

## Studio epidemiologico geografico descrittivo del sito di interesse nazionale per le bonifiche «Laguna di Grado e Marano»

## Geographical epidemiological descriptive study on the national priority site for remediation «Laguna di Grado e Marano»

Elena Ianni,<sup>1</sup> Katja Mignozzi,<sup>2</sup> Francesco Mitis<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di ingegneria civile ed ambientale, Università di Trento

<sup>2</sup> Dipartimento di biologia, Università di Trieste

<sup>3</sup> Organizzazione mondiale della sanità, Centro europeo ambiente e salute, Roma

Corrispondenza: Elena Ianni, Dipartimento di ingegneria civile ed ambientale, Università di Trento, via Mesiano 77, 38050 Trento; tel 0461 882690; e-mail: elena.ianni@ing.unitn.it

### Cosa si sapeva già

■ Nessuno studio epidemiologico di tipo ecologico è stato sinora svolto nel Sito di interesse nazionale per le bonifiche (SIN) «Laguna di Grado e Marano». L'unico studio effettuato nell'area riguarda la stima del consumo di pesce di donne in gravidanza residenti nei comuni perilagunari, per valutare possibili effetti neurologici nei bambini in seguito a esposizione prenatale a metilmercurio.

### Cosa si aggiunge di nuovo

■ Questo è il primo studio epidemiologico ecologico nel SIN «Laguna di Grado e Marano»: tutti i dati presentati sono originali per l'area. Sono descritti i principali fattori di pressione ambientale esistenti nel sito ed è analizzato con metodi epidemiologici standard il profilo di mortalità. Alcune cause di morte risultano in eccesso (tumore polmonare e gastrico negli uomini e tumore dell'ovaio nelle donne).

### Riassunto

**Obiettivo:** descrivere il profilo di mortalità della popolazione residente nel SIN «Laguna di Grado e Marano», nel periodo 1997-2001 ed esaminare l'andamento temporale della mortalità nel ventennio 1981-2001.

**Disegno:** è stato eseguito uno studio di piccola area applicando statistiche descrittive, deprivazione socioeconomica, analisi di eterogeneità spaziale, disease mapping per il periodo 1997-2001 e trend temporali per il periodo 1981-2001.

**Outcome principali:** vengono presentati i tassi di mortalità standardizzati, i rapporti standardizzati di mortalità (SMR), gli SMR aggiustati per deprivazione socioeconomica, i test di eterogeneità spaziale, gli stimatori bayesiani empirici (EBR) e gerarchici (BMR) e i trend temporali di cause di morte selezionate.

**Risultati:** si evidenziano eccessi significativi per il tumore del polmone (25,3%) e dello stomaco (54,1%) per gli uomini, dell'ovaio (82,6%) per le donne. Risultano in difetto signifi-

cativo la mortalità per tutte le cause (8,7%), le malattie dell'apparato respiratorio (26,6%) e circolatorio (13,7%), il tumore del fegato (51,2%) e del pancreas (46,9%) per gli uomini, le malattie del sistema circolatorio (22,1%) per le donne. L'aggiustamento delle stime di rischio per fattori socio-economici non modifica i risultati. La distribuzione spaziale dei rischi è omogenea e non si evidenziano gruppi di comuni a maggior rischio. Un trend temporale crescente e statisticamente significativo è stato osservato per il tumore dell'ovaio. **Conclusione:** visti gli eccessi di mortalità tumorale negli uomini, si propongono studi di coorte di incidenza e mortalità per verificare esposizioni professionali. Rispetto alla popolazione femminile, si propone un approfondimento mirato a verificare i meccanismi di sostituzione del ferro con inquinanti rilevati nell'area come cadmio e piombo.

(*Epidemiol Prev* 2009; 33 (1-2): 27-36)

Parole Chiave: sito inquinato, profili di mortalità, neoplasie

### Abstract

**Objective:** to describe the mortality profile of the population resident in the polluted area of national concern (SIN) «Laguna di Grado e Marano», Friuli Venezia Giulia region, in the period 1997-2001 and to examine mortality temporal trends between 1981 and 2001.

**Design:** a small-area epidemiological study based on descriptive statistics, socioeconomic deprivation variables, analysis of spatial heterogeneity, disease mapping and time trend analysis was carried out.

**Main outcome measures:** age-standardised rate, standardised mor-

tality ratios (SMRs), SMRs adjusted by socioeconomic deprivation, spatial heterogeneity test results, empirical and hierarchical Bayesian estimators, and temporal trends of selected causes are shown.

**Results:** compared to regional averages, SMRs in the SIN were significantly higher for lung (25.3%) and stomach (54.1%) cancer in men and for ovarian cancer (82.6%) in women. SMRs were instead significantly lower for all causes of death (8.7%), respiratory (26.6%) and cardiovascular (13.7%) diseases, liver (51.3%) and pancreas (46.9%) cancer in men and for cardiovascular diseases

(22.1%) in women. These results did not change after adjustment by socioeconomic status. Spatial distribution of risks was homogeneous among municipalities and no groups of high risk municipalities were identified. A significant increasing temporal trend was observed for ovarian cancer.

**Conclusion:** following these results, we suggest to carry out a cohort incidence and mortality study to verify the potential role

of occupational exposures on cancer mortality in men. We also recommend an in depth analysis in women to clarify the role of potential iron replacement by pollutants, such as cadmium and lead that are present in the area.

(Epidemiol Prev 2009; 33 (1-2): 27-36)

Keywords: polluted site, mortality profile, cancer

## Introduzione

Questo lavoro si è occupato della «Laguna di Grado e Marano», identificata come Sito di interesse nazionale per le bonifiche (SIN) dal DM 18/09/2001 e definita «un'area a elevata pericolosità sanitaria ed ambientale» a causa della presenza in quasi tutte le matrici ambientali di alte concentrazioni di metalli pesanti e idrocarburi policiclici aromatici. La popolazione presa in considerazione in questo studio è quella residente in cinque dei sei comuni del SIN identificati dal DM 24/02/2003: San Giorgio di Nogaro, Torviscosa, Cervignano del Friuli, Marano Lagunare, Carlino e, in parte minima tale da non essere incluso in questo studio, il comune di Terzo d'Aquileia. Questo articolo presenta il primo studio epidemiologico descrittivo effettuato in questo territorio e con i seguenti obiettivi:

- caratterizzare il SIN con riferimento alla presenza di poli produttivi, siti inquinati e altri fattori di pressione ambientale;
- descrivere il profilo di mortalità della popolazione residente nel SIN per il quinquennio 1997-2001 ed esaminare l'andamento temporale della mortalità per alcune cause selezionate nel ventennio 1981-2001;
- generare ipotesi di potenziale interesse eziologico da verificare attraverso studi analitici ad hoc opportunamente disegnati.

## Descrizione dell'area in studio e dei fattori di pressione ambientale

L'area individuata come SIN (figura 1) è pari a quasi 7.000 ettari ed è costituita da gran parte della laguna di Grado e Marano e da un'ampia zona in terraferma, la cui destinazione

di uso è a maggioranza agricola (circa 2.500 ha) e industriale (circa 1.000 ha).

Carlino e Marano Lagunare, rispettivamente di 2.794 e 2.032 abitanti (popolazione media del quinquennio 1997-2001), sono centri molto legati alla laguna e alla sua economia: la maggior parte dell'economia dei due paesi è legata alle attività di pesca, molluschicoltura e alle industrie di lavorazione del pescato. Cervignano è il più grande centro urbano dell'area con 12.018 abitanti ed è un comune prevalentemente agricolo. San Giorgio di Nogaro, 7.250 abitanti, ospita sul suo territorio una gran parte della zona industriale Aussa-Corno che comprende 87 impianti produttivi nei settori metalmeccanico, tessile, alimentare, del legno, della lavorazione della pietra, siderurgico, chimico e navale. I settori chimico e siderurgico rappresentano le realtà maggiori rispetto al numero di addetti, con rispettivamente 900 e 350 addetti. A San Giorgio di Nogaro opera un impianto di depurazione che è attualmente al servizio di otto comuni della fascia perilagunare. Il consorzio di gestione del depuratore è stato oggetto in anni recenti di indagini giudiziarie ed è stato sottoposto a sequestro con l'accusa di inquinamento ambientale. Torviscosa è una cittadina di 3.258 abitanti ed è uno degli esempi di città-fabbrica, frutto delle idee di indipendenza tecnologica ed economica del periodo fascista. Il legame città-industria è molto forte e tuttora l'industria dà impiego a molte persone della comunità. A Torviscosa la maggiore causa di contaminazione è lo storico uso di mercurio nel processo cloro-soda dell'industria chimica. L'impianto cloro-soda impiegava un processo di elettrolisi realizzato con celle a catodo di mercurio. Il refluo di lavorazione, ad alto contenuto di solfuro di mercurio, veni-

	Agricoltura	Industria	Porto /Turismo	Urbano	Sfruttamento risorse acquatiche
PRESSIONE	Uso di fertilizzanti	Scarico acque reflue	Traffico marittimo	Scarico acque reflue	Acquicoltura
	Uso di pesticidi	Emissioni in aria	Dragaggio dei canali		Raccolta vongole
	Idrovore	Scarico diretto			
		Discariche di rifiuti speciali (smaltimento scorie di lavorazione)			
IMPATTO	Carico di azoto in laguna (in diverse forme di ossidazione) acqua, suoli	Metalli pesanti e idrocarburi nelle componenti aria,	Risospensione sedimenti inquinati	Inquinanti organici e inorganici in acqua	Risospensione sedimenti inquinati
	Pesticidi nelle acque di falda				

Tabella 1. Impatto cumulativo nell'area mediante uno schema pressione-impatto.

Table 1. Cumulative impact framework for the area according to a pressure-impact scheme.

va scaricato direttamente nella darsena interna allo stabilimento chimico. Circa 186.000 kg di mercurio sono stati sversati nei fiumi Aussa e Corno e sono sedimentati nei canali lagunari. Lo sversamento di mercurio, iniziato nel 1949 con un apporto di circa 20 kg giornalieri, si è attenuato intorno al 1970 (circa 6–7 kg al giorno) per poi terminare nel 1984 dopo l'adozione di sistemi di recupero più efficienti.<sup>1</sup>

La laguna affronta quindi il problema di un impatto cumulativo – l'inquinamento dell'acqua e dei sedimenti – a causa soprattutto di scarichi industriali, civili ed agricoli nel tempo (tabella 1). Nella laguna il mercurio appare anche come risultato di dilavamento naturale dalle formazioni rocciose. La presenza di elevate quantità di Hg è infatti conseguenza dell'attività estrattiva della miniera di cinabro a Idria (Slovenia occidentale) situata nel bacino idrografico del fiume Isonzo, il principale fiume nel settore nordorientale del Mar Adriatico.<sup>2,3</sup> L'attività estrattiva si è protratta negli anni, diminuendo gradualmente negli ultimi decenni fino alla definitiva chiusura dell'impianto nel 1996. Vengono qui di seguito riportati in dettaglio gli impatti derivanti da inquinanti azotati, prodotti fitosanitari e da metalli pesanti.

La figura 2 mostra la relazione descrittiva tra la concentrazione di azoto in laguna (gradiente di concentrazione da sinistra a destra) e i comuni del bacino scolante a più alta pressione di fertilizzazione (più scuri nella mappa) e quindi di input di azoto.<sup>4</sup>

Il continuo utilizzo di concimi azotati ha indotto un progressivo aumento della concentrazione di nitrati anche nelle acque sotterranee.<sup>5</sup> Dalle numerose falde acquifere superficiali dell'area attingono numerosi pozzi privati che usano l'acqua a scopo potabile e agricolo. Oltre a composti azotati, nelle falde si trovano residui di prodotti fitosanitari. L'atrazina, il cui uso è ormai vietato dal 1992, non si rileva più ma permane, anche in concentrazioni rilevanti, il suo metabolita desetilatrazina.<sup>6</sup> Le concentrazioni di metalli pesanti riscontrate nelle matrici ambientali dell'area – suoli, sedimenti e acque – derivano principalmente da reflui civili e industriali non trattati. In una campagna di campionamento dei canali lagunari nel 2003, sono stati raccolti 1263 campioni di sedimento e 204 campioni di biota (*Mytilus gallus provincialis* e *Cerastoderma* sp.) Sono state analizzate le concentrazioni di metalli pesanti (As, Cd, Cr, Cu, Ni, Zn, Hg, Pb) e di composti organici (IPA, PCB, diossine e furani). Si sono riscontrati superamenti dei limiti di legge generalizzati per la maggior parte dei metalli pesanti e degli idrocarburi, sia nei sedimenti sia nel biota. In figura 3 vengono mostrate le concentrazioni di Cd e Hg rilevate nello strato superficiale del sedimento (0–20 cm).<sup>7</sup> I dragaggi dei canali lagunari e la raccolta delle vongole provocano la continua risospensione del materiale inquinato.

### Materiali e metodi

I dati di popolazione e di mortalità dei cinque comuni in studio (27.352 abitanti di cui 13.489 uomini e 13.863 don-

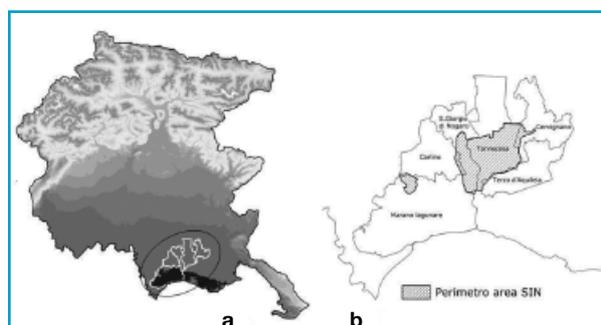


Figura 1. Localizzazione dei cinque comuni interessati dallo studio nella regione Friuli-Venezia Giulia (a) e perimetro del SIN «Laguna di Grado e Marano» (b).

Figure 1. Localization of the five municipalities under study in Friuli-Venezia Giulia Region (a) and «Laguna di Grado e Marano» SIN (b).

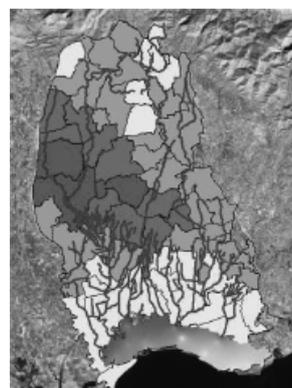


Figura 2. Bacino scolante della laguna e comuni che vi ricadono classificati in base a un indice di rischio per la diffusione di azoto. I comuni ad alto input di fertilizzazione contribuiscono ad alte concentrazioni di azoto nella laguna.

Figure 2. Lagoon drainage basin and municipalities enclosed classified on the basis of a risk index for nitrogen diffusion. Municipalities with high levels of nitrogen fertilization contribute to high levels of nitrogen in the lagoon waters.

ne) sono di fonte ISTAT e sono stati estratti dall'atlante italiano di mortalità.<sup>8</sup> Le cause di morte sono state selezionate per rilevare effetti sanitari derivanti da esposizioni (occupazionali e ambientali) potenzialmente rilevanti nel SIN, similmente a quanto fatto in precedenti studi.<sup>9–11</sup>

E' stata effettuata un'analisi descrittiva della mortalità nei 5 comuni dell'area nel periodo 1997–2001 calcolando il numero di decessi, il tasso standardizzato diretto (standard: popolazione italiana del 2001), gli SMR overall (calcolati sulla base degli attesi regionali) e stratificati per le fasce di età 0–59 e 60+ e gli SMR aggiustati per indice di deprivazione socioeconomica (ID).<sup>12</sup> Tassi e SMR sono calcolati con intervalli di confidenza (IC) al 95%. Tutte le analisi sono state condotte separatamente per uomini e donne.

Per le cause in eccesso di rischio statisticamente significati-

	Codice ICD-9	Osservati	Tassi st. dir. ann.	IC 95%	Attesi	SMR	IC 95%	Attesi	SMR + ID
Tutte le cause	001-999	708	97,84	90,57 - 105,11	775,65	91,28	84,68 - 98,13	781,16	90,63
<b>PATOLOGIE NON TUMORALI</b>									
Malattia di Alzheimer	331	5	0,72	0,07 - 1,37	4,62	108,23	35,49 - 223,24	4,66	107,29
Morbo di Parkinson	332.0-332.1	3	0,41	0,00 - 0,88	2,44	123,10	25,64 - 299,56	2,46	121,89
Malattie del sistema circolatorio	390-459	237	33,11	28,86 - 37,36	274,65	86,29	75,67 - 97,64	276,95	85,58
Malattie dell'apparato respiratorio	460-519	43	6,14	4,28 - 8,00	58,56	73,43	53,21 - 97,05	59,12	72,74
Malattie dell'apparato digerente	520-579	32	4,16	2,69 - 5,63	42,12	75,98	52,06 - 104,62	42,37	75,53
Cirrosi epatica	571	18	2,44	1,30 - 3,58	21,28	84,57	50,28 - 128,19	21,34	84,35
Malattie dell'apparato urinario	580-599	8	1,15	0,35 - 1,95	7,60	105,23	45,74 - 190,61	7,67	104,34
<b>PATOLOGIE TUMORALI</b>									
Tumori	140-239	286	38,93	34,38 - 43,48	276,59	103,40	91,78 - 115,74	278,16	102,82
Tumore esofago	150	9	1,22	0,42 - 2,02	8,64	104,17	47,92 - 183,23	8,68	103,74
Tumore stomaco	151	29	4,07	2,58 - 5,56	18,82	154,12	103,41 - 215,38	18,94	153,15
Tumore colon-retto	153-154	29	3,97	2,52 - 5,42	28,14	103,06	69,15 - 144,03	28,32	102,41
Tumore fegato	155	10	1,36	0,52 - 2,20	20,49	48,81	23,54 - 83,72	20,58	48,59
Tumore pancreas	157	7	0,96	0,25 - 1,67	13,19	53,08	21,50 - 99,55	13,25	52,81
Tumore trachea bronchi e polmone	162	90	12,10	9,57 - 14,63	71,82	125,31	100,83 - 152,58	72,18	124,69
Tumore maligno pleura	163	6	0,78	0,15 - 1,41	3,86	155,56	57,58 - 304,34	3,88	154,81
Tumore vescica	188	5	0,67	0,08 - 1,26	8,10	61,73	20,24 - 127,34	8,16	61,29
Tumore rene	189	11	1,51	0,63 - 2,39	6,84	160,88	80,71 - 269,93	6,87	160,02
Linfoematopoietico totale	200-208	15	2,10	1,04 - 3,16	17,28	86,80	48,76 - 136,30	17,38	86,32
Sintomi, segni e stati morbosi maldefiniti	780-799	6	0,68	0,09 - 1,27	5,08	118,05	43,70 - 230,95	5,12	117,12

\*Tumore colecisti e dotti biliari: non si sono riscontrati casi

vo si sono effettuati approfondimenti analitici di tipo spaziale e temporale.

L'analisi spaziale è stata effettuata paragonando la mortalità dei comuni del SIN con quella dei comuni di un riferimen-

to esterno,<sup>9</sup> un cerchio con centro in San Giorgio di Nogaro e raggio di 23 km, comprendente 56 comuni (tra cui San Michele al Tagliamento, nel Veneto) e una popolazione di 206.981 abitanti. Il comune di Udine è stato escluso dall'a-

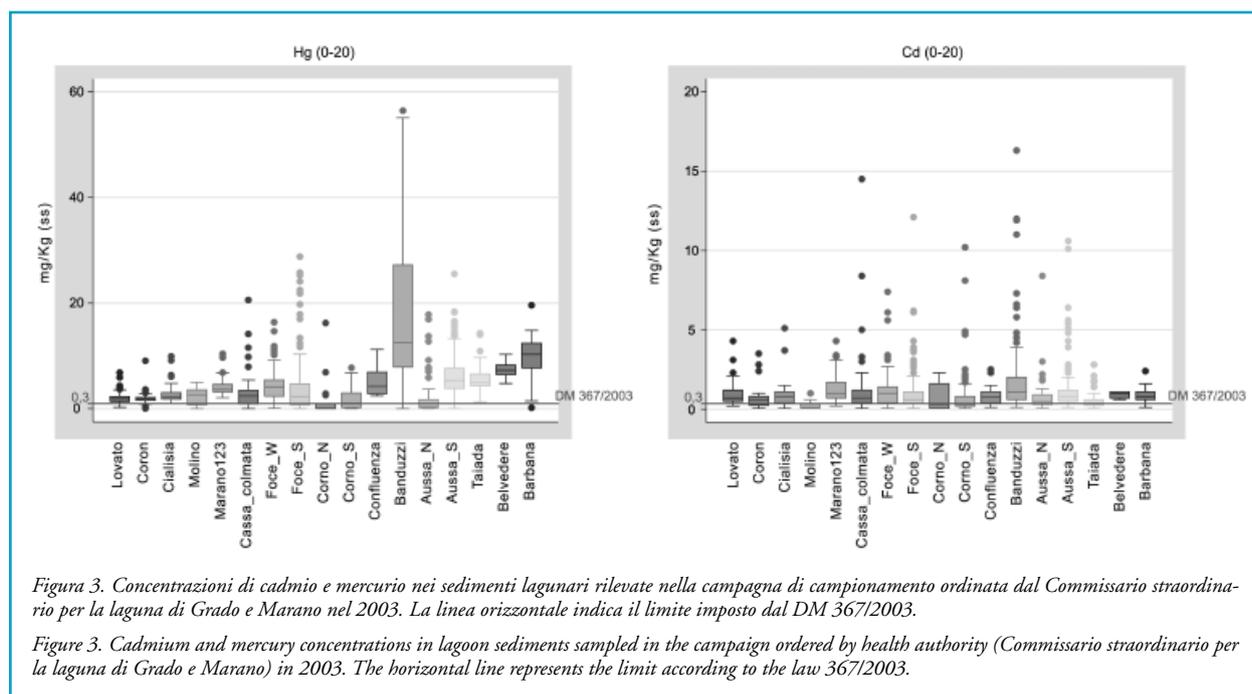


Figura 3. Concentrazioni di cadmio e mercurio nei sedimenti lagunari rilevate nella campagna di campionamento ordinata dal Commissario straordinario per la laguna di Grado e Marano nel 2003. La linea orizzontale indica il limite imposto dal DM 367/2003.

Figure 3. Cadmium and mercury concentrations in lagoon sediments sampled in the campaign ordered by health authority (Commissario straordinario per la laguna di Grado e Marano) in 2003. The horizontal line represents the limit according to the law 367/2003.

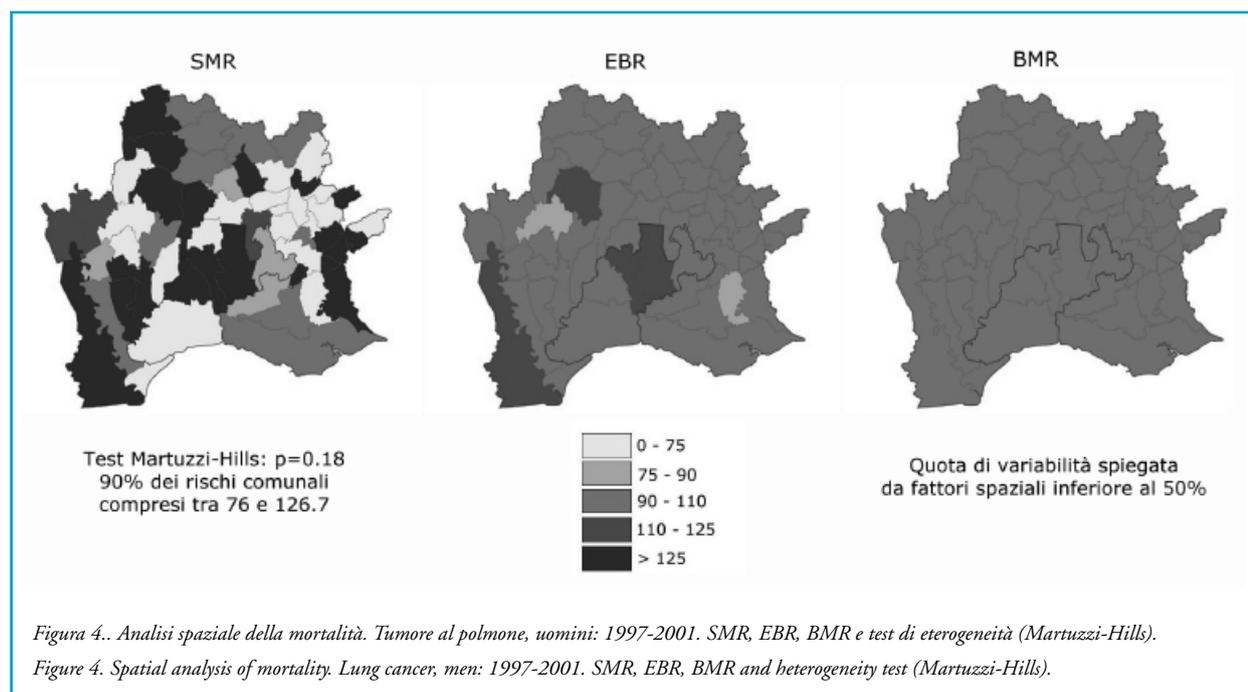
IC 95%	Osservati	Attesi	SMR 0-59	IC 95%	Osservati	Attesi	SMR 60+	IC 95%
84,09 - 97,44	116	119,16	97,35	80,48 - 115,90	592	656,49	90,18	83,06 - 97,59
35,18 - 221,30	1	0,16	619,00	10,98 - 2335,87	4	4,46	89,72	24,71 - 198,30
25,38 - 296,62	0	0,00	0,00		3	2,44	123,10	25,64 - 299,56
75,04 - 96,83	24	24,27	98,88	63,50 - 142,43	213	250,37	85,07	74,05 - 96,89
52,71 - 96,13	3	3,13	95,74	19,94 - 232,98	40	55,42	72,17	51,63 - 96,30
51,75 - 104,00	4	9,10	43,97	12,11 - 97,17	28	33,02	84,80	56,46 - 119,16
50,14 - 127,84	4	6,96	57,47	15,83 - 127,02	14	14,32	97,74	53,65 - 155,66
45,35 - 189,00	1	0,49	205,40	3,64 - 775,10	7	7,12	98,38	39,86 - 184,51
91,26 - 115,09	43	43,54	98,76	71,57 - 130,53	243	233,05	104,27	91,59 - 117,80
47,73 - 182,47	2	2,57	77,96	9,37 - 220,27	7	6,07	115,24	46,69 - 216,13
102,76 - 214,04	3	2,71	110,71	23,06 - 269,41	26	16,11	161,42	105,67 - 229,50
68,72 - 143,12	1	3,59	27,87	0,49 - 105,17	28	24,55	114,05	75,93 - 160,25
23,43 - 83,34	1	2,98	33,53	0,59 - 126,54	9	17,50	51,42	23,65 - 90,44
21,40 - 99,05	1	2,25	44,53	0,79 - 168,06	6	10,94	54,83	20,30 - 107,27
100,32 - 151,81	18	10,04	179,34	106,62 - 271,82	72	61,78	116,54	91,25 - 145,05
57,30 - 302,87	1	0,76	131,30	2,33 - 495,49	5	3,10	161,53	52,96 - 333,18
20,10 - 126,41	0	0,60	0,00		5	7,50	66,67	21,86 - 137,52
80,29 - 268,49	4	1,48	269,68	74,27 - 596,03	7	5,35	130,74	52,96 - 245,19
48,49 - 135,54	1	3,16	31,61	0,56 - 119,27	14	14,12	99,17	54,43 - 157,93
43,35 - 229,13	0	1,20	0,00		6	3,88	154,65	57,25 - 302,57

Tabella 2. Analisi della mortalità per classi di età (0-59, 60+) e per causa di morte: Uomini, 1997-2001. Rapporti standardizzati di mortalità (SMR) e SMR standardizzati per indice di deprivazione (SMR + ID) e rispettivi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%).

Table 2. Analysis of mortality by age classes (0-59, 60+) and death cause: Males, 1997-2001. Standardized Mortality Ratios, SMR standardized by deprivation index (SMR + ID) and confidence intervals (IC 95%).

nalisi. La popolazione dei cinque comuni dell'area è pari al 13% di quella totale del cerchio. Nei comuni del cerchio è stata effettuata un'analisi di eterogeneità,<sup>13</sup> basata sull'assunzione che i rischi comunali si distribuiscano in modo

golare secondo una distribuzione gamma, che fornisce (i) un p value e (ii) il 5° e il 95° percentile della distribuzione dei rischi stimata, entro i quali sono contenuti il 90% dei rischi comunali. Sono stati mappati tre indicatori, con gli attesi



	Codice ICD-9	Osservati	Tassi st. dir. ann.	IC 95%	Attesi	SMR	IC 95%	Attesi	SMR + ID
Tutte le cause	001-999	710	85,45	78,94 - 91,96	730,56	97,19	90,17 - 104,47	734,57	96,66
<b>PATOLOGIE NON TUMORALI</b>									
Malattia di Alzheimer	331	7	0,90	0,23 - 1,57	7,91	88,48	35,84 - 165,94	7,95	88,00
Morbo di Parkinson	332.0-332.1	3	0,36	0,00 - 0,77	2,73	109,77	22,86 - 267,11	2,75	109,14
Malattie del sistema circolatorio	390-459	288	33,56	29,52 - 37,60	327,90	87,83	77,99 - 98,28	329,94	87,29
Malattie dell'apparato respiratorio	460-519	40	4,60	3,11 - 6,09	44,29	90,30	64,60 - 120,50	44,57	89,74
Malattie dell'apparato digerente	520-579	42	5,09	3,50 - 6,68	37,71	111,37	80,37 - 147,65	37,90	110,82
Cirrosi epatica	571	10	1,29	0,49 - 2,09	11,72	85,35	41,15 - 146,39	11,75	85,07
Malattie dell'apparato urinario	580-599	5	0,65	0,08 - 1,22	6,46	77,36	25,36 - 159,56	6,50	76,93
<b>PATOLOGIE TUMORALI</b>									
Tumori	140-239	213	26,98	23,28 - 30,68	199,24	106,90	93,05 - 121,76	200,05	106,47
Tumore esofago	150	4	0,55	0,02 - 1,08	2,36	169,35	46,64 - 374,28	2,37	168,62
Tumore stomaco	151	15	1,60	0,74 - 2,46	13,64	109,95	61,77 - 172,65	13,71	109,44
Tumore colon-retto	153-154	24	2,97	1,75 - 4,19	22,99	104,41	67,05 - 150,40	23,09	103,94
Tumore fegato	155	15	1,91	0,93 - 2,89	8,55	175,46	98,57 - 275,51	8,58	174,76
Tumore colecisti e dotti biliari	156	7	0,94	0,23 - 1,65	4,92	142,26	57,63 - 266,81	4,94	141,59
Tumore pancreas	157	14	1,84	0,88 - 2,80	13,57	103,19	56,64 - 164,33	13,62	102,78
Tumore trachea bronchi e polmone	162	19	2,47	1,35 - 3,59	20,37	93,26	56,31 - 139,94	20,45	92,92
Tumore mammella	174	30	3,93	2,52 - 5,34	34,30	87,46	59,11 - 121,59	34,42	87,15
Tumore ovaio	183	16	2,10	1,06 - 3,14	8,76	182,62	104,75 - 283,10	8,79	182,04
Tumore vescica	188	3	0,36	0,00 - 0,77	3,25	92,40	19,24 - 224,84	3,26	91,93
Tumore rene	189	5	0,66	0,07 - 1,25	3,92	127,41	41,78 - 262,80	3,94	126,92
Linfoematopoietico totale	200-208	20	2,66	1,48 - 3,84	15,88	125,95	77,15 - 187,25	15,94	125,44
Sintomi, segni e stati morbosi maldefiniti	780-799	18	1,66	0,80 - 2,52	6,67	269,71	160,34 - 408,78	6,72	267,89

\*Tumore maligno pleura e endometriosi: non si sono riscontrati casi

calcolati in base al cerchio: (i) gli SMR, (ii) gli stimatori bayesiani empirici (EBR)<sup>14</sup> al fine di evidenziare i soli comuni caratterizzati da eccessi di rischio basati su un numero considerevole di casi e (iii) gli stimatori bayesiani gerarchici (BMR)<sup>15,16</sup> per tener conto di un'eventuale struttura spaziale del rischio,<sup>17</sup> utilizzando il modello *car.normal*.

L'andamento temporale della mortalità è stato analizzato per gli anni 1981-2001, suddivisi nei periodi 1981-84, 1985-88, 1989-92, 1993-96 e 1997-2001 rispetto all'atteso regionale dei periodi corrispondenti. Un grafico riporta gli SMR dei 5 periodi, gli IC al 95%, il valore di significatività statistica del trend temporale (p) calcolato con un modello di regressione di Poisson e l'incremento di rischio che si osserva nel passaggio da un periodo al successivo.

## Risultati

Le analisi condotte indicano per gli uomini (tabella 2) una mortalità per tutte le cause inferiore all'atteso regionale (SMR=91,3; 84,7-98,1). Si registrano difetti di rischio tra le cause non tumorali, per le malattie del sistema circolatorio (SMR 86,3; 75,7-97,6) e dell'apparato respiratorio (SMR 73,4; 53,2-97,1). La mortalità per tutti i tumori è in eccesso non significativo rispetto all'atteso regionale. Tra le cause tumorali specifiche si registrano due eccessi di rischio: il tumore dello stomaco (SMR 154,1; 103,4-215,4) e il tumore del polmone (SMR

125,3; 100,8-152,6). Il tumore del pancreas (SMR 53,1; 21,5-99,6) e del fegato (SMR 48,8; 23,5-83,7) sono in difetto. Il tumore polmonare è in eccesso anche per il sottogruppo 0-59, quello gastrico per il sottogruppo 60+.

Si segnalano anche eccessi non significativi per le leucemie, per i tumori dell'esofago, del colon retto, della pleura e del rene e, tra le cause non tumorali, per la malattia di Alzheimer, il morbo di Parkinson e le malattie dell'apparato genitourinario.

Il quadro della mortalità femminile (tabella 3) presenta una mortalità per tutte le cause inferiore alla media regionale (SMR 97,2; 90,2-104,5) e, tra le cause di morte non tumorali specifiche, un difetto per le malattie del sistema circolatorio (SMR 87,8; 78,0-98,3). La mortalità tumorale è superiore all'atteso regionale (SMR 106,9; 93,1-121,8). Si registra un eccesso di rischio per il tumore dell'ovaio (SMR 182,6; 104,8-283,1). Tutte le altre cause tumorali specifiche, a eccezione del tumore del polmone, della vescica e della mammella, sono in eccesso rispetto all'atteso regionale, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica. Il tumore all'ovaio è in eccesso anche per il sottogruppo 60+.

In entrambi i sessi va segnalato un eccesso di rischio non statisticamente significativo per il morbo di Alzheimer al di sotto dei 60 anni (SMR pari a 619 negli uomini e 1.495,6 nelle donne; un osservato in entrambi i casi).

IC 95%	Osservati	Attesi	SMR 0-59	IC 95%	Osservati	Attesi	SMR 60+	IC 95%
90,17 - 104,47	57	56,66	100,60	76,26 - 128,44	653	673,89	96,90	89,62 - 104,48
35,84 - 165,94	1	0,07	1.495,58	26,53 - 5.643,75	6	7,84	76,48	28,31 - 149,63
22,86 - 267,11	0	0,02	0,00		3	2,71	110,72	23,06 - 269,44
77,99 - 98,28	10	7,54	132,59	63,93 - 227,40	278	320,35	86,78	76,89 - 97,29
64,60 - 120,50	0	1,45	0,00		40	42,85	93,35	66,78 - 124,57
80,37 - 147,65	5	3,57	139,97	45,89 - 288,70	37	34,14	108,38	76,42 - 146,17
41,15 - 146,39	4	2,58	155,04	42,70 - 342,65	6	9,14	65,67	24,31 - 128,48
25,36 - 159,56	0	0,25	0,00		5	6,21	80,53	26,40 - 166,11
93,05 - 121,76	26	30,58	85,03	55,66 - 120,90	187	168,67	110,87	95,57 - 127,35
46,64 - 374,28	0	0,21	0,00		4	2,16	185,58	51,11 - 410,16
61,77 - 172,65	3	1,29	232,45	48,41 - 565,66	12	12,35	97,15	50,43 - 159,87
66,75 - 149,73	2	2,81	71,14	8,55 - 200,99	22	19,70	111,70	70,18 - 163,29
98,57 - 275,51	1	0,78	128,30	2,28 - 484,15	14	7,77	180,19	98,90 - 286,95
57,63 - 266,81	1	0,41	244,06	4,33 - 921,00	6	4,51	133,01	49,24 - 260,23
56,64 - 164,33	0	1,67	0,00		14	11,89	117,70	64,60 - 187,43
56,31 - 139,94	1	2,50	39,96	0,71 - 150,80	18	17,87	100,72	59,88 - 152,66
59,11 - 121,59	7	8,68	80,60	32,65 - 151,17	23	25,61	89,78	57,05 - 130,26
104,75 - 283,10	2	2,02	98,77	11,87 - 279,07	14	6,74	207,82	114,07 - 330,95
19,24 - 224,84	0	0,14	0,00		3	3,11	96,47	20,09 - 234,75
41,78 - 262,80	0	0,37	0,00		5	3,55	140,68	46,13 - 290,18
77,15 - 187,25	1	2,11	47,34	0,84 - 178,65	19	13,77	138,01	83,34 - 207,10
159,26 - 406,03	0	0,42	0,00		18	6,25	287,85	171,13 - 436,28

Tabella 3. Analisi della mortalità per classi di età (0-59, e 60+) e per causa di morte: Donne, 1997-2001. Rapporti standardizzati di mortalità (SMR) e SMR standardizzati per indice di deprivazione (SMR + ID) e rispettivi intervalli di confidenza 95% (IC 95%).

Table 3. Analysis of mortality by age classes (0-59, 60+) and death cause: Females, 1997-2001. Standardized Mortality Ratios, SMR standardized by deprivation index (SMR + ID) and confidence intervals (IC 95%).

La correzione per ID determina una diminuzione degli SMR di pochi decimali e le stime statisticamente significative rimangono tali.

Le analisi spaziali non danno indicazione di eterogeneità del rischio. Si registra una sostanziale omogeneità per il tumore gastrico maschile e per il tumore dell'ovaio (p-value <0,01 in entrambi i casi) e una leggera eterogeneità per il tumore polmo-

nare maschile (p-value=0,18 e 90% dei rischi comunali compresi tra 76 e 126,7). Nelle tre cause analizzate il profilo di mortalità dei comuni del SIN è simile a quello dei comuni circostanti e i segnali di rischio più importanti, evidenziati dagli EBR, sono sia interni sia esterni al SIN. Tali segnali non sono situati in comuni adiacenti: infatti, le mappe dei BMR sono piatte e la quota della variabilità spiegata da fattori spaziali è

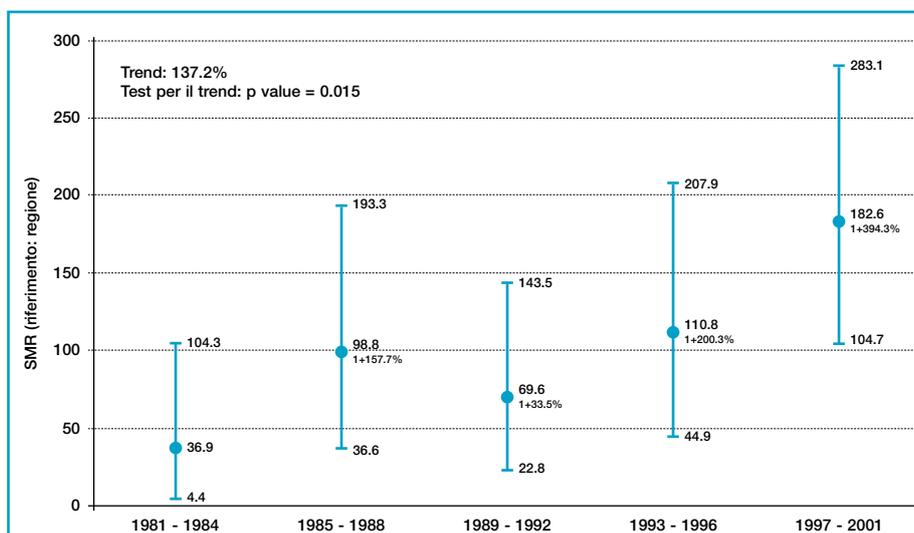


Figura 5. Analisi temporale della mortalità. Tumore all'ovaio, 1981-2001. SMR (IC 95%), variazioni percentuali rispetto al 1981-1984 e test per il trend

Figure 5. Time trend analysis of mortality. Cancer of ovary, 1981-2001. SMR (95% CI), percentage variation compared to 1981-1984 and trend test.

bassa (inferiore al 50% in tutti e tre i casi). Riportiamo, a titolo di esempio, le mappe per il tumore polmonare (figura 4). Le analisi temporali effettuate forniscono per gli uomini un trend non significativo per il tumore polmonare (+2,4% da un periodo al successivo,  $p=0,543$ ), e uno al limite della significatività statistica per il tumore allo stomaco (+114% da un periodo al successivo,  $p=0,063$ ). Nelle donne è altamente significativo il trend per il tumore dell'ovaio (+137,2% da un periodo al successivo,  $p=0,015$ ) (figura 5).

### Discussione

Il quadro generale della mortalità nel SIN «Laguna di Grado e Marano» evidenzia eccessi significativi di mortalità per tumore ai polmoni e allo stomaco negli uomini e all'ovaio nelle donne. Si osserva un difetto significativo di mortalità per tumore al fegato negli uomini, rispetto a un tasso regionale molto alto.<sup>18</sup> Si osservano eccessi non significativi per entrambi i sessi per l'insieme delle cause tumorali e nelle donne per tutte le neoplasie considerate, a eccezione del tumore del polmone, della vescica e della mammella. Lo studio non appare affetto da distorsioni dovute a errori nella classificazione della malattia: si ritiene che l'SMR molto elevato (269,7; 160,3-408,8) delle cause maldefinite per le donne sia da attribuire a cause locali dato che non si ritrova nella popolazione maschile; tutti i casi appartengono al comune di San Giorgio di Nogaro e ricadono nella classe di età 85+.

Le stime di rischio corrette per ID suggeriscono in entrambi i sessi un trascurabile effetto di confondimento socioeconomico sugli esiti sanitari studiati. Il quadro quindi potrebbe riflettere possibili effetti sulla salute associati a esposizioni ambientali e professionali, legate alle attività produttive industriali e agricole dell'area.

Nel sito è presente un inquinamento ambientale diffuso nelle diverse matrici ambientali. Tra i metalli rilevati sono considerati dalla IARC cancerogeni per l'uomo il cadmio e i suoi composti, l'arsenico e i suoi composti e il cromo VI; il piombo è classificato come probabile cancerogeno. I nitrati che si trovano diffusi nelle acque superficiali e sotterranee non sono intrinsecamente cancerogeni, ma possono essere trasformati in nitriti dalla microflora batterica del tratto digestivo e ulteriormente trasformati per nitrosazione in composti N-nitrosi, molecole altamente mutagene.<sup>19,20</sup> In particolare, molte delle sostanze che si ritrovano nell'area sono considerate Endocrine Disrupting Chemicals (EDC), sostanze capaci di interferire con il sistema endocrino, in particolare con l'omeostasi degli ormoni sessuali e della tiroide.<sup>21</sup> Sono considerati EDC i pesticidi, i PCB e sostanze di origine industriale come ftalati, idrocarburi e metalli pesanti tra cui piombo, arsenico, cadmio e mercurio. C'è un'evidenza crescente che questi metalli siano coinvolti in attività estrogeno-simile.<sup>22-26</sup> Viene riportata, in test su animali *in vivo*, l'azione sinergica del piombo inorganico con benzo(a)pirene<sup>27</sup> e con cadmio<sup>28</sup> sullo sviluppo dell'apparato riproduttivo femminile. La mortalità per tumore all'ovaio risulta in eccesso dell'83% e l'incremento tem-

porale del SMR risulta altamente significativo. L'evidenza epidemiologica indica un'associazione fra esposizione ad atrazina e un aumento di rischio per linfomi non-Hodgkin, carcinoma dell'ovaio e carcinoma della prostata.<sup>29-32</sup> Alcuni studi hanno inoltre rilevato associazioni tra tumore all'ovaio ed esposizione ad amianto.<sup>33</sup> Si ritiene che gli eccessi di tumore del rene, in assenza di casi di endometriosi, non siano associabili ad esposizione a EDC, mentre potrebbero essere ricondotti a stili di vita, alla presenza di arsenico e, in maniera minore, cadmio e amianto.<sup>34</sup> Nella popolazione maschile si ritrova un eccesso non significativo di mortalità rispetto a neoplasie tumorali della pleura, malattie professionali causalmente legate a esposizione ad amianto. È necessario evidenziare che l'atteso regionale sul quale viene standardizzato il dato è molto elevato;<sup>35</sup> diversi studi<sup>36-39</sup> hanno ampiamente documentato a Trieste e a Monfalcone (Provincia di Gorizia) l'elevato tasso di mesoteliomi pleurici e di altre malattie correlate all'amianto dovuti all'esposizione ad amianto nei cantieri navali. D'altra parte, non si può escludere che questo cluster di mortalità sia dovuto a esposizioni ad amianto avvenute nei grandi poli produttivi dell'area dichiarata SIN.<sup>40</sup>

Nella sottopopolazione femminile emerge il sistematico eccesso della mortalità per cause tumorali. Diversi studi dimostrano che l'effetto sulla salute di certi metalli si manifesta diversamente nei due sessi.<sup>41-43</sup> È riconosciuto da molto tempo che le donne hanno generalmente valori più alti di concentrazione di cadmio nel sangue, nelle urine e nei reni rispetto agli uomini.<sup>44,45</sup> Le differenze di genere nell'esposizione a cadmio e piombo sono principalmente spiegate dall'aumento dell'assorbimento dei due metalli a bassi livelli di riserva di ferro, condizione comune nelle donne in relazione a normali momenti fisiologici della vita quali gravidanza, allattamento e perimenopausa.<sup>43,46,47</sup> Più del 90% del carico corporeo di piombo è localizzato nelle ossa, con un'emivita media di 10 anni.<sup>48</sup> Il turnover osseo accelerato che avviene in menopausa e negli anni seguenti, mediato da una diminuita produzione di estrogeni, può costituire un aumento considerevole nell'esposizione a piombo nelle donne.<sup>49</sup>

La principale via di esposizione a cadmio e piombo è rappresentata dall'assorbimento gastroenterico. Generalmente i cibi ricchi di fibre come i cereali, le verdure e i frutti di mare contribuiscono alla maggior parte dell'assorbimento, specialmente a bassi livelli di esposizione.<sup>50</sup> Per quanto riguarda la mortalità per tumore dello stomaco, si evidenzia un incremento significativo tra gli uomini e, sebbene più lieve, un eccesso non significativo anche nella popolazione femminile. La letteratura scientifica evidenzia una debole associazione tra carcinoma gastrico ed esposizione occupazionale a piombo<sup>51</sup> e cromo VI<sup>52</sup> mentre vi è un generale consenso nell'indicare il tipo di dieta come un determinante di questa patologia.<sup>53</sup> L'eccesso statisticamente significativo del tumore al polmone negli uomini potrebbe essere conseguenza di esposizione occupazionale oltre che di abitudini personali. Esiste una forte evidenza di associazione fra rischio di can-

cro al polmone ed esposizione a metalli pesanti, quali Cd, Ni, As e Cr,<sup>54</sup> e idrocarburi policiclici aromatici<sup>55</sup> usati in diverse operazioni industriali. Nel SIN appaiono eccessi non significativi di malattie neurodegenerative, quali malattia di Alzheimer e morbo di Parkinson, anche nelle classi di età più giovani. C'è una crescente evidenza che alcuni metalli, con tossicità differente negli stati inorganico e organico, ricoprono un ruolo cruciale nella patogenesi di disordini neurodegenerativi, in particolare mercurio<sup>56-58</sup> e piombo.<sup>59</sup> L'unica analisi epidemiologica pubblicata sull'area della laguna ha studiato eventuali correlazioni fra i livelli di contaminazione da mercurio, analizzati nei capelli e nel latte di 243 coppie di mamme-bambino residenti nei comuni perilagunari (dove il consumo di pesce è teoricamente più elevato), e lo sviluppo psicomotorio nei bambini di età fra i 18 e i 24 mesi.<sup>60</sup> Anche se alcuni bambini presentavano alcuni segnali di ritardo di sviluppo lieve (1-2 mesi), questo non era associato all'area di residenza né ad alti consumi di pesce.

Questo studio descrittivo ed esplorativo fornisce la prima descrizione del profilo temporale e spaziale della mortalità della popolazione residente nel SIN. La dichiarazione dell'area come sito di interesse nazionale per le bonifiche non ha ancora portato alla stesura da parte delle autorità regionali di un piano integrato di bonifica basato sullo studio dell'impatto sinergico delle attività economiche dell'area. Lo studio dell'impatto cumulativo di differenti inquinanti a bassi livelli di esposizione può fornire un fondamentale supporto al commissario straordinario per la gestione della laguna in merito alla valutazione delle priorità della bonifica e della necessità di ulteriori studi. A oggi, la numerosità della popolazione è stata portata dalle agenzie regionali come motivazione valida all'impossibilità di effettuare uno studio epidemiologico. Il ruolo degli studi geografici in epidemiologia ambientale è stato più volte discusso in letteratura e sono state evidenziate limitazioni metodologiche quali la misura imprecisa dell'esposizione,<sup>61</sup> il ruolo dei fattori confondenti,<sup>62</sup> il bias ecologico.<sup>63</sup> Le informazioni tratte da questo studio, come da tutti gli studi geografici, generano ipotesi da verificare attraverso studi epidemiologici *ad hoc*. In questo caso, nonostante la numerosità della popolazione coinvolta dallo studio sia bassa, la presenza di un rischio elevato e statisticamente significativo, soprattutto per il tumore all'ovaio, dovrebbe garantire una buona potenza statistica per eventuali studi di approfondimento. In particolare, visto il sistematico eccesso di mortalità per cause tumorali nella popolazione femminile è a nostro avviso importante che vengano in primo luogo promossi studi di approfondimento sulle alterazioni ormonali provocate da EDC nelle donne e sui meccanismi che li regolano; in particolare, dovrebbe essere posta attenzione sui meccanismi di sostituzione del Fe e del Ca con Pb e Cd. Inoltre, i risultati di questo lavoro evidenziano l'opportunità di avviare uno studio di sorveglianza rispetto all'aumento del tumore all'ovaio nelle donne residenti nel SIN

e verificare possibili associazioni con inquinanti rilevati nell'ambiente, in particolare amianto, vista la presenza nella popolazione maschile di casi di mesotelioma. Infine, un piano integrato di bonifica dell'area dovrebbe avere come fine il mantenimento della salute dell'ecosistema e non dovrebbe quindi sottovalutare gli eccessi significativi di tumore al polmone e allo stomaco. In particolare, la correlazione tra tumore allo stomaco e dieta suggerisce la necessità di avviare un'indagine di monitoraggio biologico degli inquinanti con elevata persistenza ambientale e soggetti al bioaccumulo. Questa, corredata da un'attenta valutazione delle abitudini alimentari della popolazione residente nel SIN, permetterebbe di valutare la contaminazione dell'area e l'effettivo grado di esposizione a tali inquinanti della popolazione.

**Ringraziamenti:** si ringrazia Nicola Caranci, Giuseppe Costa e Cesare Cislighi, senza i quali questo lavoro non sarebbe stato possibile; Fabio Barbone, Annalisa Ianni, Corrado Lagazio, Pierpaolo Mudu, Ivano Iavarone e due revisori per i preziosi consigli.

**Note:** le opinioni espresse da Francesco Mitis non corrispondono necessariamente con quelle dell'OMS.

**Conflitti di interesse:** nessuno

## Bibliografia

1. Daris F, Piani C, Mattassi G, Brisotto R. *Distribuzione del mercurio (Hg) in sedimenti e prodotti ittici delle lagune di Grado e Marano* Settore Igiene Pubblica ed Ecologia, U.S.L. n. 8 "Bassa Friulana", 1993.
2. Piani R, Covelli S, Biester H. Mercury contamination in Marano Lagoon (Northern Adriatic sea, Italy): Source identification by analyses of Hg phases. *Applied Geochemistry*, 2005; (20): 1546-59.
3. Faganeli J, Horvat M, Covelli S et al. Mercury and methylmercury in the Gulf of Trieste (northern Adriatic Sea). *Sci Total Environ* 2003; 304 (1-3): 315-26.
4. Ianni E, Ortolan I, Scimone M, Feoli E. Spatial Decision Support System to reduce the nitrogen loads from agricultural sources. A case study for the Grado - Marano lagoon, N-E Italy. *Management of Environmental Quality: An International Journal* 2008; 19 (3): 318-34.
5. Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia. *Valutazione dei carichi inquinanti di azoto di origine non agricola ed agricola*. 2000.
6. ARPA Friuli Venezia Giulia. *Rapporto sullo Stato dell'Ambiente. Aggiornamento 2005*. Palmanova, 2006.
7. Commissario Straordinario di governo per la Laguna di Grado e Marano. <http://www.commissariolagunamaranogrado.it/lavori-analisi-fatte.php>, ultimo accesso maggio 2008.
8. Cislighi C. *GIS8 - Atlante italiano di mortalità 1981-2001 [Italian Mortality Atlas 1998-2001]*. 2005.
9. Martuzzi M, Mitis F, Biggeri A, Terracini B, Bertollini R. Ambiente e stato di salute nella popolazione delle aree ad alto rischio di crisi ambientale in Italia. *Epidemiol Prev* 2002; 26(6) suppl: 1-53.
10. Fano V, Cernigliaro A, Scodotto S et al. *Stato di salute della popolazione residente nelle aree ad elevato rischio di crisi ambientale e nei siti di interesse nazionale della Sicilia. Analisi della mortalità (AA 1995-2000) e dei ricoveri ospedalieri (AA 2001-2003)*. Epidemiologia sviluppo ambiente, Regione Siciliana, Assessorato sanità Dipartimento osservatorio epidemiologico, Dipartimento di epidemiologia, ASL RME, 2005.
11. Biggeri A, Lagazio C, Catelan D et al. Rapporto sullo stato di salute delle popolazioni residenti nelle aree interessate da poli industriali, minerari o militari della Sardegna. *Epidemiol Prev* 2006; 30 (1) suppl 1: 5-95.
12. Cadum E, Costa G, Biggeri A, Martuzzi M. Deprivazione e mortalità: un indice di deprivazione per l'analisi delle disuguaglianze su base geografica. *Epidemiol Prev* 1999; 23 (3): 175-87.

13. Martuzzi M, Hills M. Estimating the degree of heterogeneity between event rates using likelihood. *Am J Epidemiol* 1995; 141 (4):369-374.
14. Clayton D, Kaldor J. Empirical Bayes estimates of age-standardized relative risks for use in disease mapping. *Biometrics* 1987; 43 (3): 671-81.
15. Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Ann Inst Stat Math* 1991; 43 (1): 1-59.
16. Mollié A. Bayesian mapping of Hodgkin's disease in France. In: Elliott P, Wakefield J, Best N, Briggs D (eds). *Spatial epidemiology. Methods and applications*. Oxford, Oxford University Press, 2000.
17. Thomas A, Best NG, Lunn D, Arnold R, Spiegelhalter DJ. *GeoBUGS User Manual. Version 1.2, September 2004*. Imperial College, London and MRC Biostatistics Unit, Cambridge, 2004.
18. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2006. Incidenza, mortalità e stime. *Epidemiol Prev* 2006; 30 (1) suppl 2: 1-148.
19. Kostraba JN, Gay EC, Rewers M, Hamman RF. Nitrate levels in community drinking waters and risk of IDDM: an ecological analysis. *Diabetes Care* 1992; 15 (11): 1505-08.
20. Gulis G, Czompolyova M, Cerhan JR. An Ecologic Study of Nitrate in Municipal Drinking Water and Cancer Incidence in Trnava District, Slovakia. *Environ Res* 2002; 88 (3): 182-87.
21. Papaleo B, Caporossi L, De Rosa M et al. Esposizione professionale a distruttori endocrini: stato dell'arte. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia*, 2004; 26 (3): 171-79.
22. Belpomme D, Irigaray P, Hardell L et al. The multitude and diversity of environmental carcinogens. *Environ Res* 2007; 105 (3): 414-29.
23. Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction. *Fertil Steril* 1998; 70 (4): 613-22.
24. Choe SY, Kim SJ, Kim HG et al. Evaluation of estrogenicity of major heavy metals. *Sci Total Environ* 2003; (312): 15-21.
25. Darbre PD. Metalloestrogens: an emerging class of inorganic xenoestrogens with potential to add to the oestrogenic burden of the human breast. *J Appl Toxicol* 2006; 26 (3): 191-97.
26. Zhanga W, Jia H. Effect and mechanism of cadmium on the progesterone synthesis of ovaries. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 239 (3): 204-12.
27. Kristensen P, Eilertsen E, Einarssdóttir E et al. Fertility in Mice after Prenatal Exposure to Benzo[a]pyrene and Inorganic Lead. *Environ Health Perspect* 1995; 103 (6): 588-90.
28. Nampoothiri LP, Agarwal A, Gupta S. Effect of co-exposure to lead and cadmium on antioxidant status in rat ovarian granulosa cells. *Arch Toxicol* 2007; 81 (3): 145-50.
29. Dich J, H. ZS, Hanberg A, Adami HO. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8 (3): 420-43.
30. Donna A, Crosignani P, Robutti F et al. Triazine herbicides and ovarian epithelial neoplasms. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15 (1): 47-53.
31. MacLennan PA, Delzell E, Sathiakumar N et al. Cancer incidence among triazine herbicide manufacturing workers. *J Occup Environ Med* 2002; 44 (11): 1048-58.
32. Hessel PA, Kalmes R, Smith TJ et al. A nested case-control study of prostate cancer and atrazine exposure. *J Occup Environ Med* 2004; 46 (4): 379-85.
33. Langseth H, Kjaerheim K. Ovarian cancer and occupational exposure among pulp and paper employees in Norway. *Scand J Work Environ Health* 2004; 30 (5): 356-61.
34. Ebele JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2004.
35. Mastrantonio M, Belli S, Binazzi A et al. *La mortalità per tumore maligno della pleura nei comuni italiani (1988-1997)*. Rapporti ISTISAN, Istituto Superiore di Sanità, Roma, 2002.
36. Bianchi C, Brollo A., Ramani L., Zuch C. Asbestos-related mesothelioma in Monfalcone, Italy. *Am J Ind Med* 1993; 24 (2): 149-60.
37. Bianchi C, Bianchi T, Tommasi M. Mesothelioma of the pleura in the Province of Trieste. *Med Lav* 2007; 98 (5): 374-80.
38. Bianchi C, Brollo A, Ramani L, Bianchi T, Giarelli L. Asbestos Exposure in Malignant Mesothelioma of the Pleura: A Survey of 557 Cases. *Ind Health* 2001; 39 (2): 161-7.
39. Merler E, Vincis P, Alhaique D, Miligi L. Occupational cancer in Italy. *Environ Health Perspect* 1999; 107 suppl 2: 259-71.
40. INAIL. *Rapporto Annuale Regionale 2001. Friuli Venezia Giulia*, 2002. <http://www.inail.it/cms/pubblicazionieriviste/tuttititoli/rapporti/rappor-toannuale/2001/2001/RappAnn2001friuli.pdf>, ultimo accesso maggio 2008.
41. Arbuckle TE. Are there sex and gender differences in acute exposure to chemicals in the same setting? *Environ Res* 2006; 101 (2): 195-204.
42. Vahter M, Akesson A, Liden C, Ceccatelli S, Berglund M. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environ Res* 2007; 104 (1): 85-95.
43. Nishijo M, Satarug S, Honda R, Tsuritani I, Aoshima K. The gender differences in health effects of environmental cadmium exposure and potential mechanisms. *Mol Cell Biochem* 2004; 255 (1-2): 87-92.
44. Vahter M, Berglund M, Akesson A, Liden C. Metals and women's health. *Environmental Res* 2002; 88 (3): 145-55.
45. Satarug S, Moore MR. Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ Health Perspect* 2004; 112 (10): 1099-103.
46. Akesson A, Lundh T, Vahter M et al. Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect* 2005; 113 (11): 1627-31.
47. Goyer RA. Results of lead research: prenatal exposure and neurological consequences. *Environ Health Perspect* 1996; 104 (10): 1050-54.
48. IPCS. *Inorganic Lead. Environmental Health Criteria 165*. World Health Organization, Geneva, 1992.
49. Baecklund M, Pedersen NL, Bjorkman L, Vahter M. Variation in blood concentrations of cadmium and lead in the elderly. *Environmental Res* 1999; 80 (3): 222-30.
50. IPCS. *Cadmium. Environmental Health Criteria 134*. World Health Organization, Geneva, 1992.
51. IARC. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Inorganic and Organic Lead Compounds*. 2006; 87.
52. Beaumont JJ, Sedman RM, Reynolds SD et al. Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in drinking water. *Epidemiology* 2008; 19 (1): 12-23.
53. Plummer M, Franceschi S, Munoz N. Epidemiology of gastric cancer. *IARC Scientific Publications* 2004; (157): 311-326.
54. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2004.
55. Armstrong B, Hutchinson E, Unwin J, Fletcher T. Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2004; 112 (9): 970-78.
56. Yokoo EM, Valente JG, Grattan L et al. Low Level Methylmercury Exposure Affects Neuropsychological Function in Adults. *Environ Health Global Access Sci Source* 2003; 2: 8-19.
57. Yorifuji T, Tsuda T, Takao S, Harada M. Long-term exposure to methylmercury and neurologic signs in Minamata and neighboring communities. *Epidemiology*, 2008; 19 (1): 3-9.
58. Grandjean P, Choi A. The delayed appearance of a mercurial warning. *Epidemiology*, 2008; 19 (1): 10-11.
59. Vanacore N, Galeotti F. Effetti sul sistema nervoso dell'esposizione ambientale a neurotossine In: Comba P, Bianchi F, Iavarone I, Pirastu R (eds). *Impatto sulla salute dei siti inquinati: metodi e strumenti per la ricerca e le valutazioni*. Rapporti ISTISAN 07/50, Roma, Istituto superiore di sanità, 2007.
60. Barbone F, Valent F, Pisa F et al. Prenatal low-level methyl mercury exposure and child development in an Italian coastal area. *Seychelles Medical and Dental Journal*, 2004; 7 (1): 149-54.
61. Iavarone I. Valutazione dell'esposizione ad inquinanti ambientali. In: Bianchi F, Comba P, (eds). *Indagini epidemiologiche nei siti inquinati: basi scientifiche, procedure metodologiche e gestionali, prospettive di equità*. Rapporti ISTISAN (06/19), Roma, Istituto superiore di sanità, 2006.
62. Elliott P, Savitz DA. Design issues in small-area studies of environment and health. *Environ Health Perspect* 2008; 116 (8): 1098-104.
63. Morgenstern H. Ecologic Studies in Epidemiology: Concepts, Principles, and methods. *Annu Rev Public Health* 1995; 16: 61-82.