

Mortalità per malattie cronico degenerative in Toscana: uno studio ecologico di confronto tra aree limitrofe con sostanziali differenze di inquinamento ambientale.

Claudio Marabotti^{1,2}, Paolo Piaggi^{3,4}, Paolo Scarsi⁵, Elio Venturini¹, Romina Cecchi¹, Alessandro Pingitore².

1: UO Cardiovascolare-UTIC, Ospedale della Bassa val di Cecina, ASL6, Livorno – ITALY

2: CNR Institute of Clinical Physiology, Pisa - ITALY

3: Phoenix Epidemiology and Clinical Research Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Phoenix, Arizona, USA, 85016

4: Department of Endocrinology and Metabolism, University of Pisa, Pisa, ITALY, 56124

5: CNR Institute of Geosciences and Earth Resources, Pisa – ITALY

Running title: Malattie cronico-degenerative in aree inquinate.

RINGRAZIAMENTI

Gli Autori vogliono ringraziare il Dott. Antonio Lombardi e la Dott.ssa Maria Gloria Marinari (Dipartimento Prevenzione, USL –Livorno) e il Dott. Salvatore de Masi (Unità Operativa di Epidemiologia, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze) per il loro supporto nel reperimento dei dati epidemiologici.

Gli Autori hanno particolarmente apprezzato il contributo inestimabile del Dott. Fabrizio Bianchi (Epidemiologia Ambientale, Istituto di Fisiologia Clinica CNR, Pisa) per l'interpretazione e la discussione dei risultati.

Lo studio non ha avuto nessun supporto finanziario.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Corresponding Author: Claudio Marabotti, M.D.; UO Cardiovascolare-UTIC - Ospedale della Bassa val di Cecina, via Montanara 1, 57023 Cecina (LI) – ITALY

e-mail: c.marabotti@alice.it

tel: +393473357368 - fax: +390586614268

SOMMARIO

L'inquinamento ambientale è associato alla morbilità e mortalità per malattie cronico-degenerative. Recenti dati indicano una relazione tra la vicinanza ad impianti industriali e la mortalità dovuta a neoplasie.

Lo scopo di questo studio era di confrontare la mortalità dovuta a malattie cronico-degenerative in un'area della Toscana, (Bassa Val di Cecina), caratterizzata dalla presenza di due comuni limitrofi simili come dimensioni ma con sostanziali differenze in attività industriali: Rosignano (sito di diverse industrie chimiche, di produzione di energia e di trasformazione di rifiuti) e Cecina (senza attività inquinanti).

Sono stati calcolati i tassi di mortalità standardizzati nel periodo 2001 – 2010; sono stati assunti come riferimento i dati di tutta la Toscana. I livelli di inquinamento ambientale si sono ottenuti dai database dell'ARPAT (Agenzia Regionale Toscana per la Tutela dell'Ambiente). I livelli massimi tollerati presi come riferimento sono quelli stabiliti da Leggi Nazionali.

In tutta la Bassa Val di Cecina si sono osservati valori significativamente elevati per i tassi standardizzati di mortalità dovuti a mesotelioma, cardiopatie ischemiche, malattie cerebrovascolari, Alzheimer e altre malattie degenerative del sistema nervoso. Nel comune di Rosignano è stato confermato un eccesso significativo di mortalità per tutte le patologie di questo gruppo. Al contrario, il comune di Cecina mostra solo un tasso significativamente elevato di mortalità dovuta a cardiopatie ischemiche.

Livelli elevati di metalli pesanti in mare, di polveri sottili e di ozono nell'aria sono stati rilevati a Rosignano.

Il presente studio mostra un eccesso di mortalità per malattie cronico-degenerative in un'area con elevata concentrazione di attività inquinanti. La vicinanza agli impianti industriali sembra rappresentare un fattore di rischio per quelle malattie.

INTRODUZIONE

La relazione tra inquinamento ambientale e morbilità e mortalità dovuta a neoplasie e malattie respiratorie croniche è stata dimostrata da un grande numero di osservazioni epidemiologiche (1,2). Più recentemente, un'associazione tra inquinamento ambientale, (dovuto principalmente alla contaminazione dell'acqua da parte dei metalli pesanti), e malattie cardiovascolari è stata ulteriormente riportata (3). La vicinanza delle industrie potenzialmente inquinanti ai centri abitati è un noto e potente fattore di rischio per la mortalità dovuta a malattie legate all'inquinamento (4). In particolare, i lavoratori che vivono nelle aree contaminate, (cioè nelle strette vicinanze degli impianti industriali), possono avere sia un'esposizione professionale durante le ore di lavoro, sia un'esposizione ambientale quando smettono di lavorare (5). Al contrario, i lavoratori pendolari che viaggiano giornalmente dalla propria residenza, (talvolta lontana da attività industriali inquinanti), al proprio posto di lavoro, condividono l'esposizione professionale con gli altri lavoratori (5).

Il distretto chiamato Bassa Val di Cecina, composto da 10 comuni, abitato da circa 82000 abitanti, è situato sulla costa della Toscana pochi km a sud delle città di Livorno e di Pisa (fig. 1). La particolarità di questo distretto è la presenza, nel centro dell'area, di due comuni vicini dove si concentra la maggior parte della popolazione, simili per il numero di abitanti (circa 30000) ma con sostanziali differenze nell'economia. Nel comune di Rosignano Marittimo è situato un importante polo industriale che comprende diverse fabbriche che trattano prodotti chimici, che si occupano di produzione e di smaltimento di rifiuti pericolosi e urbani, che producono energia elettrica. Circa la metà degli abitanti vive nell'abitato di Rosignano Solvay, situato molto vicino a diversi impianti industriali che trattano sostanze potenzialmente inquinanti (fig. 2). Nel 1999, l'OMS ha identificato il comune di Rosignano Solvay come "area ad alta priorità per l'inquinamento nel Mediterraneo"(6). Viceversa, Cecina (12 km a sud) ha un'economia basata prevalentemente su turismo, agricoltura e commercio. Una valutazione epidemiologica sulla mortalità correlata all'inquinamento in quest'area sembra particolarmente interessante poiché gli abitanti possono avere una diversa esposizione agli agenti inquinanti: si va da un'esposizione massima rappresentata da persone che lavorano e vivono in prossimità di fabbriche inquinanti a un'esposizione minima che riguarda persone che non vivono e non lavorano in questa tipologia di industrie. Sia lavoratori pendolari del settore industriale che lavoratori non impiegati nell'industria che vivono nelle vicinanze delle zone che trattano sostanze inquinanti possono rappresentare livelli intermedi di rischio da inquinamento ambientale.

E' stata progettata una valutazione retrospettiva dei tassi di mortalità dovuti a malattie cronico-degenerative e dell'esposizione ambientale agli agenti inquinanti in quest'area. Lo scopo dello studio era:

- valutare il possibile eccesso di mortalità dovuto alla potenziale relazione tra malattie e inquinamento nell'intera Bassa Val di Cecina e nei due principali comuni dell'area (Rosignano Marittimo e Cecina) con diverso impatto industriale.
- Studiare il potenziale legame tra gli elevati tassi di mortalità e il trattamento e il rilascio di inquinanti ambientali.
- Discutere i meccanismi fisiopatologici che legano l'inquinamento ambientale alle malattie responsabili dell'eccesso di mortalità.

MATERIALI E METODI

Dati demografici e di mortalità

I dati sui tassi di mortalità degli anni 2001 – 2010 sono stati ottenuti dai files elaborati dall'ISPO (Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica) per l'area della Bassa Val di Cecina e per i comuni di Rosignano Marittimo e Cecina. I tassi di mortalità standardizzati nell'intera area e nei due più grandi comuni sono stati confrontati con i corrispondenti tassi di tutta la Toscana, assunta come riferimento.

Sono state valutate la mortalità per tutte le cause, la mortalità per malattie cronico-degenerative e per malattie respiratorie potenzialmente correlate all'inquinamento. In particolare, sono stati studiati i seguenti codici ICD-10: neoplasie maligne (nell'insieme, ICD-10 C00-C75, e i singoli codici di ogni malattia neoplastica), diabete mellito (ICD-10 E10-E14), malattie ischemiche cardiache (ICD-10 I20-I25), infarto miocardico acuto (ICD-10 I21), altre forme di malattie ischemiche del cuore (ICD-10 I20, I22-I25), malattie cerebrovascolari (ICD-10 I60-I69), malattie ipertensive (ICD-10 I10-I15), malattie delle arterie, arteriole e capillari (ICD-10 I70-I78), Alzheimer e altre malattie degenerative del sistema nervoso (ICD-10 G30-G32), altre forme di demenza (ICD-10 F00-F03), malattia del motoneurone (ICD-10 G12.2), sclerosi multipla (ICD-10 G35), malattie croniche delle basse vie respiratorie (ICD-10 J40-J47), malattie polmonari dovute ad agenti esterni (ICD-10 J60-J70).

Un indicatore che stima la proporzione dei lavoratori professionalmente esposti agli agenti inquinanti (nell'intera area e nei due comuni più grandi) è stato ottenuto dalla relazione tra il numero dei soggetti impiegati in attività industriali e il numero degli abitanti. I dati demografici sono stati raccolti dal Censimento della Popolazione del 2011 (7). Il numero dei lavoratori occupati nell'industria è ottenuto dal Censimento dei Servizi Industriali (8). L'insieme dei dati è elaborato dall'ISTAT (Istituto Superiore di Statistica).

Rilascio e rilevamento degli agenti inquinanti

I dati sulla presenza di agenti inquinanti derivanti da attività industriali e di inquinanti rilasciati dall'ambiente (in aria, acqua e suolo) sono raccolti dai files E-PRTR (European Pollution Release and Transfer Register) (<http://prtr.ec.europa.eu>). I dati sono disponibili per gli anni 2001, 2004 e dal 2005 al 2013. Dal momento che lo sviluppo di malattie correlate all'inquinamento richiede tempo, l'emissione di agenti inquinanti, nella stessa decade in cui sono state fatte le analisi di mortalità, può essere considerato come un indicatore generale dell'esposizione ambientale.

I dati sulla contaminazione dell'aria e dell'acqua sono raccolti dai databases dell'ARPAT (Agenzia Regionale Toscana per la Tutela dell'Ambiente) e da reports dell'Istituto di Geoscienze, Georisorse e di Biofisica del CNR (Pisa, Italia).

L'inquinamento atmosferico è stato valutato, a Rosignano Marittimo, da quattro stazioni di monitoraggio permanenti (9). Due di loro sono situate al confine di impianti industriali, vicino all'area residenziale; le altre due sono stazioni di "Fondo", una situata nell'area urbana, l'altra su una collina, a pochi km sia dal centro dell'abitato che dagli impianti industriali. I dati sono disponibili per gli anni 2002-2010. Sono monitorati livelli di polveri sottili (PM10 e PM2.5), Ozono, NO2, NOx (Ossido Nitrico), SO2 e CO. E' rilevante sottolineare che PM2.5 è stato monitorato solo da una delle stazioni di "Fondo", lontana sia dall'area urbana che dagli impianti industriali.

A causa della potenziale bassa esposizione all'inquinamento ambientale, nessun sistema di monitoraggio atmosferico è attivo a Cecina. Negli anni 2013 – 2014, una stazione mobile di monitoraggio venne situata entro l'area residenziale di Cecina (10). Anche se questo periodo non corrisponde a quello dello studio, questi dati possono essere utili per avere un confronto con i dati ottenuti nel vicino comune di Rosignano Marittimo, con un'alta concentrazione industriale.

La qualità dell'aria è stata valutata in accordo con i criteri della Direttiva 2008/50/EC del Parlamento e del Consiglio Europeo del 21 maggio 2008 sulla qualità dell'aria ambiente per un'aria più pulita per l'Europa.

L'inquinamento marino davanti a Rosignano Marittimo è stato valutato da un sistema di stazioni di monitoraggio situato nell'area che guarda il canale di scarico dell'unica fabbrica chimica che ha dichiarato il rilascio di agenti inquinanti nell'acqua (11). Il campionamento dell'acqua e del sedimento è stato esteso verso nord, in accordo con la direzione delle correnti prevalenti. L'unica stazione di monitoraggio verso sud è situata a circa 12 km a sud di Cecina. Sia le analisi dell'acqua che del sedimento sono disponibili per gli anni 2002 – 2010. Inoltre, negli anni 2004 e 2005, uno studio sul bioaccumulo di metalli negli animali che filtrano l'acqua (mitili) è stato eseguito nei banchi di fronte a Rosignano Marittimo (12).

L'inquinamento delle acque interne è stato studiato durante una campagna di campionamenti eseguita tra il 1995 e il 2008, nell'area della Bassa Val di Cecina. I campionamenti dell'acqua e del sedimento, sia del fiume Cecina che dei pozzi situati lungo la costa, sono stati analizzati (13-16). Il bioaccumulo di inquinanti è stato valutato anche nei pesci d'acqua dolce pescati nel fiume Cecina (14).

La qualità del mare e delle acque sotterranee è stata valutata in accordo con i criteri determinati da leggi nazionali Italiane (DM 260/2010).

Analisi statistica

Il test Chi Quadro è stato usato per confrontare i tassi di mortalità per ogni codice ICD-10 fra le aree oggetto dello studio e i dati della Regione Toscana. Per le malattie associate ad un eccesso di mortalità, è stata poi fatta un'analisi *post-hoc* per valutare la significatività statistica delle differenze tra le due aree a diverso tasso di inquinamento ambientale. L'intervallo di confidenza al 95% per i tassi di mortalità è stato calcolato e i tassi sono stati comparati dallo Z-test. Le analisi sono state eseguite in tutta la popolazione e poi stratificate per genere. Nessuna correzione è stata fatta per i test multipli poiché tutte le analisi erano indipendenti e pre-specified. I dati sono stati presentati sotto forma di valori assoluti e percentuali. Le analisi sono state eseguite utilizzando il software SPSS (versione 21, IBM Corp, Armonk, NY, USA).

RISULTATI

Dati geografici e demografici

La maggior parte della Bassa Val di Cecina è occupata da un'area costiera attraversata da due fiumi, Cecina e Fine che scorrono vicino ai due più grandi comuni (rispettivamente Cecina e Rosignano). Il fiume Fine è lungo 22 km; il suo corso è all'interno dell'area della Bassa Val di Cecina dove non si trovano impianti industriali. Il fiume Cecina è lungo 73 km; la maggior parte del suo corso è al di fuori del territorio della Bassa Val di Cecina. Una centrale geotermica e una fabbrica chimica sono situate nella parte alta del corso del fiume.

L'area della Bassa Val di Cecina è abitata da 82023 persone (39404 maschi; 42619 femmine); 1986 soggetti sono lavoratori industriali (2.42%). Come già detto, la maggior parte della popolazione (73.12%) è concentrata nei due più grandi comuni: Rosignano Marittimo ha 32494 abitanti (15759 maschi, 16735 femmine), Cecina ha 28864 abitanti (13292 maschi, 15572 femmine). Il numero dei lavoratori dell'industria è, rispettivamente, 1199 (3.76% della popolazione) e 285 (1.01% della popolazione) (Fig.3).

Tassi di mortalità

I tassi di mortalità generale nelle aree studiate non sono risultati significativamente diversi rispetto ai dati regionali. L'area della Bassa Val di Cecina, confrontata con la regione Toscana, ha mostrato tassi di mortalità standardizzati significativamente elevati dovuti a mesotelioma (ICD-10 C45), malattie ischemiche del cuore (ICD-10 I20-I25), altre forme di malattie ischemiche del cuore (ICD-10 I20, I22-I25), malattie cerebrovascolari (ICD-10 I60-I69), Alzheimer e altre malattie degenerative del sistema nervoso centrale (ICD-10 G30-G31) (Tabella 2). Nel comune di Rosignano Marittimo è confermato un significativo eccesso di mortalità per tutti questi gruppi di malattie (Tabella 2). Al contrario, il comune di Cecina ha mostrato solo tassi significativamente alti di mortalità per malattie ischemiche del cuore (ICD-10 I20-I25) e altre forme di malattie ischemiche del cuore (ICD-10 I20, I22-I25) (Tabella 2).

Nel comune di Rosignano Marittimo, l'analisi dei dati disaggregati in base al sesso, ha mostrato un significativo eccesso di mortalità per mesotelioma nei maschi e per malattie ischemiche del cuore, altre forme di malattie ischemiche del cuore e Alzheimer nelle femmine. Nel comune di Cecina, un significativo eccesso di mortalità per malattie ischemiche del cuore e altre forme di malattie ischemiche del cuore è stato osservato in entrambi i sessi (Tavola 2).

Attività inquinanti

Sette attività industriali inquinanti sono incluse nella banca dati E-PRTR per l'area della Bassa Val di Cecina: tre fabbriche di produzione chimica, due impianti di produzione di energia da combustibili fossili (gas naturali), un impianto per lo smaltimento e il recupero dei rifiuti industriali e pericolosi, una discarica per rifiuti urbani. Tutti i siti inquinanti sono situati nel comune di Rosignano Marittimo: sei di loro nelle immediate vicinanze dell'insediamento urbano, il rimanente (la discarica di rifiuti urbani) è situato in una valle a 10 km dalla comunità urbana.

Inquinanti rilasciati

Annualmente, gli inquinanti rilasciati nel comune di Rosignano Marittimo (ottenuti nella banca dati E-PRTR), sono riportati nella Tabella 1.

- Rilascio in aria

Ogni anno, fabbriche chimiche rilasciano grandi quantità di monossido di carbonio e di anidride carbonica, ammonio, composti organici volatili non-metanici, idroclorofluorocarburi e ossidi di azoto. Per tre anni (2001, 2004 e 2007) un impianto chimico ha dichiarato di rilasciare in aria rispettivamente 84, 48 e 16 kg di mercurio.

La discarica di rifiuti urbani rilascia annualmente grandi quantità di metano nell'aria. Le industrie elettriche rilasciano anidride carbonica e ossidi di azoto.

- Rilascio in acqua

Uno dei tre impianti chimici ha dichiarato l'emissione di sostanze inquinanti nelle acque, soprattutto per quanto riguarda metalli pesanti e di transizione. Annualmente il rilascio (media \pm SD) di metalli potenzialmente pericolosi nel periodo studiato è riportato nella Tabella 1.

Il rilascio di sostanze inquinanti avviene direttamente in mare, attraverso un canale di scarico, nelle vicinanze dell'area residenziale.

- Rilascio nel suolo

Nessun impianto industriale ha dichiarato il rilascio di sostanze inquinanti nel suolo.

Ricerca degli inquinanti nell'ambiente

- Inquinamento dell'aria

Rispetto ai parametri Europei per la qualità dell'aria ambiente, livelli elevati di PM 10 (dal 2003 al 2006) e di ozono (dal 2007 in poi), espressi sia come livelli medi annui, sia come numero assoluto di eccedenze, sono stati rilevati a Rosignano Marittimo, nelle due stazioni di monitoraggio situate al confine tra la zona industriale e quella urbana. (9). Nessuna eccedenza è stata segnalata durante il monitoraggio temporaneo dell'inquinamento dell'aria a Cecina nel 2013 – 2014. (10)

- Inquinamento dell'acqua

Le analisi della colonna d'acqua di mare mostrano, di fronte a Rosignano, livelli di mercurio più alti rispetto ai limiti stabiliti dalla normativa nazionale (11). Valori simili sono stati rilevati in tutte le stazioni di campionamento verso nord (nella direzione prevalente delle correnti) così come in quella situata verso sud (11). Le analisi del sedimento nell'area che guarda gli impianti industriali a Rosignano mostra livelli di mercurio, cadmio, arsenico, cromo e nichel più alti dei limiti previsti dalla legge (11). Alti livelli di metalli nei sedimenti sono stati trovati nei siti di campionamento verso nord, in base alla direzione delle correnti principali (11). Nel 1982, uno studio di carotaggio effettuato sui sedimenti, 1.5

miglia al largo del canale di scarico (11), ha mostrato elevate concentrazioni di mercurio in profondità, riferibili approssimativamente al periodo 1940 – 1970, quando l'elettrolisi a mercurio è stata utilizzata nelle industrie chimiche di questa zona. Alti livelli di nichel nei sedimenti sono stati l'unico parametro anormale rilevato nella stazione di monitoraggio situata a sud (11).

Elevati livelli di cromo, arsenico e nichel sono stati rilevati nei mitili raccolti di fronte a Rosignano Marittimo (12). Per quanto riguarda l'inquinamento delle acque sotterranee, elevati livelli di cromo (di origine naturale) (13), nitrati organici (dovuti all'uso di fertilizzanti organici) (16), boro e mercurio (14,15) (rilasciati sia da impianti chimici che geotermali situati nel corso superiore del fiume), sono stati rilevati nelle acque e nei sedimenti del bacino del fiume Cecina. Elevate concentrazioni di mercurio organico sono inoltre documentate in parecchie specie di pesci pescati nel fiume (in particolare nelle anguille; *Anguilla Anguilla*) (14).

- Inquinamento del suolo

Non esistono dati sulla presenza di inquinanti nel suolo, poiché nessun impianto rilascia sostanze potenzialmente inquinanti. Dati parziali sono disponibili solo per la contaminazione ambientale da Amianto; nel 2007, l'Agenzia Regionale per l'ambiente (ARPAT) ha elaborato un censimento dei siti contenenti amianto in Toscana.

Sfortunatamente, il database è limitato agli edifici pubblici ed agli impianti industriali (nessuna informazione è fornita sulla presenza di amianto in fabbricati di proprietà privata) ed è solo una lista di siti, priva di indicazioni sulle quantità di Amianto presenti in ciascun sito. (17)

DISCUSSIONE

Il presente studio retrospettivo segnala un significativo eccesso di mortalità dovuto a malattie ischemiche del cuore, malattie cerebrovascolari, Alzheimer e mesotelioma nell'area della costa Toscana con un'alta concentrazione di impianti industriali. Nella stessa area, dati dell'E-PRTR hanno riportato il rilascio di notevoli quantità di sostanze inquinanti sia nel mare (soprattutto metalli) sia nell'aria (azoto e ossido d'azoto, ammonio, monossido e biossido di carbonio). Il monitoraggio ambientale ha mostrato livelli critici di parecchie sostanze inquinanti: PM10 e ozono nell'aria, mercurio e altri metalli nel mare e nei sedimenti. Tutte le sostanze inquinanti tranne il mercurio (sia in mare che in acqua dolce) erano più concentrate nell'area industrializzata di Rosignano Marittimo.

Parecchi meccanismi possono supportare un possibile legame patogenetico tra inquinamento ambientale e incremento del tasso di mortalità per queste malattie.

Da un lato, il largo uso di Amianto nell'industria, come componente di strumenti per l'isolamento termico, è un ben noto forte fattore di rischio per mesotelioma, infatti questo tipo di tumore pleurico è riconosciuto come un indicatore preciso della contaminazione da Amianto (18). Dall'altra parte, l'inquinamento dovuto a metalli pesanti e di transizione (rilasciati in grandi quantità in mare dagli impianti chimici situati a Rosignano Marittimo, oggettivamente rilevati sia in acqua che nei sedimenti) potrebbe contribuire a spiegare l'incremento di mortalità sia per l'Alzheimer che per le malattie cardiovascolari.

L'ipotesi che la contaminazione ambientale da metalli possa rappresentare un comune fattore di rischio per questo gruppo eterogeneo di malattie merita alcuni commenti.

Forti studi epidemiologici supportano un legame causale fra esposizione cronica ambientale a metalli xenobiotici (Arsenico, Piombo, Cadmio e Mercurio) e morbilità cardiovascolare (19,20). Tutti i metalli pesanti possono ridurre il pool cellulare di antiossidanti, incrementando la concentrazione intracellulare di radicali liberi dell'Ossigeno e promuovendo la perossidazione lipidica ed i danni alle membrane cellulari ed al DNA cellulare. Inoltre, alcuni metalli pesanti possono anche influenzare i tradizionali fattori di rischio cardiovascolari. Per esempio, il sovraccarico cronico da piombo (valutato sia nel sangue che nelle ossa) è associato all'ipertensione arteriosa e alla dislipidemia (19). Di conseguenza, un incremento dell'infiammazione vascolare e dei marcatori di danno endoteliale (21) e precoci modificazioni aterosclerotiche carotidiche (22) sono stati riportati in soggetti cronicamente esposti ai metalli pesanti.

Un possibile ruolo degli inquinanti atmosferici può essere inoltre ipotizzato. Infatti, precedenti studi hanno mostrato che la morbilità e la mortalità cardiovascolare sono correlate sia alle polveri sottili che all'Ozono (23,24); elevati livelli di entrambi questi inquinanti atmosferici sono stati rilevati a Rosignano Marittimo. Inoltre, in uno studio di coorte, uomini norvegesi esposti all'ossido d'azoto hanno mostrato un'elevata e significativa mortalità per malattie ischemiche del cuore (25).

Un nesso causale tra inquinamento da metalli e Alzheimer è stato ipotizzato molti anni fa, accumuli di alluminio sono stati rilevati nei neuroni di pazienti affetti che avevano ammassi di neurofibrille. (26). Inoltre, studi epidemiologici prospettici hanno dimostrato che l'esposizione cronica all'alluminio è associata ad un alto rischio di deterioramento cognitivo (27). Evidenze simili sono state riportate anche per altri metalli, ampiamente rilasciati nell'area dello studio.

Un'alterata omeostasi dello Zinco è associata alla generazione di placche extracellulari di beta-amiloide ed alla presenza di ammassi neuronali di neurofibrille (28), mentre un incremento di Rame non legato alla Ceruloplasmina è stato segnalato in modelli animali e in pazienti affetti da Alzheimer (29). Infine, sia i livelli di arsenico nelle acque interne, sia l'esposizione cronica a bassi livelli cumulativi di Piombo (valutato dal contenuto di Piombo delle ossa), sembrano essere associati, nell'uomo, ad un deterioramento cognitivo. (30,31).

Un ulteriore, anche se indiretto, possibile legame tra inquinamento ambientale e malattia di Alzheimer potrebbe risiedere negli effetti delle alterazioni circolatorie potenzialmente responsabili della demenza vascolare.

Alcune differenze sono state osservate nei tassi di mortalità segnalati nei due più grandi comuni dell'area di studio. In particolare, un'aumentata mortalità per mesotelioma, malattia di Alzheimer e malattie cerebrovascolari sono state

osservate solo a Rosignano Marittimo mentre entrambi i comuni condividono un incremento di mortalità dovuto alla malattia ischemica del cuore.

Un legame causale tra la vicinanza agli impianti industriali e il mesotelioma sembra confermato dai presenti dati che mostrano un incremento di mortalità per mesotelioma solo nell'area industrializzata di Rosignano Marittimo. In quest'area, quasi il 4% dei residenti è impiegato in attività industriali e ciò può rappresentare un sottogruppo di soggetti a rischio maggiore di contrarre una malattia amianto – correlata. Come noto, il mesotelioma si può sviluppare dopo una lunga latenza a seguito dell'esposizione all'amianto; in un precedente studio, il tempo di latenza medio tra l'esposizione e l'inizio della malattia è risultato di 37 anni (range 19 – 68 anni) (32). Poiché le procedure di sicurezza nella manipolazione dell'Amianto sono state progressivamente implementate negli ultimi 50 anni, è concepibile che in passato alcune quantità di amianto possano essere state rilasciate dagli impianti industriali, contaminando l'area urbana circostante. Un'attenta indagine di ogni caso di mesotelioma, per identificare i casi possibili derivanti dai soggetti che non hanno avuto un'esposizione professionale all'amianto, sembra quindi fortemente consigliata.

Sia la mortalità per l'Alzheimer che per le malattie cerebrovascolari è significativamente elevata nel comune di Rosignano Marittimo, ciò suggerisce un possibile ruolo patogenetico delle sostanze inquinanti in queste malattie. Al contrario, l'osservazione di un incremento della mortalità dovuto alle malattie ischemiche del cuore anche nell'area di Cecina, con molte meno attività industriali, può essere l'espressione di una contaminazione ambientale generalizzata da metalli pesanti. Questa ipotesi può essere supportata dagli elevati livelli di Mercurio documentati anche nell'area di Cecina, e dagli elevati livelli di metalli trovati in campioni biologici di organismi marini e delle acque dolci, suggestivi per una penetrazione delle sostanze inquinanti nella catena alimentare.

CONCLUSIONI

Il presente studio retrospettivo documenta, in un'area con elevati livelli di sostanze inquinanti in aria e in mare, un eccesso di mortalità per diverse malattie cronico degenerative. Non è stata eseguita alcuna valutazione diretta dell'esposizione individuale agli agenti inquinanti e non è possibile stabilire un legame causale tra inquinamento ambientale e incremento della mortalità. Cause alternative potrebbero quindi contribuire (o addirittura spiegare) le differenze segnalate nella mortalità per malattie cardiovascolari e neurodegenerative. In particolare, le differenze nei fattori di rischio tradizionali per le malattie cronico degenerative (cioè fumo, obesità, ipertensione arteriosa, diabete e dislipidemia) o nei livelli di deprivazione socio economici, potrebbero spiegare le differenze di mortalità segnalate. Anche se questi argomenti dovrebbero essere esaminati in studi futuri, differenze significative nello stato socio economico, espresse dagli indici di Vulnerabilità Sociale e Materiale, calcolati dall'ISTAT (33), non sono state osservate tra i due comuni di Rosignano Marittimo e Cecina.

REFERENCES

1. Katsouyanni K, Pershagen G. Ambient air pollution exposure and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997;8(3):284-91
2. Sunyer J. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Eur Respir J*. 2001;17(5):1024-33
3. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, Kaufman JD. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2007;356(5):447-58, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa054409>.
4. Fernández-Navarro P, García-Perez J, Ramis R, Boldo E, Lòpez-Abente G. Proximity to mining industry and cancer mortality. *Sci Total Environ* 2012;435-436: 66-73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.07.019>.
5. Signorino G, Pasetto R, Gatto E, Mucciardi M, La Rocca M, Mudu P. Gravity models to classify commuting vs. resident workers. An application to the analysis of residential risk in a contaminated area. *International Journal of Health Geographic* 2011,10:11, <http://dx.doi.org/10.1186/1476-072X-10-11>.
6. UNEP/WHO: Identification of Priority Pollution Hot Spots and Sensitive Areas in the Mediterranean. MAP Technical Reports Series No.124. UNEP, Athens, 1999
7. ISTAT 2011a. [Population and residences census]. Available from: <http://dati-censimentopopolazione.istat.it/?lang=it# Italian>
8. ISTAT 2011b. [Industry and services census]. Available from: <http://dati-censimentoindustriaeservizi.istat.it/?lang=it Italian>
9. ARPAT 2010. [Report on air quality – Leghorn, 2010] Available from: <http://www.arpato.toscana.it/documentazione/report/relazione-qualita-aria-livorno-2010.zip Italian>
10. ARPAT 2014a. [Quality of air monitoring campaign performed by a mobile laboratory between June 2013 to July 2014]. Available from: <http://www.provincia.livorno.it/fileadmin/Ambiente/campagnadimonitoraggio2013-2014.pdf Italian>
11. ARPAT 2014b. [Quality of coastal sea water overlooking Solvay drain channel in Rosignano (LI)]. Available from: <http://www.arpato.toscana.it/documentazione/catalogo-pubblicazioni-arpato/qualita-delle-acque-marino-costiere-prospicienti-lo-scarico-solvay-di-rosignano-li Italian>
12. ARPAT 2005-2010. [MONIQUA project: Monitoring of sea water and marine environment quality. Sardinia, Corsica, Tuscany]. Available from:

Moniqua.zip/?searchterm=MONIQUA Italian

13. Lelli M, Grassi S, Amadori M, Franceschini F. Natural Cr(VI) contamination of groundwater in the Cecina coastal area and its inner sectors. *Environ Earth Sci* 2014;71:3907–19, <http://dx.doi.org/10.1007/s12665-013-2776-2>.
14. Scerbo R, Ristori T, Stefanini B, De Ranieri S, Barghigiani C. Mercury assessment and evaluation of its impact on fish in the Cecina river basin (Tuscany, Italy). *Environ Pollut* 2005;135(1):179-86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2004.07.027>.
15. Pennisi M, Gonfiantini R, Grassi S, Squarci P. The utilization of boron and strontium isotopes for the assessment of boron contamination of the Cecina River alluvial aquifer (central-western Tuscany, Italy). *Applied Geochemistry* 2006;21:643–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.apgeochem.2005.11.005>.
16. Grassi S, Cortecchi G, Squarci P. Groundwater resource degradation in coastal plains: The example of the Cecina area (Tuscany – Central Italy). *Applied Geochemistry* 2007;22:2273–89, <http://dx.doi.org/10.1016/j.apgeochem.2007.04.025>.
17. ARPAT 2007 [Mappatura dell'amianto in Toscana] Available from: <http://www.arpat.toscana.it/temi-ambientali/amianto/mappatura> Italian
18. Micheli A, Capocaccia R, Martinez C, Mugno E, Coebergh JW, Baili P, Verdecchia A, Berrino F, Coleman M. Cancer control in Europe: a proposed set of European cancer health indicators. *Eur J Public Health* 2003;13:116–8
19. Solenkova NV, Newman JD, Berger JS, Thurston G, Hochman JS, Lamas GA. Metal pollutants and cardiovascular disease: mechanisms and consequences of exposure. *Am Heart J*. 2014;168(6):812-22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.007>.
20. Moon K, Guallar E, Navas-Acien A. Arsenic exposure and cardiovascular disease: an updated systematic review. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(6):542-55, <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-012-0280-x>.
21. Wu F, Jasmine F, Kibriya MG, Liu M, Wójcik O, Parvez F, Rahaman R, Roy S, Paul-Brutus R, Segers S et al. Association between arsenic exposure from drinking water and plasma levels of cardiovascular markers. *Am J Epidemiol*. 2012;175(12):1252-61, <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwr464>.
22. Wang CH, Jeng JS, Yip PK, Chen CL, Hsu LI, Hsueh YM, Chiou HY, Wu MM, Chen CJ. Biological gradient between long-term arsenic exposure and carotid atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(15):1804-9, <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000015862.64816.B2>.
23. Forastiere F, Stafoggia M, Picciotto S, Bellander T, D'Ippoliti D, Lanki T, von Klot S, Nyberg F, Paatero P, Peters A et al. A case-crossover analysis of out-of-hospital coronary deaths and air pollution in Rome, Italy. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(12):1549-55, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200412-1726OC>.
24. Raza A, Bellander T, Bero-Bedada G, Dahlquist M, Hollenberg J, Jonsson M, Lind T, Rosenqvist M, Svensson L, Ljungman PL. Short-term effects of air pollution on out-of-hospital cardiac arrest in Stockholm. *Eur Heart J*. 2014;35(13):861-8, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh489>.
25. Nafstad P, Håheim LL, Wisløff T, Gram F, Oftedal B, Holme I, Hjermann I, Leren P. Urban air pollution and mortality in a cohort of Norwegian men. *Environ Health Perspect*. 2004;112(5):610-5.
26. Crapper DR, Krishnan SS, Dalton AJ. Brain aluminium distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration. *Science* 1973;180:511-23.
27. Rondeau V, Jacqmin-Gadda H, Commenges D, Helmer C, Dartigues JF. Aluminium and silica in drinking water and the risk of Alzheimer disease or cognitive decline: findings from 15-years follow-up of the PAQUID cohort. *Am J Epidemiol* 2009;169:489-96, <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwn348>.
28. Tzyska-Czochara M, Grzywacz A, Gdula-Argasinska J, Librowsky T, Wilinski B, Opoka W. The role of Zinc in the pathogenesis and treatment of central nervous system (CNS) diseases. Implications of Zinc homeostasis for proper CNS function. *Acta Pol Pharm*. 2014;71(3):369-77.
29. Pal A, Siotto M, Prasad R, Squitti R. Towards a unified vision of Copper involvement in Alzheimer's disease: a review connecting basic, experimental and clinical research. *J Alzheimers Dis* 2015;44:343-54, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-141194>.
30. Edwards M, Johnson L, Mauer C, Barber R, Hall J, O'Bryant S. Regional specific groundwater arsenic levels and neuropsychological functioning: a cross-sectional study. *Int J Environ Health Res* 2014;24:546-57, <http://dx.doi.org/10.1080/09603123.2014.883591>.
31. Bandeen-Roche K, Glass TA, Bolla KI, Todd AC, Schwartz BS. Cumulative lead dose and cognitive function in older adults. *Epidemiology*. 2009;20(6):831-9, <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181b5f100>.
32. Mowé G, Gylseth B, Hartvelt F, Skaug V. Occupational exposure, lung-fiber concentration and latency time in malignant mesothelioma. *Scand J Work Health* 1984;10:293-8.
33. ISTAT 2011c. [A selection of indicators for every Italian municipality]. Available from: www.ottomilacensus.istat.it Italian

Table 1. Release of pollutants as reported in E-PRTR database.

<i>Substance</i>	<i>Release to air</i>	<i>Release to water</i>	<i>Release to soil</i>
CO (t/10 ³)	87.83±212.01	0	0
CO ₂ (t/10 ³)	2099.78±249.00	0	0
NH ₃ (t)	257.11±83.41	0	0
HCFCs (t)	9.31±10.15	0	0
NO _x (t)	733.56±208.41	0	0
NO (t)	25.32±14.92	0	0
NMVOC (t)	197.78±118.21	0	0
As (t)	0	1.94±0.56	0
Hg (Kg)	16.44±29.96	88.09±49.07	0
Cd (Kg)	0	108.44±49.66	0
Pb (t)	0	4.17±1.89	0
Cr (t)	0	2.82±1.17	0
Ni (t)	0	1.79±0.83	0
Cu (t)	0	2.21±0.82	0
Zn (t)	0	12.97±4.02	0

HCFCs: hydrochlorofluorocarbons; NMVOC: Non-Methane Volatile Organic Compounds; NO_x: Nitrogen oxides



Fig.1. Area dello studio

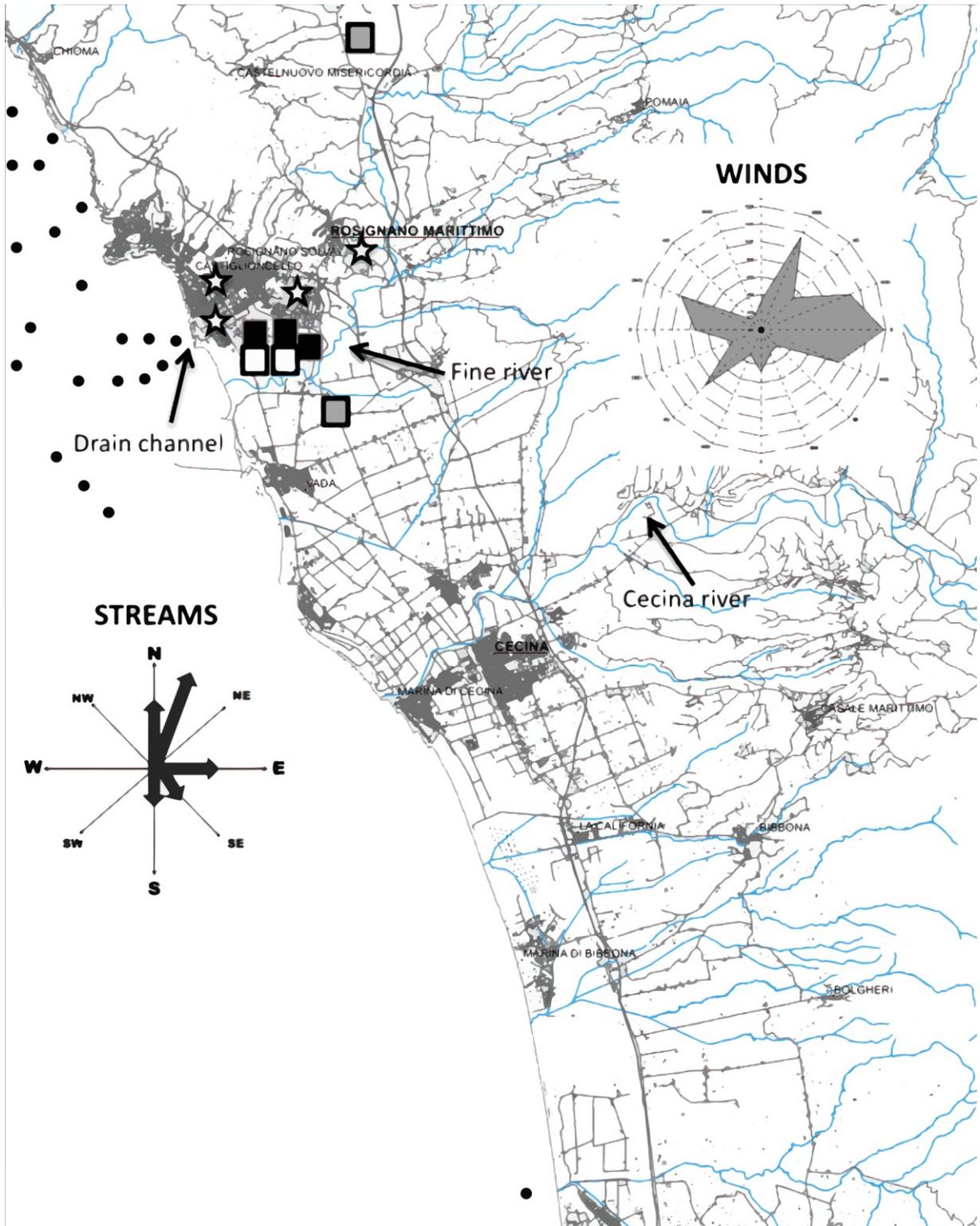


Fig.2 Posizione degli impianti industriali e dei siti di campionamento in aria e nelle acque marine.



Fig.3. Proporzione di lavoratori dell'industria nella zona oggetto dello studio.