi dei campioni, ovvero $TSH \geq 4.2$ oppure $TSH \leq 0.27$.

Per le disfunzioni epatiche, che sono state definite utilizzando le informazioni del questionario e i valori dei parametri derivanti dagli esami ematici (transaminasi ossalacetica, transaminasi piruvica, gamma GT, bilirubina diretta, bilirubina indiretta, bilirubina totale, vedi capitolo 1), sono stati utilizzati i valori di riferimento del Laboratorio di Analisi.

7.2 ANALISI DESCRITTIVA

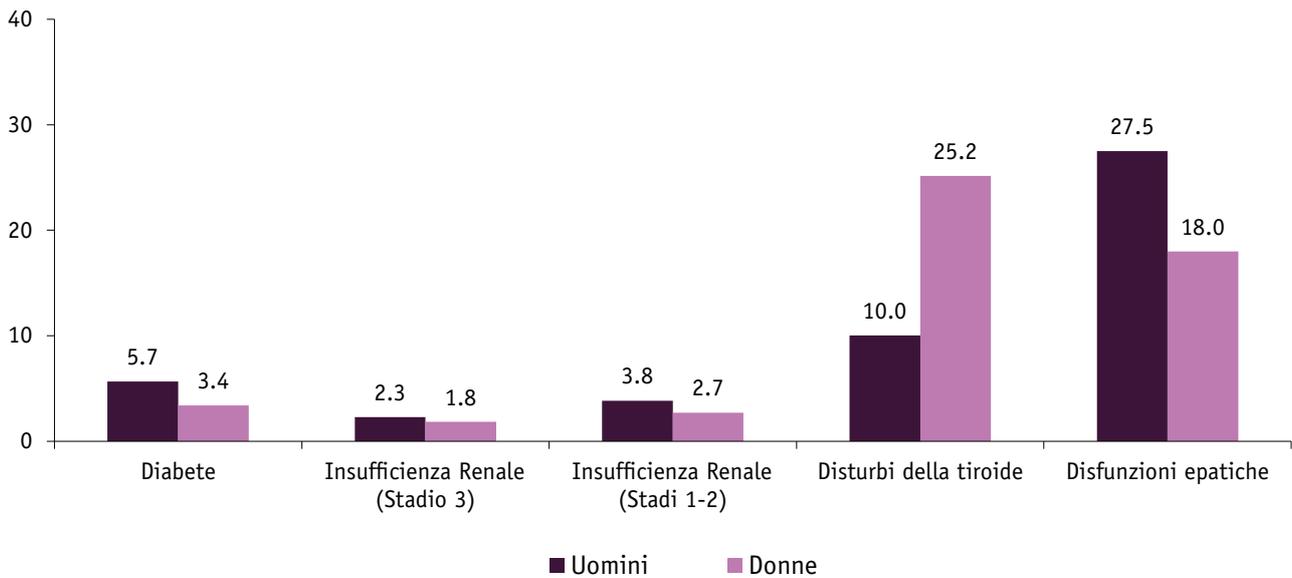
In Tabella 7.1 sono riportate le numerosità delle patologie croniche suddivise per genere, fasce d'età, residenza nei comuni principali e nei comuni di controllo, residenza nei singoli comuni principali e tipologia di arruolamento.

Tabella 7.1 - Numerosità e distribuzione delle patologie croniche

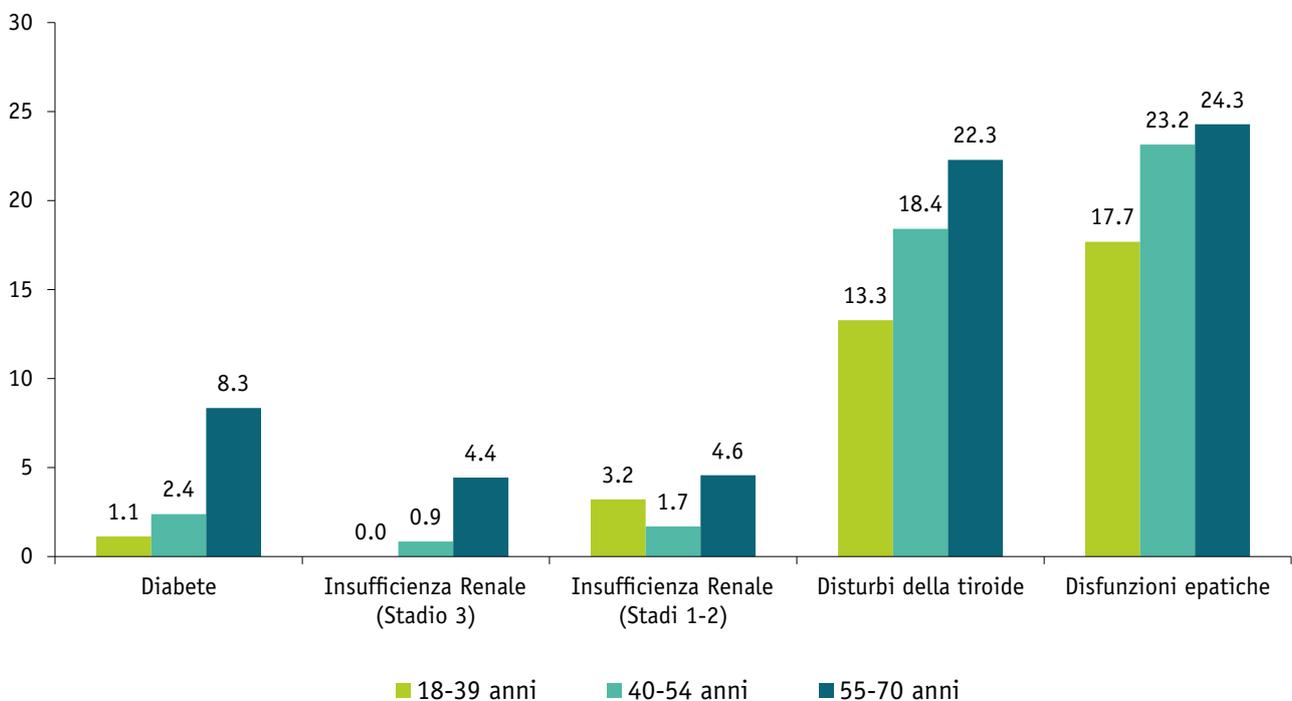
	Diabete		Insufficienza renale (Stadio 3)		Insufficienza renale (Stadio 1-2)		Disturbi della tiroide		Disfunzioni epatiche	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
TOTALE	89	100	41	100	65	100	382	100	456	100
GENERE										
UOMINI	50	56.2	20	48.8	34	52.3	90	23.6	247	54.2
DONNE	39	43.8	21	51.2	31	47.7	292	76.4	209	45.8
FASCE D'ETÀ (ANNI)										
18-39	6	6.7	-	-	17	26.2	72	18.9	96	21.1
40-54	17	19.1	6	14.6	12	18.5	132	34.6	166	36.4
55-70	66	74.2	35	85.4	36	55.4	178	46.6	194	42.5
RESIDENZA										
COMUNI PRINCIPALI	74	83.2	36	87.8	55	84.6	335	87.7	397	87.1
COMUNI CONTROLLO	15	16.9	5	12.2	10	15.4	47	12.3	59	12.9
COMUNE DI RESIDENZA										
ABBADIA S. SALVATORE	15	20.3	9	25	10	18.2	104	31.0	122	30.7
PIANCASTAGNAIO	26	35.1	10	27.8	15	27.3	78	23.3	94	23.7
ARCIDOSSO	12	16.2	5	13.9	12	21.8	59	17.6	65	16.4
CASTEL DEL PIANO	4	5.4	4	11.11	7	12.7	27	8.1	38	9.6
CASTELL'AZZARA	7	9.5	5	13.9	3	5.5	18	5.4	22	5.5
SANTA FIORA	10	13.5	3	8.33	8	14.6	49	14.6	56	14.1
PARTECIPANTI										
CAMPIONE	52	58.4	20	48.8	36	55.4	187	49.0	234	51.3
VOLONTARI	37	41.6	21	51.2	29	44.6	195	51.1	222	48.0

Il 4.3% dei partecipanti a InVETTA è affetto da diabete, il 2.0% dei soggetti in studio è affetto da insufficienza renale Stadio 3, per il 3.2% si riportano stadi precoci della malattia renale cronica (Stadi 1 e 2). Il 18.6% presenta disturbi della tiroide e la prevalenza di disfunzioni epatiche è del 22.2%.

Nella Figura 7.1 si riporta il confronto delle prevalenze di queste patologie croniche per genere. Si evidenziano differenze rilevanti, con una prevalenza più elevata nel genere maschile, per il diabete ($p=0.014$) e per le disfunzioni epatiche ($p<0.001$). Mentre la prevalenza di disturbi della tiroide è più alta nelle donne (25.2%) rispetto agli uomini (10.0%), con un $p<0.001$.

Figura 7.1 - Confronto delle prevalenze (%) di patologie croniche per genere

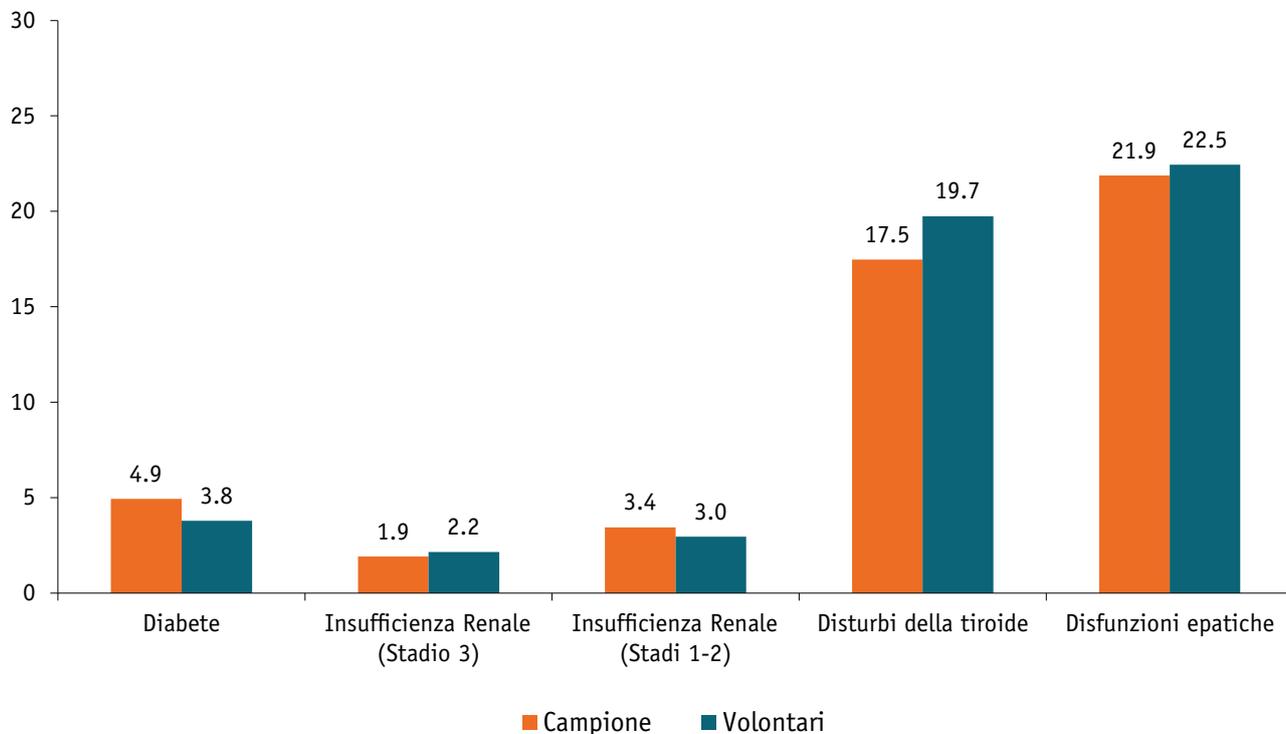
Come atteso, la prevalenza delle condizioni croniche è più alta nei soggetti più anziani (55-70 anni) (Figura 7.2). La prevalenza di diabete è dell'8.3% nella classe di età 55-70 anni, rispetto all'1.1% nei più giovani ($p < 0.001$). Per i disturbi della tiroide si registra una prevalenza nei giovani del 13.3%, rispetto al 22.3% nella fascia d'età 55-70 anni ($p < 0.001$). Anche per le altre patologie croniche prese in esame si osservano differenze statisticamente significative.

Figura 7.2 - Confronto delle prevalenze (%) di patologie croniche per fasce d'età

Per quanto riguarda il confronto tra i soggetti estratti dalle liste anagrafiche e i volontari (Figura 7.3) non si evidenziano differenze significative. Si registra una prevalenza poco più alta tra i volontari per i disturbi della tiroide (19.7% rispetto al 17.5% del campione), per le disfunzioni epatiche (22.5% nei

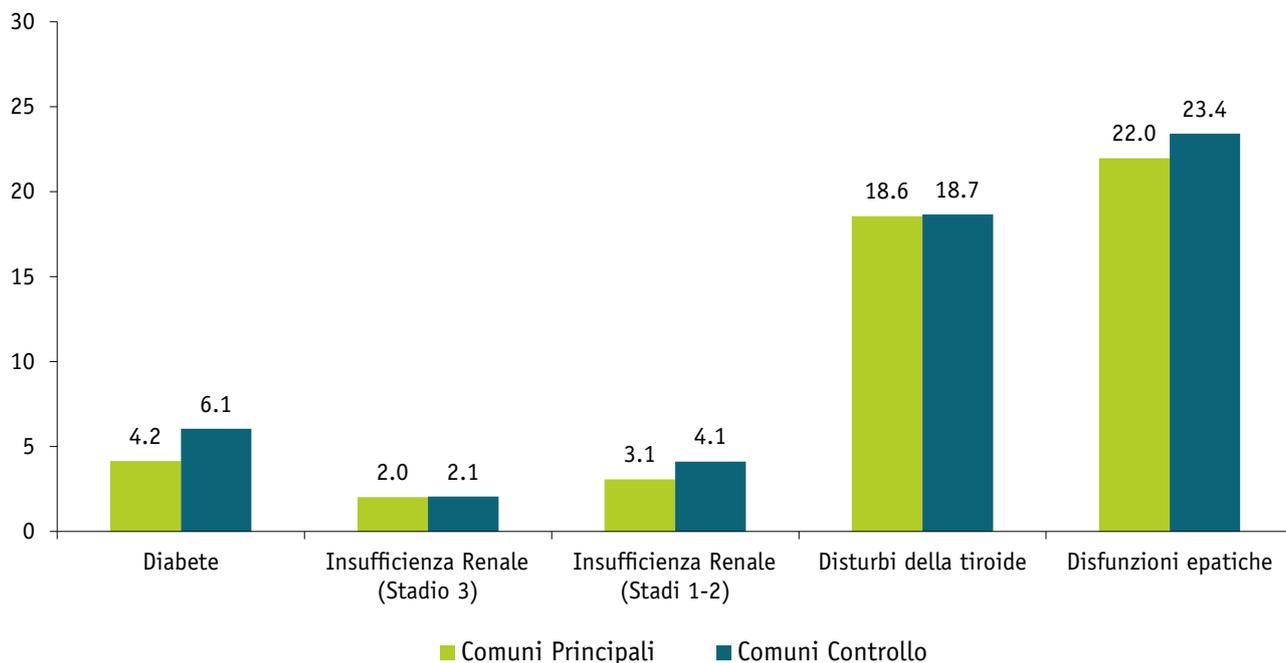
volontari e 21.9% nel gruppo dei campionati) e per lo stadio più grave dell'insufficienza renale (2.2% rispetto all'1.9% del campione). Per gli altri esiti in studio le prevalenze, invece, sono leggermente più alte nel gruppo dei soggetti estratti dalle liste anagrafiche.

Figura 7.3 - Confronto delle prevalenze (%) di patologie croniche per modalità di partecipazione a INVETTA



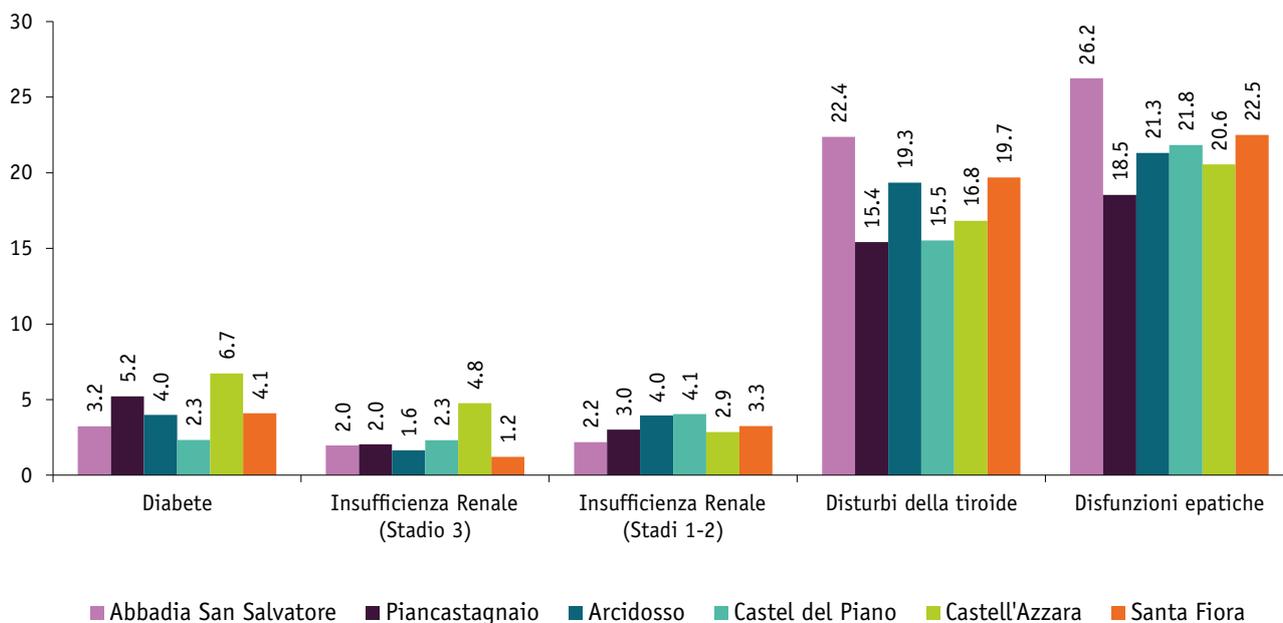
Nella Figura 7.4 sono riportate le misure di prevalenza in merito alla residenza nei comuni principali e nei comuni di controllo. Per tutti gli esiti le prevalenze risultano leggermente più elevate nei comuni di controllo, ma non si tratta di differenze significative.

Figura 7.4 - Confronto delle prevalenze (%) di patologie croniche per residenza nei comuni principali e nei comuni di controllo



Non si riscontrano differenze rilevanti entrando nel dettaglio dei singoli comuni principali (Figura 7.5). Come si evince dal grafico sottostante, si segnalano prevalenze più alte di diabete e di insufficienza renale tra i residenti nel comune di Castell’Azzara, mentre il comune di Castel del Piano presenta prevalenze più elevate per gli stadi meno gravi dell’insufficienza renale. Nel comune di Abbadia San Salvatore si registra una prevalenza più alta per i disturbi della tiroide e per le disfunzioni epatiche.

Figura 7.5 - Confronto delle prevalenze (%) di patologie croniche per residenza nei singoli comuni principali



In Tabella 7.2 sono riportati i confronti delle prevalenze per una serie di fattori di rischio, individuati principalmente mediante le informazioni raccolte con la somministrazione dei questionari. Si evidenziano prevalenze maggiori di diabete nei soggetti con un titolo di studio basso (scuole elementari e/o licenza media inferiore), mentre si registrano prevalenze più alte per l’insufficienza renale Stadio 3 per i soggetti con un titolo di studio classificato come alto. Rispetto al BMI, si evidenziano prevalenze più alte nei soggetti in sovrappeso o obesi, con differenze significative rispetto ai normopeso per tutte le patologie croniche considerate, ad eccezione degli Stadi 1-2 dell’insufficienza renale e dei disturbi della tiroide. Per il diabete si registra una prevalenza più elevata nei soggetti sedentari ($p=0.013$). Relativamente all’abitudine al fumo, si rilevano differenze significative, con prevalenze di diabete e insufficienza renale (Stadi 1-2) più elevate per fumatori ed ex-fumatori e, in particolare, per coloro che hanno un pack-year maggiore o uguale a 30. Nei soggetti considerati a rischio per il consumo di alcol si osservano prevalenze più alte di diabete, di disturbi della tiroide e, come atteso, di disfunzioni epatiche. Indagando le abitudini alimentari, emerge una prevalenza più alta di disfunzioni epatiche in coloro che consumano abitualmente carni rosse ($p=0.045$). Se si considera l’esposizione di tipo occupazionale a polveri, sostanze chimiche, pesticidi, gas o radiazioni non sono emerse differenze significative per gli esiti in studio, eccetto una minor prevalenza di disturbi tiroidei. Per il diabete e i disturbi della tiroide si evidenziano prevalenze più alte in coloro che hanno lavorato in

miniera o hanno un coniuge che vi ha lavorato. L'eccesso di colesterolo è risultato associato all'occorrenza di disturbi della tiroide, mentre l'eccesso di trigliceridi è risultato associato al diabete e a insufficienza renale Stadio 3. La familiarità per diabete risulta essere un fattore di rischio importante per il diabete e per lo stadio più grave dell'insufficienza renale. Come noto l'insufficienza renale risulta anche fortemente associata alle condizioni di diabete e ipertensione.

Tabella 7.2 - Associazioni tra patologie croniche e fattori di rischio individuali

	Diabete			Insufficienza renale (Stadio 3)			Insufficienza renale (Stadi 1-2)			Disturbi della tiroide			Disfunzioni epatiche		
	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*
ISTRUZIONE															
BASSO	42	7.5		13	2.4		21	3.8		98	17.4		131	23.3	
MEDIO	28	2.8		13	1.3		29	3.0		185	18.6		220	22.1	
ALTO	18	3.9	<0.001	15	3.2	0.050	14	3.0	0.638	98	20.9	0.341	100	21.4	0.755
BMI															
NORMOPESO	15	1.4		15	1.4		28	2.7		190	17.7		210	19.6	
SOVRAPPESO/OBESO	73	7.6	<0.001	26	2.8	0.034	36	3.8	0.136	191	19.9	0.206	243	25.4	0.002
ATTIVITÀ FISICA															
ATTIVI	24	4.7		12	2.4		14	2.8		96	18.9		103	20.2	
PARZIALMENTE ATTIVI	19	2.6		13	1.8		23	3.2		133	18.1		183	24.9	
SEDENTARI	44	5.6	0.013	16	2.1	0.766	26	3.4	0.851	152	19.4	0.812	165	21.1	0.088
FUMO															
FUMATORI ATTUALI	18	3.7		2	0.4		23	4.8		75	15.4		91	18.7	
EX-FUMATORI	39	6.4		21	3.5		17	2.8		113	18.5		144	23.6	
MAI FUMATORI	31	3.4	0.014	18	2.0	0.002	23	2.6	0.059	190	20.8	0.046	213	23.3	0.091
PACK-YEAR															
0	31	3.4		18	2.0		23	2.6		190	20.8		213	23.3	
<15	16	2.4		9	1.4		17	2.6		108	16.4		130	19.8	
15-29	20	7.8		8	3.2		7	2.8		54	21.0		60	23.4	
>=30	21	12.4	<0.001	6	3.6	0.185	16	9.5	<0.001	26	15.4	0.074	41	24.3	0.314
ALCOL															
ASTEMIO	30	4.6		13	2.0		20	3.1		147	22.3		118	17.9	
MODERATO	40	3.6		24	2.2		34	3.1		176	15.7		267	23.8	
A RISCHIO	15	8.1	0.018	2	1.1	0.645	7	3.9	0.838	45	24.3	<0.001	55	29.7	0.001
GRAMMI ALCOL AL DÌ															
0	30	4.6		13	2.0		20	3.1		147	22.3		118	17.9	
<=10	20	3.0		14	2.2		22	3.4		114	17.3		141	21.4	
>10	35	5.4	0.104	12	1.9	0.945	19	3.0	0.915	107	16.5	0.014	181	27.9	<0.001
CONSUMO ABITUALE CARNI ROSSE															
NO	71	4.2		37	2.2		54	3.2		320	18.9		361	21.4	
SÌ	16	4.9	0.564	4	1.3	0.283	7	2.2	0.346	61	18.7	0.929	86	26.4	0.045
ESPOSIZIONE LAVORATIVA															
NO	43	3.7		22	1.9		36	3.1		249	21.2		247	21.0	
SÌ	45	5.3	0.071	19	2.3	0.554	28	3.4	0.751	130	15.4	0.001	206	24.3	0.076
LAVORO CENTRALI GEOTERMICHE															
NO	85	4.3		41	2.1		61	3.1		376	19.0		440	22.2	
SÌ	3	5.9	0.583	0	0.0	0.295	3	5.9	0.271	5	9.8	0.097	13	25.5	0.583

Tabella 7.2 - *prosegue*

	Diabete			Insufficienza renale (Stadio 3)			Insufficienza renale (Stadi 1-2)			Disturbi della tiroide			Disfunzioni epatiche		
	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*
LAVORO MINIERA															
NO	59	3.6		29	1.8		56	3.5		289	17.8		357	22.0	
SÌ	29	7.3	0.001	12	3.0	0.125	8	2.0	0.135	90	22.6	0.029	96	24.1	0.372
IPERCOLESTEROLEMIA															
NO	40	3.6		17	1.6		32	3.0		185	16.6		242	21.7	
SÌ	49	5.3	0.073	24	2.6	0.119	33	3.5	0.485	197	20.9	0.013	214	22.7	0.599
IPERTRIGLICERIDEMIA															
NO	76	4.1		32	1.7		57	3.1		357	18.9		413	21.9	
SÌ	13	7.6	0.032	9	5.2	0.002	8	4.7	0.261	25	14.5	0.156	43	25.0	0.347
DIABETE															
NO				34	1.8		55	2.9		365	18.8		424	21.8	
SÌ				7	8.1	<0.001	9	10.3	<0.001	16	18.2	0.845	29	32.6	0.017
FAMILIARITÀ DIABETE															
NO	45	3.0		23	1.6		50	3.4		287	19.2		327	21.8	
SÌ	36	7.8	<0.001	15	3.3	0.018	11	2.4	0.311	85	18.4	0.730	103	22.3	0.816
IPERTENSIONE															
NO	15	1.3		9	0.8		22	2.0		205	18.1		220	19.5	
SÌ	73	8.1	<0.001	32	3.6	<0.001	42	4.8	<0.001	176	19.6	0.399	233	26.0	<0.001

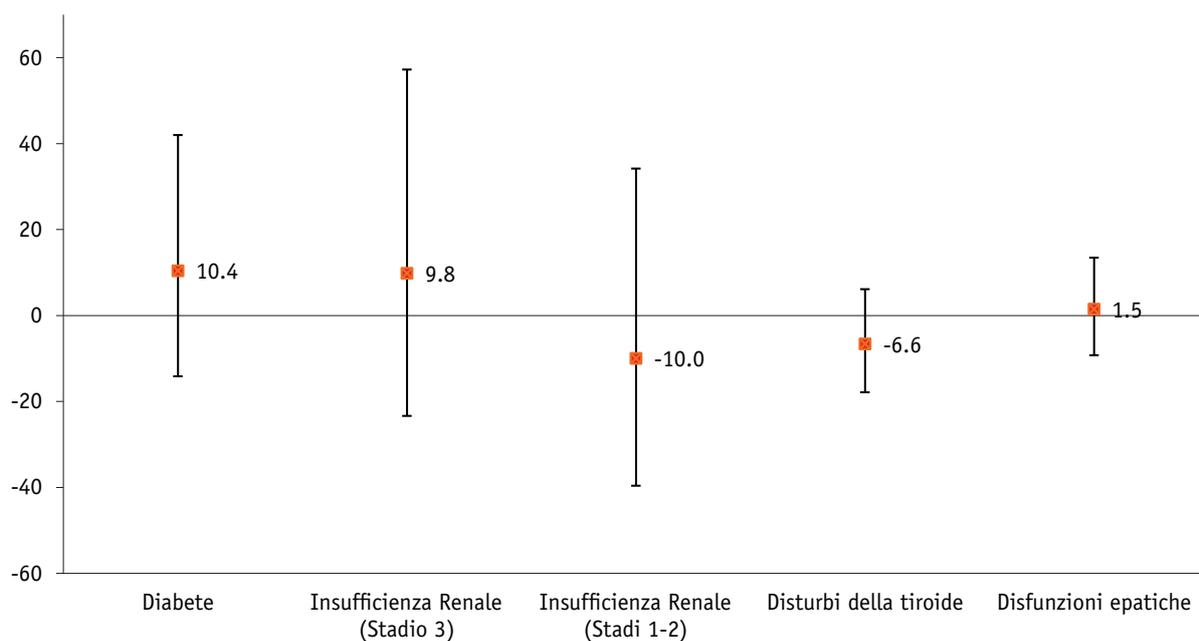
*p: p-value del test del χ^2

7.3 ASSOCIAZIONI TRA PATOLOGIE CRONICHE ED ESPOSIZIONE A H₂S

In Figura 7.6 sono riportati i risultati dei modelli multivariati per l'analisi delle associazioni tra l'esposizione a H₂S (considerando la massima media mobile calcolata su un periodo di 90 giorni) e le malattie croniche in studio. Le associazioni sono espresse in termini di variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza, associate a incrementi di H₂S pari al range interquartile (IQR=13.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Nei modelli è stato tenuto conto dell'effetto confondente delle seguenti variabili: sesso, fasce d'età, titolo di studio, BMI, modalità di partecipazione a InVETTA (campione vs volontari) fumo di sigaretta in pack-year, lavoro in miniera del soggetto in studio o del suo coniuge, abitudine al consumo di alcol. Nel dettaglio delle singole patologie, per il diabete si è tenuto conto anche delle seguenti variabili: eccesso di colesterolo, diagnosi di ipertensione e familiarità per diabete. Per gli esiti relativi alle patologie renali sono state considerate come ulteriori variabili di aggiustamento le diagnosi di ipertensione e diabete.

Non si riscontrano particolari criticità nelle associazioni tra esiti e aumento dell'esposizione a H₂S: si registrano lievi incrementi di rischio, non significativi, per la maggior parte delle patologie considerate, ad eccezione dell'insufficienza renale (Stadi 1-2) e dei disturbi della tiroide.

Figura 7.6 - Associazioni tra esposizione a H₂S (media massima calcolata su 90 giorni, scenario passato) e patologie croniche: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%

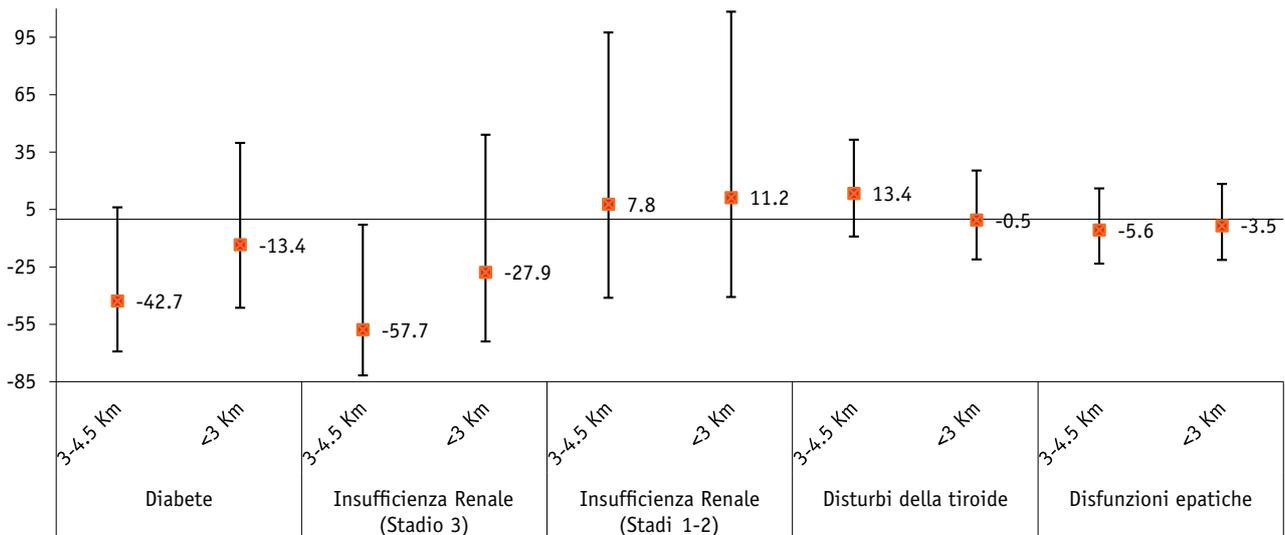


Le associazioni con le altre variabili di esposizione a H₂S, ovvero la media annuale e la percentuale di ore/anno maggiore di 7 µg/m³, stimate secondo lo scenario emissivo passato e attuale, sono del tutto analoghe a quelle riportate per la media massima su 90 giorni (Allegato 12, Tabella 12.1). Le analisi stratificate per genere, residenza e modalità di partecipazione non mostrano situazioni di particolare rilevanza (Allegato 12, Tabella 12.1).

7.4 ASSOCIAZIONI TRA PATOLOGIE CRONICHE E DISTANZA DALLE CENTRALI E PERCEZIONE DELL'ODORE DI H₂S

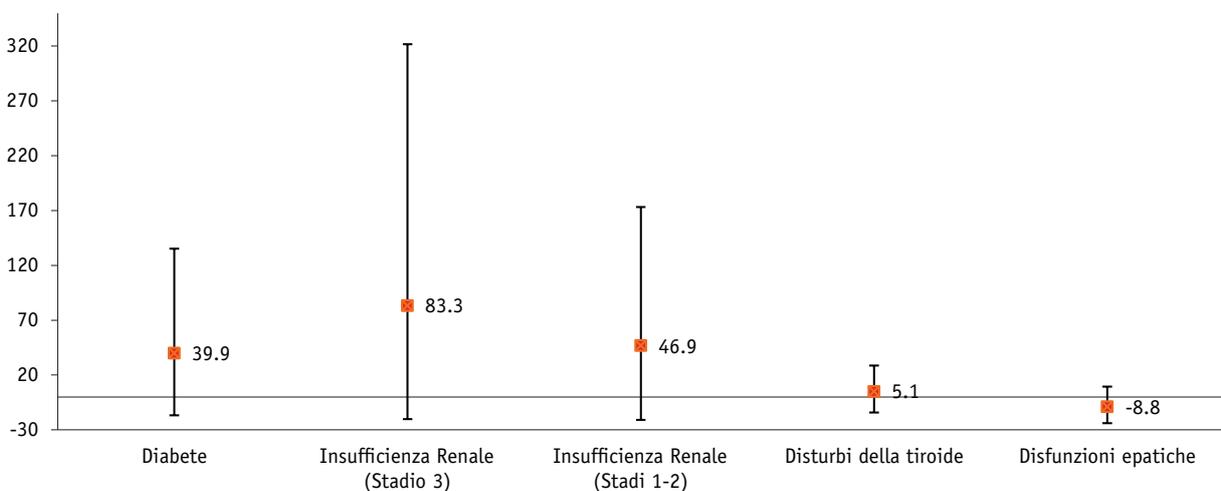
Come descritto nei precedenti capitoli, la distanza della propria abitazione dalla centrale geotermica più vicina (suddivisa in tre classi: ≤3 Km, 3-4.5 Km e ≥4.5 Km) e la percezione del classico odore di H₂S sono state considerate indicatori proxy dell'esposizione ad acido solfidrico. Vivere a meno di 3 km dalla centrale geotermica più vicina non è risultato associato ad un aumento percentuale di rischio per le patologie croniche considerate (Figura 7.7).

Figura 7.7 - Associazioni tra distanza dalla centrale più vicina e patologie croniche: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



Per quanto concerne la percezione dell'odore di H₂S (Figura 7.8), è presente un'associazione con diabete e insufficienza renale ma le stime risultano imprecise.

Figura 7.8 - Associazioni tra percezione dell'odore di H₂S e patologie croniche: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



Nelle analisi stratificate per genere, residenza e modalità di partecipazione (Allegato 12, Tabella 12.2) non si rilevano particolari criticità. Per quanto riguarda l'odore si registra un incremento di rischio per lo Stadio 3 dell'insufficienza renale nel genere femminile, anche se le stime sono affette da forte imprecisione.

7.5 ASSOCIAZIONI TRA PATOLOGIE CRONICHE E CONCENTRAZIONI DI ARSENICO E MERCURIO IN ARIA, DA EMISSIONI DELLE CENTRALI GEOTERMICHE

I risultati delle analisi di associazione tra le patologie croniche e le altre emissioni delle centrali geotermiche, arsenico e mercurio in aria, sono riportati nelle figure successive (Figure 7.9 e 7.10). Come per l'acido solfidrico, si registrano incrementi di rischio, non significativi, per il diabete, l'insufficienza renale (Stadio 3) e le disfunzioni epatiche. Al contrario si evidenziano decrementi percentuali di rischio, non significativi, per l'insufficienza renale (Stadi 1-2) e i disturbi della tiroide.

Figura 7.9 - Associazioni tra arsenico in aria e patologie croniche: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%

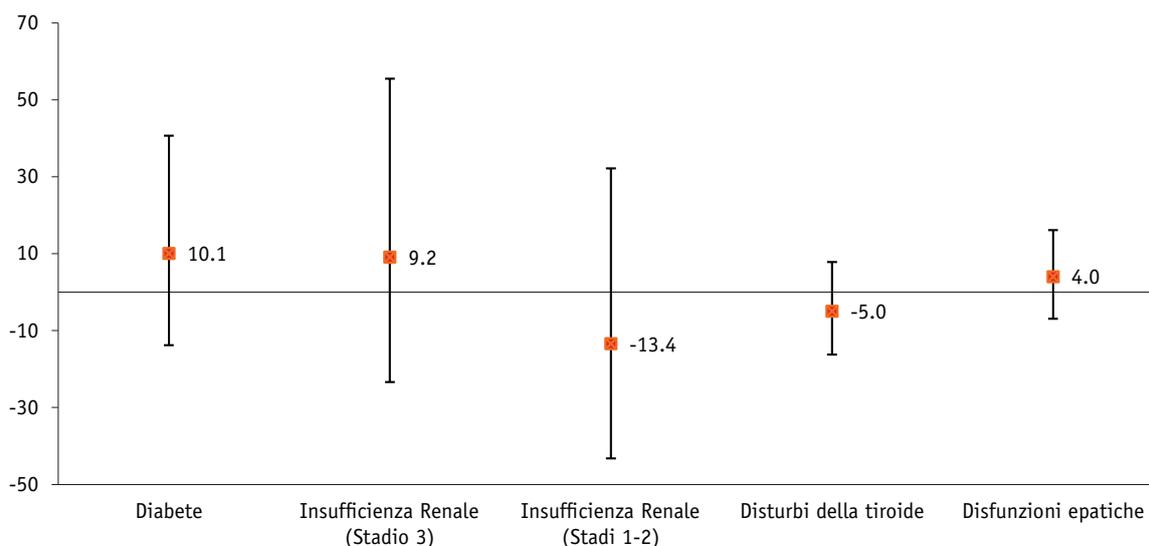
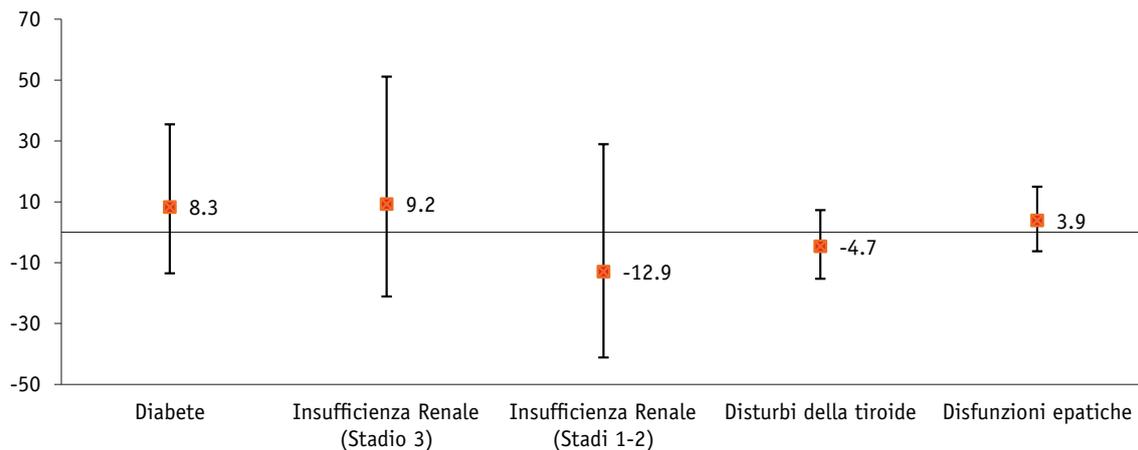


Figura 7.10 - Associazioni tra mercurio in aria e patologie croniche: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%

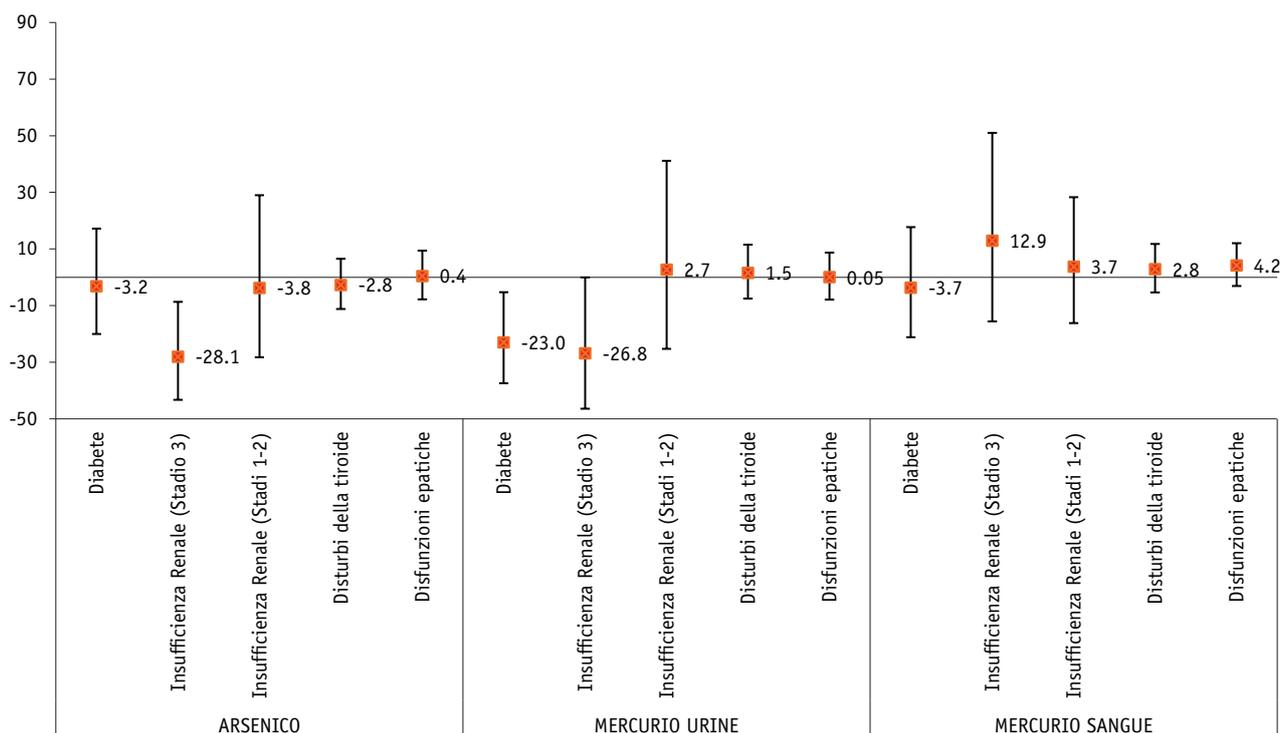
Le analisi stratificate per genere, residenza e modalità di partecipazione non mostrano situazioni di particolare rilevanza (Allegato 12, Tabella 12.1). Si segnala un aumento di rischio per il diabete, al limite della significatività, nei volontari del +40.9% per l'arsenico e del +37.2% per il mercurio.

7.6 ASSOCIAZIONI TRA PATOLOGIE CRONICHE E CONCENTRAZIONI URINARIE ED EMATICHE DEI METALLI

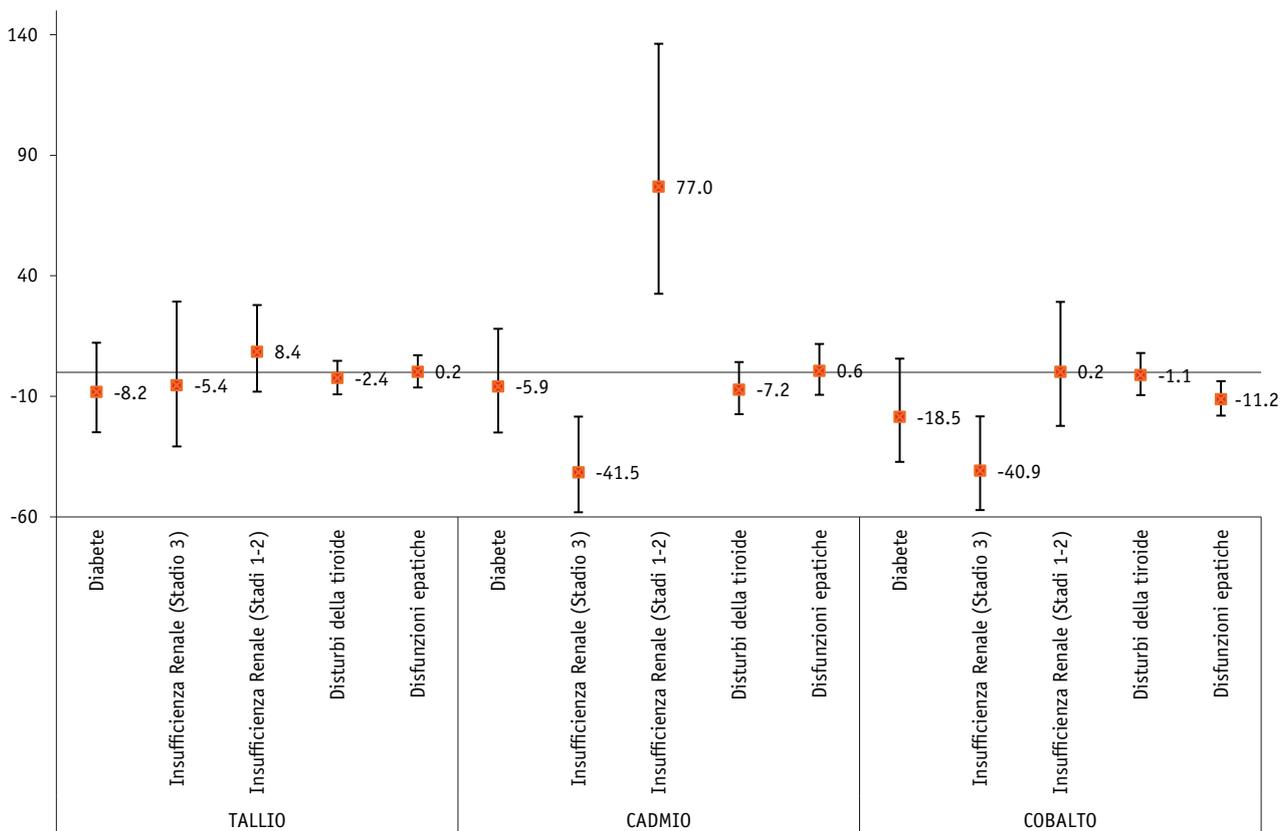
Si ricorda che nelle analisi multivariate le concentrazioni dei metalli sono state trasformate in logaritmo in base 2 (\log_2), che consente di interpretare i coefficienti stimati come il rischio dell'occorrenza dell'esito, associato al raddoppio delle concentrazioni del metallo. Nei modelli multivariati è inclusa la creatinina urinaria come variabile indipendente.

Non si evidenziano aumenti delle concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli e incrementi di patologie croniche. Si segnala un decremento di rischio del -28.1% per l'insufficienza renale (Stadio 3) ($p=0.007$) associato al raddoppio delle concentrazioni urinarie di arsenico. Per quanto concerne le concentrazioni di mercurio nell'urina, si evidenziano decrementi del -23.0% per il diabete ($p=0.013$) e del -26.8% ($p=0.050$) per l'insufficienza renale (Stadio 3) (Figura 7.11).

Figura 7.11 - Associazioni tra concentrazioni urinarie ed ematiche di arsenico, mercurio e patologie croniche: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%

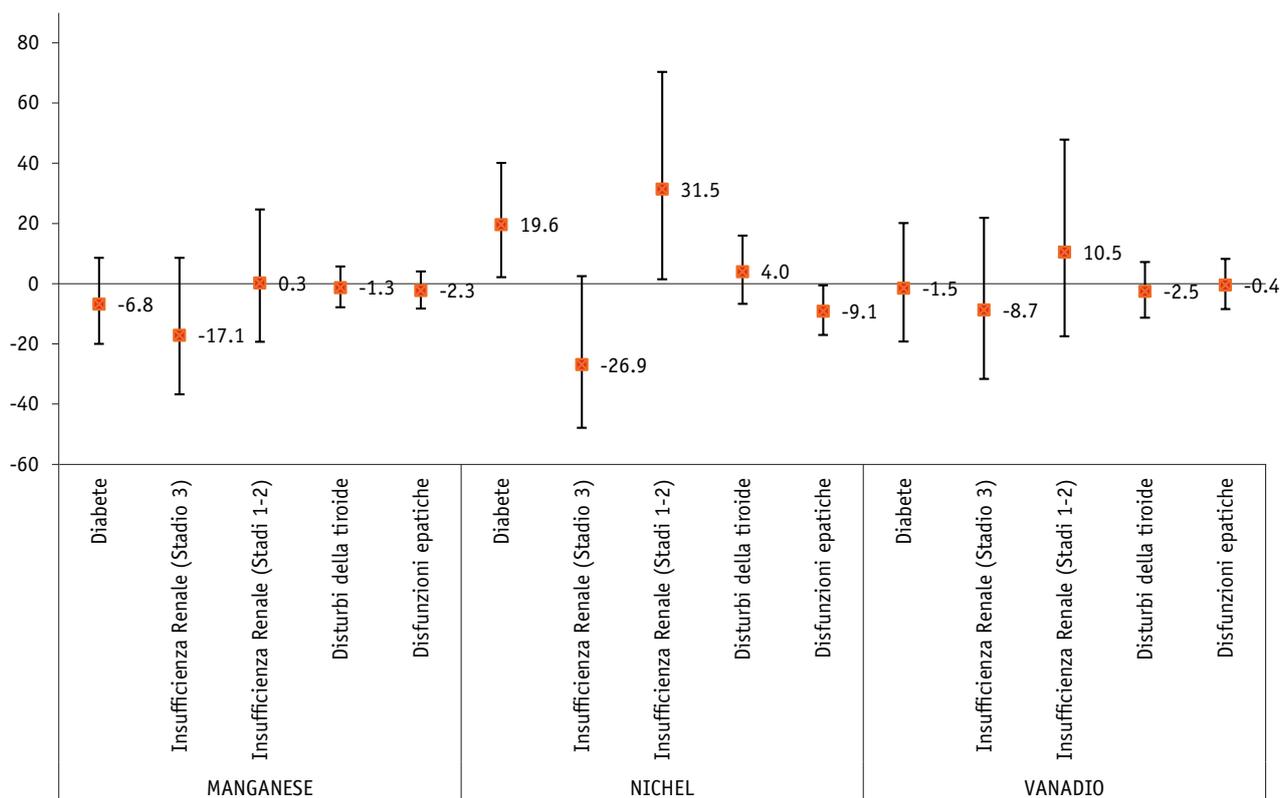


In merito alle concentrazioni urinarie di tallio non si segnalano particolari criticità. Per quanto riguarda i livelli urinari di cadmio, si evidenzia un decremento percentuale del -41.5% per l'insufficienza renale (Stadio 3) ($p=0.002$) e viceversa, un aumento di rischio per gli stadi meno gravi del +77% ($p<0.001$). Si segnalano decrementi di rischio per insufficienza renale (-40.9%, $p=0.001$) e per disfunzioni epatiche (-11.2%, $p=0.004$), associati al raddoppio delle concentrazioni di cobalto (Figura 7.12).

Figura 7.12 - Associazioni tra concentrazioni urinarie di tallio, cadmio e cobalto e patologie croniche: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%

L'aumento delle concentrazioni urinarie di nichel sono risultati associati a un incremento di rischio del +19.6% per il diabete ($p=0.026$) e del +31.5% ($p=0.038$) per l'insufficienza renale (Stadi 1-2), e a una riduzione del rischio del -9.1% per le patologie epatiche ($p=0.038$). In merito alle concentrazioni di manganese e vanadio non si riscontrano associazioni significative (Figura 7.13).

Figura 7.13 - Associazioni tra concentrazioni urinarie di manganese, nichel e vanadio e patologie croniche: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



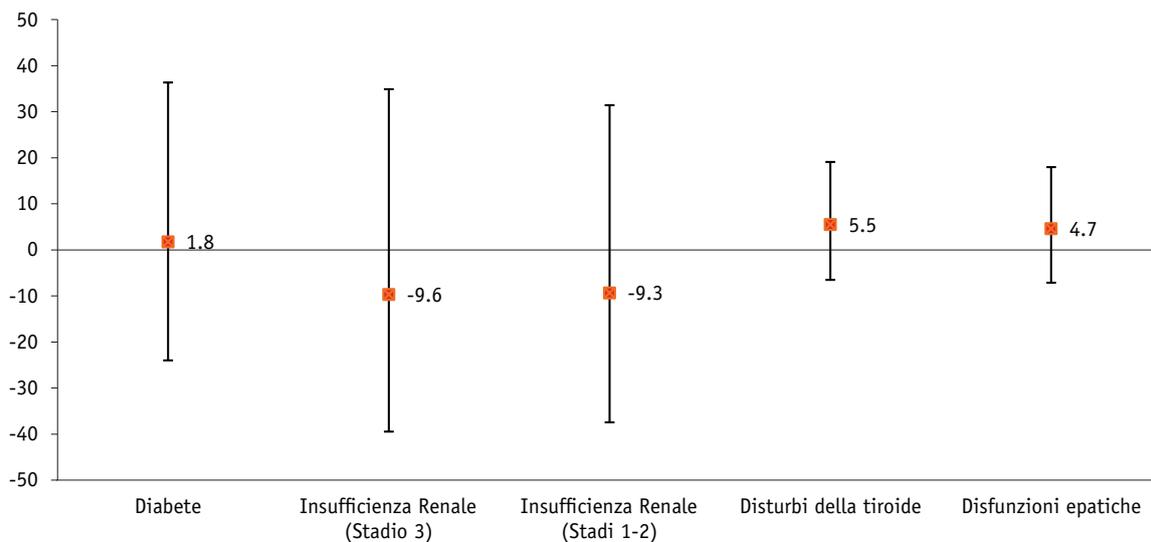
Nelle analisi stratificate per genere, residenza e modalità di partecipazione (Allegato 12, Tabelle 12.3-12.4) si evidenzia una riduzione di rischio di insufficienza renale nel genere maschile e nel gruppo di soggetti estratti dalle liste anagrafiche, associata al raddoppio delle concentrazioni di arsenico. Rispetto ai livelli ematici di mercurio si rilevano decrementi di rischio per il diabete nei maschi, nei volontari e nei residenti nei comuni principali, e riduzioni percentuali di rischio per l'insufficienza renale nel genere femminile e nei soggetti campionati. Per quanto concerne le concentrazioni urinarie di cadmio si evidenziano incrementi (Stadi 1 e 2) e decrementi (Stadio 3) di rischio di insufficienza renale principalmente nel genere femminile e nei residenti dei comuni principali. Per quanto concerne le concentrazioni di cobalto i decrementi di rischio per l'insufficienza renale (Stadio 3) sono più evidenti nel genere femminile, nei soggetti volontari e nei residenti nei comuni principali, per le disfunzioni epatiche si rilevano nel genere maschile, nei soggetti volontari e nei residenti dei comuni principali. Per il diabete si rilevano incrementi di rischio associati al raddoppio delle concentrazioni di nichel nel sottogruppo dei residenti nei comuni principali e per il genere femminile.

7.7 ASSOCIAZIONI TRA PATOLOGIE CRONICHE E CONCENTRAZIONI DI ARSENICO NELLE ACQUE POTABILI

Le associazioni tra l'occorrenza di malattie croniche e l'esposizione ad arsenico presente nelle acque potabili vengono espresse come variazioni percentuali rispetto a incrementi dei livelli di arsenico nelle acque potabili pari al range interquartile (IQR=4.3 µg/l). Nei modelli si è tenuto conto anche dell'abitudine di bere acqua proveniente dall'acquedotto o acqua minerale in bottiglia.

Si evidenziano incrementi del rischio, non significativi, per il diabete, per i disturbi della tiroide e per le disfunzioni epatiche. Viceversa, per l'insufficienza renale si osservano decrementi percentuali del rischio non significativi (Figura 7.14). Non si riscontrano rilevanti criticità nelle analisi stratificate per genere, residenza e modalità di partecipazione (Allegato 12, Tabella 12.2). Si segnala un aumento di rischio, al limite della significatività, del +17.6% per le disfunzioni epatiche nel gruppo dei soggetti estratti dalle liste anagrafiche.

Figura 7.14 - Associazioni tra concentrazioni di arsenico nelle acque potabili e patologie croniche: variazioni percentuali e intervalli di confidenza al 95%



7.8 DISCUSSIONE

In questo capitolo sono stati riportati i risultati delle analisi condotte sui dati relativi all'occorrenza di alcune patologie croniche, quali il diabete, l'insufficienza renale, le disfunzioni della tiroide, le patologie epatiche, e alle associazioni con i fattori di rischio e con gli indicatori di esposizione ambientale. Per tutte queste patologie la disponibilità degli esami ematici e delle informazioni raccolte mediante la somministrazione dei questionari ha consentito di individuare i casi di malattia con una efficacia maggiore rispetto a quanto è possibile fare utilizzando soltanto i dati derivanti dai flussi sanitari. Infatti, per molte di queste condizioni, l'utilizzo esclusivo dei dati delle schede di dimissione ospedaliera porta inevitabilmente ad una sottostima della casistica, in quanto riesce a cogliere solo le forme più gravi, cioè quelle che necessariamente determinano il ricorso all'ospedale.

Il diabete di tipo 2 è riconosciuto come un grave problema di salute pubblica con un notevole impatto sulla vita umana e sulle spese sanitarie. Tra le tre forme di diabete (diabete di tipo 1, diabete di tipo 2 e diabete gestazionale) il diabete di tipo 2 è la forma più comune e rappresenta circa il 90% di tutti i casi. Il rapido sviluppo economico e l'urbanizzazione hanno portato a un crescente aumento dell'occorrenza del diabete in molte parti del mondo, fino a parlare di una vera e propria "epidemia" (Chatterjee 2017). Nel 2017 la International Diabetes Federation ha stimato che le persone affette da diabete tipo 2 erano quasi 425 milioni, corrispondenti al 6.3% della popolazione mondiale, con una stima di crescita a 592 milioni entro il 2035 (IDF 2017). Le stime della prevalenza nei paesi in via di sviluppo mostrano aumenti ancora più marcati, in particolare nelle aree in cui si diffonde rapidamente l'adozione di stili di vita occidentali (IDF 2017). Il progressivo invecchiamento della popolazione è uno dei fattori alla base del rapido aumento di questa patologia, anche se recentemente, sono state sollevate preoccupazioni sul fatto che oltre un terzo dei decessi correlati al diabete si verificano in persone di età inferiore ai 70 anni (WHO 2020). Oltre all'età, i principali fattori di rischio sono l'obesità, la familiarità e l'inattività fisica. Più recentemente sono emersi fattori di rischio legati alla dieta, quali il consumo di carni rosse trasformate (Bendinelli 2012), di bevande zuccherate (InterAct 2103, 2014), la ridotta assunzione di frutta e verdura (Cooper 2012), alcuni tipi di prodotti lattiero-caseari (O'Connor 2014) e il ruolo di alcuni schemi alimentari generali (InterAct 2014).

Nello studio InVETTA è stata osservata una prevalenza di diabete del 4.3%, 5.7% negli uomini e 3.3% nelle donne, con un massimo dell'8.3% nella classe 55-70 anni. Nell'indagine amiatina, oltre alle informazioni sulla storia clinica desunte dal questionario e dai flussi sanitari correnti, la prevalenza è stata stimata tenendo conto del criterio raccomandato dall'American Diabetes Association, dall'OMS e da altri organismi istituzionali, ovvero livelli di emoglobina glicata (HbA_{1c}) nel sangue superiori a 48 mmol/mol (American Diabetes Association 2012, WHO 2011, International Expert Committee 2009). Le stime di prevalenza osservate in InVETTA, se si considera l'età media dei partecipanti all'indagine in Amiata, sono in linea con quanto riportato in letteratura sulla prevalenza di diabete in Italia. I dati epidemiologici sulla condizione diabetica degli italiani sono disponibili da più fonti informative,

tra cui l'Istituto nazionale di statistica (Istat), il sistema di sorveglianza Passi, l'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare (Oec). L'ultimo report ISTAT (ISTAT 2017) riporta che nel 2016 sono oltre 3 milioni 200 mila in Italia le persone che dichiarano di essere affette da diabete, il 5.3% dell'intera popolazione (16.5% fra le persone di 65 anni e oltre). Secondo i dati della sorveglianza Passi la prevalenza di diabetici è inferiore al 2% nelle persone con meno di 50 anni e sfiora il 10% fra quelle di 50-69 anni, ed è più elevata fra gli uomini che fra le donne (5.1% vs 3.8%).

Nello studio InVETTA, così come nei dati di Passi, la prevalenza di diabete diminuisce all'aumentare del titolo di studio, 7.5% nelle persone con scolarità medio-bassa, 2.8% e 3.9% tra i partecipanti con titolo di studio medio e alto. Le persone in sovrappeso o obese presentano una prevalenza più alta dei normopeso, 7.6% contro l'1.4%, così come i sedentari, gli ex-fumatori e i bevitori a rischio. Come atteso, anche nello studio InVETTA, la familiarità per diabete e l'ipertensione si confermano importanti fattori di rischio.

Relativamente alle esposizioni ambientali prese in considerazione nello studio amiantino, i livelli crescenti di esposizione ad acido solfidrico non hanno mostrato alcuna associazione con l'occorrenza di diabete. E neanche i risultati delle altre tipologie di studi effettuati in Amiata e nelle aree geotermiche toscane hanno evidenziato qualche segnale di criticità rispetto al diabete o altre malattie metaboliche. Negli studi ecologici, sia la mortalità che i ricoveri ospedalieri per diabete osservati nelle aree geotermiche, in particolare nell'area amiatina, non hanno mostrato eccessi di rilievo rispetto ai tassi medi regionali (Minichilli 2012, Bustaffa 2017). Del resto, non risultano ad oggi studi che mettono in relazione gli effetti avversi dell'esposizione a acido solfidrico sul diabete, come si evince dall'ampia rassegna della letteratura riportata nell'Appendice del Volume 1. Anzi, alla luce degli studi più recenti sull'azione cardioprotettiva dell' H_2S , già descritta nei capitoli precedenti, questa molecola sta emergendo come un regolatore cruciale delle malattie cardiovascolari anche nei diabetici (Van den Born 2016, Xie 2016, Jain 2010).

Diverso il discorso rispetto all'esposizione ai metalli. Nello studio InVETTA non sono state osservate particolari associazioni tra indicatori di esposizione ai metalli e rischio di diabete. Per la gran parte dei metalli di cui si dispone delle misurazioni urinarie ed ematiche le associazioni sono risultate perlopiù negative, quindi una diminuzione del rischio di diabete associata all'aumento dei livelli di metalli, al netto dell'effetto degli altri fattori di rischio. L'unica eccezione è rappresentata dal nichel, per il quale si segnala un incremento di rischio del +19.6% per il diabete ($p=0.026$), associato al raddoppio delle concentrazioni urinarie di questo metallo. Ad oggi, non è ancora chiaro se l'esposizione al nichel sia associata al rischio di diabete nell'uomo. Diversi studi su animali hanno indicato che l'esposizione al nichel può indurre iperglicemia (Chen 2009, Kubrak 2012, Kadota 1955, Cartana 1992), probabilmente a causa dei suoi effetti nella promozione della glicolisi epatica, nel rilascio di glucagone pancreatico e nella riduzione dell'utilizzo periferico di glucosio (Tikare 2008). Tuttavia, le evidenze provenienti da studi sull'uomo sono molto limitate e non consentono di trarre delle conclusioni sul

ruolo dell'esposizione a nichel sulla regolazione dell'omeostasi del glucosio (Liu 2015, Kaki 2008, Forte 2013). In questi studi di tipo cross-sectional, così come InVETTA, la natura stessa dello studio non consente di interpretare i risultati in termini di relazione causa-effetto, anzi è anche possibile che vi sia una relazione inversa, cioè la maggiore presenza di nichel nei liquidi biologici potrebbe essere una conseguenza degli effetti del diabete sulla funzionalità renale.

A differenza del nichel, per l'arsenico sono numerosi gli studi che evidenziano come un aumento dell'esposizione a questo metallo possa essere un fattore di rischio per il diabete di tipo 2. I primi studi epidemiologici che riportano associazioni tra arsenico e diabete furono pubblicati a metà degli anni '90. Questi primi studi furono condotti in popolazioni esposte a livelli molto elevati di arsenico nell'acqua potabile, oppure si trattava di studi occupazionali condotti in coorti di lavoratori nelle fonderie di rame e lavoratori del vetro negli Stati Uniti e in Europa. Le revisioni degli studi concludono che l'esposizione all'arsenico risulta associata in modo coerente al diabete nelle aree di Taiwan e del Bangladesh con elevata contaminazione da arsenico di acqua potabile, mentre i risultati di studi su popolazioni esposte a livelli moderati/bassi di arsenico nell'acqua potabile sono ad oggi incoerenti (Chen 2007, Longnecker e Daniels 2001, Navas-Acien 2006, Tseng 2002, Maull 2012). Nello studio di D'Ippoliti et al. (D'Ippoliti 2015), condotto nella provincia di Viterbo, ovvero una zona nota per le alte concentrazioni di arsenico nelle acque potabili, si è evidenziato un aumento di rischio di mortalità per diabete associato al crescere dei livelli di arsenico contenuto nelle acque potabili. Questi risultati sono coerenti con un altro studio di coorte su popolazioni non endemiche (James 2013), anche se, come riportato anche da Maull, gli studi sull'esposizione a basse dosi forniscono risultati molto contrastanti (Maull et al. 2012).

Nello studio InVETTA, così come nello studio di coorte residenziale (capitolo 4 del Volume 1), non sono state osservate associazioni tra occorrenza di diabete ed esposizione ad arsenico, sia in termini di livelli urinari che di esposizione ad arsenico presente nelle acque potabili.

L'insufficienza renale, o malattia renale cronica, Chronic Kidney Disease (CKD) nell'accezione inglese, è una malattia non trasmissibile solitamente causata dal diabete e dall'ipertensione (Webster 2017). È una malattia ad elevata prevalenza ed è una delle cause di decesso che più sono aumentate nel corso degli ultimi venti anni (Jha 2013). Nel 2017, la prevalenza globale di CKD era del 9.1%, ovvero circa 700 milioni di casi. Dal 1990, la prevalenza della malattia renale cronica è aumentata del 29.3% e l'aumento globale della mortalità per insufficienza renale cronica è stato del 41.5% (Cockwell 2020). Nel 2017 si stima che la CKD sia la causa del 4.6% dei decessi globali, ossia la dodicesima principale causa di morte a livello globale (Cockwell 2020). Sono stati effettuati numerosi studi sulla prevalenza della malattia renale cronica. I lavori più completi e rappresentativi sono il già citato NHANES IV (Coresh 2007), effettuato negli Stati Uniti dal 1999 al 2004, che ha evidenziato una prevalenza della CKD del 13.1%, lo studio cinese il CHINA HEALTH (Zhang 2012) che riporta una prevalenza del 10.8%,

lo studio canadese (Arora 2013) con una stima della prevalenza del 12.5% ed infine l'australiano AU-SDIAB con una stima dell'11.5% (Chadban 2003). In Europa Bruck et al. (Bruck 2011) hanno raccolto i dati di prevalenza di malattia renale cronica di 19 studi sulla popolazione generale condotti in 13 Paesi europei. Gli autori hanno evidenziato una forte eterogeneità tra le diverse popolazioni europee, con prevalenze che variano tra il 3.3% in Norvegia e il 17.3% nel Nord-Est della Germania. Nella revisione europea per l'Italia è stato incluso lo studio INCIPE (Gambaro 2010) che ha stimato una prevalenza di CKD del 9.6%. Un successivo studio italiano, il CARHES (CARDiovascular risk in Renal patients of the Health Examination Survey), (Conte 2014) ha analizzato i dati di quasi 8.000 soggetti, e la prevalenza di CKD è risultata del 6.3%. Gli stadi precoci (I e II), caratterizzati semplicemente da un'albuminuria anormale, sono più frequenti rispetto agli stadi 3-5 (prevalenza del 3.8% rispetto al 2.5%). Nello studio InVETTA le prevalenze stimate di insufficienza renale Stadio 3 (eGFR<60 mL/min/1.73m²) e stadi precoci (albuminuria persistente con un eGFR>60 mL/min/1.73m²) sono rispettivamente del 2% e 3.2% e sono in linea con quelle degli studi italiani descritti. Si ricorda che per la stima dell'eGFR è stata utilizzata l'equazione proposta dalla Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (Levey 2009) e per la definizione degli stadi di gravità della malattia sono state seguite le linee guida National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (National Kidney Foundation 2002).

Nello studio amiatino non sono state osservate differenze significative tra donne e uomini, mentre come atteso l'età è un fattore di rischio importante, così come l'eccesso ponderale, il fumo, il diabete e l'ipertensione. In anni più recenti si assiste ad una crescente attenzione verso forme di disfunzioni renali croniche non associate a questi fattori di rischio noti e ben documentati (Moody 2018). Tali condizioni vengono definite malattia renale cronica per cause indeterminate (CKDu). Lo studio internazionale DEGREE (Disadvantaged Populations estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Epidemiology Study) ha proprio l'obiettivo principale di stimare la prevalenza di CKDu, soprattutto in aree svantaggiate del globo, utilizzando un protocollo di studio standardizzato basato sulla stima di GFR dal valore di creatinina serica (Caplin 2017).

Tra queste cause indeterminate di malattie renali vi è anche il ruolo dell'esposizione ai metalli pesanti. Ad eccezione di cadmio e nichel, nello studio InVETTA, i metalli non hanno mostrato associazioni rilevanti con la malattia renale cronica, sia per gli stadi più precoci che per lo Stadio 3. Per l'arsenico non sono state osservate associazioni in nessuna delle analisi condotte, sia utilizzando l'indicatore relativo ai livelli urinari sia l'indicatore relativo ai livelli presenti nelle acque potabili. La relazione tra esposizione ai metalli e danno renale è stata storicamente descritta nelle popolazioni professionali con esposizioni elevate e nelle comunità esposte ad alti livelli di metalli ambientali presenti in natura o di origine antropica. Tuttavia, non è stato ancora chiarito se i metalli aumentino il rischio di malattia renale cronica anche ai livelli di esposizione ambientale, che sono relativamente bassi (Nigra 2017, Tsoi 2016). Tra i metalli analizzati anche nello studio InVETTA, l'arsenico rappresenta una

delle sostanze maggiormente studiate anche per gli effetti nefrotossici (Zheng 2014, Moody 2018). In generale gli autori riportano associazioni positive tra esposizione ad arsenico e albuminuria/proteinuria, e con la mortalità per malattie renali negli studi ecologici. Queste associazioni sono state osservate sia in aree caratterizzate da livelli di arsenico elevati nelle acque potabili (>100 µg/l) sia in studi condotti in zone a esposizione bassa o moderata (<100 µg/l).

Nello studio InVETTA nessun indicatore relativo all'esposizione ad arsenico ha mostrato associazione con l'occorrenza di malattia renale, né per gli stadi precoci né per le forme più gravi della malattia.

Anche il cadmio è stato oggetto di approfondimenti per il suo ruolo nell'insorgenza delle malattie renali (Byber 2016). In uno studio di coorte prospettico condotto in Svezia su un ampio campione di adulti tra 45 e 83 anni, i livelli di cadmio nella dieta sono risultati associati all'incidenza di CKD dopo 13 anni di follow-up, sia nelle donne che negli uomini (Thomas 2014). In un altro studio caso-controllo svedese su 118 casi di malattia renale cronica e 378 controlli, i livelli crescenti di cadmio nel sangue sono risultati associati ad un incremento di rischio di sviluppare la malattia (Sommar 2013). Anche in un'analisi su 5426 soggetti di età >20 anni, che hanno partecipato allo studio americano NHANES, gli autori riportano associazioni significative tra i livelli urinari di Cd>1 µg/g e albuminuria, ed anche tra i livelli di Cd nel sangue > 1 mcg/l e CKD e albuminuria (Ferraro 2006).

Anche nello studio InVETTA il cadmio è risultato associato ad un aumento di rischio degli stadi precoci della malattia renale cronica (Stadi 1-2: +77%), mentre l'associazione è inversa per la forma più grave della malattia (Stadio 3: -41.5%).

Per quanto riguarda il nichel, l'incremento di rischio osservato in InVETTA per gli stadi precoci della malattia renale, ma non per lo Stadio 3, è fortemente correlabile all'eccesso di rischio osservato per il diabete, e descritto nei paragrafi precedenti. L'interpretazione è resa anche difficile dalla mancanza di studi specifici sull'uomo su esposizione a nichel e danno renale.

Anche per il mercurio esiste una evidenza di nefrotossicità associata all'esposizione ad elevate dosi di questo metallo (Jarup 2003, Johri 2010, Soderland 2010), ma sono davvero pochi gli studi che hanno analizzato l'effetto nefrotossico dell'esposizione a bassi livelli di mercurio. Nello studio cross-sectional coreano (KNHANES) non sono state osservate associazioni tra rischio di CKD e livelli ematici di mercurio e piombo, mentre è stato riportato un possibile ruolo del cadmio nel decorso più grave della malattia nei pazienti affetti da ipertensione e diabete (Kim 2015).

Grazie alla disponibilità delle numerose informazioni raccolte mediante la somministrazione dei questionari, nell'analisi degli esiti di salute renale si è potuto tener conto dell'effetto degli altri fattori di rischio, anche se la bassa numerosità degli eventi non consente ulteriori approfondimenti, come ad esempio una valutazione per sottogruppi particolarmente a rischio come diabetici ed ipertesi. Come discusso per altri studi cross-sectional, l'impostazione stessa dello studio non consente di fare interpretazioni in termini di relazione causa-effetto. Anzi, come evidenziato da altri ricercatori, proprio perché la maggior parte dei metalli viene eliminata principalmente per escrezione renale,

vi è la possibilità di una relazione inversa, ovvero che la bassa funzionalità renale sia essa stessa la causa di una minore escrezione urinaria dei metalli (Jin 2018, Buser 2016, Ferraro 2010, Gao 2018; Navas-Acien 2009, Weaver 2011a, 2011b, Weidemann 2015, Zheng 2015).

Le malattie tiroidee derivano da disfunzioni della ghiandola tiroide, una ghiandola endocrina posta alla base del collo che produce l'ormone tiroideo, sotto forma di tirosina (T4) e triiodotironina (T3). La T3 è la forma attiva dell'ormone e costituisce il 20% del prodotto totale della tiroide. L'80% viene mantenuto nella forma T4, pronto ad essere convertito in T3 secondo le necessità dell'organismo. L'ormone tiroideo regola numerose funzioni del metabolismo, tra cui lo sviluppo del sistema nervoso centrale e l'accrescimento corporeo. La produzione di una adeguata quantità di ormoni tiroidei è quindi indispensabile per il normale accrescimento corporeo e per lo sviluppo e la maturazione dei vari apparati. La tiroide è soggetta a uno stretto controllo ormonale, da parte dell'ipofisi, mediante l'ormone tireotropo (TSH - Thyroid Stimulating Hormone): quando si abbassano i livelli di ormone tiroideo, il TSH induce la tiroide a liberarne maggior quantità. Quando invece l'ormone tiroideo in circolazione è in eccesso, l'ipofisi "mette a riposo" la ghiandola tiroidea. La corretta funzione della ghiandola tiroidea è garantita da un adeguato apporto nutrizionale di iodio. La carenza di iodio, uno dei più gravi problemi di salute pubblica secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, si traduce in diverse patologie, più o meno gravi a seconda dell'età e del sesso. Una carenza di ormone tiroideo durante la vita fetale e neonatale può avere vari effetti avversi, fino all'arresto irreversibile della maturazione dell'encefalo con gravi conseguenze sullo sviluppo intellettuale. Nelle sue forme più gravi, la carenza iodica può portare a cretinismo, una condizione raramente riscontrata in Europa, dove, però, rimangono presenti aree con carenza iodica moderata che è causa di deficit cognitivi e neuropsicologici minori. L'ipotiroidismo è la più comune patologia della tiroide e si sviluppa quando gli ormoni tiroidei sono insufficienti. In questi casi la concentrazione nel sangue di TSH è aumentata perché viene meno l'effetto inibitorio che gli ormoni tiroidei esercitano sulla secrezione di TSH. In genere questo avviene, oltre che per carenza di iodio, anche in caso di esposizione a radiazioni, in seguito a malattie metaboliche da accumulo, o a lesioni dell'ipotalamo. L'ipotiroidismo si manifesta più spesso nelle donne e la sua prevalenza aumenta con l'avanzare dell'età (Canaris 2002, Vanderpump 1995). L'ipertiroidismo, invece, si manifesta quando la ghiandola tiroidea funziona in eccesso rilasciando troppo ormone nell'organismo. In questo caso i livelli di TSH sono bassi, mentre i valori di T3 e T4 sono alti. L'ipertiroidismo può essere causato da numerosi fattori, come il morbo di Basedow, da una inappropriata secrezione di TSH o da una secrezione tumorale di fattori TSH simili, da altre forme tumorali, come quelli ovarici o dalla metastasi di tumori tiroidei differenziati, da un gozzo o da un nodulo iperfunzionante, da una assunzione eccessiva di ormone tiroideo. Nello studio InVETTA per l'identificazione dei casi di malattia tiroidea si è fatto riferimento sia alla storia clinica autoriferita dai partecipanti sia ai valori di TSH nel sangue. La prevalenza di ipotiroidismo

(TSH \geq 4.2 uUI/ml) nello studio amiantino è dell'8.5%, equivalente a 175 casi, la maggior parte dei quali (168 soggetti) presenta valori di T3 e T4 nel range di normalità. Questa condizione si definisce ipotiroidismo subclinico e sulla base di altri studi condotti a livello internazionale si stima una prevalenza nell'intervallo 5-10% (Pearce 2013). Anche nel campione InVETTA si conferma una maggiore prevalenza nelle donne e nelle età più avanzate, come riportato anche in altre indagini internazionali (Hollowell 2002, Somwaru 2012, Vanderpump 2002). La prevalenza di ipertiroidismo nell'indagine InVETTA (TSH \leq 0.27 uUI/ml) è più bassa, 1.6%, pari a 33 casi, di cui 24 con valori di T3 e T4 normali. Studi europei e statunitensi stimano rispettivamente una prevalenza di ipertiroidismo pari a 0.8% in Europa e 1.3% in USA (Garmendia Madariaga 2014, Hollowell 2002). Anche l'ipertiroidismo è più frequente nelle donne e al crescere dell'età (De Leo 2016). Se si considerano anche le altre disfunzioni della tiroide autoriferite dai partecipanti a InVETTA la prevalenza complessiva sale al 18.6%. Da notare che è importante considerare anche la storia clinica riportata dai partecipanti in quanto, in caso di pazienti affetti da ipo- o ipertiroidismo in terapia, prendere in considerazione solo il valore di TSH nel sangue porterebbe inevitabilmente ad una sottostima della prevalenza.

Nello studio InVETTA non sono state osservate associazioni tra l'esposizione alle sostanze inquinanti, sia acido solfidrico che metalli, e l'occorrenza di disfunzioni tiroidee. Diversi studi, invece, evidenziano il ruolo dell'esposizione alle sostanze chimiche presenti nell'ambiente sul rischio di patologia tiroidea (Blount 2006, Boas 2009, Brucker-Davis 1998, Pearce e Braverman 2009, Zoeller 2005). Sono riportate associazioni con l'esposizione a sostanze tossiche, tra cui bifenili policlorurati, ftalati, composti perfluorurati e metalli (Kashiwagi 2009, Pearce and Braverman 2009). Per quanto riguarda i metalli, i risultati derivanti da studi sugli animali e sull'uomo riportano che l'esposizione a cadmio, mercurio, cobalto e uranio può influenzare la funzionalità della tiroide (ATSDR 1999, 2004, 2008, 2011). Alcuni studi su animali indicano anche una possibile azione dell'esposizione a piombo, anche se non confermata in studi epidemiologici sull'uomo (ATSDR 2007), mentre non sono di fatto disponibili studi sugli effetti degli altri metalli. Uno studio di Mendy et al. (Mendy et al., 2012) ha evidenziato una riduzione del rischio di disfunzioni della tiroide associata all'aumento dei livelli urinari di tallio, ed un aumento di rischio (anche se non significativo) associato a livelli più alti di cadmio, cobalto, piombo e tungsteno. In una successiva analisi del NHANES il cadmio urinario è risultato associato ad aumenti sia di T3 che di T4, mentre per tallio e bario sono state osservati livelli più bassi di T3 e T4.

Le disfunzioni epatiche, definite dalle informazioni acquisite tramite il questionario e dai valori dei parametri rilevati dagli esami ematici (transaminasi ossalacetica, transaminasi piruvica, gamma GT, bilirubina diretta, bilirubina indiretta, bilirubina totale), comprendono l'ampio spettro delle malattie che vanno dall'infezione da diversi virus dell'epatite alla diagnosi di patologie epatiche alcol correlate, steatoepatite non alcolica o cirrosi, che possono tutte progredire verso il cancro al fegato (Heidelbaugh 2006). Il consumo di alcol è un importante fattore di rischio per le patologie del fegato: un

terzo dei casi di cirrosi epatica è attribuibile al consumo di alcol (Mokdad 2014, Haber 2003). Altri principali fattori di rischio noti per le patologie epatiche croniche sono l'epatite B (HBV), l'epatite C (HCV), l'obesità, il diabete e alcune caratteristiche della sindrome metabolica, inclusa l'insulino resistenza, l'eccesso di trigliceridi e il basso colesterolo HDL (Alter 2003, Lauer 2001, Festi 2004, Farrell 2006, El-Serag 2004, Ruhl 2004, Schindhelm 2006).

Nello studio InVETTA la prevalenza di disfunzioni epatiche è del 22.2%, più elevata nel genere maschile (27.5%) rispetto al genere femminile (18%). Inoltre, l'occorrenza di disfunzioni epatiche è più elevata nella classe d'età 55-70 anni e, come atteso, nei soggetti considerati a rischio per il consumo di alcol. Indagando le abitudini alimentari, emerge una prevalenza più alta di disfunzioni epatiche in coloro che consumano abitualmente carni rosse. La carne rossa e i suoi derivati aumentano il rischio di mortalità generale, e quello di numerose patologie croniche, come tumori, malattie cardiache e respiratorie, ictus, diabete, infezioni, demenza di Alzheimer, patologie renali ed epatiche croniche (Etemadi 2017).

La maggior parte degli articoli scientifici riportati in letteratura esaminano la funzionalità epatica attraverso parametri derivanti dalle analisi del sangue, come in InVETTA: enzimi di origine epatocitaria (transaminasi - AST, ALT - ALP e GGT), bilirubina diretta e indiretta, proteine plasmatiche. Questi esami forniscono un'istantanea della salute del fegato, un'indicazione della gravità del danno epatico e sono il punto di partenza per ulteriori test diagnostici più approfonditi.

Relativamente all'esposizione ad H_2S lo studio InVETTA non evidenzia alcuna associazione con l'occorrenza di patologie epatiche. Gli studi ecologici precedenti avevano mostrato eccessi di mortalità per malattie epatiche croniche e per cirrosi negli uomini (Minichilli 2012, Bustaffa 2017), più riconducibili all'esposizione ai virus epatitici B e C e al consumo eccessivo e prolungato nel tempo di alcol, piuttosto che a fattori di inquinamento ambientale. Infatti, dall'ampia rassegna della letteratura riportata nell'Appendice del Volume 1 non risultano ad oggi studi che mettono in relazione gli effetti avversi dell'esposizione ad acido solfidrico con le patologie del fegato. È noto, inoltre, come il fegato sia un organo importante per la produzione endogena di H_2S e della sua eliminazione e ci sono prove crescenti che indicano un ruolo significativo dell'acido solfidrico nella fisiologia e fisiopatologia delle malattie del fegato (Mani 2014, Kang 2009, Tan 2011, Norris 2011).

Relativamente all'esposizione ai metalli, i risultati di InVETTA non mostrano rilevanti criticità: si segnala una riduzione del rischio pari al -11,2% associato al raddoppio delle concentrazioni urinarie di cobalto e un decremento di rischio pari al -9.1% associato agli aumenti dei livelli di nichel.

Il fegato è l'organo principale che disintossica o espelle un gran numero di xenobiotici e altre sostanze estranee. Ne consegue, quindi, che le esposizioni ambientali a lungo termine potrebbero portare ad un'esposizione intraepatica cronica a queste sostanze, e influenzare non solo l'espressione dei geni coinvolti nel loro metabolismo, ma anche di altri geni che possono avere conseguenze adattative o dannose (Yorita 2013). Tuttavia gli studi disponibili forniscono ad oggi risultati contrastanti. Ad

esempio per il mercurio Poursafa et al. (Poursafa 2014) hanno rilevato che l'aspartato aminotransaminasi (AST) e l'alanina aminotransaminasi (ALT) non aumentavano significativamente con l'aumento dei livelli ematici di mercurio. Al contrario, Cave et al. (Cave 2010) hanno suggerito un'associazione positiva tra i livelli di mercurio nel sangue e ALT nella popolazione degli Stati Uniti. Lee et al. (Lee 2014) hanno evidenziato un'associazione tra i livelli di mercurio nel sangue e AST e ALT nello studio cross-sectional coreano. Uno studio recente (Lee 2017), che ha utilizzato misure ripetute di mercurio ematico in una popolazione di età superiore ai 60 anni, ha riportato livelli di AST significativamente più alti al crescere dei livelli di mercurio.

Anche il cadmio interagisce con molteplici aspetti della funzionalità epatica, principalmente attraverso le proteine leganti dei metalli pesanti chiamate metallotioneine. L'epatotossicità indotta da esposizione acuta e cronica al cadmio è ben nota nei modelli animali di insufficienza epatica. Tuttavia, l'effetto dell'esposizione cronica al cadmio sugli esiti correlati al fegato nell'uomo non è ben caratterizzato. Uno studio condotto dal NHANES III ha riportato un'associazione tra alti livelli di cadmio urinario e marcatori di enzimi di necroinfiammazione epatica, steatosi epatica non alcolica e steatoepatite non alcolica, soprattutto tra gli uomini della popolazione degli Stati Uniti.

Il fegato è anche uno degli organi target rispetto all'esposizione ad arsenico (Styblo 1996) e studi epidemiologici hanno sottolineato un'associazione tra esposizione cronica ad arsenico e malattie epatiche tra cui epatomegalia, sclerosi epatoportale, fibrosi epatica e cirrosi epatica (Guha 2005, Liu 1992, Zhang 2000, Lu 2001). Inoltre, sono associate all'esposizione cronica all'arsenico anche funzioni epatiche anormali e aumenti clinici degli enzimi epatici nel plasma, tra cui alanina amino transferasi (ALT), aspartato amino transferasi (AST), fosfatasi alcalina (ALP) (Guha 2005, Liu 1992, Guha 2001). Questi studi sono stati condotti in aree caratterizzate da elevati livelli di arsenico nelle acque, mentre l'associazione dell'esposizione a basse dosi di arsenico con malattie del fegato rimane ancora poco chiara.

BIBLIOGRAFIA

- Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2003 Feb;23(1):39-46. doi: 10.1055/s-2003-37583
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35:S64-71.
- Arora P, Vasa P, Brenner D, Iglar K, McFarlane P, Morrison H, Badawi A. Prevalence estimates of chronic kidney disease in Canada: results of a nationally representative survey. *CMAJ.* 2013 Jun 11;185(9):E417-23. doi: 10.1503/cmaj.120833
- ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for Mercury. Atlanta, GA 1999: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
- ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for Cobalt. Atlanta, GA 2004: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
- ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for Lead. Atlanta, GA 2007: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
- ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for Cadmium. Atlanta, GA 2012: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
- ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for Uranium. Atlanta, GA 2011: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
- Bendinelli B, Palli D, Masala G, InterAct Consortium Association between dietary meat consumption and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia.* 2013 Jan;56(1):47-59. doi: 10.1007/s00125-012-2718-7
- Blount BC, Pirkle JL, Osterloh JD, Valentin-Blasini L, Caldwell KL. Urinary perchlorate and thyroid hormone levels in adolescent and adult men and women living in the United States. *Environ Health Perspect.* 2006 Dec;114(12):1865-71. doi: 10.1289/ehp.9466Boas,
- Main M, Feldt-Rasmussen KM. Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Curr. Opin. Endocrinol.* 2009;16:385-391
- Brück K, Stel VS, Gambaro G, et al. on behalf of the European CKD Burden Consortium. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Jul;27(7):2135-47. doi: 10.1681/ASN.2015050542
- Brucker-Davis F. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. *Thyroid.* 1998 Sep;8(9):827-56. doi: 10.1089/thy.1998.8.827
- Buser MC, Ingber SZ, Raines N, Fowler DA, Scinicariello F. Urinary and blood cadmium and lead and kidney function: NHANES 2007-2012. *Int J Hyg Environ Health.* 2016 May;219(3):261-7. doi: 10.1016/j.ijheh.2016.01.005
- Bustaffa E, Minichilli F, Nuvolone D, Voller F, Cipriani F, Bianchi F. Mortality of populations residing in geothermal areas of Tuscany during the period 2003-2012. *Ann Ist Super Sanita.* 2017 Apr-Jun;53(2):108-117. doi: 10.4415/ANN_17_02_06
- Byber K, Lison D, Verougstraete V, Dressel H, Hotz P. Cadmium or cadmium compounds and chronic kidney disease in workers and the general population: a systematic review. *Crit Rev Toxicol.* 2016;46(3):191-240. doi: 10.3109/10408444.2015.1076375
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000 Feb 28;160(4):526-34. doi: 10.1001/archinte.160.4.526
- Caplin B, Jakobsson K, Glaser J, Nitsch D, Jha V, Singh A, Correa-Rotter R, Pearce N. International Collaboration for the Epidemiology of eGFR in Low and Middle Income Populations - Rationale and core protocol for the Disadvantaged Populations eGFR Epidemiology Study (DEGREE). *BMC Nephrol.* 2017 Jan 3;18(1):1. doi: 10.1186/s12882-016-0417-1
- Cartaña J, Arola L. Nickel-induced hyperglycaemia: the role of insulin and glucagon. *Toxicology.* 1992;71(1-2):181-92. doi: 10.1016/0300-483x(92)90065-m
- Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, Atkins RC. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Jul;14(7 Suppl 2):S131-8. doi: 10.1097/01.asn.0000070152.11927.4a
- Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet.* 2017 Jun 3;389(10085):2239-2251. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2. Epub 2017 Feb 10. Erratum in: *Lancet.* 2017 Jun 3;389(10085):2192
- Chen CJ, Wang SL, Chiou JM, Tseng CH, Chiou HY, Hsueh YM, Chen SY, Wu MM, Lai MS. Arsenic and diabetes and hypertension in human populations: a review. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007 Aug 1;222(3):298-304. doi: 10.1016/j.taap.2006.12.032
- Chen YW, Yang CY, Huang CF, Hung DZ, Leung YM, Liu SH. Heavy metals, islet function and diabetes development. *Islets.* 2009 Nov-Dec;1(3):169-76. doi: 10.4161/isl.1.3.9262
- Cockwell P, Fisher LA. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet.* 2020 Feb 29;395(10225):662-664. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32977-0
- Conte G, Pacilio M, Garofalo C, Liberti ME, Provenzano M, Santangelo S. Epidemiology of CKD in Italy and prevention strategies. *G Ital Nefrol.* 2014 Jul-Aug;31(4):gin/31.4.11. Italian
- Cooper AJ, Forouhi NG, Ye Z, Buijsse B, et al. on behalf of the InterAct Consortium. Fruit and vegetable intake and type 2 diabetes: EPIC-InterAct prospective study and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2012 Oct;66(10):1082-92. doi: 10.1038/ejcn.2012.85
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007 Nov 7;298(17):2038-47. doi: 10.1001/jama.298.17.2038
- Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011 Dec;80(12):1258-70. doi: 10.1038/ki.2011.368
- D'Ippoliti D, Santelli E, De Sario M, Scortichini M, Davoli M, Michelozzi P. Arsenic in Drinking Water and Mortality for Cancer and Chronic Diseases in Central Italy, 1990-2010. *PLoS One.* 2015 Sep 18;10(9):e0138182. doi: 10.1371/journal.pone.0138182
- De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2016 Aug 27;388(10047):906-918. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6

- El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Feb;126(2):460-8. doi: 10.1053/j.gastro.2003.10.065
- Etemadi A, Sinha R, Ward MH, Graubard BI, Inoue-Choi M, Dawsey SM, Abnet CC. Mortality from different causes associated with meat, heme iron, nitrates, and nitrites in the NIH-AARP Diet and Health Study: population based cohort study. *BMJ*. 2017 May 9;357:j1957. doi: 10.1136/bmj.j1957
- Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S99-S112. doi: 10.1002/hep.20973
- Ferraro PM, Costanzi S, Naticchia A, Sturniolo A, Gambaro G. Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES 1999-2006. *BMC Public Health*. 2010 Jun 3;10:304. doi: 10.1186/1471-2458-10-304
- Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev*. 2004 Feb;5(1):27-42. doi: 10.1111/j.1467-789x.2004.00126.x
- Forte G, Bocca B, Peruzzo A, Tolu F, Asara Y, Farace C, Oggiano R, Madeddu R. Blood metals concentration in type 1 and type 2 diabetics. *Biol Trace Elem Res*. 2013 Dec;156(1-3):79-90. doi: 10.1007/s12011-013-9858-6
- Gambaro G, Yabarek T, Graziani MS, et al. On behalf of the INCIPE Study Group. Prevalence of CKD in northeastern Italy: results of the INCIPE study and comparison with NHANES. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov;5(11):1946-53. doi: 10.2215/CJN.02400310
- Gao Y, Zhu X, Shrubsole MJ, Fan L, Xia Z, Harris RC, Hou L, Dai Q. The modifying effect of kidney function on the association of cadmium exposure with blood pressure and cardiovascular mortality: NHANES 1999-2010. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018 Aug 15;353:15-22. doi: 10.1016/j.taap.2018.05.032
- Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;99(3):923-31. doi: 10.1210/jc.2013-2409
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44]. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858
- Mazumder DN. Effect of chronic intake of arsenic-contaminated water on liver. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005 Aug 7;206(2):169-75. doi: 10.1016/j.taap.2004.08.025
- Haber PS, Warner R, Seth D, Gorrell MD, McCaughan GW. Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Dec;18(12):1332-44. doi: 10.1046/j.1440-1746.2003.03217.x
- Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2006 Sep 1;74(5):756-62
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):489-99. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182
- InterAct Consortium. Adherence to predefined dietary patterns and incident type 2 diabetes in European populations: EPIC-InterAct Study. *Diabetologia*. 2014 Feb;57(2):321-33. doi: 10.1007/s00125-013-3092-9
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8th edn. Brussels 2017
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 32. 2009: 1327-34
- ISTAT. *Il diabete in Italia. Anni 2000-2016*. ISTAT 2017 https://www.istat.it/it/files//2017/07/REPORT_DIABETE.pdf
- Jain SK, Bull R, Rains JL, Bass PF, Levine SN, Reddy S, McVie R, Bocchini JA. Low levels of hydrogen sulfide in the blood of diabetes patients and streptozotocin-treated rats causes vascular inflammation? *Antioxid Redox Signal*. 2010 Jun 1;12(11):1333-7. doi: 10.1089/ars.2009.2956
- James KA, Marshall JA, Hokanson JE, Meliker JR, Zerbe GO, Byers TE. A case-cohort study examining lifetime exposure to inorganic arsenic in drinking water and diabetes mellitus. *Environ Res*. 2013 May;123:33-8. doi: 10.1016/j.envres.2013.02.005
- Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull*. 2003;68:167-82. doi: 10.1093/bmb/ldg032
- Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):260-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X
- Jin R, Zhu X, Shrubsole MJ, Yu C, Xia Z, Dai Q. Associations of renal function with urinary excretion of metals: Evidence from NHANES 2003-2012. *Environ Int*. 2018 Dec;121(Pt 2):1355-1362. doi: 10.1016/j.envint.2018.11.002
- Johri N, Jacquillet G, Unwin R. Heavy metal poisoning: the effects of cadmium on the kidney. *Biometals*. 2010 Oct;23(5):783-92. doi: 10.1007/s10534-010-9328-y
- Kadota I, Kurita M. Hyperglycemia and islet cell damage caused by nickelous chloride. *Metabolism*. 1955 Jul;4(4):337-42
- Kang K, Zhao M, Jiang H, Tan G, Pan S, Sun X. Role of hydrogen sulfide in hepatic ischemia-reperfusion-induced injury in rats. *Liver Transpl*. 2009 Oct;15(10):1306-14. doi: 10.1002/lt.21810
- Kashiwagi K, Furuno N, Kitamura S, Ohta S, Sugihara K, Utsumi K, Hanada H, Taniguchi K, Suzuki K, Kashiwagi A. Disruption of thyroid hormone function by environmental pollutants. *J. Health Sci*. 2009;55:147-160
- Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, Kandhro GA. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biol Trace Elem Res*. 2008 Apr;122(1):1-18. doi: 10.1007/s12011-007-8062-y
- Kim NH, Hyun YY, Lee KB, et al. Environmental heavy metal exposure and chronic kidney disease in the general population. *J Korean Med Sci*. 2015;30(3):272-277

- Kubrak OI, Rovenko BM, Husak VV, Storey JM, Storey KB, Lushchak VI. Nickel induces hyperglycemia and glycogenolysis and affects the antioxidant system in liver and white muscle of goldfish *Carassius auratus* L. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2012 Jun;80:231-7. doi: 10.1016/j.ecoenv.2012.03.006
- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001 Jul 5;345(1):41-52. doi: 10.1056/NEJM200107053450107
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
- Liu G, Sun L, Pan A, Zhu M, Li Z, ZhenzhenWang Z, Liu X, Ye X, Li H, Zheng H, Ong CN, Yin H, Lin X, Chen Y. Nickel exposure is associated with the prevalence of type 2 diabetes in Chinese adults. *Int J Epidemiol*. 2015 Feb;44(1):240-8. doi: 10.1093/ije/dyu200
- Liu DN, Lu XZ, Li BL, Zhou DX, Li FX, Zheng DH, Wang KH: Clinical analysis of 535 cases of chronic arsenic poisoning from coal burning. *Chin J Med*. 1992, 31: 560-562
- Longnecker MP, Daniels JL. Environmental contaminants as etiologic factors for diabetes. *Environ Health Perspect*. 2001 Dec;109 Suppl 6(Suppl 6):871-6. doi: 10.1289/ehp.01109s6871
- Lu T, Liu J, LeCluyse EL, Zhou YS, Cheng ML, Waalkes MP. Application of cDNA microarray to the study of arsenic-induced liver diseases in the population of Guizhou, China. *Toxicol Sci*. 2001 Jan;59(1):185-92. doi: 10.1093/toxsci/59.1.185
- Mani S, Cao W, Wu L, Wang R. Hydrogen sulfide and the liver. *Nitric Oxide*. 2014 Sep 15;41:62-71. doi: 10.1016/j.niox.2014.02.006
- Maull EA, Ahsan H, Edwards J, Longnecker MP, Navas-Acien A, Pi J, Silbergeld EK, Styblo M, Tseng CH, Thayer KA, Loomis D. Evaluation of the association between arsenic and diabetes: a National Toxicology Program workshop review. *Environ Health Perspect*. 2012 Dec;120(12):1658-70. doi: 10.1289/ehp.1104579
- Mendy A, Gasana J, Vieira ER. Urinary heavy metals and associated medical conditions in the US adult population. *Int J Environ Health Res*. 2012;22(2):105-18. doi: 10.1080/09603123.2011.605877
- Minichilli F, Nuvolone D, Bustaffa E, Cipriani F, Vigotti MA, Bianchi F. State of health of populations residing in geothermal areas of Tuscany. *Epidemiol Prev*. 2012 Sep-Oct;36(5 Suppl 1):1-104. Italian
- Moody EC, Coca SG, Sanders AP. Toxic Metals and Chronic Kidney Disease: a Systematic Review of Recent Literature. *Curr Environ Health Rep*. 2018 Dec;5(4):453-463. doi: 10.1007/s40572-018-0212-1
- Mokdad AA, Lopez AD, Shahrz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, Murray CJ, Naghavi M. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*. 2014 Sep 18;12:145. doi: 10.1186/s12916-014-0145-y
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266
- Navas-Acien A, Silbergeld EK, Streeter RA, Clark JM, Burke TA, Guallar E. Arsenic exposure and type 2 diabetes: a systematic review of the experimental and epidemiological evidence. *Environ Health Perspect*. 2006 May;114(5):641-8. doi: 10.1289/ehp.8551
- Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Muntner P, Silbergeld E, Jaar B, Weaver V. Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *Am J Epidemiol*. 2009 Nov 1;170(9):1156-64. doi: 10.1093/aje/kwp248
- Nigra AE, Sanchez TR, Nachman KE, Harvey D, Chillrud SN, Graziano JH, Navas-Acien A. The effect of the Environmental Protection Agency maximum contaminant level on arsenic exposure in the USA from 2003 to 2014: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Lancet Public Health*. 2017 Nov;2(11):e513-e521. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30195-0
- Norris EJ, Culbertson CR, Narasimhan S, Clemens MG. The liver as a central regulator of hydrogen sulfide. *Shock*. 2011 Sep;36(3):242-50. doi: 10.1097/SHK.0b013e3182252ee7
- O'Connor LM, Lentjes MA, Luben RN, Khaw KT, Wareham NJ, Forouhi NG. Dietary dairy product intake and incident type 2 diabetes: a prospective study using dietary data from a 7-day food diary. *Diabetologia*. 2014 May;57(5):909-17. doi: 10.1007/s00125-014-3176-1
- Pearce EN, Braverman LE. Environmental pollutants and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;23(6):801-13. doi: 10.1016/j.beem.2009.06.003
- Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013 Dec;2(4):215-28. doi: 10.1159/000356507
- Romaguera D, Norat T, Wark PA, et al. on behalf of the InterAct Consortium. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. *Diabetologia*. 2013 Jul;56(7):1520-30. doi: 10.1007/s00125-013-2899-8
- Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver. *Clin Liver Dis*. 2004 Aug;8(3):501-19, vii. doi: 10.1016/j.cld.2004.04.008
- Schindhelm RK, Diamant M, Dekker JM, Tushuizen ME, Teerlink T, Heine RJ. Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006 Nov-Dec;22(6):437-43. doi: 10.1002/dmrr.666
- Soderland P, Lovekar S, Weiner DE, Brooks DR, Kaufman JS. Chronic kidney disease associated with environmental toxins and exposures. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010 May;17(3):254-64. doi: 10.1053/j.ackd.2010.03.011
- Sommar JN, Svensson MK, Björ BM, Elmståhl SI, Hallmans G, Lundh T, Schön SM, Skerfving S, Bergdahl IA. End-stage renal disease and low level exposure to lead, cadmium and mercury; a population-based, prospective nested case-referent study in Sweden. *Environ Health*. 2013 Jan 23;12:9. doi: 10.1186/1476-069X-12-9

- Styblo M, Hughes MF, Thomas DJ. Liberation and analysis of protein-bound arsenicals. *J Chromatogr B Biomed Appl.* 1996 Feb 23;677(1):161-6. doi: 10.1016/0378-4347(95)00490-4
- Tan G, Pan S, Li J, Dong X, Kang K, Zhao M, Jiang X, Kanwar JR, Qiao H, Jiang H, Sun X. Hydrogen sulfide attenuates carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity, liver cirrhosis and portal hypertension in rats. *PLoS One.* 2011;6(10):e25943. doi: 10.1371/journal.pone.0025943
- Thomas LD, Elinder CG, Wolk A, Åkesson A. Dietary cadmium exposure and chronic kidney disease: a population-based prospective cohort study of men and women. *Int J Hyg Environ Health.* 2014 Sep;217(7):720-5. doi: 10.1016/j.ijheh.2014.03.001
- Tikare SN, Das Gupta A, Dhundasi SA, Das KK. Effect of antioxidants L-ascorbic acid and alpha-tocopherol supplementation in nickel exposed hyperglycemic rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2008;19(2):89-101. doi: 10.1515/jbcpp.2008.19.2.89
- Tseng CH, Tseng CP, Chiou HY, Hsueh YM, Chong CK, Chen CJ. Epidemiologic evidence of diabetogenic effect of arsenic. *Toxicol Lett.* 2002 Jul 7;133(1):69-76. doi: 10.1016/s0378-4274(02)00085-1
- Tsoi MF, Cheung CL, Cheung TT, Cheung BM. Continual Decrease in Blood Lead Level in Americans: United States National Health Nutrition and Examination Survey 1999-2014. *Am J Med.* 2016 Nov;129(11):1213-1218. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.05.042
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Jul;43(1):55-68. doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x
- Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2002 Oct;12(10):839-47. doi: 10.1089/105072502761016458
- van den Born JC, Hammes HP, Geffrath W, van Goor H, Hillebrands JL; DFG GRK International Research Training Group 1874 Diabetic Microvascular Complications (DIAMICOM). Gasotransmitters in Vascular Complications of Diabetes. *Diabetes.* 2016 Feb;65(2):331-45. doi: 10.2337/db15-1003
- van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011 Jun;79(12):1341-52. doi: 10.1038/ki.2010.536
- Weaver VM, Kim NS, Jaar BG, Schwartz BS, Parsons PJ, Steuerwald AJ, Todd AC, Simon D, Lee BK. Associations of low-level urine cadmium with kidney function in lead workers. *Occup Environ Med.* 2011 Apr;68(4):250-6. doi: 10.1136/oem.2010.056077
- Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):1962-9. doi: 10.1210/jc.2011-3047
- Weaver VM, Kim NS, Lee BK, Parsons PJ, Spector J, Fadrowski J, Jaar BG, Steuerwald AJ, Todd AC, Simon D, Schwartz BS. Differences in urine cadmium associations with kidney outcomes based on serum creatinine and cystatin C. *Environ Res.* 2011 Nov;111(8):1236-42. doi: 10.1016/j.envres.2011.07.012
- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5
- WHO 2011. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva 2011
- Xie L, Gu Y, Wen M, Zhao S, Wang W, Ma Y, Meng G, Han Y, Wang Y, Liu G, Moore PK, Wang X, Wang H, Zhang Z, Yu Y, Ferro A, Huang Z, Ji Y. Hydrogen Sulfide Induces Keap1 S-sulfhydration and Suppresses Diabetes-Accelerated Atherosclerosis via Nrf2 Activation. *Diabetes.* 2016 Oct;65(10):3171-84. doi: 10.2337/db16-0020
- Yorita Christensen KL. Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007-2008. *Int J Hyg Environ Health.* 2013 Nov;216(6):624-32. doi: 10.1016/j.ijheh.2012.08.005
- Yorita Christensen KL, Carrico CK, Sanyal AJ, Gennings C. Multiple classes of environmental chemicals are associated with liver disease: NHANES 2003-2004. *Int J Hyg Environ Health.* 2013 Nov;216(6):703-9. doi: 10.1016/j.ijheh.2013.01.005
- Zhang L, Wang F, Wang L, Wang W, Liu B, Liu J, Chen M, He Q, Liao Y, Yu X, Chen N, Zhang JE, Hu Z, Liu F, Hong D, Ma L, Liu H, Zhou X, Chen J, Pan L, Chen W, Wang W, Li X, Wang H. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2012 Mar 3;379(9818):815-22. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60033-6
- Zhang AH, Huang XX, Jiang XY, Luo P, Guo YC, Xue SZ: The progress of study on endemic arsenism due to burning arsenic containing coal in Guizhou province. *Metal Ions Biol Med.* 2000, 6: 53-55
- Zheng L, Kuo CC, Fadrowski J, Agnew J, Weaver VM, Navas-Acien A. Arsenic and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Curr Environ Health Rep.* 2014 Sep 1;1(3):192-207. doi: 10.1007/s40572-014-0024-x
- Zheng LY, Umans JG, Yeh F, Francesconi KA, Goessler W, Silbergeld EK, Bandeen-Roche K, Guallar E, Howard BV, Weaver VM, Navas-Acien A. The association of urine arsenic with prevalent and incident chronic kidney disease: evidence from the Strong Heart Study. *Epidemiology.* 2015 Jul;26(4):601-12. doi: 10.1097/EDE.0000000000000313
- Zoeller RT. Environmental chemicals as thyroid hormone analogues: new studies indicate that thyroid hormone receptors are targets of industrial chemicals? *Mol Cell Endocrinol.* 2005 Oct 20;242(1-2):10-5. doi: 10.1016/j.mce.2005.07.006



CAPITOLO 8

LA SALUTE RIPRODUTTIVA

CAPITOLO 8

LA SALUTE RIPRODUTTIVA

8.1 INTRODUZIONE

In questo capitolo sono riportati i risultati delle analisi condotte per lo studio degli esiti relativi alla salute riproduttiva e delle associazioni con le variabili di esposizione ambientale. Come descritto nella sezione dei metodi (capitolo 1), gli esiti selezionati sono stati derivati dalle informazioni raccolte mediante la somministrazione dei questionari (Sezione 11: Salute Riproduttiva), ad eccezione dell'endometriosi, condizione per la quale si è fatto ricorso anche all'uso dei dati delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO). In particolare, l'esito relativo alla sterilità si riferisce solo al genere maschile (Sezione 11: Salute Riproduttiva - Sezione Uomini, Allegato 8) mentre gli altri esiti in studio sono relativi esclusivamente al genere femminile (Sezione 11: Salute Riproduttiva - Sezione Donne, Allegato 8).

8.2 ANALISI DESCRITTIVA

In Tabella 8.1 si riportano le numerosità e la distribuzione degli esiti di salute riproduttiva per fasce d'età, residenza nei comuni principali e nei comuni di controllo, modalità di partecipazione (soggetti campionati o volontari).

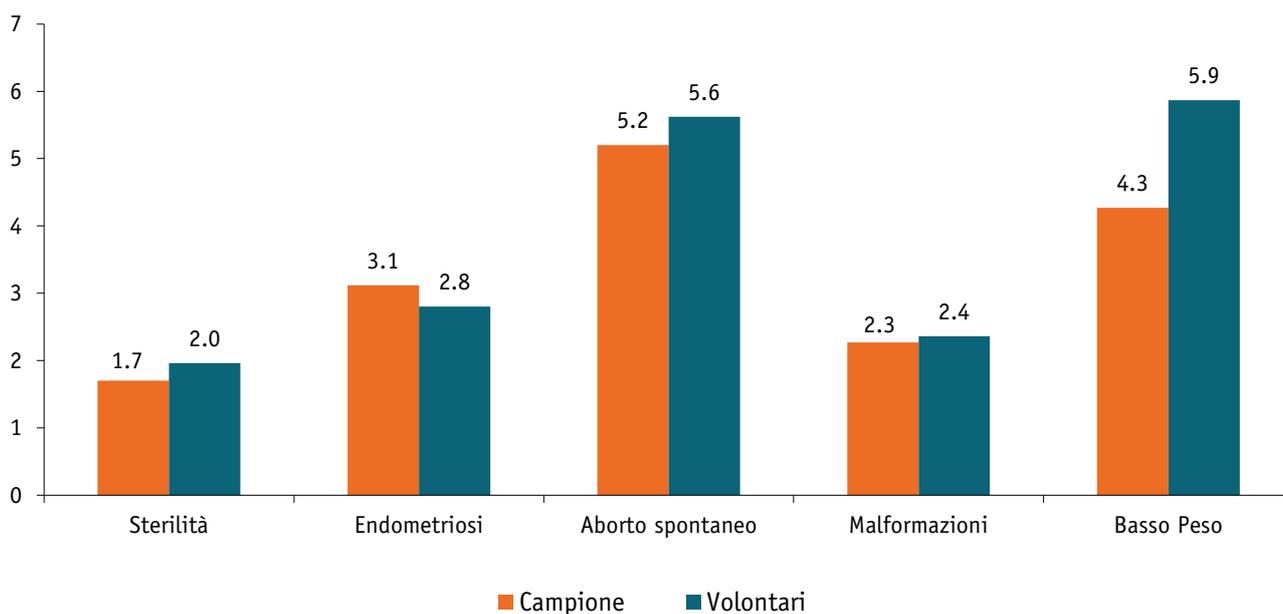
Tabella 8.1 - Numerosità e distribuzione degli esiti di salute riproduttiva

	Sterilità		Endometriosi		Aborto spontaneo		Malformazioni		Basso Peso	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
TOTALE	16	100	34	100	62	100	19	100	42	100
FASCE DI ETÀ (ANNI)										
18-39	4	25.0	9	26.5	11	17.7	1	5.3	5	11.9
40-54	9	56.3	10	29.4	22	35.5	10	52.6	14	33.3
55-70	3	18.8	15	44.1	29	46.8	8	42.1	22	54.8
PARTECIPANTI										
CAMPIONE	8	50.0	18	52.9	30	48.4	9	47.4	17	40.5
VOLONTARI	8	50.0	16	47.1	32	51.6	10	52.6	25	59.5
RESIDENZA										
COMUNI PRINCIPALI	14	87.5	32	94.1	53	85.5	18	94.7	39	92.9
COMUNI CONTROLLO	2	12.5	2	5.9	9	14.5	1	5.3	3	7.1
COMUNE DI RESIDENZA										
ABBADIA S. SALVATORE	5	35.7	7	21.9	15	28.3	5	27.8	15	38.5
PIANCASTAGNAIO	3	21.4	11	34.4	18	34.0	6	33.3	10	25.6
ARCIDOSSO	1	7.1	5	15.6	4	7.6	2	11.1	4	10.3
CASTEL DEL PIANO	1	7.1	3	9.4	8	15.1	2	11.1	4	10.3
CASTELL'AZZARA			1	3.1	2	3.8			3	7.7
SANTA FIORA	4	28.6	5	15.6	6	11.3	3	16.7	3	7.7

Il 2% degli uomini partecipanti a InVETTA ha dichiarato di aver ricevuto una diagnosi di sterilità, al 3% delle donne è stata diagnosticata l'endometriosi, il 5.4% delle donne ha avuto un'interruzione spontanea della gravidanza, il 2.3% e il 5.1% ha dichiarato che uno o qualcuno dei propri figli ha manifestato rispettivamente malformazioni congenite e basso peso alla nascita.

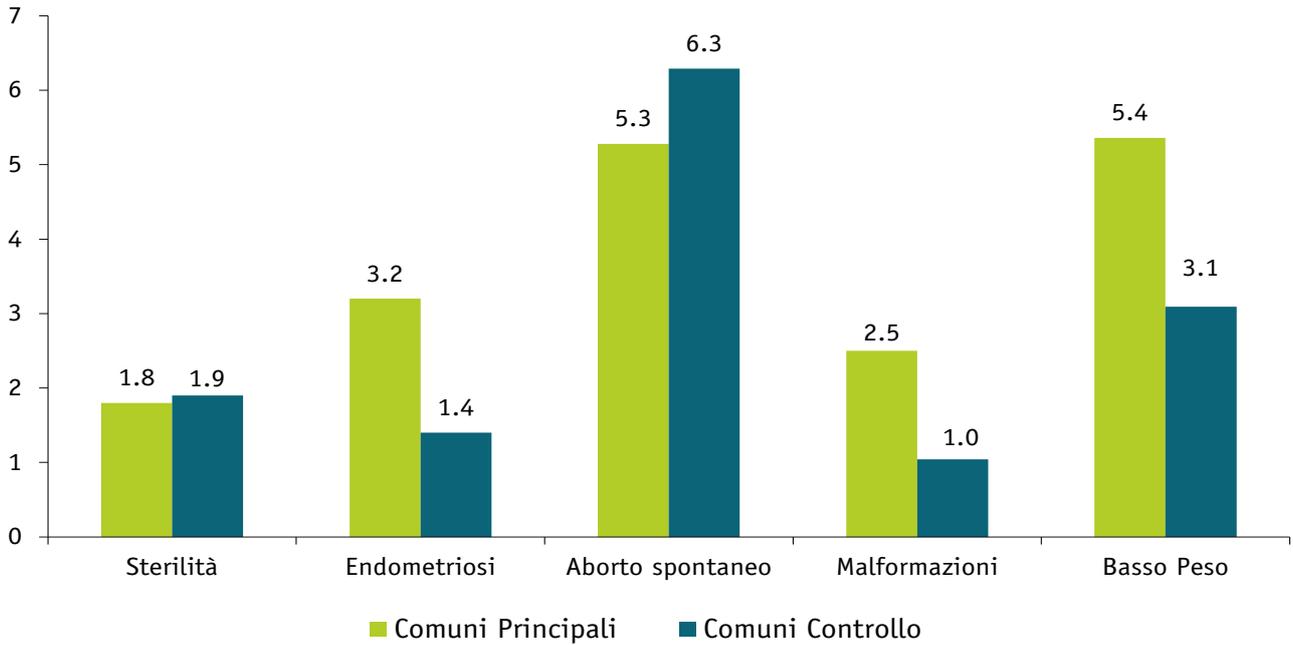
Non si evidenziano differenze significative per quanto concerne il confronto tra i soggetti estratti dalle liste anagrafiche e i volontari (Figura 8.1). Si registra una prevalenza poco più alta tra i volontari per la maggior parte degli esiti in studio, ad eccezione dell'endometriosi che presenta una prevalenza più alta nelle donne del campione estratto dalle liste anagrafiche.

Figura 8.1 - Confronto delle prevalenze (%) degli esiti di salute riproduttiva tra campione e volontari



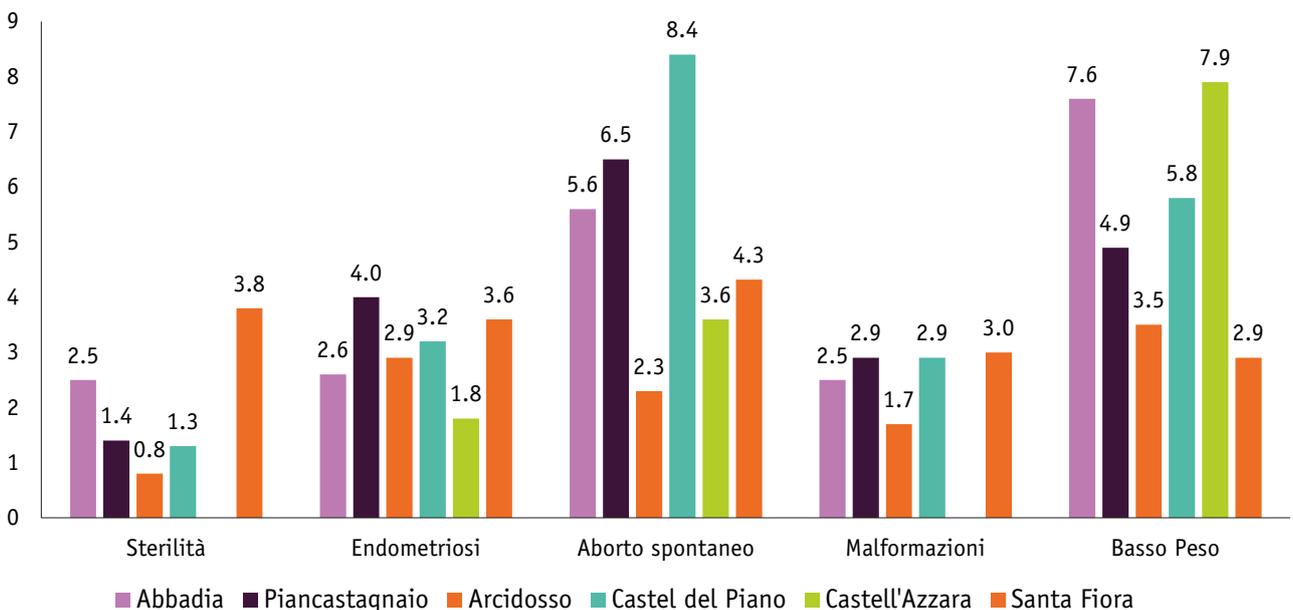
Si riporta di seguito (Figura 8.2) il confronto delle misure di prevalenza in merito alla residenza nei comuni principali e nei comuni di controllo. Sebbene non siano significative, si registrano prevalenze più alte nei residenti nei comuni principali per l'endometriosi e per le malformazioni congenite e basso peso alla nascita.

Figura 8.2 - Confronto delle prevalenze (%) degli esiti di salute riproduttiva per residenza nei comuni principali e nei comuni di controllo



Entrando nel dettaglio dei singoli comuni principali (Figura 8.3) possiamo evidenziare che nel comune di Santa Fiora si registrano prevalenze più alte per i seguenti esiti di salute riproduttiva: figli con malformazioni congenite (3.0%) e infertilità maschile (3.8%). Per quanto riguarda il basso peso alla nascita i comuni con una prevalenza più alta sono Castell’Azzara (7.9%) e Abbadia San Salvatore (7.6%). Il comune di Castel del Piano registra una prevalenza più elevata per l’aborto spontaneo, pari all’8.4%, e il comune di Piancastagnaio per la diagnosi di endometriosi (4.0%). Per tutti gli esiti di salute riproduttiva considerati nello studio le differenze non sono significative.

Figura 8.3 - Confronto delle prevalenze (%) degli esiti di salute riproduttiva per residenza nei singoli comuni principali



In Tabella 8.2 sono riportati i confronti delle prevalenze per una serie di fattori di rischio, individuati mediante le informazioni raccolte con la somministrazione dei questionari. Non si evidenziano differenze significative per l'associazione tra l'occorrenza degli esiti riproduttivi e il titolo di studio. Rispetto al BMI le prevalenze di endometriosi, di malformazioni congenite e di basso peso alla nascita sono più alte nei soggetti in sovrappeso o obesi, rispetto ai normopeso, anche se le differenze non risultano essere significative dal punto di vista statistico. Considerando l'abitudine al fumo si registra una prevalenza più alta, con differenze non significative, per gli ex-fumatori per i seguenti esiti: endometriosi, aborto spontaneo e malformazioni congenite. Per quanto riguarda le abitudini alimentari (consumo abituale di carni rosse e adesione alle linee guida dell'OMS per il consumo di frutta e verdura) e il consumo di alcol non si evidenziano differenze significative. Si segnalano prevalenze più elevate, ma non significative, per la maggioranza degli esiti, ad eccezione dell'esito sterilità, in coloro che hanno lavorato in miniera o con coniuge che vi ha lavorato.

Tabella 8.2 - Associazioni tra esiti di salute riproduttiva e fattori di rischio individuali

	Sterilità			Endometriosi			Aborto spontaneo			Malformazioni			Basso Peso		
	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*	N	%	p*
ISTRUZIONE															
BASSO	5	1.8		9	3.1		16	5.6		5	2.0		11	4.4	
MEDIO	9	2.1		12	2.2		35	6.3		7	1.8		21	5.4	
ALTO	2	1.2	0.758	13	4.4	0.188	11	3.7	0.283	7	3.8	0.311	10	5.4	0.832
BMI															
NORMOPESO	10	2.8		18	2.6		33	4.7		8	1.7		20	4.3	
SOVRAPPESO/OBESO	6	1.2	0.084	16	3.6	0.292	29	6.6	0.163	11	3.1	0.190	22	6.2	0.200
ATTIVITÀ FISICA															
ATTIVO	4	1.6		6	2.3		16	6.3		3	1.7		7	3.9	
PARZIALMENTE ATTIVO	6	2.0		12	2.8		22	5.1		4	1.3		18	5.9	
SEDENTARIO	6	1.8	0.937	16	3.5	0.647	24	5.3	0.790	12	3.5	0.150	17	5.0	0.633
FUMO															
FUMATORI ATTUALI	4	1.7		6	2.4		13	5.2		2	1.3		4	2.5	
EX-FUMATORI	3	1.1		12	3.7		23	7.1		8	3.0		14	5.2	
MAI FUMATORI	9	2.6	0.370	16	2.9	0.637	26	4.7	0.304	9	2.3	0.525	24	6.3	0.197
PACK-YEAR															
0	9	2.6		16	2.9		26	4.7		9	2.3		24	6.3	
<15	4	1.5		13	3.4		27	7.0		8	2.9		11	3.9	
15-29	2	1.6		4	3.0		7	5.3		1	1.0		6	5.7	
>=30	0		0.308	0		0.617	2	4.0	0.443	1	2.6	0.742	1	2.5	0.495
ALCOL															
ASTEMIO	4	2.6		17	3.4		32	6.4		8	2.1		20	5.2	
MODERATO	12	2.0		12	2.4		21	4.1		8	2.4		16	4.9	
A RISCHIO	0		0.343	3	3.2	0.607	6	6.3	0.25	3	4.0	0.621	5	6.4	0.854
GRAMMI ALCOL AL DÌ															
0	4	2.6		17	3.4		32	6.4		8	2.1		20	5.2	
<=10	8	3.0		9	2.3		15	3.9		5	2.1		12	4.9	
>10	4	0.9	0.123	6	2.8	0.636	12	5.5	0.254	6	3.8	0.462	9	5.5	0.962
CONSUMO ABITUALE CARNI ROSSE															
NO	13	1.9		28	2.8		57	5.8		15	2.1		35	4.9	
SÌ	2	1.2	0.523	6	4.0	0.447	5	3.3	0.213	4	3.7	0.305	7	6.4	0.502
ESPOSIZIONE LAVORATIVA															
NO	6	1.6		22	2.8		47	5.9		15	2.7		30	5.3	
SÌ	10	2.0	0.644	12	3.5	0.525	15	4.3	0.278	4	1.6	0.321	12	4.6	0.678
LAVORO CENTRALI GEOTERMICHE															
NO	15	1.8		34	3.0		62	5.4		19	2.3		42	5.1	
SÌ	1	2.0	0.905	0		0.805	0		0.735	0		0.827	0		0.743
LAVORO MINIERA															
NO	13	1.9		26	2.8		48	5.2		14	2.2		31	4.9	
SÌ	3	1.6	0.832	8	3.7	0.482	14	6.5	0.444	5	2.7	0.684	11	6.0	0.554

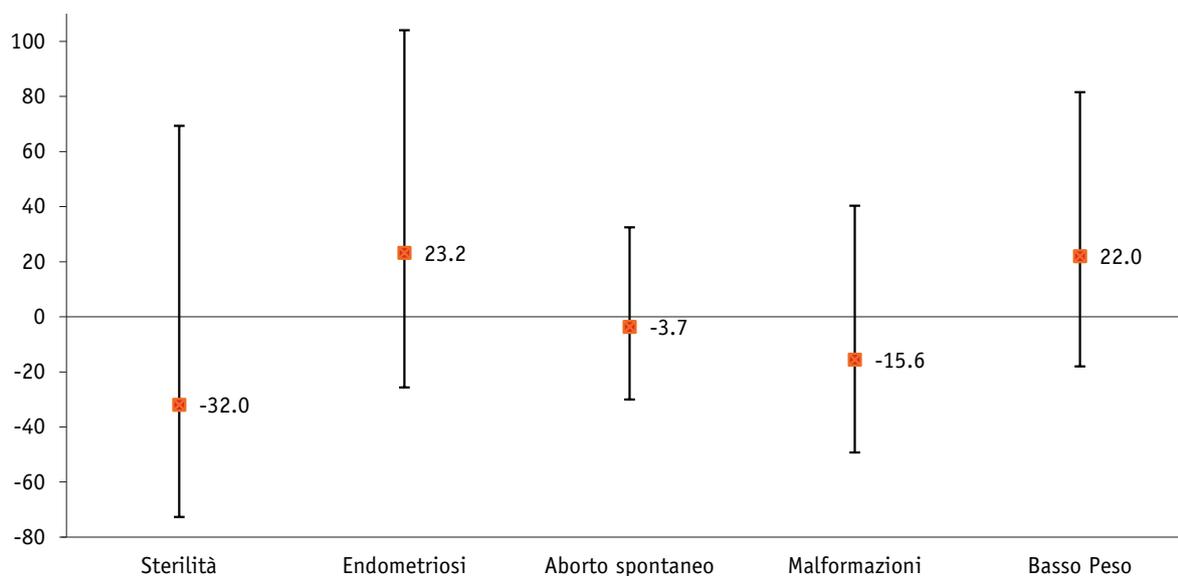
*p: p-value del test del χ^2

8.3 ASSOCIAZIONI TRA SALUTE RIPRODUTTIVA ED ESPOSIZIONE A H₂S

In Figura 8.4 sono riportati i risultati dei modelli multivariati, espressi in termini di variazioni percentuali del rischio (rapporto di prevalenza) di occorrenza dell'esito in studio, associato all'aumento dell'esposizione a H₂S, pari al range interquartile (IQR=13.8 µg/m³), considerando la massima media mobile calcolata su un periodo di 90 giorni. Nei modelli è stato tenuto conto dell'effetto confondente delle seguenti variabili: fasce d'età, titolo di studio, BMI, modalità di partecipazione a InVETTA (campione vs volontari), residenza nei comuni principali e comuni di controllo, fumo di sigaretta in pack-year, esposizione occupazionale (esposizione lavorativa a polveri, sostanze chimiche, pesticidi, gas o radiazioni) e abitudine al consumo di alcol.

In associazione all'aumento delle concentrazioni di H₂S si osservano oscillazioni dei rischi, non significative, sia in eccesso che in difetto.

Figura 8.4 - Associazioni tra esposizione a H₂S (media massima calcolata su 90 giorni, scenario passato) ed esiti di salute riproduttiva: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%

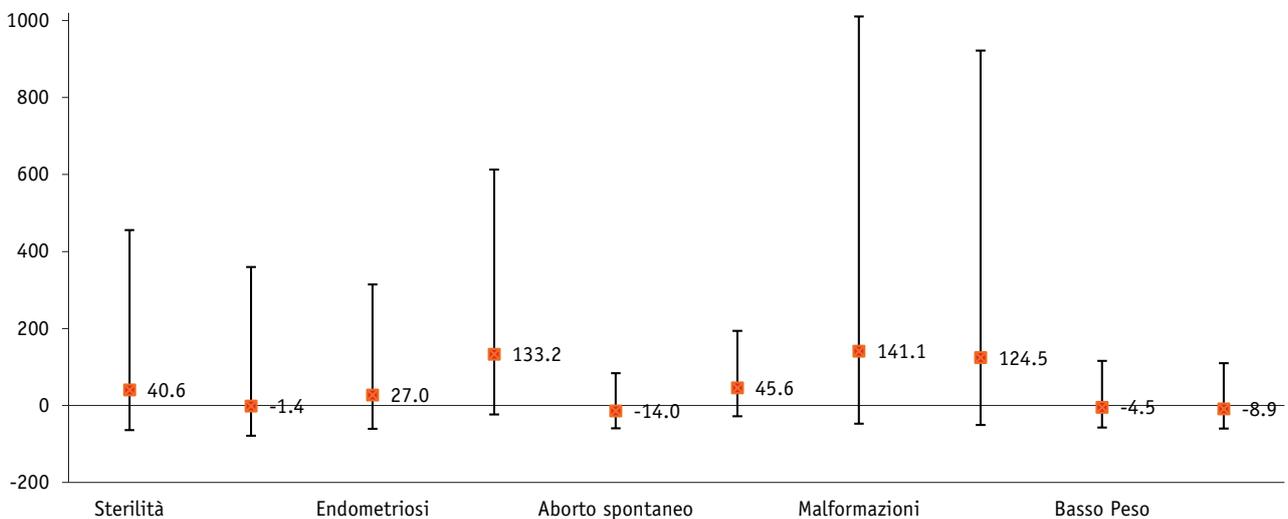


Le associazioni con le altre variabili di esposizione a H₂S, ovvero la media annuale e la percentuale di ore/anno maggiore di 7 µg/m³, stimate secondo lo scenario emissivo passato e attuale, sono del tutto analoghe a quelle riportate per la media massima su 90 giorni (Allegato 13, Tabella 13.1). Le analisi stratificate per genere, residenza e modalità di partecipazione non rilevano particolari criticità (Allegato 13, Tabella 13.1).

8.4 ASSOCIAZIONI TRA SALUTE RIPRODUTTIVA E DISTANZA DALLE CENTRALI E PERCEZIONE DELL'ODORE DI H₂S

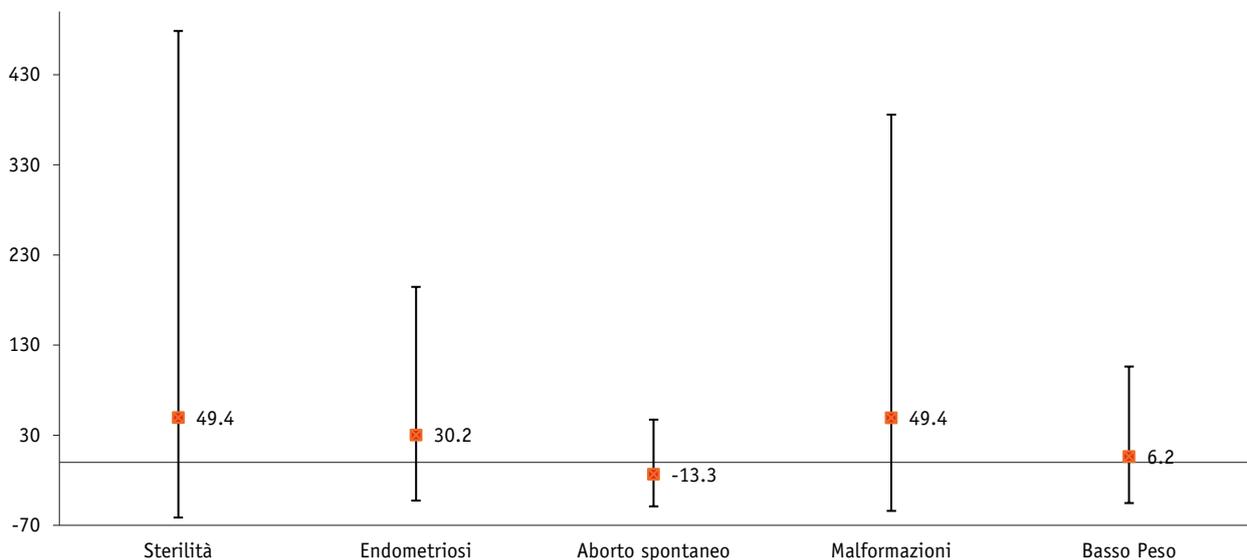
La distanza della propria abitazione dalla centrale geotermica più vicina (considerando tre classi: ≤ 3 Km, 3-4.5 Km e ≥ 4.5 Km come classe di riferimento) e la percezione del classico odore dell'acido solfidrico sono stati considerati come ulteriori indicatori di esposizione a H₂S. La vicinanza alle centrali geotermiche sembra suggerire una riduzione del rischio per quanto concerne la sterilità maschile e il basso peso alla nascita (Figura 8.5). Viceversa, per l'endometriosi e l'aborto spontaneo si evidenziano degli eccessi di rischio non significativi ed affetti da una notevole imprecisione, associati all'avvicinarsi alle centrali geotermiche.

Figura 8.5 - Associazioni tra distanza dalla centrale più vicina ed esiti di salute riproduttiva: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



La relazione tra percezione dell'odore di H₂S e gli esiti considerati (Figura 8.6) mostra un'associazione diretta ma imprecisa con sterilità, endometriosi e malformazioni.

Figura 8.6 - Associazioni tra odore e esiti di salute riproduttiva: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



Per quanto concerne la percezione dell'odore e la distanza, le analisi stratificate per genere residenza e modalità di partecipazione non mostrano situazioni di particolare rilevanza (Allegato 13, Tabella 13.2)

8.5 ASSOCIAZIONI TRA SALUTE RIPRODUTTIVA E CONCENTRAZIONI DI ARSENICO E MERCURIO IN ARIA, DA EMISSIONI DELLE CENTRALI GEOTERMICHE

I risultati delle analisi di associazione tra gli esiti di salute riproduttiva e le altre emissioni delle centrali geotermiche, arsenico e mercurio in aria, sono riportati nelle figure successive (Figura 8.7 e Figura 8.8). Come per l'acido solfidrico, si registrano decrementi di rischio per la sterilità maschile e le malformazioni, e incrementi percentuali di rischio per endometriosi e basso peso alla nascita, associati ai livelli di arsenico e mercurio in aria. Tuttavia, sia per le riduzioni che per gli incrementi di rischio, non si tratta di variazioni significative.

Figura 8.7 - Associazioni tra esposizione a arsenico in aria e esiti di salute riproduttiva: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%

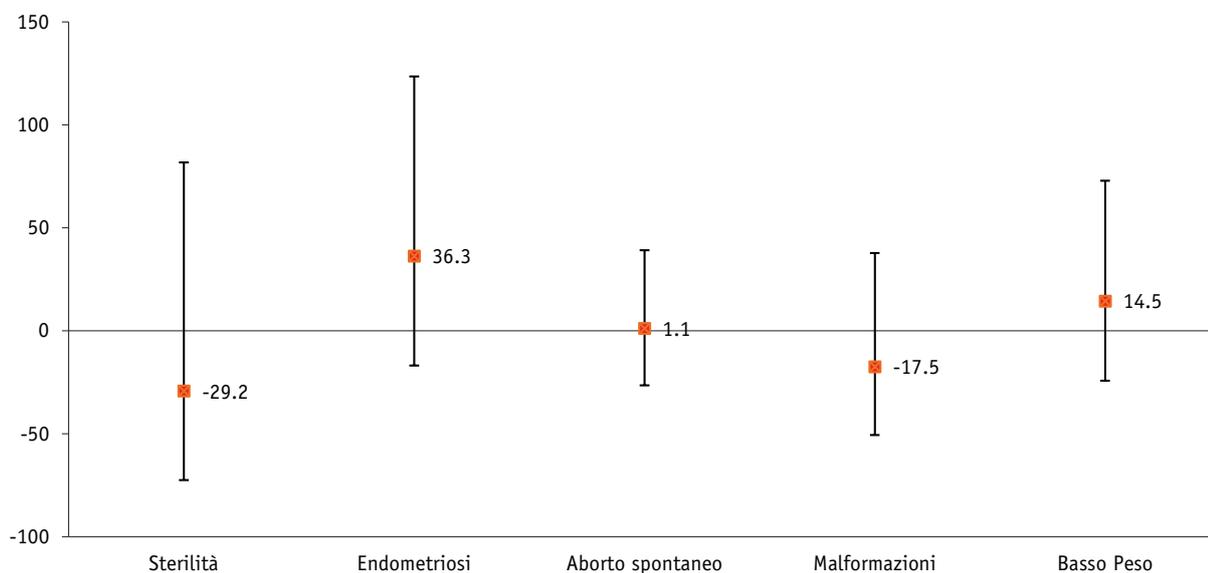
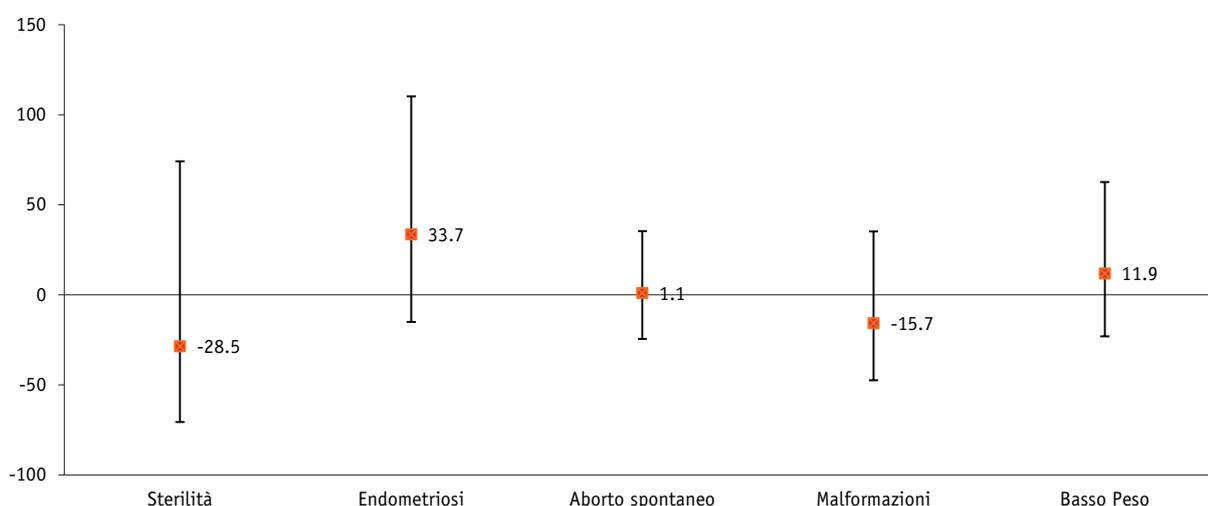


Figura 8.8 - Associazioni tra esposizione a mercurio in aria e esiti di salute riproduttiva: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



Le analisi stratificate per residenza e modalità di partecipazione mostrano decrementi di rischio significativi nel gruppo dei soggetti estratti dalle liste anagrafiche per la sterilità, sia per i livelli in aria di arsenico (-88.6%) che di mercurio (-88.4%), mentre nel gruppo dei volontari si evidenziano incrementi di rischio significativi. Ambedue le stime sono affette da una forte imprecisione dovuta alla scarsa numerosità della casistica. Non si segnalano altre rilevanti criticità in merito agli altri esiti (Allegato 13, Tabella 13.2)

8.6 ASSOCIAZIONI TRA SALUTE RIPRODUTTIVA E CONCENTRAZIONI URINARIE ED EMATICHE DEI METALLI

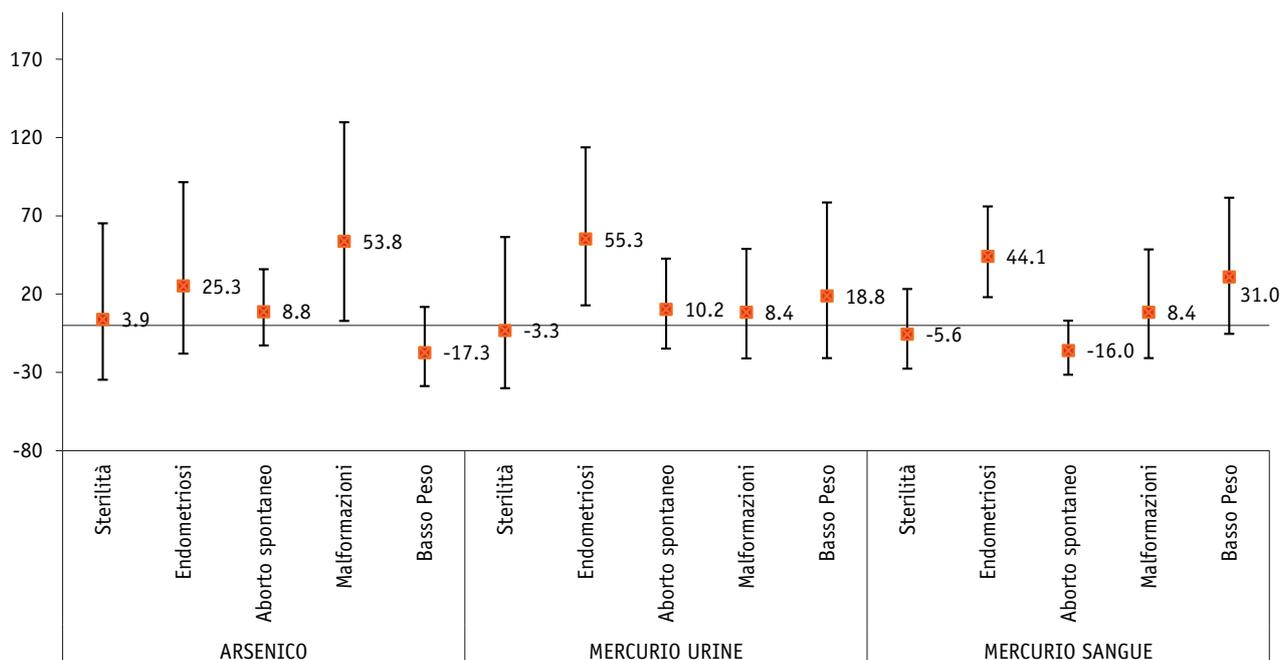
Relativamente alle associazioni tra gli esiti di salute riproduttiva e le concentrazioni urinarie ed ematiche dei metalli è necessario evidenziare i limiti metodologici di questo tipo di analisi. Infatti, soprattutto per gli esiti avversi della gravidanza (aborto spontaneo, malformazioni congenite e basso peso alla nascita), l'approccio di andare a valutare le associazioni con i livelli di metalli misurati nei campioni biologici ad anni di distanza dalla gravidanza stessa rappresenta una impostazione metodologica molto debole. Studiare l'effetto dell'esposizione ai metalli su queste tipologie di esiti richiederebbe, infatti, un disegno di studio diverso da quello di InVETTA: l'approccio migliore sarebbe quello di reclutare le coorti di donne in gravidanza, misurare i livelli dei metalli nei liquidi biologici delle madri e dei nuovi nati e valutare i possibili effetti su aborto, basso peso, malformazioni e altri esiti avversi, anche a distanza di mesi/anni (ad esempio sviluppo neurocognitivo e comportamentale). In fase di progettazione dell'indagine InVETTA è stato preso in considerazione anche questo tipo di approccio ma a causa della bassa numerosità della popolazione, uno studio di questo tipo avrebbe richiesto un lungo periodo di reclutamento (anche diversi anni) al fine di raggiungere una numerosità tale da consentire analisi di associazione affidabili. Per questo motivo si è ritenuta più adatta un'indagine di popolazione generale.

Alla luce di queste considerazioni, per motivi di completezza e trasparenza si è deciso di pubblicare i risultati delle analisi di associazione relativamente a tutti gli esiti in studio, anche se l'interpretazione di quelli relativi a aborto spontaneo, malformazioni congenite e basso peso alla nascita è fortemente condizionata dai limiti esposti.

Come descritto nei capitoli precedenti, nelle analisi multivariate le concentrazioni dei metalli sono state trasformate in logaritmo in base 2 (\log_2), che consente di interpretare i coefficienti stimati come il rischio di occorrenza dell'esito associato al raddoppio delle concentrazioni del metallo. Nei modelli multivariati è inclusa la creatinina urinaria come variabile indipendente. Le variabili di confondimento considerate nei modelli sono: fasce d'età, titolo di studio, BMI, modalità di partecipazione a InVETTA (campione vs volontari), residenza nei comuni principali e comuni di controllo, fumo di sigaretta in pack-year, esposizione occupazionale (esposizione lavorativa a polveri, sostanze chimiche, pesticidi, gas o radiazioni) e abitudine al consumo di alcol (astemio, a rischio moderato, ad alto rischio).

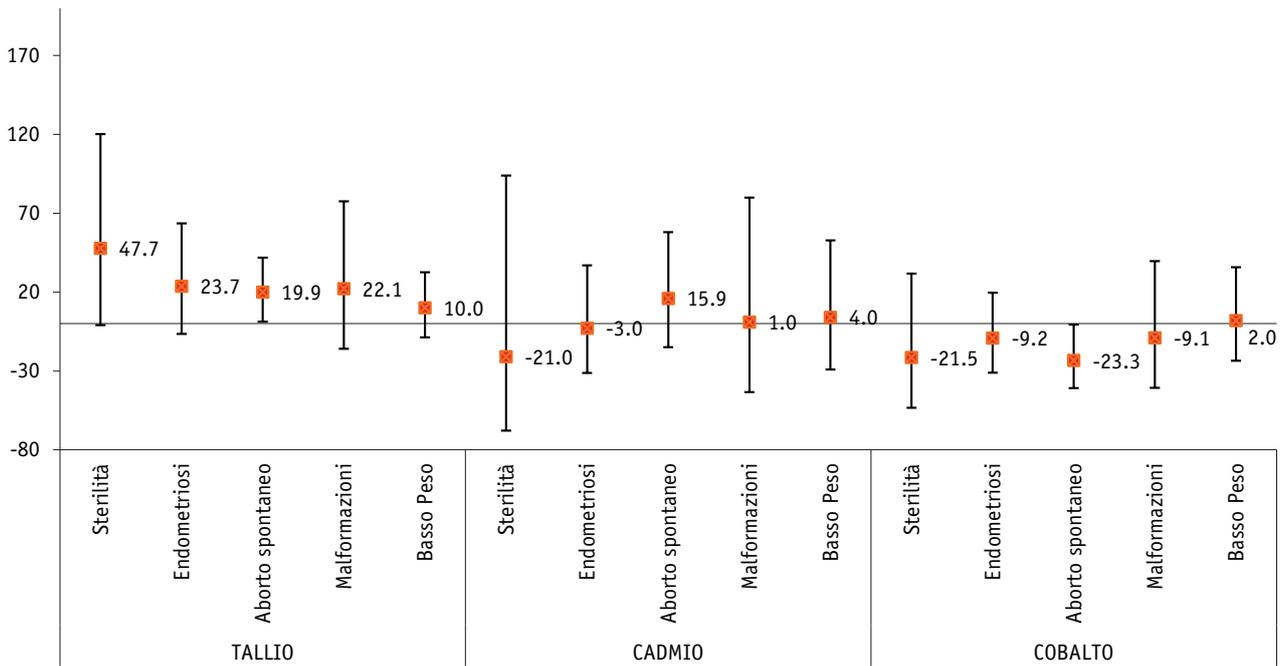
Per le associazioni tra le concentrazioni urinarie ed ematiche di arsenico e mercurio (Figura 8.9) si segnala un incremento di rischio del +53.8% associato al raddoppio delle concentrazioni dell'arsenico per le malformazioni congenite ($p=0.036$), e aumenti di rischio per l'endometriosi, rispettivamente del +55.3% ($p=0.007$) e del +44.1% ($p<0.001$), associati al raddoppio dei livelli di mercurio nell'urina e nel sangue. Per il mercurio ematico, si registra anche un incremento di rischio del +31%, ai limiti della significatività statistica, per il basso peso alla nascita.

Figura 8.9 - Associazioni tra concentrazioni urinarie ed ematiche di arsenico e mercurio e esiti di salute riproduttiva: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



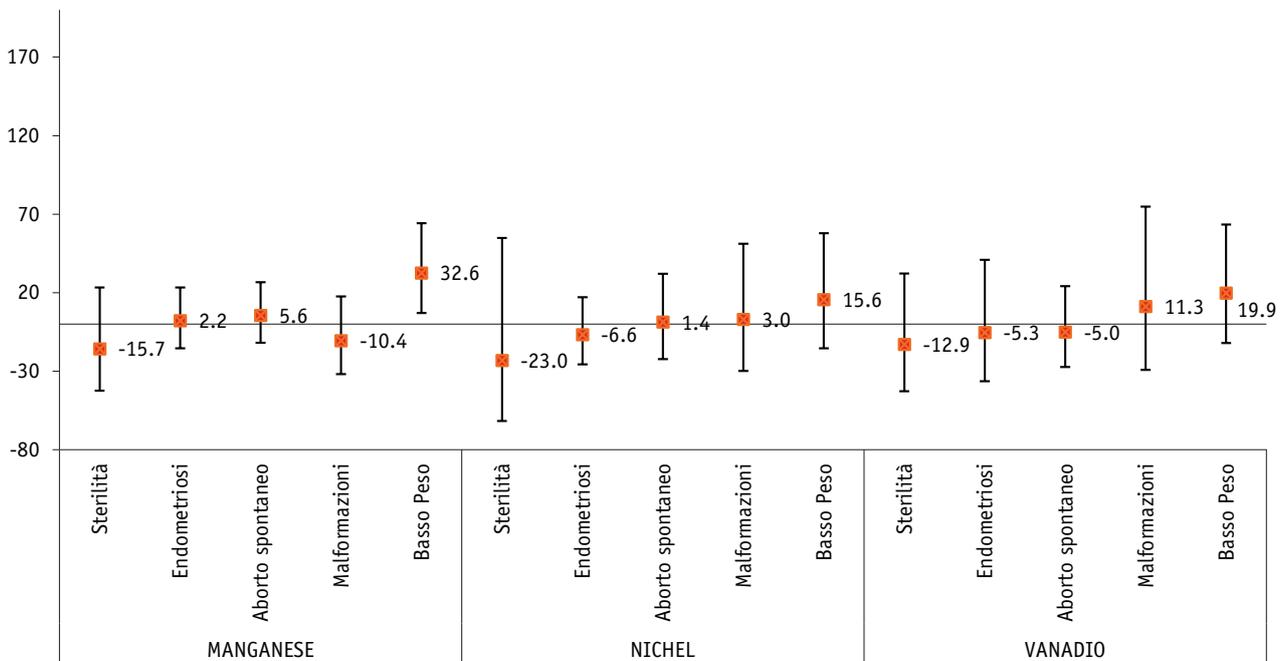
Rispetto ai livelli urinari di tallio (Figura 8.10) si segnala un incremento percentuale di rischio per l'infertilità maschile del +47.7% ($p=0.056$) e per aborto spontaneo del +19.9% ($p=0.035$). L'aumento dei livelli urinari di tallio risulta associato anche ad incrementi di rischio, seppur non significativi, per endometriosi e basso peso alla nascita. Non si evidenziano particolari criticità associate al raddoppio delle concentrazioni di cadmio, mentre per il cobalto si rileva una riduzione di rischio pari al -23.3% per l'aborto spontaneo ($p=0.046$).

Figura 8.10 - Associazioni tra concentrazioni urinarie di tallio, cadmio e cobalto e esiti di salute riproduttiva: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



Per le associazioni tra le concentrazioni urinarie di manganese, nichel e vanadio (Figura 8.11) si evidenzia un incremento di rischio di basso peso alla nascita del +32.6% associato al raddoppio delle concentrazioni di manganese ($p= 0.010$).

Figura 8.11 - Associazioni tra concentrazioni urinarie di manganese, nichel e vanadio e esiti di salute riproduttiva: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



Nelle analisi stratificate per residenza e modalità di partecipazione (Allegato 13, Tabelle 13.3-13.4) si conferma un incremento di rischio per l'esito endometriosi associato al raddoppio delle concentra-

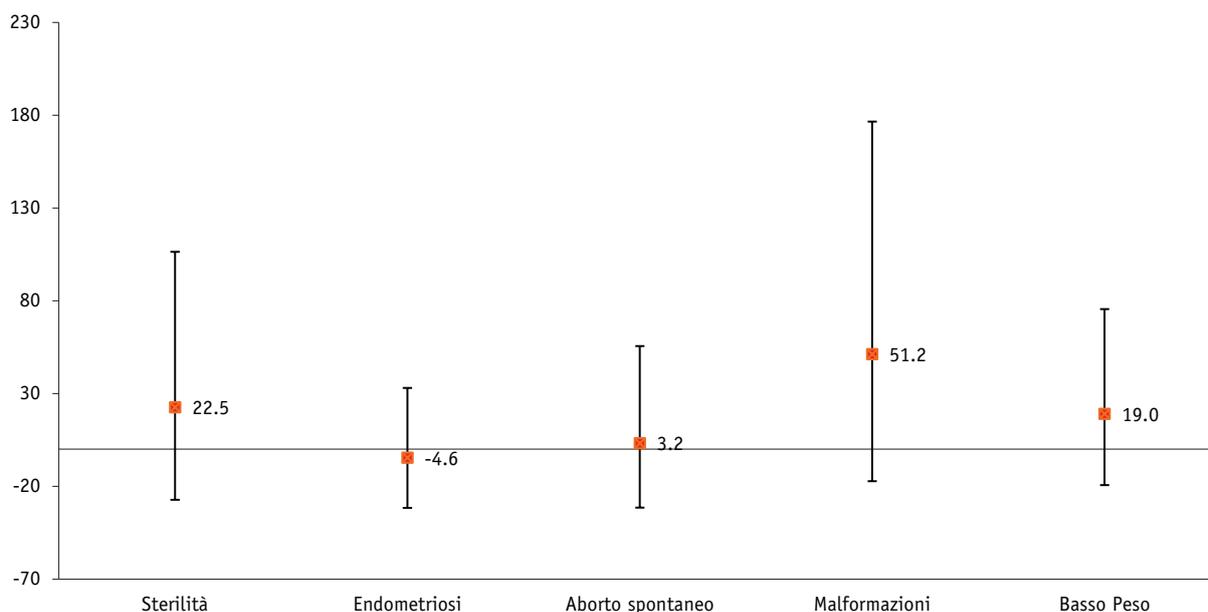
zioni ematiche e urinarie di mercurio in tutti i sottogruppi analizzati. Gli incrementi di rischio di endometriosi sono maggiori nel gruppo dei volontari per quanto riguarda il mercurio nell'urina (+69.4%), e nel gruppo dei soggetti campionati in associazione ai livelli di mercurio nel sangue (+53.5%). Relativamente al rischio di aborto spontaneo, le associazioni con i livelli urinari di tallio e cadmio, sono più consistenti nel gruppo dei volontari, mentre l'associazione tra livelli urinari di tallio e rischio di infertilità maschile è maggiore nei residenti nei comuni principali. Le associazioni tra livelli urinari di manganese e tallio e basso peso alla nascita sono più elevate nei gruppi dei volontari e dei residenti nei comuni principali.

8.7 ASSOCIAZIONI TRA SALUTE RIPRODUTTIVA E CONCENTRAZIONI DI ARSENICO NELLE ACQUE POTABILI

In Figura 8.12 sono riportate le variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza, associate agli incrementi dei livelli di arsenico nelle acque potabili pari al range interquartile (IQR=4.3 µg/l). Come sottolineato nei precedenti capitoli, nei modelli multivariati è stata utilizzata anche una variabile categorica relativa all'abitudine di bere acqua dell'acquedotto o acqua minerale in bottiglia.

Per tutti gli esiti in studio, ad eccezione dell'endometriosi, si segnalano incrementi percentuali di rischio non significativi all'aumentare delle concentrazioni di arsenico nelle acque potabili, tra cui un incremento del +51.2% per malformazioni. Da segnalare nelle analisi stratificate per residenza e modalità di partecipazione un incremento di rischio pari al +70.1% per il basso peso alla nascita nel gruppo dei volontari (p=0.011). Non si segnalano altre rilevanti criticità in merito agli altri esiti (Allegato 13, Tabella 13.2).

Figura 8.12 - Associazioni tra concentrazioni di arsenico nelle acque potabili e esiti di salute riproduttiva: variazioni percentuali dei rapporti di prevalenza e intervalli di confidenza al 95%



8.8 DISCUSSIONE

Gli esiti avversi della riproduzione rappresentano un tema importante di sanità pubblica in tutto il mondo in quanto le conseguenze di queste condizioni possono comportare l'aumento della mortalità nei primi anni di vita, la disabilità permanente, la necessità di trattamenti chirurgici o di ricoveri ospedalieri, o per i casi meno gravi, di controlli medici accurati (Mastroiacovo 2010, 2012). Ad esempio, il basso peso alla nascita non è solo un importante fattore di rischio di mortalità, morbilità e disabilità nell'infanzia, ma è anche associato a una serie di problemi e complicanze di salute nella vita futura, come disabilità dello sviluppo neurologico, disordini della crescita e del metabolismo e disturbi respiratori (WHO 2004). Le Malformazioni Congenite (MC) colpiscono nel mondo circa 3.2 milioni di nati per anno, e circa 270.000 neonati affetti da MC muoiono ogni anno entro i primi 28 giorni di vita (WHO 2014). Si stima che in Italia su 570.000 nati mediamente ogni anno, all'incirca 90.000 presentino almeno una malformazione congenita (Marchetto 2014).

Le cause e i fattori di rischio degli esiti avversi della riproduzione sono ancora poco conosciuti. Alcuni determinanti genetici e fattori di rischio ambientali ed individuali, quali fumo, alcol, alimentazione, farmaci, agenti chimici, infezioni o malattie croniche come il diabete, condizionano, singolarmente o interagendo tra loro, uno o più patologie. Gli esiti avversi della gravidanza hanno una particolare rilevanza negli studi di epidemiologia ambientale poiché, presentando un periodo di induzione-latenza particolarmente breve, sono una possibile espressione di un effetto a breve termine delle esposizioni ambientali. Negli ultimi due decenni, numerosi studi hanno indagato il rischio di esiti avversi della riproduzione in relazione all'esposizione a inceneritori e discariche (Porta 2009), all'inquinamento atmosferico (Slama 2009, Shah 2011), mostrando una possibile associazione tra esposizione a determinanti ambientali e alterazione degli indici di salute riproduttiva.

Nello studio InVETTA gli esiti avversi della riproduzione analizzati sono: la sterilità maschile, l'endometriosi, l'aborto spontaneo, le malformazioni congenite e il basso peso alla nascita. Gli esiti selezionati sono stati derivati dalle informazioni raccolte mediante la somministrazione dei questionari, ad eccezione dell'endometriosi, condizione per la quale si è fatto ricorso anche all'uso dei dati delle Schede di Dimissione Ospedaliera. Nell'indagine InVETTA il 2% degli uomini partecipanti ha dichiarato di aver ricevuto una diagnosi di sterilità, al 3% delle donne è stata diagnosticata l'endometriosi, il 5.4% ha avuto un'interruzione spontanea della gravidanza, il 2.3% e il 5.1% delle donne ha dichiarato che uno o più figli ha manifestato rispettivamente malformazioni congenite e basso peso alla nascita. Non sono state riscontrate differenze significative nel confronto tra le modalità di partecipazione, volontari e campione, e tra i comuni di residenza. Dall'analisi sui possibili fattori di rischio individuali e occupazionali non sono emerse differenze significative per gli esiti in studio. Come atteso, le prevalenze di endometriosi, di malformazioni congenite e di basso peso alla nascita sono più alte nei soggetti in sovrappeso o obesi, rispetto ai normopeso. Si registra, inoltre, una prevalenza più alta, con differenze non significative, per gli ex fumatori per endometriosi, aborto spontaneo e malformazioni congenite.

Per quanto riguarda le associazioni con le esposizioni ambientali, relativamente all'esposizione ad acido solfidrico, nello studio InVETTA l'aumento delle concentrazioni di H₂S non presenta associazioni con gli esiti analizzati. Le analisi stratificate per modalità di partecipazione e per residenza nei comuni principali non hanno rilevato nessuna particolare criticità. Inoltre, le analisi di sensibilità che utilizzano la distanza dalla centrale geotermica più vicina e la percezione dell'odore come "proxy" dell'esposizione alle emissioni di H₂S confermano l'assenza di criticità.

Anche i dati disponibili in letteratura, derivati da pochi studi che presentano numerose carenze metodologiche, non evidenziano un chiaro e coerente rischio per esiti riproduttivi sfavorevoli in associazione all'acido solfidrico, anche se è stata segnalata la maggior ricorrenza di aborti spontanei per l'esposizione occupazionale sia materna che paterna (ATSDR 2016, WHO 2003, Lewis 2015, D'Orsogna 2010). Spitzer et al. (Spitzer 2009) hanno valutato i parametri riproduttivi tra le donne residenti in prossimità di due raffinerie di gas naturale in Canada e riportano incidenze simili di esiti di salute riproduttiva tra i soggetti esposti alle emissioni industriali e i non esposti, in particolare per il basso peso alla nascita e i difetti congeniti. Inoltre, gli esami clinici hanno indicato meno anomalie congenite tra la comunità esposta rispetto alla comunità di riferimento. In uno studio finlandese (Hemminki 1982) i tassi di aborto spontaneo erano leggermente più alti in aree in cui la concentrazione media annua di acido solfidrico era superiore a 0.003 ppm (circa 4.2 µg/m³) rispetto ad aree con concentrazioni inferiori, tuttavia le differenze non sono risultate statisticamente significative. Lo studio di Xu et al. (Xu 1998) ha riscontrato, invece, un incremento di rischio di aborto spontaneo fra le lavoratrici esposte a prodotti petrolchimici, tra cui l'acido solfidrico, rispetto alle non esposte. Uno studio retrospettivo di coorte ha analizzato la mortalità dei residenti a Rotorua evidenziando un aumento di mortalità per difetti alla nascita rispetto ai tassi della popolazione della Nuova Zelanda, anche se l'eccesso non è risultato statisticamente significativo (Bates 1997).

Da questa breve disamina della letteratura si può concludere che ad oggi non vi è evidenza di un effetto dell'esposizione ad acido solfidrico sui rischi di esiti avversi sulla salute riproduttiva, così come suggerito anche dalla mancanza di associazioni negli studi sperimentali condotti su animali (ATSDR 2016).

Per quanto riguarda l'esposizione ai metalli, nell'indagine InVETTA sono stati osservati aumenti di rischio di endometriosi associati al raddoppio dei livelli di mercurio nelle urine e nel sangue, confermati anche nell'analisi ristretta al gruppo delle donne più giovani. Sempre per l'endometriosi anche gli aumenti delle escrezioni urinarie di tallio e arsenico sono risultati associati ad incrementi di rischio, sebbene non significativi e meno consistenti rispetto a quanto osservato per i livelli urinari ed ematici di mercurio. Inoltre, sempre rispetto ai livelli urinari di tallio si segnala anche un incremento di rischio per l'infertilità maschile del +48%, al limite della significatività statistica.

Relativamente agli altri esiti avversi, al netto dei limiti interpretativi già descritti in questo capitolo derivanti dal disegno dello studio, si osservano segnali di associazioni tra malformazioni e livelli uri-

nari di arsenico, tra basso peso alla nascita e livelli urinari di tallio e manganese e livelli ematici di mercurio, e tra aborto spontaneo e livelli di tallio nelle urine.

Relativamente all'esposizione ad arsenico presente nelle acque potabili si segnala un'indicazione di aumento di rischio, non significativo, per le malformazioni congenite e un'associazione con il rischio di basso peso alla nascita, limitatamente per il gruppo dei volontari.

Diversi studi epidemiologici documentano il ruolo dell'esposizione ad arsenico sulla salute riproduttiva, in particolare sulla natalità pretermine, sul basso peso alla nascita, sull'alterazione del rapporto tra i sessi e sulla mortalità infantile. Come evidenziato anche per gli altri esiti di salute, le associazioni tra arsenico e salute riproduttiva sono più evidenti in studi condotti in aree caratterizzate da esposizioni ad elevati livelli di arsenico sebbene i meccanismi d'azione rimangono ancora poco chiari (IARC 2004, National Research Council 2013, Fry 2007, Vahter 2009, Ahmed 2011, 2009, Milton 2005, Yang 2003, Hopenhayn-Rich 2000, Chakraborti 2003). In alcuni studi condotti in popolazioni esposte a basse concentrazioni è stata osservata un'associazione con il basso peso alla nascita (Hopenhayn 2003, Rahman 2009), sebbene le evidenze a disposizione siano ancora esigue per valutare i rischi riproduttivi di esposizioni al di sotto dell'attuale limite previsto di 10 µg/L (Bloom 2014). Sono poco numerosi anche gli studi che hanno analizzato le associazioni tra esposizione ad arsenico e rischio di infertilità e bassa qualità dello sperma, nonché disfunzione erettile negli uomini (Nie 2006, Hsieh 2008, Meeker 2010). Rispetto alle malformazioni, che nello studio InVETTA hanno mostrato un segnale di associazione con i livelli crescenti di arsenico presente nelle acque potabili e con i livelli urinari, ad oggi le uniche evidenze disponibili derivano da studi sugli animali (Kim 2015).

Per quanto concerne le evidenze disponibili sull'associazione tra tallio e gli esiti avversi della riproduzione è noto che questo metallo può attraversare la placenta umana, tuttavia le indicazioni di letteratura sono molto limitate. Studi condotti sugli animali evidenziano danni ai testicoli dopo aver bevuto acqua contaminata da tallio per la durata di 2 mesi, ma queste evidenze non sono state confermate in studi sull'uomo e non sono stati segnalati effetti su animali per esposizioni a piccole quantità di tallio per periodi più lunghi (ATSDR 1992). Un contributo rilevante allo stato delle conoscenze su un metallo poco conosciuto come il tallio, soprattutto per gli effetti dell'esposizione a dosi medio-basse, derivano proprio dall'evento di contaminazione da tallio dell'acqua potabile avvenuta a Pietrasanta, in Versilia, a fine 2014 e 2015¹, di cui si è già parlato nel capitolo 3 di questo Volume. Oltre alle campagne di biomonitoraggio di urine e capelli (Aprea 2015) e ai campionamenti su matrici vegetali raccolti negli orti delle popolazioni più esposte, al fine di valutare gli effetti sullo stato di salute delle popolazioni residenti nelle aree interessate dalla contaminazione da tallio, è stato condotto anche uno studio di coorte residenziale che ha analizzato i dati di mortalità, ricoveri ospedalieri, basso peso alla nascita e nascita pretermine (Nuvolone 2021). I risultati non hanno mostrato per le aree esposte

1 <https://www.comune.pietrasanta.lu.it/home/comune/amministrazione-trasparente/organizzazione/articolazione-degli-uffici/ambiente/2016-02-13-tallio-nelle-acque>

al tallio situazioni di particolare criticità, sia in termini di mortalità che di ricoveri, rispetto al resto del comune di Pietrasanta. Ma proprio per il basso peso alla nascita è emerso un segnale di aumento di rischio, anche se non statisticamente significativo. Altrettanto interessante è la congruenza con uno studio cinese del 2016 che ha analizzato la relazione tra i livelli di alcuni metalli, tra cui il tallio, nelle urine della madre e il basso peso alla nascita (Xia 2016). I risultati mostrano che a livelli crescenti di tallio è risultato un aumento di rischio di basso peso del 90%, tenuto conto dell'età gestazionale, reddito, indice di massa corporea della madre, fumo passivo, parità e ipertensione durante la gravidanza. Quindi, sebbene i segnali di associazione siano limitati a poche esperienze, il tema degli effetti del tallio, anche a dosi medio-basse, sugli esiti avversi della riproduzione merita senza dubbio ulteriori approfondimenti.

Lo studio INVETTA ha mostrato anche eccessi di rischio di endometriosi associati agli incrementi dei livelli urinari ed ematici di mercurio, oltre che segnali di effetto (sebbene non significativi) per arsenico e tallio. L'endometriosi è una patologia cronica e invalidante ed è definita come la presenza di endometrio, ovvero la mucosa che normalmente riveste esclusivamente la cavità uterina, all'esterno dell'utero (Acién 2013). Le donne che soffrono di endometriosi riferiscono dolore mestruale, dolore durante i rapporti sessuali, dolore alla minzione e alla defecazione ed è causa di sub-fertilità o infertilità (McLeod 2010). Ad oggi vi è una limitata consapevolezza di questa patologia e questo è anche causa del grave ritardo diagnostico. Per questi motivi anche la stima della prevalenza di questa malattia è piuttosto incerta. Alcuni studi riportano una prevalenza compresa nel range 1.8-3.3% (Leibson 2004, Gylfason 2010, Ferrero 2010, Houston 1987, Eggert 2008), altri nel range 6-11% (Buck Louis 2011, Eskenazi 1997). Uno studio italiano condotto in Friuli Venezia Giulia riporta una stima della prevalenza di endometriosi dell'1.8%, prodotta attraverso l'uso del gold standard internazionale stabilito dalla European Society of Human Reproduction and Embryology che massimizza, nella diagnosi di endometriosi, la specificità rispetto alla sensibilità ed è infatti basato sui dati dei ricoveri ospedalieri e dei relativi referti di anatomia patologica (Morassutto 2016). Nello studio INVETTA la prevalenza di endometriosi è risultata pari al 3.0%, quindi in linea con le indicazioni disponibili in letteratura. Anche le cause e i fattori di rischio di endometriosi sono ad oggi poco conosciuti. Alcune sostanze chimiche ambientali persistenti come pesticidi organoclorurati, bifenili policlorurati e perfluorochimici possono essere associate all'endometriosi, sebbene i risultati siano ancora molto discordanti. Per quanto riguarda i metalli, gli studi disponibili sono molto limitati: tre studi caso-controllo non hanno riportato alcuna associazione tra il cadmio e il rischio di endometriosi (Heilier 2006, Heilier 2004, Itoh 2004), mentre nell'analisi del NHANES (National Health and Nutrition Examination) che ha riguardato piombo, mercurio e cadmio, solo per quest'ultimo i livelli nel sangue sono risultati associati a un aumento del rischio di endometriosi (Jackson 2008). Sempre nello studio statunitense i livelli ematici di mercurio mostrano un potenziale effetto protettivo, che potrebbe essere consistente con una ipotesi di effetto anti-estrogeno del mercurio, come proposto da alcuni autori (Young

1977, Martin 2003). I risultati osservati in InVETTA sull'aumento di rischio di endometriosi associato alle concentrazioni urinarie ed ematiche del mercurio, al netto delle difficoltà interpretative legate al disegno dello studio, sembrano essere in contraddizione con questa ipotesi. Nello studio ENDO (Endometriosis, Natural History, Diagnosis, and Outcomes), non è stata osservata alcuna associazione tra i metalli analizzati, tra i quali arsenico, mercurio, cadmio, cobalto, manganese, tallio e il nichel, e il rischio di endometriosi, in particolare il cadmio nel sangue era associato a una riduzione del rischio di malattia (Pollack 2013). Anche nello studio InVETTA, l'aumento delle concentrazioni urinarie di cadmio è associato ad un decremento di rischio di l'endometriosi. Ad oggi non risultano altri studi che hanno indagato i possibili effetti del mercurio e degli altri metalli sullo sviluppo di endometriosi ma in Friuli Venezia Giulia recentemente è stato riportato uno studio geografico nel quale è stato evidenziato un cluster di endometriosi nell'area fortemente industrializzata del Monfalconese (Catelan 2021) contigua con un Sito di Interesse Nazionale (SIN) designato per l'inquinamento da mercurio di suoli e laguna.

Quindi alla luce di queste considerazioni lo studio InVETTA fornisce spunti interessanti per una riflessione in sul ruolo dell'esposizione ai metalli, in particolare il tallio e il mercurio, sull'occorrenza di esiti avversi della riproduzione. Il limite principale dello studio, che non è stato primariamente sviluppato per lo studio di questo tipo di esiti, oltre alla relativa rarità degli eventi in studio e quindi alla notevole incertezza statistica, è l'impossibilità di correlare a livello temporale l'esposizione e l'evento stesso. Trattandosi di malattie la cui eziologia è ad oggi ancora poco conosciuta ed incerta, la componente ambientale, ed in particolare il ruolo di alcuni metalli, rappresenta, quindi, un importante campo di indagine che merita approfondimenti con disegni di studio specifici.

BIBLIOGRAFIA

- Acién P, Velasco I. Endometriosis: a disease that remains enigmatic. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013 Jul 17;2013:242149. doi: 10.1155/2013/242149
- Ahmed S, Mahabbat-e Khoda S, Rekha RS, Gardner RM, Ameer SS, Moore S, Ekström EC, Vahter M, Raqib R. Arsenic-associated oxidative stress, inflammation, and immune disruption in human placenta and cord blood. *Environ Health Perspect.* 2011 Feb;119(2):258-64. doi: 10.1289/ehp.1002086
- Aprea MC, Nuvolone D, Petri D, Voller F, Bertelloni S, Aragona I. Human biomonitoring to assess exposure to thallium following the contamination of drinking water. *PLoS One.* 2020 Oct 29;15(10):e0241223. doi: 10.1371/journal.pone.0241223
- ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for Thallium. Atlanta, GA 1992: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
- ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for Hydrogen Sulfide and Carbonyl Sulfide. Atlanta, GA 2016: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service
- Bates MN, Garrett N, Graham B, Read D. Air pollution and mortality in the Rotorua geothermal area. *Aust N Z J Public Health.* 1997 Oct;21(6):581-6. doi: 10.1111/j.1467-842x.1997.tb01759.x
- Bloom MS, Surdu S, Neamtiu IA, Gurzau ES. Maternal arsenic exposure and birth outcomes: a comprehensive review of the epidemiologic literature focused on drinking water. *Int J Hyg Environ Health.* 2014 Sep;217(7):709-19. doi: 10.1016/j.ijheh.2014.03.004
- Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, Chen Z, Fujimoto VY, Varner MW, Trumble A, Giudice LC; ENDO Study Working Group. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertil Steril.* 2011 Aug;96(2):360-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.087
- Catelan D, Giangreco M, Biggeri A, Barbone F, Monasta L, Ricci G, Romano F, Rosolen V, Zito G, Ronfani L. Spatial Patterns of Endometriosis Incidence. A Study in Friuli Venezia Giulia (Italy) in the Period 2004-2017. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jul 5;18(13):7175. doi: 10.3390/ijerph18137175.
- Chakraborti D, Mukherjee SC, Pati S, Sengupta MK, Rahman MM, Chowdhury UK, Lodh D, Chanda CR, Chakraborti AK, Basu GK. Arsenic groundwater contamination in Middle Ganga Plain, Bihar, India: a future danger? *Environ Health Perspect.* 2003 Jul;111(9):1194-201. doi: 10.1289/ehp.5966
- D'Orsogna MR, Chou T. Danni alla salute umana causati dall'idrogeno solforato. 2010. Disponibile online: http://www.csun.edu/~dorsogna/nodrigill/Bomba_ForestOil/h2s.pdf
- Eggert J, Li X, Sundquist K. Country of birth and hospitalization for pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy, endometriosis, and infertility: a nationwide study of 2 million women in Sweden. *Fertil Steril.* 2008 Oct;90(4):1019-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.07.1345
- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997 Jun;24(2):235-58. doi: 10.1016/s0889-8545(05)70302-8
- Ferrero S, Arena E, Morando A, Remorgida V. Prevalence of newly diagnosed endometriosis in women attending the general practitioner. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010 Sep;110(3):203-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.03.039
- Fry RC, Navasumrit P, Valiathan C, Svensson JP, Hogan BJ, Luo M, Bhattacharya S, Kandjanapa K, Soontararuks S, Nookabkaew S, Mahidol C, Ruchirawat M, Samson LD. Activation of inflammation/NF-kappaB signaling in infants born to arsenic-exposed mothers. *PLoS Genet.* 2007 Nov;3(11):e207. doi: 10.1371/journal.pgen.0030207
- Gylfason JT, Kristjansson KA, Sverrisdottir G, Jonsdottir K, Rafnsson V, Geirsson RT. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. *Am J Epidemiol.* 2010 Aug 1;172(3):237-43. doi: 10.1093/aje/kwq143
- Heilier JF, Verougstraete V, Nackers F, Tonglet R, Donnez J, Lison D. Assessment of cadmium impregnation in women suffering from endometriosis: a preliminary study. *Toxicol Lett.* 2004 Dec 1;154(1-2):89-93. doi: 10.1016/j.toxlet.2004.07.006
- Heilier JF, Donnez J, Verougstraete V, Donnez O, Grandjean F, Haufroid V, Nackers F, Lison D. Cadmium, lead and endometriosis. *Int Arch Occup Environ Health.* 2006 Nov;80(2):149-53. doi: 10.1007/s00420-006-0114-7
- Hemminki K, Niemi ML. Community study of spontaneous abortions: relation to occupation and air pollution by sulfur dioxide, hydrogen sulfide, and carbon disulfide. *Int Arch Occup Environ Health.* 1982;51(1):55-63. doi: 10.1007/BF00378410
- Hopenhayn-Rich C, Browning SR, Hertz-Picciotto I, Ferreccio C, Peralta C, Gibb H. Chronic arsenic exposure and risk of infant mortality in two areas of Chile. *Environ Health Perspect.* 2000 Jul;108(7):667-73. doi: 10.1289/ehp.00108667
- Hopenhayn C, Ferreccio C, Browning SR, Huang B, Peralta C, Gibb H, Hertz-Picciotto I. Arsenic exposure from drinking water and birth weight. *Epidemiology.* 2003 Sep;14(5):593-602. doi: 10.1097/01.ede.0000072104.65240.69
- Houston DE, Noller KL, Melton LJ 3rd, Selwyn BJ, Hardy RJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. *Am J Epidemiol.* 1987 Jun;125(6):959-69. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114634
- Hsieh FI, Hwang TS, Hsieh YC, Lo HC, Su CT, Hsu HS, Chiou HY, Chen CJ. Risk of erectile dysfunction induced by arsenic exposure through well water consumption in Taiwan. *Environ Health Perspect.* 2008 Apr;116(4):532-6. doi: 10.1289/ehp.10930
- 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 Jan-Feb;60(1-2):21-9
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2004;84:1-477

- Itoh H, Iwasaki M, Nakajima Y, Endo Y, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Yang B, Tsugane S. A case-control study of the association between urinary cadmium concentration and endometriosis in infertile Japanese women. *Sci Total Environ.* 2008 Sep 1;402(2-3):171-5. doi: 10.1016/j.scitotenv.2008.05.006
- Jackson LW, Zullo MD, Goldberg JM. The association between heavy metals, endometriosis and uterine myomas among premenopausal women: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Hum Reprod.* 2008 Mar;23(3):679-87. doi: 10.1093/humrep/dem394
- Kim YJ, Kim JM. Arsenic Toxicity in Male Reproduction and Development. *Dev Reprod.* 2015 Dec;19(4):167-80. doi: 10.12717/DR.2015.19.4.167
- Leibson CL, Good AE, Hass SL, Ransom J, Yawn BP, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Incidence and characterization of diagnosed endometriosis in a geographically defined population. *Fertil Steril.* 2004 Aug;82(2):314-21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.01.037
- Lewis RJ, Copley GB. Chronic low-level hydrogen sulfide exposure and potential effects on human health: a review of the epidemiological evidence. *Crit Rev Toxicol.* 2015 Feb;45(2):93-123. doi: 10.3109/10408444.2014.971943
- Marchetto L, Compagni A, Filippini F, Rigotti E, Agricola E, Ruggeri S, Tozzi AE, Bortolus R, Mastroiacovo P. Sostenere la salute riproduttiva per ridurre i difetti congeniti e la prematurità: un appuntamento importante. *Medico e Bambino* 2014;33:299-303
- Mastroiacovo P. La promozione della salute riproduttiva. *Prospettive in Pediatria* 2012;42: 243-52
- Mastroiacovo P, Baronciani D, Bortolus R. Prevenzione primaria degli esiti avversi della riproduzione attraverso la promozione della salute preconcezionale. *Quaderni acp* 2010;17:148-53
- McLeod BS, Retzliff MG. Epidemiology of endometriosis: an assessment of risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Jun;53(2):389-96. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181db7bde
- Martin MB, Reiter R, Pham T, Avellanet YR, Camara J, Lahm M, Pentecost E, Pratap K, Gilmore BA, Divekar S, Dagata RS, Bull JL, Stoica A. Estrogen-like activity of metals in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology.* 2003 Jun;144(6):2425-36. doi: 10.1210/en.2002-221054
- Meeker JD, Rossano MG, Protas B, Padmanabhan V, Diamond MP, Puscheck E, Daly D, Paneth N, Wirth JJ. Environmental exposure to metals and male reproductive hormones: circulating testosterone is inversely associated with blood molybdenum. *Fertil Steril.* 2010 Jan;93(1):130-40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.044
- Milton AH, Smith W, Rahman B, Hasan Z, Kulsum U, Dear K, Rakibuddin M, Ali A. Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in bangladesh. *Epidemiology.* 2005 Jan;16(1):82-6. doi: 10.1097/01.ede.0000147105.94041.e6
- Minichilli F, Nuvolone D, Bustaffa E, Cipriani F, Vigotti MA, Bianchi F. State of health of populations residing in geothermal areas of Tuscany. *Epidemiol Prev.* 2012 Sep-Oct;36(5 Suppl 1):1-104. Italian
- Morassutto C, Monasta L, Ricci G, Barbone F, Ronfani L. Incidence and Estimated Prevalence of Endometriosis and Adenomyosis in Northeast Italy: A Data Linkage Study. *PLoS One.* 2016 Apr 21;11(4):e0154227. doi: 10.1371/journal.pone.0154227
- National Research Council (NRC). Critical Aspects of EPA's IRIS Assessment of Inorganic Arsenic: interim Report 2013. National Academies Press, Washington, D.C
- Nie JS, Pei QL, Han G, Xu JX, Mu JJ. Semen quality decreased by inorganic arsenic. *J Environ Occup Med.* 2006;23:189-190
- Nuvolone D, Petri D, Aprea MC, Bertelloni S, Voller F, Aragona I. Thallium Contamination of Drinking Water: Health Implications in a Residential Cohort Study in Tuscany (Italy). *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Apr 12;18(8):4058. doi: 10.3390/ijerph18084058
- Pollack AZ, Louis GM, Chen Z, Peterson CM, Sundaram R, Croughan MS, Sun L, Hediger ML, Stanford JB, Varner MW, Palmer CD, Steuerwald AJ, Parsons PJ. Trace elements and endometriosis: the ENDO study. *Reprod Toxicol.* 2013 Dec;42:41-8. doi: 10.1016/j.reprotox.2013.05.009
- Porta D, Milani S, Lazzarino AI, Perucci CA, Forastiere F. Systematic review of epidemiological studies on health effects associated with management of solid waste. *Environ Health.* 2009 Dec 23;8:60. doi: 10.1186/1476-069X-8-60
- Rahman A, Vahter M, Smith AH, Nermell B, Yunus M, El Arifeen S, Persson LA, Ekström EC. Arsenic exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol.* 2009 Feb 1;169(3):304-12. doi: 10.1093/aje/kwn332
- Shah PS, Balkhair T; Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm/LBW births. Air pollution and birth outcomes: a systematic review. *Environ Int.* 2011 Feb;37(2):498-516. doi: 10.1016/j.envint.2010.10.009
- Slama R, Darrow L, Parker J, Woodruff TJ, Strickland M, Nieuwenhuijsen M, Glinianaia S, Hoggatt KJ, Kannan S, Hurley F, Kalinka J, Srám R, Brauer M, Wilhelm M, Heinrich J, Ritz B. Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction. *Environ Health Perspect.* 2008 Jun;116(6):791-8. doi: 10.1289/ehp.11074
- Spitzer WO, Dales RE, Schechter MT, Suissa S, Tousignant P, Steinmetz N, Hutcheon ME. Chronic exposure to sour gas emissions: meeting a community concern with epidemiologic evidence. *CMAJ.* 1989 Oct 1;141(7):685-91
- Vahter M. Effects of arsenic on maternal and fetal health. *Annu Rev Nutr.* 2009;29:381-99. doi: 10.1146/annurev-nutr-080508-141102
- WHO World Health Organization, UNICEF United Nations Children's Fund. Low Birth Weight: Country, Regional and Global Estimate. United Nations Children's Fund; New York, NY, USA 2004
- WHO World Health Organization. Congenital anomalies fact sheet N° 370. 2014 Geneva. Disponibile online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>
- WHO World Health Organization. Hydrogen sulfide: human health aspects. 2003. Disponibile online: <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad53.pdf>
- Xia W, Du X, Zheng T, et al. A Case-Control Study of Prenatal Thallium Exposure and Low Birth Weight in China. *Environ Health Perspect.* 2016 Jan;124(1):164-9. doi: 10.1289/ehp.1409202

- Xu X, Cho SI, Sammel M, You L, Cui S, Huang Y, Ma G, Padungtod C, Pothier L, Niu T, Christiani D, Smith T, Ryan L, Wang L. Association of petrochemical exposure with spontaneous abortion. *Occup Environ Med.* 1998 Jan;55(1):31-6. doi: 10.1136/oem.55.1.31
- Yang CY, Chang CC, Tsai SS, Chuang HY, Ho CK, Wu TN. Arsenic in drinking water and adverse pregnancy outcome in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Environ Res.* 2003 Jan;91(1):29-34. doi: 10.1016/s0013-9351(02)00015-4
- Young PC, Cleary RE, Ragan WD. Effect of metal ions on the binding of 17beta-estradiol to human endometrial cytosol. *Fertil Steril.* 1977 Apr;28(4):459-63. doi: 10.1016/s0015-0282(16)42498-2



CAPITOLO 9

LA PERCEZIONE DEL RISCHIO

CAPITOLO 9

LA PERCEZIONE DEL RISCHIO

A cura di: Fabrizio Bianchi, Elisa Bustaffa, Alessio Coi, Liliana Cori, Olivia Curzio, Francesca Gorini, Fabrizio Minichilli, Michele Santoro.

Unità di Ricerca Epidemiologia Ambientale e Registri di Patologia, Istituto di Fisiologia Clinica del CNR – Pisa

9.1 INTRODUZIONE

Nel corso della realizzazione degli studi fino ad oggi realizzati sulle condizioni di salute delle comunità dell'Amiata (Minichilli 2012, Bustaffa 2017, Nuvolone 2019) sono emerse preoccupazioni da parte dell'opinione pubblica sulle conseguenze e sugli impatti ambientali e sanitari dello sfruttamento dell'energia geotermica (Manzella 2018). L'attenzione è recentemente cresciuta anche in considerazione di politiche nazionali che facevano riferimento ad energie rinnovabili¹, ed in questo contesto è stata riproposta la centralità della partecipazione dei cittadini (Pellizzone 2017).

Il presente lavoro si basa sulla convinzione che un'analisi della percezione del rischio, dell'accesso alle informazioni ambientali e della fiducia nei confronti di diversi soggetti istituzionali e non istituzionali da parte delle comunità dell'Amiata meriti un interesse specifico, a supporto delle politiche pubbliche nel campo della promozione della salute, della protezione dell'ambiente e della partecipazione pubblica alla gestione del territorio.

È appropriato ricordare che l'area dell'Amiata era una delle quattro aree analizzate dal progetto CCM SEpiAs (Sorveglianza Epidemiologica in aree contaminate da Arsenico ambientale di origine naturale o antropica) che ha analizzato aree inquinate da arsenico di origine naturale e antropica, e nell'ambito del quale è stato condotto uno studio di biomonitoraggio umano basato sul prelievo di campioni biologici e sulla somministrazione di un questionario standardizzato (Minichilli 2012, Bustaffa 2014). Nell'ambito di SEpiAs è stata indagata anche la percezione del rischio (Coi 2016), mediante una sezione specifica del questionario, che è stata somministrata anche all'interno dell'indagine InVETTA. La sezione del questionario InVETTA relativa alla percezione del rischio si pone i seguenti obiettivi: la rilevazione della percezione del rischio e della vulnerabilità del territorio, la rilevazione di elementi sulla consapevolezza dei problemi esistenti da parte delle comunità, sulle fonti informative e sui soggetti ritenuti più affidabili per fornire informazioni sui problemi di ambiente e salute.

L'obiettivo del presente studio è quello di costruire indicatori di Percezione del Rischio (PR), studiarne le caratteristiche, e verificare l'associazione di tali indicatori con le variabili incluse nel questionario, riferite a parametri di esposizione e di esito di salute (Signorino 2012).

1 Strategia Energetica Nazionale, <https://www.mise.gov.it/images/stories/documenti/Testo-integrale-SEN-2017.pdf>

9.2 LA PERCEZIONE DEL RISCHIO

La percezione del rischio in termini generali è un processo cognitivo coinvolto in molte attività quotidiane e che orienta i comportamenti delle persone di fronte a decisioni che comportano rischi potenziali. La PR coinvolge diverse dimensioni come la rappresentazione delle conseguenze immediate e/o future e le loro implicazioni tanto su un piano razionale ed oggettivo quanto su un piano emozionale e soggettivo. In molti casi esiste una discrepanza tra la percezione soggettiva del rischio e la valutazione oggettiva (Slovic 2001). Può capitare che le persone temano delle attività/fenomeni che non sono pericolosi e non temano delle attività/fenomeni che potrebbero avere conseguenze drammatiche. Esistono diverse ragioni che inducono le persone a percepire alcune attività rischiose ed altre meno ed esistono differenze marcate tra individui. Tuttavia, si possono anche riscontrare meccanismi generali che sottendono al modo in cui le persone elaborano le informazioni provenienti dall'ambiente ed anche quelle che hanno in memoria. Questi processi hanno un ruolo fondamentale nel modo in cui le persone valutano il rischio. Si tratta di strategie di pensiero che agiscono generalmente a livello inconsapevole.

I modelli per il calcolo del rischio oggettivo sono generalmente approssimazioni di ciò che costituisce uno specifico pericolo e considerano liste limitate e comunque non esaustive dei fattori che potrebbero essere coinvolti nella determinazione del rischio. Usare una lista esaustiva sarebbe impossibile e questo rende estremamente delicata la scelta, da parte dei valutatori, dei fattori di rischio da inserire nel modello. È importante ricordare che ci sono alcuni elementi e caratteristiche che influenzano in modo particolare la percezione che le persone hanno della pericolosità di un'attività, quali:

- quanto controllo è possibile esercitare sugli eventi che possono generare pericolo (per esempio, si pensa di poter esercitare molto controllo nel caso della guida e molto poco nel caso dei cataclismi naturali);
- quanto volontariamente la gente ha deciso di affrontare una situazione rischiosa;
- quanto gravi sono le possibili conseguenze (Slovic 1987, Teuber 1990, Douglas 1982).

Una delle elaborazioni significative in materia di PR è quella della Social Amplification of Risk Framework (SARF), che ha provato a raccogliere il mosaico di scuole e prospettive che già alla fine degli anni '80 caratterizzava questi studi. In questa visione trovano collocazione diversi approcci a partire dalla complessità dei processi sociali che danno luogo all'amplificazione o attenuazione delle percezioni del rischio; diverse dimensioni analitiche danno conto delle relazioni tra individui, gruppi e società, per comprendere come i problemi legati al rischio sono definiti e affrontati (Kasperson 1988, Renn 1992, Cerase 2017).

L'efficacia di strategie volte a ridurre il rischio in aree caratterizzate da pressione ambientale è significativamente determinata dal comportamento umano, che è strettamente collegato alla PR. Questa è influenzata da una serie di variabili personali come età, genere, istruzione, numero di figli (Flynn 1994, Kone and Mullet 1994, Dosman 2001), dalla qualità delle informazioni riguardanti la salute e

l'ambiente (Wallquist 2010), dalla prossimità socio-relazionale con individui danneggiati o potenzialmente danneggiati da un certo fenomeno e dalla fiducia nelle istituzioni responsabili della gestione del rischio. Inoltre le caratteristiche del rischio e le molteplici variabili che modellano la cultura sono anch'esse rilevanti (Renn e Rohrman 2000). L'atto di definire e valutare un rischio infatti non può non tenere di conto del contesto sociale più generale e, di conseguenza, un approccio puramente tecnico non risulta sufficiente. Ciò evidenzia la necessità di permettere che siano anche le parti interessate a definire la situazione e parteciparvi, sottolineando così l'importanza di processi sociali e istituzionali nelle decisioni in materia di gestione del rischio.

9.3 MATERIALI E METODI

Il questionario (Allegato 8, Sezione 12) utilizzato nell'ambito del Progetto InVETTA, è stato ideato selezionando alcune domande dai questionari utilizzati in precedenti indagini. È stato usato, in particolare, il questionario del progetto attualmente in corso nell'ambito della ricerca dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) - Ufficio Ambiente e Salute nelle aree a rischio della Sicilia. Un ampio questionario, messo a punto dall'Università di Messina è servito, quindi, come base ed è stato selezionato un numero limitato di domande ritenute rilevanti per gli obiettivi sopra indicati, mantenendo la possibilità di confronto con i risultati conseguiti dallo studio precedentemente effettuato in Sicilia (La Rocca 2008). Il questionario è stato testato sia per valutare la sostenibilità del numero di domande della sezione d'interesse, sia per valutare la comprensibilità singola e complessiva e adattato alla situazione specifica.

Il questionario di InVETTA è formato da 12 sezioni, per un totale di 105 domande, e raccoglie informazioni anamnestiche, cliniche, riguardanti esposizioni, comportamenti e stili di vita, e sulla percezione del rischio e del pericolo. La sezione sulla percezione (Sezione 12), in particolare, si apre con le definizioni di pericolo e di rischio che riportiamo di seguito con degli esempi.

Il pericolo è una fonte potenziale di danno. Viene definito sulla base delle proprietà o caratteristiche intrinseche di un oggetto o di una situazione, che possono causare conseguenze indesiderabili. Il pericolo non si misura, ma è una proprietà. Esempio: un impianto siderurgico è pericoloso; l'arsenico inorganico nelle acque è pericoloso.

Il rischio è la probabilità che dall'esposizione ad un pericolo derivi un danno alle persone (danno alla salute, all'ambiente, economico). È una misura quantitativa. Esempio: il rischio di mortalità per l'esposizione a particolato ultrafine aumenta del 7% per ogni incremento di 10 µg/m³ di particolato ultrafine.

In questa sezione le domande sono strutturate in forma chiusa e corredate da una serie di opzioni. Dove si richiede di esprimere un giudizio di valore, è stata usata una scala con un numero pari di

alternative (generalmente quattro: due più o meno positive, due più o meno negative) al fine di evitare la concentrazione di frequenze sulla modalità intermedia e inducendo pertanto l'intervistato ad esprimere un giudizio "schierato" (positivo o negativo)" (La Rocca 2008).

Le domande relative alla percezione di caratteristiche del territorio che generano preoccupazione sono formulate tenendo in considerazione la precedente definizione di pericolo. Successivamente viene elencata una serie di pericoli, in merito ai quali viene chiesto un giudizio di valore ed un'applicazione alla propria persona e al proprio territorio. Si prosegue con l'introduzione della definizione del rischio e sui rischi stessi si chiede quali siano le fonti informative ritenute più affidabili e un giudizio di valore sulle possibilità di soluzione dei problemi ambientali esistenti. Le altre domande riguardano le fonti informative e un giudizio di valore su quanto sia più o meno possibile ammalarsi di una serie di patologie abitando in un'area inquinata.²

I questionari digitalizzati sono stati in prima battuta analizzati attraverso analisi descrittive.

Per poter costruire gli indicatori di PR, obiettivo di questo lavoro, è stato preso come riferimento lo studio di Signorino e Beck (2014) che definisce la metodologia per delineare il profilo di percezione di una popolazione.

La ricerca oggetto di questo lavoro si è basata sulle risposte ai questionari, ritenuti strumenti adeguati a rilevare la dimensione anche soggettiva dell'oggetto di studio. Sono stati individuati i principali parametri e gli indicatori appropriati ai fini della misurazione della percezione del rischio e del pericolo in questo ambito.

Gli indici utilizzati sono i seguenti: Indice di Percezione del Pericolo (IPP); Indice di Percezione del Pericolo da Esposizione (IPE); Indice di Percezione del Rischio Sanitario (IPRS); Indice di Percezione del Rischio (IPR). La formula per calcolare tali indici è la stessa (Signorino and Beck 2014). IPP/IPE/IPRS/IPR sono indici calcolati per un campione di N rispondenti al quale, per ciascun rischio ambientale/sanitario, si richiede di esprimere il grado di preoccupazione su una scala Likert (ad esempio: Per niente, Un po', Abbastanza, Molto, Moltissimo), secondo la seguente formula:

$$IPP, IPE, IPRS, IPR = \frac{\sum_i^k n_i * \pi_i}{N * (k)}$$

dove:

n_i è la frequenza assoluta di risposte nell' i -esimo modo di risposta (esempio: somma di "0-Per niente", somma di "1-Poco", somma di "2-Abbastanza", somma di "3-Molto", somma di "4-Moltissimo");

² Questa ultima domanda è stata elaborata all'interno di una sezione molto più complessa "orientata a realizzare una progressiva concettualizzazione della categoria "rischio", passando progressivamente dal confronto con una dimensione "sociale" ed "astratta" alla definizione di fattispecie più "dirette" e "concrete", legate alla percezione individuale o all'esperienza personale." (La Rocca 2008.) Adoperata in conclusione del questionario Sebiorec, e isolata dal contesto in cui è stata elaborata, è in questione la sua comparabilità. Nella analisi presente non viene quindi presa in esame.

π_i è il peso assegnato al modo i -esimo (esempio: 0-Per niente; 1-Un po'; 2-Abbastanza; 3-Molto; 4-Moltissimo);

N è il numero totale di osservazioni (coincidente con il numero dei rispondenti);

k è il peso della classe maggiore della scala Likert (nell'esempio pari a 4).

L'indicatore può assumere valori compresi tra 0 e 1: più il valore è vicino ad 1, maggiore è la PR.

Per poter calcolare questi indici, sono state selezionate le domande che riguardano lo stato dell'ambiente e la percezione del rischio ambientale e sanitario. Sono state selezionate, in particolare, le domande relative alla percezione del pericolo e del rischio ambientale e sanitario legata alla geotermia. Le domande presenti nel questionario hanno affrontato le questioni salienti relative alla PR ed in particolare: connotazione personale dell'esposizione a pericoli diversi; esplorazione della percezione degli aspetti territoriali nella esposizione personale in relazione all'area della propria residenza; valutazione della situazione ambientale e sanitaria nel comune di residenza.

Di seguito si riportano le domande selezionate dal questionario per la definizione dei vari indici. Per ogni domanda sono state prese in considerazione solo le opzioni che presentano una relazione diretta col fenomeno geotermico.

Per la definizione di IPE è stata utilizzata la domanda 12.1: "Ha di fronte una lista di pericoli diversi. In quale misura si sente personalmente esposto a ciascuno di essi?"

- b. Il rumore
- c. Le maleodoranze
- g. L'inquinamento atmosferico
- j. L'inquinamento delle acque
- k. Le industrie pericolose
- l. Un terremoto
- m. L'inquinamento degli alimenti

Le risposte alle domande b-m sono espresse in scala Likert (0-Per niente; 1-Un po'; 2-Abbastanza; 3-Molto; 4-Moltissimo).

Per la definizione di IPP è stata utilizzata la domanda 12.2: "Tra i pericoli sopra elencati, quali secondo lei sono presenti nell'area in cui vive?"

- b. Il rumore
- c. Le maleodoranze
- g. L'inquinamento atmosferico
- j. L'inquinamento delle acque
- k. Le industrie pericolose
- l. Un terremoto
- m. L'inquinamento degli alimenti

Le risposte alle domande b-m sono espresse in scala dicotomica (presenza/assenza).

Le variabili dicotomiche sono state trasformate sostituendo la risposta “non presente” in 0 e la risposta “presente” in 2 della scala a 5 classi utilizzata per le altre variabili. Così facendo il peso di ogni variabile è uniforme.

La domanda 12.5, “Come giudica la situazione ambientale del comune in cui vive?”, è stata utilizzata come variabile di controllo per valutare la coerenza delle risposte alle domande 12.1 e 12.2. La risposta alla domanda 12.5 è espressa in scala Likert (1-Ottima; 2-Accettabile; 3-Grave ma risolvibile; 4-Grave e irreversibile).

Per la definizione di IPRS è stata utilizzata la domanda 12.9: “Secondo lei quanto è probabile, nella sua area di residenza avere”:

- a. Allergie
- b. Malattie respiratorie acute
- c. Malattie respiratorie croniche
- d. Malattie cardiovascolari
- e. Infertilità
- f. Varie forme di cancro
- g. Leucemia
- h. Malformazioni congenite (in nati da genitori esposti ad inquinamento).

Le risposte alle domande a-h sono espresse in scala Likert (0-Per nulla probabile; 1-Poco probabile; 2-Mediamente probabile; 3-Molto probabile; 4-Certo).

Il complesso delle domande 12.1, 12.2, 12.9 è stato utilizzato per calcolare l’IPR che considera complessivamente la PR sia ambientale sia sanitario.

9.3.1 Analisi statistica

Gli indicatori di percezione sono stati descritti attraverso la media, la Deviazione Standard (DS), il minimo ed il massimo, il 25° (25p), 50° (50p), 75° (75p) e 90°(90p) percentile.

Il confronto delle medie dei diversi indici di percezione tra le categorie dei diversi fattori in studio, ovvero sesso, classi di età in quartili, titolo di studio in classi, essere/non essere volontario, presenza/assenza di odori, residenza nei comuni principali (Abbadia San Salvatore, Arcidosso, Castel del Piano, Castell’Azzara, Santa Fiora, Piancastagnaio) o di controllo (Castiglione d’Orcia, Cinigiano, Radicofani, Seggiano), comune di residenza ed esposizione a polveri, sostanze chimiche, pesticidi, gas o radiazioni. L’analisi degli indici di percezione con le risposte alla domanda 12.5 “Come giudica la situazione ambientale del comune in cui vive?”, è stata effettuata attraverso l’analisi della varianza considerando un fattore alla volta, corredata da p-value.

Le correlazioni tra indici di percezione IPP, IPE, IPRS, IPR sono state calcolate tramite indice di correlazione di Pearson corredate da p-value. Gli outlier sono definiti attraverso il metodo statistico classico e sono rappresentati da tutti quelli che superano il valore della seguente formula:

$$Q3 + 1.5 \times (Q3 - Q1)$$

dove Q3 è il 75° percentile e Q1 il 25° percentile.

Come limite di significatività statistica è stato scelto $p < 0.05$.

9.4 RISULTATI

9.4.1 Descrizione della popolazione

In Tabella 9.1 si riportano le caratteristiche del campione dei rispondenti al questionario di indagine. Si osserva che il 93% dei soggetti, pari a un totale di 2029, ha risposto al questionario di indagine. Una parte del campione è stata estratta dalle liste anagrafiche (1051 soggetti – 51.8%), una quota è costituita da soggetti che volontariamente hanno aderito allo studio (978 soggetti – 48.2%), mentre l’1.2% (24 soggetti) è rappresentato da lavoratori presso le centrali geotermiche.

Tabella 9.1 - Caratteristiche del campione dei rispondenti

Caratteristiche generali	Classificazione	N	%
Volontario			
	No	1051	51.8
	Sì	978	48.2
Lavoro presso centrali geotermiche			
	No	2005	98.8
	Sì	24	1.2
Sesso			
	Uomini	885	43.6
	Donne	1144	56.4
Età in quartili (anni) (Media=49.3 anni; DS=13.7 anni)			
	18-39	508	25.0
	40-50	507	25.0
	51-59	507	25.0
	60-70	507	25.0
Comune residenza			
	Abbadia San Salvatore	465	22.9
	Arcidosso	299	14.7
	Castel del Piano	172	8.5
	Castell'Azzara	104	5.1
	Castiglione d'Orcia	73	3.6
	Cinigiano	84	4.1
	Piancastagnaio	492	24.2
	Radicofani	44	2.2
	Santa Fiora	243	12.0
	Seggiano	41	2.0
	Altri	12	0.7
Stato civile			
	Celibe/Nubile	645	31.8
	Coniugato/a	1204	59.3
	Divorziato/a	70	3.4
	Separato/a	51	2.5
	Vedovo/a	56	2.8
	Altro	3	0.1
Titolo di studio			
	Laurea/Diploma universitario	381	18.8
	Licenza elementare	75	3.7
	Scuola media inferiore	549	27.1
	Scuola media superiore	1000	49.3
	Specializzazione/master	19	0.9
	Altro	5	0.2
Professione			
	Dipendente	83	4.1
	Casalinga	82	4.0
	Autonomo	10	0.5
	Capo operaio	162	8.0
	Coltivatore/Allevatore	24	1.2
	Direttivo/Quadro/Insegnante superiori	72	3.5
	Dirigente	38	1.9
	Impiegato esecutivo	306	15.1
	Imprenditore	95	4.7
	Lavoratore agricolo	12	0.6
	Lavoratore in proprio	213	10.5
	Libero professionista	125	6.2
	Operaio generico	355	17.5
	Studente	74	3.6
	Tecnico/Impiegato	284	14.0
	Altro	94	4.6

9.4.2 Analisi descrittive

Le analisi descrittive sono state effettuate escludendo i 24 questionari somministrati ai lavoratori presso le centrali geotermiche di Enel Green Power, per i quali è stata verificata una PR nettamente inferiore in ragione della loro collocazione e/o numerosità (la PR è risultata significativamente più bassa, IPP: media=0.28; DS=0.20; IPE: media=0.32; DS=0.12; IPRS: media=0.31; DS=0.16; IPR: media=0,28; DS=0.13). Dei 2005 questionari rimanenti, almeno 137 (il 6.8% del totale) contenevano valori mancanti nelle variabili utilizzate per la costruzione degli indici di percezione (199 nel caso dell'IPRS).

In Tabella 9.2 sono riportate le statistiche descrittive di IPP, IPE, IPRS, IPR.

Tabella 9.2 - Statistiche descrittive degli indici di percezione IPP, IPE, IPRS, IPR

Indici	N	Media	DS	Minimo	25p	50p	75p	90p	Massimo
IPP	1868	0.40	0.28	0.00	0.14	0.43	0.57	0.71	1.00
IPE	1868	0.39	0.20	0.00	0.25	0.39	0.54	0.68	0.93
IPRS*	1806	0.45	0.17	0.00	0.34	0.47	0.56	0.66	0.97
IPR	1868	0.41	0.17	0.00	0.27	0.42	0.53	0.64	0.91

* Dei questionari in studio 62 non hanno risposto per tutte le domande 12.9 a-h

Legenda: IPP: Indice di Percezione del Pericolo; IPE: Indice di Percezione del Pericolo da Esposizione; IPRS: Indice di Percezione del Rischio Sanitario; IPR: Indice di Percezione del Rischio; DS: Deviazione Standard; 25p: 25° percentile; 50p: 50° percentile; 75p: 75° percentile; 90p: 90° percentile

La distribuzione di IPP va da un minimo di 0 ad un massimo di 1 con una media di 0.40 e una mediana di 0.43. Il 75% dei rispondenti ha una Percezione del Pericolo (PP) inferiore a 0.57. La PP è medio-bassa se si considera una scala ordinale in 5 classi ($IPP \leq 0.2$ bassa; $0.2 < IPP \leq 0.4$ medio-bassa; $0.4 < IPP \leq 0.6$ moderata; $0.6 < IPP \leq 0.8$ medio-alta; $IPP > 0.8$ alta).

La distribuzione di IPE va da un minimo di 0 ad un massimo di 0.93 con una media e una mediana di 0.39. Il 75% dei rispondenti ha una Percezione dell'Esposizione (PE) inferiore a 0.54. La PE è medio-bassa se si considera una scala ordinale in 5 classi ($IPE \leq 0.2$ bassa; $0.2 < IPE \leq 0.4$ medio-bassa; $0.4 < IPE \leq 0.6$ moderata; $0.6 < IPE \leq 0.8$ medio-alta; $IPE > 0.8$ alta).

La distribuzione di IPRS va da un minimo di 0 ad un massimo di 0.97 con una media di 0.45 e una mediana di 0.47. Il 75% dei rispondenti ha una Percezione del Rischio Sanitario (PRS) inferiore a 0.56. La PRS è moderata se si considera una scala ordinale in 5 classi ($IPRS \leq 0.2$ bassa; $0.2 < IPRS \leq 0.4$ medio-bassa; $0.4 < IPRS \leq 0.6$ moderata; $0.6 < IPRS \leq 0.8$ medio-alta; $IPRS > 0.8$ alta).

La distribuzione di IPR va da un minimo di 0 ad un massimo di 0.91 con una media di 0.41 e una mediana di 0.42. Il 75% dei rispondenti ha una percezione del rischio totale (ambientale e sanitario) inferiore a 0.53. La PR sia ambientale sia sanitaria è moderata se si considera una scala ordinale in 5 classi ($IPR \leq 0.2$ bassa; $0.2 < IPR \leq 0.4$ medio-bassa; $0.4 < IPR \leq 0.6$ moderata; $0.6 < IPR \leq 0.8$ medio-alta; $IPR > 0.8$ alta).

Dal confronto delle statistiche descrittive dei diversi indicatori si mette in evidenza che le medie sono statisticamente diverse tra di loro ($p < 0.05$), in particolare la PRS è risultata mediamente più elevata

rispetto alla percezione sia del pericolo sia dell'esposizione che risultano abbastanza simili tra di loro. Gli indicatori risultano tutti correlati (Tabella 9.3) tra di loro in modo statisticamente significativo ma la forza della correlazione cambia a seconda degli indici considerati: IPP correla fortemente con IPR, moderatamente con IPE e debolmente con IPRS; IPE correla fortemente con IPR e debolmente con IPRS; IPRS correla moderatamente con IPR.

Tabella 9.3 - Correlazioni tra indici di percezione IPP, IPE, IPRS, IPR

	IPP	IPE	IPRS
IPE (rho)	0.661		
(p-value)	<0.001		
IPRS (rho)	0.312	0.362	
(p-value)	<0.001	<0.001	
IPR (rho)	0.875	0.842	0.637
(p-value)	<0.001	<0.001	<0.001

Note: rho: coefficiente di correlazione di Pearson; p-value: probabilità osservata di accettare l'ipotesi di non correlazione tra gli indici in studio o viceversa la probabilità di rifiutare l'ipotesi di correlazione; IPP: Indice di Percezione del Pericolo; IPE: Indice di Percezione del Pericolo da Esposizione; IPRS: Indice di Percezione del Rischio Sanitario; IPR: Indice di Percezione del Rischio

Dalla Tabella 9.4 si osserva che il 64% dei rispondenti ritiene la situazione ambientale accettabile e ottima. Solo il 4% (78 soggetti) ritiene che la situazione ambientale sia grave e irreversibile, sebbene per questo sottogruppo i valori di PP, PE, PRS, PR rientrano nella categoria moderata, cioè $0.4 < IPP - IPE - IPRS - IPR < 0.6$. Inoltre, passando da un giudizio di ottima situazione ambientale a un giudizio di grave situazione ambientale irreversibile, la media dei diversi indicatori di percezione aumenta in modo statisticamente significativo (Tabella 9.4).

Tabella 9.4 - Associazione tra IPP, IPE, IPRS, IPE e Domanda 12.5 "Come giudica la situazione ambientale del comune in cui vive?"

Situazione ambientale	N	IPP		IPE		IPRS		IPR	
		Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Ottima	125 (7%)	0.19	0.22	0.24	0.19	0.36	0.16	0.26	0.14
Accettabile	1057 (57%)	0.35	0.26	0.35	0.18	0.41	0.16	0.37	0.16
Grave ma risolvibile	602 (32%)	0.52	0.26	0.49	0.18	0.53	0.15	0.51	0.15
Grave e irreversibile	78 (4%)	0.58	0.23	0.54	0.18	0.55	0.18	0.56	0.15
p-value del trend	1862 (100%)	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	

Legenda: IPP: Indice di Percezione del Pericolo; IPE: Indice di Percezione del Pericolo da Esposizione; IPRS: Indice di Percezione del Rischio Sanitario; IPR: Indice di Percezione del Rischio; DS: Deviazione Standard

La domanda 12.5 "Come giudica la situazione ambientale del comune in cui vive?" necessita di un maggiore approfondimento anche indipendentemente dagli indicatori che sono stati sviluppati e utilizzati nel presente lavoro. Le Tabelle 9.5-9.9 mostrano le distribuzioni di frequenza delle risposte alla domanda 12.5, rispettivamente sulla base del sesso, della classe di età, dell'appartenenza a un comune principale o a un comune di controllo, del comune di residenza e dell'essere o meno un partecipante a titolo volontario all'indagine.

La valutazione soggettiva e autoriferita della situazione ambientale, come posta dalla domanda in

analisi, è piuttosto diversa nei due sessi. In particolare una minore quota di donne ritiene che la situazione sia “ottima” (4.0% delle donne vs 10.6% degli uomini), mentre una maggiore quota di donne ritiene che la situazione sia “grave ma risolvibile” (35.1% delle donne vs 28.4% degli uomini) (Tabella 9.5).

Tabella 9.5 - Risposte alla domanda 12.5 “Come giudica la situazione ambientale del comune in cui vive?” per sesso

Situazione ambientale		SESSO		Totale
		Uomini	Donne	
Ottima	n	82	43	125
	%	10.6	4.0	6.71
Accettabile	n	447	610	1057
	%	57.8	56.1	56.8
Grave ma risolvibile	n	220	382	602
	%	28.4	35.1	32.3
Grave e irreversibile	n	25	53	78
	%	3.2	4.9	4.2
Totale	n	774	1088	1862
	%	100	100	100
p<0.001				

Per la Tabella 9.6 sono state utilizzate le fasce di età della Tabella 9.1. Le differenze non appaiono statisticamente significative anche se è interessante osservare che i giovani tendono globalmente ad apparire più preoccupati degli anziani.

Tabella 9.6 - Risposte alla domanda 12.5 “Come giudica la situazione ambientale del comune in cui vive?” per classe di età

Situazione ambientale		Classi di età in anni			
		18-39	40-50	51-59	60-70
Ottima	n	27	24	37	37
	%	5.6	5.0	7.9	8.6
Accettabile	n	276	273	257	251
	%	57.0	57.0	55.0	58.1
Grave ma risolvibile	n	168	163	151	120
	%	34.7	34.0	32.3	27.8
Grave e irreversibile	n	13	19	22	24
	%	2.7	4.0	4.7	5.6
Totale	n	484	479	467	432
	%	100	100	100	100
p=0.077					

Attraverso la Tabella 9.7 è possibile osservare che ci sono differenze significative nelle risposte alla domanda sul giudizio che i cittadini danno della situazione ambientale del proprio comune in base alla residenza in uno dei comuni principali piuttosto che alla residenza in un comune di controllo. I cittadini dei comuni principali risultano essere nettamente più preoccupati degli altri della situazione ambientale del comune in cui vivono.

Tabella 9.7 - Risposte alla domanda 12.5 "Come giudica la situazione ambientale del comune in cui vive?" per comune di residenza

Situazione ambientale		Comuni	
		Controlli	Principali
Ottima	n	46	79
	%	10.9	5.5
Accettabile	n	287	770
	%	68.0	53.5
Grave ma risolvibile	n	73	529
	%	17.3	36.7
Grave e irreversibile	n	16	62
	%	3.8	4.3
Totale	n	422	1440
	%	100	100
p<0.001			

Anche la Tabella 9.8 evidenzia differenze significative per comune in relazione alle risposte alla domanda 12.5. In particolare i partecipanti residenti nei comuni di Abbadia San Salvatore e Arcidosso tendono a percepire una situazione ambientale più grave.

Tabella 9.8 - Risposte alla domanda 12.5 "Come giudica la situazione ambientale del comune in cui vive?" per specifico comune dell'Amiata

Situazione ambientale		Comune di residenza					
		Abbadia San Salvatore	Arcidosso	Castel del Piano	Castell'Azzara	Piancastagnaio	Santa Fiora
Ottima	n	17	14	15	4	11	19
	%	3.8	4.9	9.0	8.0	2.5	8.5
Accettabile	n	228	126	86	40	261	140
	%	50.3	44.4	51.8	80.0	59.7	62.5
Grave ma risolvibile	n	184	132	55	5	150	55
	%	40.6	46.5	33.1	10.0	34.3	24.5
Grave e irreversibile	n	24	12	10	1	15	10
	%	5.3	4.2	6.0	2.0	3.4	4.5
Totale	n	453	284	166	50	437	224
	%	100	100	100	100	100	100
p<0.001							

In Tabella 9.9 si descrive la distribuzione di frequenza delle varie possibili risposte alla domanda 12.5 sulla base della partecipazione volontaria o meno all'indagine. I volontari percepiscono una situazione ambientale più grave.

Tabella 9.9 - Risposte alla domanda 12.5 "Come giudica la situazione ambientale del comune in cui vive?" in base alla partecipazione volontaria o meno all'indagine

Situazione ambientale		Volontario	
		No	Sì
Ottima	n	67	58
	%	7.3	6.1
Accettabile	n	584	473
	%	63.6	50.1
Grave ma risolvibile	n	234	368
	%	25.5	39.0
Grave e irreversibile	n	33	45
	%	3.6	4.8
Totale	n	918	944
	%	100	100
p<0.001			

In Tabella 9.10 sono riportate le statistiche descrittive degli IPP, IPE, IPRS, IPR per sesso, classi di età, titolo di studio in 3 classi (istruzione minore o uguale alla licenza media inferiore, istruzione pari a scuola media superiore, istruzione pari o superiore ad università), essere/non essere volontario, presenza/assenza di percezione dell'odore di acido solfidrico, residenza nei comuni principali/controllo, comune di residenza e esposizione a polveri, sostanze chimiche, pesticidi, gas o radiazioni.

Tabella 9.10 - Statistiche descrittive di IPP, IPE, IPRS, IPR per fattori individuali e ambientali

Fattori	n	IPP			IPE			IPRS			IPR		
		Media	DS	p									
Sesso													
Uomini	778	0.36	0.27	<0.001	0.36	0.19	<0.001	0.42	0.16	<0.001	0.37	0.17	<0.001
Donne	1090	0.44	0.28		0.42	0.20		0.48	0.17		0.44	0.17	
Classi di età (in anni)													
18-39	484	0.43	0.28	0.007	0.41	0.18	<0.001	0.45	0.18	0.041	0.43	0.17	<0.001
40-49	481	0.42	0.27		0.41	0.20		0.46	0.17		0.43	0.17	
50-59	469	0.40	0.27		0.40	0.20		0.46	0.16		0.42	0.17	
60+	434	0.37	0.28		0.50	0.22		0.43	0.16		0.38	0.18	
Titolo di studio													
≤ Licenza media	545	0.37	0.28	<0.001	0.37	0.21	0.001	0.45	0.17	0.034	0.39	0.18	<0.001
Licenza superiore	932	0.41	0.27		0.40	0.20		0.44	0.17		0.41	0.17	
Università o più	389	0.44	0.27		0.42	0.19		0.47	0.16		0.44	0.16	
Volontario													
No	923	0.38	0.28	<0.001	0.38	0.20	<0.001	0.43	0.17	<0.001	0.39	0.17	<0.001
Sì	945	0.43	0.27		0.41	0.20		0.47	0.17		0.43	0.17	
Percezione odori													
No	536	0.35	0.27	<0.001	0.34	0.19	<0.001	0.42	0.17	<0.001	0.37	0.16	<0.001
Sì	1332	0.43	0.27		0.42	0.20		0.47	0.17		0.43	0.17	
Comune													
Controllo	423	0.36	0.30	<0.001	0.35	0.19	<0.001	0.41	0.17	<0.001	0.36	0.18	<0.001
Principali	1445	0.42	0.27		0.41	0.20		0.46	0.17		0.43	0.17	
Comune di residenza													
Abbadia San Salvatore	455	0.42	0.26	<0.001	0.43	0.20	<0.001	0.48	0.15	<0.001	0.44	0.16	<0.001
Castiglione d'Orcia	65	0.20	0.29		0.30	0.18		0.40	0.19		0.30	0.17	
Piancastagnaio	439	0.44	0.27		0.41	0.20		0.46	0.17		0.43	0.18	
Radicofani	43	0.36	0.42		0.27	0.21		0.42	0.14		0.30	0.21	
Arcidosso	284	0.44	0.27		0.42	0.20		0.45	0.17		0.43	0.17	
Castel del Piano	167	0.40	0.27		0.41	0.19		0.48	0.17		0.43	0.17	
Castell'Azzara	100	0.27	0.22		0.30	0.19		0.40	0.16		0.32	0.15	
Cinigiano	50	0.30	0.27		0.29	0.21		0.40	0.14		0.33	0.18	
Santa Fiora	225	0.40	0.25		0.38	0.18		0.42	0.17		0.40	0.16	
Seggiano	30	0.48	0.31		0.39	0.22		0.43	0.17		0.43	0.20	
Esposizione a polveri, sostanze chimiche, pesticidi, gas o radiazioni													
No	1110	0.42	0.28	0.003	0.40	0.20	0.052	0.45	0.17	0.387	0.42	0.17	0.005
Sì	753	0.38	0.27		0.38	0.20		0.45	0.17		0.40	0.17	

Legenda: IPP: Indice di Percezione del Pericolo; IPE: Indice di Percezione del Pericolo da Esposizione; IPRS: Indice di Percezione del Rischio Sanitario; IPR: Indice di Percezione del Rischio

Dalla Tabella 9.10 si osserva che:

- le donne hanno una percezione significativamente più elevata degli uomini;
- all'aumentare della classe di età diminuisce significativamente la PP;
- fino all'età di 59 anni IPRS e IPR rimangono costanti per poi diminuire significativamente nei soggetti più anziani;
- all'aumentare dell'istruzione aumentano significativamente tutte le tipologie di percezione;
- i soggetti volontari hanno una percezione del rischio significativamente più elevata;

- i soggetti che hanno dichiarato di percepire cattivi odori hanno una percezione del pericolo/esposizione/rischio significativamente più elevata;
- il campione dei comuni principali ha una percezione del pericolo/esposizione/rischio significativamente più elevata;
- facendo una classifica in ordine decrescente dell'IPP per comune di residenza si osserva la seguente situazione: 1° Seggiano (anche se basato su pochi soggetti), 2° Arcidosso e Piancastagnaio, 3° Abbadia San Salvatore, 4° Santa Fiora e Castel del Piano, 5° Radicofani, 6° Cinigiano, 7° Castell'Azzara, 8° Castiglione D'Orcia;
- stilando una classifica in ordine decrescente dell'IPE si osserva: 1° Abbadia San Salvatore, 2° Arcidosso, 3° Piancastagnaio e Castel del Piano, 4° Seggiano, 5° Santa Fiora, 6° Castell'Azzara e Castiglione D'Orcia, 7° Cinigiano, 8° Radicofani;
- da una classifica in ordine decrescente dell'IPRS si osserva: 1° Abbadia San Salvatore, 2° Castel del Piano, 3° Piancastagnaio, 4° Arcidosso, 5° Seggiano, 6° Radicofani e Santa Fiora, 7° Castell'Azzara, Castiglione D'Orcia, Cinigiano;
- facendo una classifica in ordine decrescente dell'IPR si osserva: 1° Abbadia San Salvatore, 2° Arcidosso, Piancastagnaio, Castel del Piano, Seggiano (anche se basato su pochi soggetti), 3° Santa Fiora, 4° Cinigiano, 5° Castell'Azzara, 6° Castiglione d'Orcia e Radicofani;
- considerando nel complesso le descrittive per comune si nota che i soggetti con maggiore percezione del pericolo/rischio sono quelli di Abbadia San Salvatore, Arcidosso, Castel del Piano e Piancastagnaio;
- i soggetti che hanno dichiarato di essere esposti a polveri, sostanze chimiche ecc, hanno una percezione sia del pericolo sia dell'esposizione significativamente più bassa.

9.5 CONSIDERAZIONI

Il lavoro presentato in questo capitolo è preliminare, e offre una prima illustrazione della lettura dei dati della componente di percezione del rischio nell'area dell'Amiata.

La ricerca si è basata sulle risposte ai questionari da parte della popolazione amiatina. È stata così rilevata la dimensione anche soggettiva dell'oggetto di studio. Sono stati individuati ed elaborati i principali parametri e gli indicatori che permettono la misurazione della percezione del rischio e del pericolo in questo ambito. Gli indici utilizzati sono stati: Indice di Percezione del Pericolo (IPP); Indice di Percezione del Pericolo da Esposizione (IPE); Indice di Percezione del Rischio Sanitario (IPRS); Indice di Percezione del Rischio (IPR). Per il calcolo di questi indici sono state selezionate le domande che riguardano lo stato dell'ambiente e la percezione del rischio ambientale e sanitario e, in particolare, le domande relative alla percezione del pericolo e del rischio legato alla geotermia. Le questioni salienti indagate riguardano la connotazione personale dell'esposizione a pericoli diversi, l'esplorazione della percezione degli aspetti territoriali nell'esposizione e la valutazione della situazione ambientale e sanitaria nel proprio comune. Il 64% delle persone coinvolte nella ricerca ritiene la situazione

ambientale accettabile o ottima. Solo il 4% ritiene che la situazione sia invece grave e irreversibile. Le analisi condotte nel presente lavoro evidenziano che la percezione del rischio e del pericolo è maggiore nella popolazione femminile e tra i giovani ed è associata ad un livello di istruzione tendenzialmente alto. Anche coloro che si sono offerti come volontari nell'indagine hanno una percezione maggiore, così come coloro che avvertono cattivi odori nell'ambiente circostante al loro domicilio. I comuni in cui le persone risultano particolarmente "preoccupate" per le eventuali esposizioni ad inquinanti risultano essere Abbadia San Salvatore, Arcidosso, Castel del Piano e Piancastagnaio. Gli approfondimenti a partire dalla grande quantità dei dati disponibili possono andare in diverse direzioni e sarà cura del gruppo di ricerca portare avanti una serie di confronti metodologici che consentano di proseguire e di preparare una o più pubblicazioni scientifiche. Diverse informazioni aggiuntive potranno consentire livelli ulteriori di approfondimento.

Come prima ipotesi sarà possibile, in presenza di dati ambientali e sanitari e/o di biomonitoraggio che forniscano informazioni sull'esposizione individuale:

1. comprendere il legame tra le variabili del questionario relative alla valutazione soggettiva dei rischi ambientali ed i rischi ambientali misurati o stimati su parametri di esposizione ambientale;
2. analizzare il legame tra le variabili del questionario inerenti la dichiarazione soggettiva di problemi di salute e lo stato di salute deducibile dal questionario (malattie e sintomi dichiarate/i) e/o da dati esterni e da dati di biomonitoraggio nei campioni biologici;
3. verificare se e come tali indicatori di percezione del rischio possano incidere nella relazione tra esposizione e esito di salute.

BIBLIOGRAFIA

- ARPAT Agenzia regionale per la protezione ambientale della Toscana. Monitoraggio delle aree geotermiche toscane 2009– Rapporto finale biennio 2007-2008
- ARPAT Agenzia regionale per la protezione ambientale della Toscana. Monitoraggio delle aree geotermiche toscane - Anno 2014
- ARPAT Agenzia regionale per la protezione ambientale della Toscana. Monitoraggio delle aree geotermiche toscane - Anno 2017
- ARPAT Agenzia regionale per la protezione ambientale della Toscana. Monitoraggio delle aree geotermiche toscane - Anno 2018
- Bertani R. Geothermal power generation in the world 2010–2014 update report. *Geothermics Volume 60*, March 2016:31-43
- Bustaffa E, Minichilli F, Andreassi MG, Carone S, Coi A, Cori L, Faita F, Faita F, Grecchi S, Minoia C, Ronchi A, Scovassi I, Sicari R, Stea F, Bianchi F; Gruppo di lavoro SEpiAS. Studies on markers of exposure and early effect in areas with arsenic pollution: methods and results of the project SEpiAS. *Epidemiological surveillance in areas with environmental pollution by natural or anthropogenic arsenic. Epidemiol Prev.* 2014 May-Aug;38(3-4 Suppl 1):27-94
- Bustaffa E, Minichilli F, Nuvolone D, Voller F, Cipriani F, Bianchi F. Mortality of populations residing in geothermal areas of Tuscany during the period 2003-2012. *Ann Ist Super Sanita.* 2017 Apr-Jun;53(2):108-117. doi: 10.4415/ANN_17_02_06
- Cerase A. *Rischio e comunicazione. Teorie, modelli e problemi.* 2017. Egea, Milano
- Coi A, Minichilli F, Bustaffa E, Carone S, Santoro M, Bianchi F, Cori L. Risk perception and access to environmental information in four areas in Italy affected by natural or anthropogenic pollution. *Environ Int.* 2016 Oct;95:8-15. doi: 10.1016/j.envint.2016.07.009
- Dosman DM, Adamowicz WL, Hrudehy SE. Socioeconomic determinants of health- and food safety-related risk perceptions. *Risk Anal.* 2001 Apr;21(2):307-17. doi: 10.1111/0272-4332.212113
- Douglas M, Wildavsky A. *Risk and Culture.* 1982 University of California Press, Berkeley
- Flynn J, Slovic P, Mertz CK. Gender, race, and perception of environmental health risks. *Risk Anal.* 1994 Dec;14(6):1101-8. doi: 10.1111/j.1539-6924.1994.tb00082.x
- Kasperson RE, Renn O, Slovic P, Brown HS, Emel J, Goble R, Kasperson JX, Ratick SL. The social amplification of risk: a conceptual framework, *Risk Analysis*, 1988;8(2):178-187
- Koné D, Mullet E. Societal risk perception and media coverage. *Risk Anal.* 1994 Feb;14(1):21-4. doi: 10.1111/j.1539-6924.1994.tb00024.x
- Manzella A, Allansdottir A, Pellizzone A (Eds). *Geothermal energy and Society, Lecture Notes in Energy*, 67, Springer International Publishing, 2019
- La Rocca M, Saitta P, Signorino G. Indagine multiscopo P.R.I.t.a.s.C. - Percezione del rischio territoriale, ambientale e sanitario e analisi della comunicazione, Dipartimento di Economia, Statistica, Sociologia e Matematica "V. Pareto" Università degli studi di Messina, 2008
- Minichilli F, Nuvolone D, Bustaffa E, Cipriani F, Vigotti MA, Bianchi F. State of health of populations residing in geothermal areas of Tuscany. *Epidemiol Prev.* 2012, 36(5 Suppl 1), 1-104. Italian
- Minichilli F, et al., Gruppo di lavoro SEpiAs, e Fabrizio Bianchi. Progetto SEpiAs CCM 2010. Sorveglianza epidemiologica in aree interessate da inquinamento ambientale da arsenico di origine naturale o antropica. Rapporto conclusivo – Ottobre 2013
- Nuvolone D, Petri D, Pepe P, Voller F. Health effects associated with chronic exposure to low-level hydrogen sulfide from geothermoelectric power plants. A residential cohort study in the geothermal area of Mt. Amiata in Tuscany. *Sci Total Environ.* 2019 Apr 1;659:973-982. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.12.363
- Pellizzone A, Allansdottir A, De Franco R, Muttoni G, Manzella A. Geothermal energy and the public: A case study on deliberative citizens' engagement in central Italy. *Energy Policy*, Elsevier, 2017, vol. 101(C), pages 561-570
- Renn O, et al. The social amplification of risk: Theoretical foundations and empirical applications, *Journal of Social Issue*, 1992;48(4):137-160
- Renn O, Rohrmann B. *Cross-Cultural Risk Perception: a Survey of Empirical Studies.* 2000 Kluwer
- Signorino G. Proximity and risk perception. Comparing risk perception 'profiles' in two petrochemical areas of Sicily (Augusta and Milazzo). *Journal of Risk Research*, 2012, vol 15, 1o. DOI: 10.1080/13669877.2012.670129
- Signorino G, Beck E. Risk perception survey in two high-risk areas, in Mudu, Terracini, Martuzzi WHO Regional Office for Europe, 2014. *Human Health in Areas with Industrial Contamination*
- Slovic P. Perception of risk. *Science*, 1987;236:280-285
- Slovic P. *The Perception of Risk.* 2001 Earthscan Publications Ltd. London, UK
- Teuber A. Justifying Risk. *Dedalus, J. Am. Acad. Art. Sci.*, 1990;119(4): 237-251
- Wallquist L, Visschers VH, Siegrist M. Impact of knowledge and misconceptions on benefit and risk perception of CCS. *Environ Sci Technol.* 2010 Sep 1;44(17):6557-62. doi: 10.1021/es1005412



CAPITOLO 10

CONSIDERAZIONI GENERALI

CAPITOLO 10

CONSIDERAZIONI GENERALI

10.1 INTRODUZIONE

L'indagine InVETTA - Indagine di biomonitoraggio e Valutazioni Epidemiologiche a Tutela della salute nei Territori dell'Amiata - rappresenta lo studio più recente e approfondito svolto dall'Agenzia Regionale di Sanità sullo stato di salute della popolazione residente nei comuni dell'area geotermica dell'Amiata e rappresenta un unicum a livello europeo sul tema "geotermia e salute".

Da diversi anni ARS svolge un'attività di monitoraggio dello stato della salute delle popolazioni delle aree geotermiche su mandato della Regione Toscana. Tra le aree geotermiche toscane il territorio dell'Amiata è caratterizzato, oltre che dalla presenza degli impianti per lo sfruttamento della risorsa geotermica per la produzione di energia elettrica, anche da una passata intensa attività mineraria di estrazione industriale per la produzione di mercurio. Inoltre, la natura vulcanica del territorio determina una generalizzata presenza di metalli, in particolare dell'arsenico, nelle matrici ambientali¹. Tutto ciò ha contribuito a creare un contesto ambientale complesso, che è stato oggetto di studi e di monitoraggi ambientali e sanitari.

Gli studi condotti da ARS sulla popolazione amiatina nel corso del tempo si sono succeduti con crescente complessità. Inizialmente gli studi sono stati di tipo descrittivo e basati sulle informazioni disponibili dai flussi sanitari correnti (mortalità, ospedalizzazioni, accessi al pronto soccorso) e sull'analisi di dati aggregati a livello comunale confrontati con quelli medi della regione^{2,3}.

Questi studi di tipo ecologico sono stati poi integrati da studi analitici nei quali l'unità di analisi non era più rappresentata dal livello comunale ma da quello individuale, ricostruendo storie personali di residenza, cliniche e di esposizione agli inquinanti ambientali^{4,5,6}. I risultati di quegli studi sono stati diffusamente presentati nel primo Volume di questo Rapporto.

L'indagine InVETTA rappresenta un ulteriore livello di approfondimento attraverso una raccolta dettagliata di informazioni sulle abitudini di vita, sull'ambiente di vita e di lavoro e sulla storia clinica personale, incluse alcune misurazioni su campioni biologici e valutazioni della funzionalità respiratoria di un campione rappresentativo di popolazione dei comuni geotermici amiatini.

L'indagine InVETTA è stata progettata per approfondire le relazioni tra le esposizioni ambientali collegabili alla geotermia e lo stato di salute dei cittadini residenti, tenendo conto anche di altri fattori di rischio individuali e ambientali.

1 Università di Siena. Studio geostrutturale, idrogeologico e geochimico ambientale dell'area amiatina. 10 Ottobre 2008

2 Minichilli et al. 2012 <https://epiprev.it/pubblicazioni/stato-di-salute-delle-popolazioni-residenti-nelle-aree-geotermiche-della-toscana>

3 Bustaffa et al. 2017 https://www.iss.it/documents/20126/45616/ANN_17_02_06.pdf

4 Nuvolone et al. 2019 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31096427/>

5 Nuvolone et al. 2020 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32034472/>

6 Profili et al. 2018 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30006749/>

In particolare, l'esposizione della popolazione alle emissioni delle centrali geotermiche è stata valutata utilizzando vari indicatori, in primis l'esposizione cronica alle concentrazioni in aria di acido solfidrico (H_2S), l'inquinante più rappresentativo dell'attività geotermica, considerando sia uno scenario emissivo recente che passato. Oltre alle mappe di dispersione di H_2S sono stati utilizzati anche i risultati delle simulazioni modellistiche relative ai livelli in aria di arsenico e mercurio, sempre derivanti dalle emissioni delle centrali. Per completezza, sono stati considerati anche indicatori meno complessi, come la distanza della propria residenza dalle centrali geotermiche e la percezione individuale dell'odore di H_2S .

Oltre alle esposizioni ambientali più strettamente legate all'attività geotermica, l'indagine di biomonitoraggio umano, con la determinazione dei livelli urinari ed ematici di un ampio panel di metalli (arsenico, mercurio, tallio, cadmio, cobalto, manganese, nichel e vanadio), ha allargato la valutazione a sostanze presenti ubiquitariamente nel territorio amiatino. In particolare, per l'arsenico, alla luce della diffusa presenza di questo analita nelle matrici ambientali dell'Amiata, è stata valutata l'esposizione cronica alle concentrazioni presenti in acqua potabile, soprattutto nel periodo storico in cui i livelli di arsenico misurati nelle acque erano superiori all'attuale limite normativo.

Relativamente agli aspetti sanitari, l'obiettivo principale è stato quello di valutare la salute respiratoria della popolazione residente, attraverso l'esecuzione di test spirometrici e la raccolta tramite questionario di informazioni su malattie e sintomatologie respiratorie. Questa priorità è stata dettata dai risultati degli studi precedentemente condotti che avevano evidenziato nell'area amiatina delle criticità relative proprio alla salute respiratoria della popolazione residente, in ipotesi correlabili alle emissioni delle centrali geotermiche.

La raccolta dei campioni biologici e le numerose informazioni desunte dal questionario, oltre all'integrazione dei dati dei flussi sanitari correnti (ricoveri ospedalieri, farmaci, esenzioni) hanno consentito anche di estendere il campo di indagine ad una pluralità di patologie/sintomatologie, potenzialmente correlabili alle esposizioni ambientali in studio. Sono stati, infatti, valutati alcuni aspetti riguardanti la salute cardiovascolare, le patologie oncologiche, alcune malattie croniche, quali il diabete, le malattie renali, le disfunzioni tiroidee ed epatiche, ed alcuni esiti riguardanti la salute riproduttiva (sterilità, endometriosi, aborto spontaneo, basso peso alla nascita, malformazioni congenite).

Di seguito si riportano i principali risultati emersi e alcuni aspetti di metodo che possono contribuire alla loro interpretazione.

10.2 L'ESPOSIZIONE ALLE EMISSIONI DELLE CENTRALI GEOTERMICHE

Relativamente alla salute respiratoria, l'analisi dei dati di InVETTA non ha evidenziato alcuna associazione tra l'aumento delle concentrazioni in aria di H_2S e l'occorrenza di Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), sia per lo stadio più lieve (Stadio I) che per quello più grave (Stadio II). Nessuna associazione è stata, inoltre, osservata per gli altri indicatori di anormalità della funzionalità respiratoria, né per malattie/sintomatologie respiratorie. Emerge, al contrario, una tendenza ad una

relazione inversa, ovvero ad una diminuzione del rischio di patologie respiratorie al crescere dell'esposizione ad acido solfidrico. Questi risultati sono confermati anche nelle analisi di sensibilità che hanno utilizzato gli altri indicatori di esposizione a H₂S (media annuale o percentuale di ore > 7 µg/m³), sia negli scenari emissivi passati che in quelli più recenti. Anche le associazioni con le concentrazioni in aria di arsenico e mercurio emessi dalle centrali geotermiche non mostrano alcun eccesso di rischio di patologie respiratorie. Così come non emerge nessuna associazione se si considerano come indicatori di esposizione, non i risultati delle simulazioni modellistiche, ma la distanza della residenza dalle centrali o la percezione individuale dell'odore di H₂S. Inoltre, anche le analisi stratificate per genere, residenza, modalità di partecipazione e abitudine al fumo, confermano una sostanziale assenza di rischio legato all'aumento delle concentrazioni di H₂S, anche nel sottogruppo dei residenti nei comuni principali (Abbadia San Salvatore, Piancastagnaio, Arcidosso, Castel del Piano, Santa Fiora, Castell'Azzara), dei volontari e dei soggetti estratti dalle liste anagrafiche.

Questi risultati mostrano senza dubbio una forte coerenza interna, rafforzata anche dal fatto di aver tenuto conto del possibile confondimento di numerosi fattori di rischio noti per le patologie respiratorie (abitudine al fumo, esposizione al fumo passivo, indice di massa corporea, inattività fisica, esposizione professionale).

Un altro elemento da evidenziare è la congruenza dei risultati di InVETTA con quelli degli studi condotti da Bates e collaboratori nella città di Rotorua, in Nuova Zelanda. Sia in questo studio in Amiata che in quello neozelandese, gli approfondimenti sulla salute respiratoria, mediante indagini ad hoc con spirometrie e questionario, portano alle medesime conclusioni, ovvero non si rileva alcun effetto dell'esposizione ad acido solfidrico sulla salute respiratoria, anzi per alcuni esiti appare una tendenza ad un effetto protettivo. Sia in Amiata che a Rotorua i risultati delle survey non confermano quanto invece era emerso negli studi precedenti (studi ecologici e, nel caso amiatino anche nello studio di coorte residenziale), basati esclusivamente sull'utilizzo di dati sanitari provenienti dai flussi informativi di mortalità e ricovero. Attraverso l'esecuzione delle spirometrie e la somministrazione dei questionari, l'indagine InVETTA ha consentito una definizione più accurata dei casi di BPCO e delle altre alterazioni della funzionalità respiratoria, sia le forme meno gravi sia quelle che esitano in un ricovero ospedaliero. Inoltre, va anche considerato il fatto che l'evoluzione della presa in carico dei pazienti affetti da malattie respiratorie croniche, come la BPCO, ha determinato un progressivo spostamento da un modello precedentemente incentrato sul ricovero ospedaliero verso una gestione basata sui servizi territoriali. Pertanto, il dato dei ricoveri ospedalieri determina senza dubbio una sottostima della prevalenza di queste malattie. Inoltre la mancanza di dati clinici e individuali nei flussi sanitari correnti non consente di analizzare molte condizioni patologiche respiratorie, così come i fattori di confondimento, che sono stati invece considerati nell'indagine InVETTA.

Anche l'occorrenza delle malattie/sintomatologie cardiovascolari non ha mostrato associazioni con l'aumento dell'esposizione ad acido solfidrico e con gli altri indicatori di esposizione alle emissioni

delle centrali geotermiche. L'unico dato in controtendenza è l'aumento del rischio di ipertensione associato all'aumento dell'esposizione a H_2S , arsenico e mercurio emessi dalle centrali, confermato in tutte le analisi di sensibilità e nei sottogruppi di popolazione analizzati (residenti nei comuni principali, volontari e soggetti estratti dalle liste anagrafiche). L'interpretazione di questo risultato, come ampiamente discusso nel capitolo 5 di questo Volume, è resa particolarmente difficile dalla mole di letteratura disponibile che mostra per l' H_2S endogeno un ampio spettro di effetti benefici che includono cardioprotezione, riduzione della frequenza cardiaca, riduzione della pressione sanguigna e vasodilatazione. Come suggerito dalla comunità scientifica, studi specifici su come i contributi della quota endogena ed esogena di H_2S si sommano nella dose finale e come tutti i fattori interagiscono nel complesso equilibrio tra bassa e alta biodisponibilità di H_2S , sono auspicabili per comprendere i meccanismi di danno e beneficio dell' H_2S sulla salute umana.

Rispetto alle patologie oncologiche i dati InVETTA confermano quanto già emerso nello studio di coorte residenziale descritto nel capitolo 3 del Volume 1, ovvero un'assenza di associazione tra l'insorgenza di neoplasie e l'esposizione ad acido solfidrico di fonte geotermica, in accordo con le evidenze di letteratura che ad oggi non evidenziano uno specifico rischio cancerogeno per l' H_2S .

Anche per le altre malattie croniche prese in considerazione, tra cui diabete, malattie renali, disturbi tiroidei ed epatici, e per gli esiti avversi della riproduzione, come sterilità, aborto spontaneo, endometriosi, basso peso, malformazioni congenite, non sono emerse associazioni con l'esposizione ad acido solfidrico ed altri inquinanti emessi dalle centrali geotermiche.

10.3 L'ESPOSIZIONE AI METALLI

10.3.1 La determinazione delle concentrazioni dei metalli nei campioni biologici

La determinazione analitica dei metalli nei campioni di urina e sangue di un campione della popolazione residente nell'Amiata ha fornito numerosi spunti di riflessione sulle sorgenti di esposizione, sia ambientali che individuali, e sugli effetti sulla salute.

Complessivamente i campioni biologici raccolti nell'indagine InVETTA mostrano concentrazioni dei metalli mediamente più elevati dei valori di riferimento della popolazione italiana prodotti dalla SIVR (Società Italiana Valori di Riferimento), ad eccezione di vanadio e cromo. La quota di campioni eccedenti il 95° percentile della popolazione di riferimento italiana è risultata più alta per il tallio e il mercurio. Va, comunque, ribadito che i valori di riferimento in campo ambientale ed occupazionale non devono essere interpretati come valori al di sopra dei quali compaiono effetti avversi sulla salute e non sono assimilabili ai valori di riferimento utilizzati in campo clinico.

I residenti nei sei comuni principali (Abbadia San Salvatore, Piancastagnaio, Arcidosso, Castel del Piano, Santa Fiora, Castell'Azzara) hanno mostrato livelli di metalli nei campioni biologici più alti di quelli che vivono nei comuni di controllo (Castiglione d'Orcia, Radicofani, Cinigiano, Seggiano), soprattutto per arsenico, mercurio (sia urinario che ematico), tallio, cobalto e cromo.

L'analisi delle numerose informazioni desunte dalla somministrazione dei questionari ha consentito un'approfondita valutazione dei contributi delle caratteristiche individuali e delle varie fonti di esposizione nel determinare le concentrazioni urinarie ed ematiche rilevate nei liquidi biologici. Molti risultati delle analisi delle associazioni confermano quanto già noto dalla letteratura disponibile, altri forniscono spunti interessanti sulle specificità del territorio amiatino.

Il genere e l'età sono risultati associati ai livelli di metalli, con concentrazioni più alte nelle donne (tranne che per mercurio ematico e vanadio) e nella fascia di età dei più giovani (ad eccezione di tallio e cadmio). Il fumo di sigaretta, come atteso, è risultato un fattore determinante dell'aumento delle concentrazioni di arsenico, cadmio e vanadio.

Rispetto alla via di esposizione di tipo alimentare, i risultati di InVETTA confermano il ruolo di alcuni fattori noti, quali il consumo di riso e pesce (per arsenico, mercurio, cobalto e nichel), il consumo di frutta e verdura da orti locali (tallio, mercurio e cobalto), il consumo di vino (mercurio, tallio e vanadio). Il risultato più interessante riguarda, però, l'arsenico, l'unico analita per il quale si evidenzia un aumento delle concentrazioni urinarie in coloro che hanno l'abitudine di consumare l'acqua dell'acquedotto per uso potabile, rispetto a coloro che utilizzano l'acqua minerale in bottiglia. Coerentemente con questo risultato è emersa anche un'associazione con i livelli crescenti delle concentrazioni di arsenico misurate nella rete di distribuzione.

Rispetto all'esposizione legata alle emissioni delle centrali geotermiche, solo per il tallio è stato evidenziato un aumento dei livelli urinari associato all'aumento delle concentrazioni in aria di H_2S e al diminuire della distanza della propria residenza dalla centrale geotermica. Anche i lavoratori presso le centrali geotermiche, sebbene costituiscano un sottocampione poco numeroso, hanno mostrato livelli urinari di tallio e di mercurio più alti rispetto al resto dei partecipanti. Per arsenico e vanadio è stata, invece, evidenziata un'associazione inversa, ovvero una diminuzione dei livelli urinari all'aumentare dell'esposizione alle emissioni geotermiche.

I dati InVETTA, ad eccezione del risultato specifico relativo ai lavoratori nelle centrali geotermiche, non hanno mostrato un ruolo dell'esposizione occupazionale (esposizione nel luogo di lavoro a polveri, sostanze chimiche, pesticidi, gas o radiazioni) quale determinante dei livelli dei metalli analizzati nei campioni biologici. Rispetto ad altri fattori, sono confermate altre associazioni note, come quelle tra i livelli di mercurio e l'utilizzo di lenti a contatto e il possedere otturazioni in amalgama dentale. E' emerso, infine, anche il contributo dei piercing nel determinare l'aumento dei livelli di arsenico, cobalto e nichel, un fattore di rischio meno noto, in quanto una tipologia di esposizione più recente. Come già discusso nel capitolo 3 di questo Volume, InVETTA non è la prima indagine di biomonitoraggio umano che viene condotta nel territorio amiatino. Nel corso degli anni, infatti, le Ausl competenti e Enti di ricerca hanno promosso diverse campagne di raccolta di campioni biologici, soprattutto per arsenico e mercurio. Dal confronto con queste precedenti esperienze è emerso per l'arsenico un leggero aumento delle concentrazioni urinarie, mentre per il mercurio si osserva una netta diminuzione dei valori urinari ed ematici.

Relativamente al tallio, è interessante confrontare i dati riscontrati in Amiata con quelli misurati in un'altra indagine condotta nel 2014-2015 in Toscana, nell'area di Pietrasanta, dove si è verificato un episodio di contaminazione da tallio della rete di distribuzione dell'acqua potabile⁷. Nello studio InVETTA i valori di tallio urinario misurati nei campioni dei residenti nei comuni principali sono dello stesso ordine di grandezza di quelli riscontrati nei campioni dei cittadini di Pietrasanta esposti all'episodio di contaminazione della rete di distribuzione. Ma al contrario di quanto avvenuto in Versilia, in Amiata non ci sono evidenze di una contaminazione dell'acqua potabile né delle acque superficiali e sotterranee.

Per quanto riguarda le associazioni tra i livelli urinari ed ematici del set di metalli analizzato e gli esiti di salute considerati nell'indagine InVETTA, non sono emerse situazioni di particolare criticità. I livelli di arsenico, mercurio e cadmio misurati nei campioni InVETTA - metalli per i quali è disponibile una vasta letteratura su nefrotossicità, danni metabolici ed epatici, alterazioni della funzionalità respiratoria e tiroidea - non sono risultati associati all'occorrenza di malattie/sintomatologie respiratorie, diabete, malattie renali e malattie del fegato. Sono emersi segnali sporadici riferiti alle concentrazioni di nichel e occorrenza di diabete e stadi precoci dell'insufficienza renale, ma non sono disponibili ad oggi evidenze di letteratura che supportano questa relazione.

Relativamente agli esiti di salute riproduttiva considerati in InVETTA, i risultati ottenuti sono fortemente condizionati da limiti metodologici. Infatti la latenza temporale tra l'occorrenza dell'esito e la misurazione dell'esposizione avvenuta anche a distanza di molti anni non consente di interpretare i risultati con sufficiente solidità. Al netto di questa forte limitazione, e nell'ipotesi che il livello di esposizione della popolazione ai fattori ambientali possa essere stato anche maggiore nei decenni passati, è opportuno comunque segnalare le associazioni osservate. In particolare l'arsenico urinario è risultato associato all'occorrenza di malformazioni congenite, dato confermato anche nell'associazione con l'indicatore relativo alle concentrazioni di arsenico nelle acque potabili. Per il mercurio, sia ematico che urinario, si segnala un incremento di rischio di endometriosi. Per il tallio sono state osservate associazioni con infertilità maschile e aborto spontaneo e tendenzialmente con endometriosi e basso peso alla nascita, quest'ultimo associato anche ai livelli urinari di manganese.

10.3.2 L'arsenico nelle acque potabili

I dati presentati in questo Rapporto mostrano come, tra i vari indicatori di esposizione ambientale analizzati, l'esposizione cronica a concentrazioni crescenti di arsenico nelle acque potabili sia risultata associata con alcuni problemi di salute della popolazione amiatina. Sia per la salute respiratoria che per le patologie cardiovascolari i risultati di InVETTA sono coerenti con quelli dello studio di coorte residenziale (capitolo 4 del Volume 1) e con quelli già presenti in letteratura, che evidenziano un aumento di rischio di malattie respiratorie e cardiovascolari all'aumentare dei livelli di arsenico

⁷ Aprea MC et al. 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33119651/>

misurati nelle acque potabili. Inoltre, l'esposizione ad arsenico nelle acque potabili mostra una relazione anche con un aumento di rischio di tumori. Come evidenziato nel capitolo 6 di questo Volume i risultati più solidi sono quelli dello studio di coorte residenziale che consente di analizzare i dati tenendo conto della dimensione temporale in maniera più efficace di quanto si riesca a fare con l'approccio trasversale dell'indagine InVETTA. Lo studio di coorte conferma le associazioni tra l'aumento delle concentrazioni di arsenico in acqua potabile e il rischio di tumori maligni.

I dati di InVETTA non mostrano, al contrario, particolari relazioni tra i livelli di arsenico nelle acque potabili e altre malattie croniche ed esiti avversi della riproduzione, quali il diabete, le malattie renali, i disturbi tiroidei, il basso peso alla nascita, per i quali esistono consolidate evidenze scientifiche in letteratura.

10.4 LIMITI E PUNTI DI FORZA DELL'INDAGINE InVETTA

Per una corretta valutazione dei risultati è importante tenere presente anche i seguenti aspetti metodologici.

10.4.1 Limiti di InVETTA

La partecipazione dei soggetti campionati è stata relativamente modesta, in media il 41.6% e non ha superato il 50% in nessuno dei comuni coinvolti. Come documentato in letteratura, negli ultimi decenni il tasso di partecipazione alle survey epidemiologiche, e più in generale alle indagini scientifiche, è in sensibile riduzione. Diversi sono i fattori che possono spiegare questa tendenza. Negli ultimi anni si è assistito ad un aumento esponenziale del numero di indagini e delle richieste di partecipazione, non solo a studi promossi da organismi governativi e da enti di ricerca, ma soprattutto a indagini svolte a fini commerciali e politici. Questo proliferare di richieste di partecipazione, unita anche ad una sempre maggiore complessità degli studi scientifici (richiesta di campioni biologici, lunghi follow-up) e in un contesto di crescente sfiducia nella scienza e nelle istituzioni, ha avuto l'effetto di disincentivare la partecipazione della popolazione^{8,9}. La scarsa partecipazione potrebbe aver introdotto una distorsione derivante dal fatto che i rispondenti non abbiano la stessa rappresentatività della popolazione degli invitati. Esiste, infatti, il rischio che abbiano risposto soggetti con caratteristiche specifiche, ad esempio quelli che hanno sviluppato uno degli esiti in studio.

Nell'indagine InVETTA sono stati inclusi 989 soggetti volontari, il 48% del totale dei partecipanti, cittadini che si sono candidati spontaneamente, evidentemente per un forte interesse verso questo studio e che hanno colto l'opportunità di partecipare e di sottoporsi a esami di controllo gratuiti e alla raccolta di informazioni sulle loro abitudini di vita ed esposizioni ambientali connesse con la salute. Mentre i soggetti campionati rappresentano tendenzialmente un gruppo casuale dei residenti,

8 Galea et al. 2007 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17553702/>

9 Nohr et al. 2006 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16755269/>

i volontari possono essere selezionati perché a maggiore/minore rischio sia per quanto riguarda l'esposizione che per le patologie. Ad esempio potrebbe aver aderito volontariamente chi è particolarmente attento alla propria salute e ha quindi abitudini particolarmente salubri o chi ha lavorato in un'occupazione a rischio, od anche chi è affetto da una patologia ritenuta collegata all'esposizione in studio. I volontari hanno presentato proporzioni minori di fumatori rispetto ai soggetti campionati e una minor quota di sedentari. Inoltre nello studio InVETTA tutti gli indici di percezione del rischio sono risultati più bassi, quindi migliori, per i soggetti campionati rispetto ai volontari, confermando per quest'ultimi una maggiore preoccupazione e sensibilità rispetto alle questioni ambientali. Tale diversa sensibilità sulla qualità dell'ambiente dei volontari è presumibilmente legata al fatto che la loro percentuale è nettamente maggiore nei comuni principali che in quelli di controllo.

Il disegno dello studio di InVETTA è quello di uno studio di prevalenza, ovvero uno studio nel quale si valuta l'associazione fra la presenza di eventi clinici (passati e presenti) e indicatori dell'esposizione ambientale, sia attuali, come ad esempio i livelli di metalli nei campioni biologici, sia passati, quali la stima dell'esposizione alle emissioni degli impianti geotermici secondo uno scenario passato o alle concentrazioni di arsenico storicamente presenti nelle acque potabili. Contestualmente in uno studio di prevalenza si raccolgono informazioni anche sulla presenza di fattori di rischio noti degli eventi sanitari in studio (es. abitudine al fumo, attività fisica, dieta, esposizione occupazionale, ecc.). Questo tipo di studio, scelto per la relativa semplicità e velocità di effettuazione, ha però anche alcuni limiti. Il principale è che, non includendo una valutazione lungo l'asse temporale, è in grado di identificare un'associazione, ovvero la copresenza, tra esposizione ed evento, ma non la relazione di causalità fra di essi. Questo schiacciamento temporale fa sì che un'esposizione ed un evento possano essere anche molto distanti l'una dall'altro, come ad esempio nel caso del basso peso alla nascita, per il quale l'esposizione misurata nello studio (concentrazione dei metalli nei campioni biologici) è da intendersi come indicativa della possibile esposizione presente in concomitanza dell'evento, avvenuto anche decine di anni prima. Per questi motivi alcuni dei risultati presentati, come ad esempio le associazioni tra i livelli dei metalli nelle urine e nel sangue ed alcuni esiti avversi della riproduzione, non consentono una interpretazione solida e necessitano approfondimenti con disegni di studio più adatti.

Sia per l'indagine InVETTA che per gli approfondimenti epidemiologici presentati nel Volume 1, uno degli elementi metodologici da evidenziare è l'approccio che è stato seguito per la stima dell'esposizione individuale alle principali fonti di inquinamento ambientale, ovvero le emissioni geotermiche e i livelli di arsenico nelle acque potabili. Non è stato, infatti, possibile ricostruire per ciascun soggetto l'esposizione "vera"; ciò avrebbe richiesto un monitoraggio storico in continuo e individuale dei livelli di H₂S e dei metalli.

10.4.2 Punti di forza di InVETTA

Lo studio è stato basato sulla popolazione residente, rappresentata da un campione casuale di soggetti estratti dalle liste anagrafiche stratificati per genere, età, residenza ed esposizione a acido solfidrico. Il campione dei soggetti invitati in InVETTA era quindi, rappresentativo della popolazione 18-70enne residente nell'area. Inoltre, come prassi consolidata in questo tipo di indagini, era prevista una procedura di sostituzione per sopperire, in parte, alla scarsa partecipazione. Inoltre, il confronto tra coloro che hanno accettato di partecipare allo studio e coloro che si sono rifiutati, tenendo conto del genere, classe d'età ed esposizione ad acido solfidrico, non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi. Oltre a ciò, è stata ampiamente favorita la partecipazione dei soggetti volontari, non previsti in fase di campionamento, per valorizzare l'interesse dei cittadini per questa iniziativa di salute pubblica. Il rischio di introdurre distorsioni attraverso l'inclusione dei volontari è stato minimizzato in fase di analisi, considerando in tutti i modelli l'informazione relativa alla modalità di partecipazione e conducendo analisi stratificate nei due sottogruppi dei soggetti campionati e dei volontari.

Come abbiamo spiegato non è stato possibile ricostruire il livello di esposizione 'vero' di ciascun partecipante. Si è però cercato di simulare questa situazione teorica utilizzando, per l'esposizione alle emissioni geotermiche, un gruppo di variabili sia oggettive che soggettive di esposizione ambientale. La gran parte delle variabili di esposizione alle emissioni geotermiche sono definite sulla base dei modelli di dispersione riferiti sia ad uno scenario emissivo passato che attuale. Per l'esposizione ad arsenico nelle acque potabili sono stati utilizzati i dati dell'Acquedotto del Fiora, relativi ai valori delle concentrazioni medie di arsenico misurate nel periodo 2005-2010. Per attribuire a ciascun soggetto partecipante una stima delle variabili di esposizione ambientale, ogni partecipante è stato georeferenziato attraverso la ricostruzione e l'assegnazione delle coordinate geografiche agli indirizzi di residenza attuali e passati e agli indirizzi dei luoghi di lavoro/studio. Si è scelto, infatti, di considerare sia il luogo di residenza che quello di lavoro e per quest'ultimo l'impegno orario (tempo pieno/part-time), con l'obiettivo di massimizzare il più possibile l'accuratezza della stima e di ricostruire in maniera il più verosimile possibile l'esposizione "vera" di ciascun soggetto.

Nell'indagine InVETTA è stato valutato un gruppo molto ampio di esiti di salute per i quali era disponibile nella letteratura una indicazione della relazione con le esposizioni ambientali in studio.

Questi esiti sono stati definiti avvalendosi di molteplici fonti (es. misurazioni, flussi informativi, questionari) e quando disponibili anche di algoritmi comunemente utilizzati da ARS (come nel caso del diabete e dell'ipertensione). Anche in questo caso l'approccio seguito era finalizzato a massimizzare la sensibilità nella definizione degli eventi. Pertanto, nel caso di più fonti disponibili l'evento è stato considerato presente anche se confermato da una sola di queste. La definizione di ciascun evento è chiaramente esplicitata e quindi riproducibile in altri studi.

Oltre alle variabili di esposizione e quelle che definiscono gli esiti sanitari lo studio ha raccolto anche numerose informazioni che sono state utilizzate nelle analisi, sia perché esse stesse fonte di espo-

sizione sia perché collegabili ai livelli di metalli misurati e/o agli esiti di salute in studio. Alcune di queste variabili, collegate sia all'esposizione che all'esito, si chiamano confondenti poiché possono distorcere la relazione fra esposizione ed evento. Le analisi multivariate presentate nei capitoli precedenti hanno tenuto conto dei principali fattori confondenti noti per le patologie in studio.

Lo studio ha effettuato moltissimi confronti e ciò può aver determinato una significatività statistica erronea di qualche risultato sia in eccesso che in difetto. Esistono tecniche statistiche che permettono di tener conto di questo problema, denominato inflazione dell'errore di primo tipo, ad esempio riducendo il livello di significatività statistica del singolo confronto sulla base del numero di confronti totali. L'applicazione di questo tipo di correzioni avrebbe presumibilmente ridotto il numero di risultati in casuale eccesso o in difetto, ma avrebbe anche limitato la possibilità di evidenziare possibili importanti associazioni. Si è optato, invece, per un'ottica di salute pubblica, precauzionale, che tende cioè ad evidenziare i risultati oltre soglia. Dato che non è possibile sapere quali siano i risultati guidati dal caso, è necessario valutarli in base alle conoscenze disponibili, alle relazioni attese e alla coerenza interna.

10.5 CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

Lo studio InVETTA ha mostrato, con grande coerenza interna e in accordo con altre esperienze internazionali, l'assenza per la popolazione dell'area amiatina di criticità respiratorie collegabili alle emissioni di H_2S , mercurio ed arsenico originati dall'attività di sfruttamento geotermico. Un aumento di rischio per le patologie respiratorie, coerente con la letteratura, si è osservato all'aumentare delle concentrazioni di arsenico nell'acqua potabile.

E' stata osservata, invece, un'associazione tra le concentrazioni di H_2S e degli altri inquinanti emessi dalle centrali geotermiche e il rischio di ipertensione arteriosa, dato non coerente con la letteratura, che al contrario documenta un effetto cardioprotettivo dell'acido solfidrico.

Per quanto riguarda le associazioni tra i livelli urinari ed ematici del set di metalli e gli esiti di salute considerati nell'indagine InVETTA, non sono emerse particolari criticità. E' stato, invece, evidenziato un aumento del rischio di patologie cardiocircolatorie e oncologiche all'incrementare della concentrazione di arsenico nell'acqua potabile.

Lo studio ha confermato come la popolazione residente nei principali comuni in studio (Abbadia San Salvatore, Piancastagnaio, Arcidosso, Santa Fiora e Castel del Piano) sia soggetta a livelli di esposizioni ambientali maggiori rispetto ai cittadini residenti nei comuni di controllo. In linea con questo risultato, anche le concentrazioni dei metalli nei campioni biologici hanno mostrato valori decisamente più alti tra i residenti nei comuni principali rispetto a quelli di controllo. Rispetto all'esposizione alle emissioni delle centrali geotermiche si segnalano livelli urinari di tallio e di mercurio più elevati nei lavoratori presso le centrali geotermiche rispetto al resto del campione. Per il tallio si è osservata un'associazione fra i livelli urinari crescenti e l'incremento delle concentrazioni in aria di H_2S , così come al diminuire della distanza della residenza dalla centrale geotermica. Significativo anche il ri-

sultato relativo all'associazione tra i livelli urinari di arsenico e le concentrazioni di questo analita misurato nelle acque potabili, così come con l'abitudine ad utilizzare l'acqua dell'acquedotto per uso potabile.

L'analisi temporale dei dati del monitoraggio della qualità dell'aria e delle acque ha evidenziato come le esposizioni attuali, sia relative alle emissioni delle centrali geotermiche che all'arsenico contenuto nell'acqua potabile, si siano ridotte rispetto al passato, grazie all'implementazione di strumenti e procedure specifici ed efficaci (filtri AMIS per le centrali geotermiche e filtri, diluizioni e restrizioni dell'approvvigionamento per l'acqua potabile).

Mentre per il mercurio è stata osservata una diminuzione delle concentrazioni nei campioni biologici, per l'arsenico il confronto con le precedenti campagne di biomonitoraggio non mostra alcuna flessione dei livelli misurati, anzi si segnala un leggera tendenza all'aumento, e questo nonostante gli interventi messi in campo per l'adeguamento ai limiti normativi. Alla luce di questi risultati sarebbe utile estendere il monitoraggio dell'arsenico e degli altri metalli anche alle acque dei pozzi privati, esclusi dallo studio InVETTA, per verificarne il possibile rischio derivante sia dall'uso alimentare che dall'irrigazione degli orti. A questo proposito sarebbe auspicabile promuovere anche delle campagne di monitoraggio dei metalli in matrici vegetali, raccolte proprio da orti e coltivazioni locali, utili per valutare in maniera più rigorosa il ruolo di questo tipo di esposizione alimentare. In relazione agli effetti avversi sulla salute cardiorespiratoria e all'insorgenza di patologie oncologiche, associati alla presenza di arsenico nell'acqua potabile, anche per livelli inferiori a quelli normativi, appare utile la pubblicazione su riviste scientifiche dei dati presentati in questo Rapporto al fine di alimentare il dibattito in corso nella comunità scientifica internazionale su una ridefinizione dei limiti di accettabilità.

Sempre sul tema dell'esposizione ai metalli, se la questione relativa ad arsenico e mercurio era già nota da tempo nel territorio amiatino e documentata in vari studi ambientali ed epidemiologici, la determinazione del tallio nei campioni di urina rappresenta un elemento di novità che merita senza dubbio ulteriori approfondimenti. Tra tutti i metalli analizzati in InVETTA, proprio per il tallio è stata osservata la quota più alta di campioni eccedenti il 95° percentile della popolazione italiana di riferimento. Nei residenti nei comuni principali i valori di tallio nelle urine sono dello stesso ordine di grandezza di quelli riscontrati in una analoga indagine condotta sempre in Toscana, in una frazione del comune di Pietrasanta, dove si è verificata una contaminazione da tallio di una sorgente di approvvigionamento e di conseguenza della rete di distribuzione di acqua potabile. Il tallio è un metallo ancora poco conosciuto e studiato poiché considerato raro e, per questo, ad oggi (anche nella recente Direttiva EU 2020/2184¹⁰) non ancora incluso nella lista dei parametri di potabilità delle acque previsti per legge. Lo studio di Pietrasanta prima, e ora anche lo studio in Amiata, accendono i riflettori su questo analita, del quale è necessario approfondire le sorgenti di esposizione e gli effetti

10 <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2020/2184/oj>

sulla salute, in particolare quelli relativi alla salute riproduttiva. Inoltre, i risultati di InVETTA sui livelli urinari di tallio nel piccolo sottogruppo dei lavoratori presso le centrali geotermiche, suggeriscono un approfondimento specifico, quale ad esempio una campagna di biomonitoraggio umano più estesa nei lavoratori di questo settore. Del resto queste considerazioni sulla qualità delle acque e sul ruolo di analiti “nuovi”, come il tallio, si inseriscono nel quadro più generale del modello del Water Safety Plan o Piano di Sicurezza dell’Acqua, ovvero un nuovo approccio introdotto dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (Direttiva UE 2015/1787, recepita con DM del 14 Giugno 2017), basato sulla valutazione e gestione integrata del rischio associato a ciascuna fase che compone la filiera idrica, dalla captazione fino all’utente, per garantire la protezione delle risorse idriche e la riduzione dei potenziali pericoli per la salute nell’acqua destinata al consumo umano.

La valutazione della salute materno-infantile ha identificato possibili criticità in relazione all’esposizione ai metalli, soprattutto tallio e mercurio. Come già discusso, l’impostazione stessa di InVETTA presenta dei limiti metodologici che non consentono di definire un’associazione fra eventi ed esposizioni. È auspicabile, pertanto, pensare ad una linea di studio specifica per il monitoraggio materno-infantile con la misurazione dei livelli dei metalli nei liquidi biologici sia delle madri che dei nuovi nati e una valutazione degli esiti, anche con approccio prospettico al fine di valutare anche indicatori di un corretto sviluppo neurocognitivo. D’altra parte è opportuno segnalare che per poter condurre studi in questo settore che abbiano sufficiente potenza statistica è necessario considerare le dimensioni relativamente modeste delle popolazioni, la bassa natalità e i lunghi tempi di arruolamento necessari per poter raggiungere una numerosità adeguata.

Un altro ambito che sarà opportuno continuare a sorvegliare tramite indagini routinarie a distanza di tempo è quello degli stili di vita delle popolazioni geotermiche, che in particolare per consumo di alcol e sedentarietà sembrano avere indicatori peggiori rispetto alla media regionale.

In generale, è comunque auspicabile il mantenimento di una sorveglianza epidemiologica delle popolazioni che vivono nelle aree geotermiche toscane, attraverso l’aggiornamento degli indicatori di mortalità, di ospedalizzazione e della salute materno-infantile, che progressivamente si rendono disponibili dai flussi sanitari correnti, sia a livello aggregato comunale che continuando a seguire la popolazione che ha partecipato allo studio InVETTA in modo prospettico.



www.ars.toscana.it

FIRENZE - DICEMBRE 2021

ISBN digitale: 978-88-909729-8-0