

Inquinamento atmosferico e mortalità in dieci città italiane.

Risultati del Progetto EpiAir

Air pollution and mortality in ten Italian cities.

Results of the EpiAir Project

Massimo Stafoggia,¹ Annunziata Faustini,¹ Magda Rognoni,² Roberta Tessari,³ Ennio Cadum,⁴ Barbara Pacelli,⁵ Paolo Pandolfi,⁵ Rossella Miglio,⁶ Sandra Mallone,⁷ Maria Angela Vigotti,^{8,9} Maria Serinelli,⁹ Gabriele Accetta,⁷ Maria Patrizia Dessì,¹⁰ Achille Cernigliaro,¹¹ Claudia Galassi,¹² Giovanna Berti⁴ e Francesco Forastiere¹
per il Gruppo collaborativo EpiAir*

¹ Dipartimento di epidemiologia del Servizio sanitario regionale, Regione Lazio

² Servizio di epidemiologia, Azienda sanitaria locale di Milano

³ Dipartimento pianificazione e sviluppo, Azienda ULSS 12 Veneziana

⁴ Epidemiologia ambientale, ARPA Piemonte, Torino

⁵ Area epidemiologia, promozione della salute e comunicazione del rischio, Dipartimento sanità pubblica, Azienda USL di Bologna

⁶ Dipartimento di scienze statistiche, Facoltà di Scienze statistiche, Università degli studi, Bologna

⁷ UO Epidemiologia ambientale occupazionale, ISPO, Firenze

⁸ Dipartimento di biologia, Università degli studi, Pisa

⁹ Istituto di fisiologia clinica, CNR, Lecce

¹⁰ Azienda sanitaria locale n. 8, Cagliari

¹¹ Dipartimento attività sanitarie e Osservatorio epidemiologico, Assessorato sanità Regione Siciliana, Palermo

¹² Azienda ospedaliera S. Giovanni Battista, CPO Piemonte, Torino

Corrispondenza: Massimo Stafoggia, e-mail: stafoggia@asplazio.it

Riassunto

Obiettivo: la relazione tra inquinamento atmosferico e mortalità è stata ampiamente documentata nella letteratura scientifica nazionale e internazionale. In questo studio vengono presentati i risultati del Progetto EpiAir relativi all'impatto dell'inquinamento atmosferico sulla mortalità nella popolazione adulta in 10 città italiane nel periodo 2001-2005. I risultati sono relativi all'associazione tra l'incremento di concentrazione delle polveri (PM10) e dei gas (biossido di azoto, NO₂ e ozono, O₃) nell'atmosfera e la mortalità per cause naturali, cardiache, cerebrovascolari e respiratorie. Vengono approfonditi alcuni temi quali la latenza temporale tra esposizione ed effetto e le caratteristiche individuali di tipo demografico e clinico che individuano i gruppi di popolazione più sensibili agli effetti del particolato (PM10).

Metodi: lo studio ha esaminato 276,205 soggetti di 35 o più anni residenti nelle 10 città e deceduti nel comune di residenza nel periodo 2001-2005. Per ogni soggetto sono state acquisite informazioni sulla causa di morte, sul luogo del decesso, sulle variabili demografiche e sui precedenti ricoveri in ospedale nei due anni precedenti la morte. L'analisi statistica dei dati ha tenuto conto, in un approccio *case-crossover*, dei fattori temporali e meteorologici rilevanti per il controllo del confondimento. I risultati per l'O₃ si riferi-

scono al solo semestre caldo (aprile-settembre). L'analisi dell'associazione inquinante-mortalità è stata condotta in ciascuna città, quindi sono state ottenute le stime complessive di impatto mediante metanalisi a effetti casuali, ed è stata stimata la misura dell'eterogeneità tra le città.

Risultati: è stato riscontrato un effetto immediato del PM10 su tutte le cause di morte esaminate, con latenze che vanno dal lag 0 per la mortalità cerebrovascolare al lag 0-3 per la mortalità respiratoria. L'associazione tra NO₂ e mortalità presenta valori simili per le varie cause di morte, con effetti prolungati (lag 0-5) e molto evidenti per tutte le cause. Anche l'associazione tra O₃ e mortalità causa-specifica mostra effetti con latenze lunghe (0-5 giorni), a eccezione della mortalità cerebrovascolare, per cui si osserva un effetto ritardato (lag 3-5). Tra i fattori di suscettibilità, lo studio ha messo in evidenza che le persone più anziane sono più vulnerabili agli effetti del particolato sospeso.

Conclusioni: i risultati dello studio sottolineano come l'inquinamento atmosferico, in gran parte originato dal traffico veicolare, rimane il problema ambientale più rilevante per la salute pubblica nelle città italiane.

(*Epidemiol Prev* 2009; 33(6) suppl 1: 65-76)

Parole chiave: inquinamento, mortalità, *case-crossover*, suscettibilità

Abstract

Objective: the relationship between air pollution and mortality has been well established in national and international scientific literature. This study reports the results of the EpiAir Project relative to the effect of air pollution on mortality in 10 Italian cities during 2001-2005.

The association between particulate matter (PM10) and gases (nitrogen dioxide, NO₂, and ozone, O₃), and all natural mortality, as well as cardiac, cerebrovascular and respiratory mortality, is presented. Specific issues have been investigated, such as the latency of the air pollution-mortality effects and the identification of individual demographic characteristics and clinical conditions that result in greater susceptibility to the effects of particulate matter.

Methods: the study population consisted of 276,205 subjects aged 35+ years old, resident in one of the 10 Italian cities studied, which died in the city between 2001-2005. For each subject, information was collected on cause of death, location of death, demographical variables and hospital discharge diagnoses in the previous 2-year period.

The statistical analysis was adjusted for the relevant temporal and meteorological factors using the case-crossover approach. The results for ozone are limited to the warm semester (April through September). An analysis of the asso-

ciation between air pollution and mortality was conducted for each city, and the city-specific estimates were meta-analyzed on a second level to obtain a pooled result, and reported inter-city heterogeneity.

Results: a short-term effect of PM10 on mortality has been detected for all the groups of causes considered, with latencies ranging from lag 0 for cerebrovascular mortality to lag 0-3 for respiratory mortality.

The association between NO₂ and mortality displays strong and similar effects for all death causes, with prolonged effects (lag 0-5) for all groups of causes. The results for O₃ are similar to those found for NO₂, with prolonged latency (lag 0-5) for all causes of death with the exception of cerebrovascular mortality, for which a delayed effect (lag 3-5) was identified. Individual susceptibility factors of the PM10-natural mortality association include age, as elderly subjects are especially vulnerable to the effects of particles.

Conclusions: the main results of the study suggest that the air pollution originated by vehicular traffic is the most relevant environmental problem in Italian cities from a public health viewpoint.

(Epidemiol Prev 2009; 33(6) suppl 1: 65-76)

Keywords: air pollution, mortality, case-crossover, susceptibility

Introduzione

Negli ultimi anni a livello nazionale e internazionale sono emerse molteplici prove relative agli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico sulla salute umana. La ricerca ha approfondito vari aspetti di questo fenomeno, come il ruolo di diversi inquinanti (gas e polveri), diversi esiti (mortalità generale e causa-specifica, ricoveri ospedalieri, ricorso alle prestazioni di emergenza, comparsa di sintomi), la valutazione della latenza temporale (lag) tra esposizione ed effetto, lo studio di esposizioni a più inquinanti contemporaneamente, l'identificazione di sottogruppi di popolazione particolarmente suscettibili all'inquinamento atmosferico. Gli studi scientifici su questo tema hanno rilevanza anche per decisioni legislative a livello di Unione europea volte a fissare valori limite della concentrazione degli inquinanti per proteggere la salute umana.

In Italia sono stati condotti studi approfonditi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento urbano. Lo studio APHEA (Air pollution and health: a European approach) ha interessato fin dagli anni Novanta le città di Roma, Milano e Torino.¹ Il progetto MISA-2 (Metanalisi italiana degli studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico) ha coinvolto le città di Bologna, Catania, Firenze, Genova, Mestre, Milano, Napoli, Palermo, Pisa, Ravenna, Roma, Taranto, Torino, Trieste e Verona dal 1996 al 2002.² Nove di queste città hanno partecipato al progetto SISTI (Studio italiano sulla suscettibilità agli effetti

della temperatura e dell'inquinamento atmosferico) nel periodo 1997-2004.^{3,4}

Il Progetto EpiAir del CCM (Centro controllo malattie) del Ministero del lavoro, salute e politiche sociali, è iniziato nel marzo 2007 e coinvolge 10 città italiane. I principali obiettivi del Progetto sono:

- avviare un sistema di sorveglianza delle caratteristiche ambientali con rilevanza sanitaria nelle città italiane;
- raccogliere in modo sistematico i dati relativi a fenomeni sanitari, quali mortalità e ricoveri ospedalieri, per cui è noto l'impatto dell'inquinamento atmosferico;
- produrre rapporti con le stime degli effetti sanitari attribuibili all'inquinamento atmosferico;
- individuare i gruppi di popolazione particolarmente vulnerabili ai danni dell'inquinamento atmosferico.

Questo articolo presenta i risultati dello studio di associazione tra inquinamento atmosferico da polveri (PM10) e gas di biossido di azoto (NO₂) e ozono (O₃) e la mortalità a breve termine per cause naturali, cardiache, cerebrovascolari e respiratorie. Lo studio è stato condotto sulla popolazione adulta di dieci città distribuite sull'intero territorio nazionale, nel periodo 2001-2005. I risultati dell'impatto dell'inquinamento atmosferico sulla mortalità sono riportati per ciascuna città e sull'insieme della popolazione di tutte le città.

Il rapporto approfondisce alcuni dei temi che sono stati discussi nel contesto internazionale, in particolare: l'analisi del-

la latenza (lag) temporale tra esposizione ed esito e l'analisi delle caratteristiche individuali di tipo demografico e clinico che possono identificare gruppi di popolazione particolarmente suscettibili all'inquinamento.

Materiali e metodi

Popolazione

La popolazione in studio è costituita da 276,205 soggetti di 35+ anni d'età, residenti in 10 città (Bologna, Cagliari, Firenze, Mestre, Milano, Palermo, Pisa, Roma, Taranto e Torino) e deceduti nella stessa città di residenza per cause naturali (Classificazione internazionale delle malattie, 9° revisione – ICD9-CM: 1-799) tra il 2001 e il 2005.

Per ogni individuo (a eccezione degli abitanti della città di Cagliari, n=5,094) sono state raccolte informazioni relative alla causa del decesso, alle caratteristiche demografiche e alle diagnosi di dimissione ospedaliera nei due anni precedenti il decesso.

Tra i fattori demografici sono stati rilevati l'età e il genere. Le informazioni sulle patologie croniche sono state rilevate dai ricoveri ordinari, le lungo-degenze e i ricoveri per riabilitazioni, mentre le condizioni acute sono state desunte dai ricoveri ordinari.

Per la definizione delle patologie acute e croniche, si veda la **tabella 1**, dove gruppi di patologie sono stati selezionati adattando la lista di comorbidità identificate da Elixhauser e colleghi,⁵ mentre la loro distinzione in patologie «croniche» e patologie «acute» è stata fatta in coerenza con le

scelte adottate nello studio SISTI.² Sono state definite «croniche» le patologie riportate come diagnosi principale o secondaria di dimissione dei ricoveri ospedalieri relativi alla finestra temporale che si estende tra 2 anni e 29 giorni prima del decesso, e «acute» quelle riportate come diagnosi principale di dimissione delle ultime 4 settimane di vita. L'ipotesi è che le condizioni croniche aumentino la vulnerabilità individuale agli effetti dell'inquinamento senza causare in modo diretto l'evento «decesso», mentre le condizioni acute hanno un'influenza diretta sulla morte dell'individuo, aumentando la probabilità di decesso o anticipandone l'occorrenza.

Per definire meglio le condizioni di esposizione e di suscettibilità, e analizzare anche i fattori clinici che potrebbero modificare l'associazione tra inquinanti ed esito, si sono studiati in dettaglio il luogo del decesso e la prossimità dell'ospedalizzazione. E' stata definita una variabile relativa al luogo del decesso che classifica i soggetti in studio come deceduti in ospedale o in una residenza sanitaria assistita (RSA), ovvero morti a casa; tra questi ultimi sono stati considerati separatamente quelli morti a casa ma dimessi dall'ospedale da 2 a 28 giorni prima del decesso, che sono stati analizzati come deceduti a casa dopo un'ospedalizzazione recente, mentre i morti in ospedale includono i pazienti dimessi lo stesso giorno o il giorno precedente il decesso.

Maggiori dettagli sulla popolazione in studio sono riportati nell'articolo di Galassi et al. (pagina 43).

Variabili ambientali

Per ogni centro, le Agenzie regionali per la protezione dell'ambiente (ARPA) hanno fornito dati orari di monitoraggio da più centraline localizzate sul territorio cittadino relativamente a: particolato atmosferico con diametro aerodinamico inferiore a 10 micron (PM10), biossido di azoto (NO₂) e ozono (O₃). La scelta delle centraline si è basata su diversi criteri, elencati in dettaglio nell'articolo di Berti et al. (pagina 13).

Per ogni sito di rilevamento, in base ai dati orari sono state ricavate le medie giornaliere per PM10 e NO₂ e i valori massimi tra le medie mobili a 8 ore per l'ozono. I dati mancanti sono stati imputati per ciascuna centralina con tecniche precedentemente adottate nel progetto MISA-2.² Infine, dalle medie giornaliere di tutte le centraline scelte per lo studio sono state ricavate le concentrazioni giornaliere degli inquinanti per ogni città.

L'Aeronautica militare e l'Ente nazionale assistenti di volo (ENAV) hanno fornito i dati relativi ai principali parametri meteorologici utili per il controllo del confondimento nell'analisi statistica dei dati, relativamente a temperatura dell'aria (°C), umidità relativa (%), temperatura al punto di rugiada (Dew Point, °C) e pressione barometrica al livello del mare (hPa). Infine, temperatura dell'aria e temperatura al punto di rugiada sono state combinate in un indicatore di

Patologie	ICD9-CM
croniche	
diabete mellito	250
disturbi della coagulazione	286-287
ipertensione arteriosa	401-405
infarto del miocardio	410, 412
malattie ischemiche del miocardio	410-414
malattie del circolo polmonare	415-417
turbe della conduzione	426
aritmie	427
scompenso cardiaco	428
disturbi circolatori dell'encefalo	430-438
malattie polmonari croniche	490-505
acute	
malattie del circolo polmonare	415-417
turbe della conduzione	426
aritmie	427
scompenso cardiaco	428
infezioni respiratorie acute	460-466, 480-486
insufficienza renale	584-588

Tabella 1. Patologie croniche e acute prese in considerazione.

Table 1. Chronic and acute pathologies considered.

«temperatura apparente» (T_{app}), che tiene conto di situazioni a elevata temperatura e umidità e dunque consente di aggiustare meglio per il confondimento delle elevate temperature estive.^{6,7} L'indicatore è stato costruito utilizzando la seguente formula:

$$T_{app} = -2.653 + 0.994 \cdot T + 0.0153 \cdot (\text{Dew point})^2$$

Maggiori dettagli sulle variabili ambientali sono riportati nell'articolo di Berti et al. (vedi pagina 13).

Modalità di analisi

Disegno dello studio

L'analisi dell'associazione tra inquinamento atmosferico e mortalità è stata implementata mediante l'applicazione dell'approccio *case-crossover*,⁸ con scelta dei giorni di controllo appaiati per anno, mese e giorno della settimana del decesso (approccio *time-stratified*).⁹

Un modello di regressione multivariato è stato applicato ai dati di ciascuna città, controllando per la temperatura apparente, la pressione barometrica, i periodi di epidemia influenzale, la temporanea riduzione della popolazione durante l'estate e le festività più importanti, come quelle di fine anno e quelle patronali. Trend temporale e giorno della settimana sono controllati per disegno, conseguente alla scelta dell'approccio stratificato per il tempo.

In una seconda fase le stime complessive dell'effetto degli inquinanti sulla salute sono state ottenute mediante una metanalisi a effetti casuali.¹⁰ Per l'ozono le stime sono relative al solo periodo caldo (dall'1 aprile al 30 settembre di ciascun anno). Gli effetti sono stati analizzati in ciascuno dei sei giorni di osservazione, da 0 a 5 (lag distribuiti vincolati, in cui l'andamento delle stime è vincolato a seguire un polinomio di terzo grado) e in intervalli di tempo (effetti cumulati da modelli a lag distribuiti non vincolati, in cui non si impone alcun andamento alle stime dei coefficienti) scelti in base a quanto riportato in letteratura sui lag in cui si è osservato l'effetto più importante. Gli intervalli scelti permettono di descrivere gli effetti immediati (lag 0-1), ritardati (lag 2-5) e prolungati (lag 0-5). I risultati sono espressi come incrementi percentuali del rischio di morte e relativi intervalli di confidenza al 95%, associati a incrementi di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ della concentrazione di ciascun inquinante. Per ciascuna stima metanalitica è riportato il risultato del test di eterogeneità tra le stime di effetto città-specifiche.

Nello studio dei fattori individuali di suscettibilità al PM10, poiché l'età è un forte determinante della mortalità ed è inoltre associata a gran parte degli altri modificatori d'effetto studiati, tutti i risultati sono stati standardizzati per età, con pesi pari alla distribuzione per età della popolazione totale di tutte le 10 città.

Maggiori dettagli sui metodi di analisi sono riportati nell'articolo di Stafoggia et al. (pagina 53).

Risultati

Il dettaglio dei risultati sugli inquinanti ambientali e sulla popolazione in studio è riportato, rispettivamente, negli articoli di Berti et al. (pagina 13) e di Galassi et al. (pagina 43). Gli stessi dati per ciascuna città che ha partecipato al Progetto EpiAir sono riportati in Appendice (pagina 123). La **tabella 2** riporta le informazioni individuali per i soggetti in studio, per 9 delle 10 città che hanno fornito i dati. Per la città di Cagliari si è resa disponibile la serie dei decessi, ma senza possibilità di accedere alle informazioni sui ricoveri ospedalieri. Dunque la popolazione complessiva consiste di 276,205 soggetti deceduti nelle 10 città, ma solo per 271,111 si dispone delle informazioni individuali.

La distribuzione per età mostra, come atteso, un numero di decessi più elevato nelle classi 75-84 anni e 85+ anni, che contribuiscono per oltre i due terzi al numero di decessi complessivi. Non si evidenziano differenze importanti tra uomini e donne.

Quasi la metà della popolazione in studio è deceduta in ospedale, l'altra metà è morta a casa e il 38% non ha avuto accetazioni né dimissioni ospedaliere nelle 4 settimane precedenti il decesso. Il 45% della popolazione è stato ricoverato negli ultimi 28 giorni, il 65% ha avuto un ricovero tra i 29 giorni e i 2 anni precedenti il decesso.

Il 44% della popolazione in studio aveva una condizione cronica di base. Le più frequenti sono l'ipertensione arteriosa, le malattie ischemiche del miocardio, i disturbi circolatori dell'encefalo, le aritmie e le malattie polmonari croniche. Valori molto bassi si osservano, invece, per i disturbi della coagulazione, le malattie del circolo polmonare e le turbe della conduzione. Tra le condizioni acute (non riportate nella tabella) che hanno comportato il ricovero nell'ultimo mese di vita del paziente, le più frequenti sono lo scompenso cardiaco (6.8%), le infezioni respiratorie acute (4.8%), le aritmie cardiache (4.1%) e l'insufficienza renale (2.6%).

La **figura 1** mostra i risultati metanalitici dei modelli a lag distribuiti vincolati per i tre inquinanti (PM10, NO₂, O₃ solo per i mesi caldi) e i grandi gruppi di cause di morte (naturali, cardiache, cerebrovascolari, respiratorie): ogni figura rappresenta l'incremento percentuale di rischio, con i relativi intervalli di confidenza al 95% (asse Y), associato a incrementi di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di inquinante, per ogni lag da 0 a 5 (asse X). L'andamento delle stime è vincolato a seguire un polinomio di terzo grado. È importante tenere presente che il lag 6, non riportato nelle figure, è stato inserito in ciascun modello per rendere più stabili le stime a lag 5. L'esclusione dall'analisi del lag 6 è dovuta alla sua notevole correlazione con il lag 0 della finestra temporale successiva. Maggiori dettagli sono riportati nell'articolo di Stafoggia et al. (pagina 53).

La **figura 1a**, relativa all'associazione fra i tre inquinanti e la mortalità per cause naturali, mostra un effetto immediato del PM10, fino a due giorni successivi all'incremento di con-

centrazione dell'inquinante (lag 0-2). Per l'NO₂ e l'O₃ l'effetto sulla mortalità è più prolungato, fino al lag 5.

La **figura 1b**, relativa all'associazione degli stessi inquinanti con la mortalità cardiaca, mostra andamenti analoghi a quanto osservato per la mortalità naturale, con stime leggermente più imprecise.

La **figura 1c** si riferisce alla mortalità cerebrovascolare e illustra andamenti diversi: l'effetto del PM10 è immediato e circoscritto al giorno del decesso (lag 0), l'effetto dell'NO₂ decresce un po' più lentamente e si osserva fino al secondo-terzo giorno dall'aumento di concentrazione (lag 2 e 3), pur rimanendo positivo ai lag successivi; infine, l'effetto dell'ozono

Variabili	Numero	Percentuali
popolazione totale (età 35+ anni) deceduta per cause naturali	271,111	100.0
causa del decesso		
cardiaca (ICD9-CM: 390-429)	75,215	27.7
cerebrovascolare (ICD9-CM: 430-438)	27,895	10.3
respiratoria (ICD9-CM: 460-519)	19,166	7.1
età (anni) ^a		
35-64	35,803	13.2
65-74	52,689	19.4
75-84	92,539	34.1
85+	90,070	33.2
genere ^a		
maschi	130,428	48.1
femmine	140,674	51.9
luogo del decesso ^a		
fuori dall'ospedale	103,538	38.2
fuori dall'ospedale, con dimissione da 2 a 28 giorni prima del decesso	25,778	9.5
in ospedale ^b	132,181	48.8
in residenza sanitaria assistita (RSA) ^c	9,611	3.5
ricovero tra 0 e 28 giorni prima del decesso		
no	149,953	55.3
sì	121,158	44.7
ricovero tra 29 giorni e 2 anni prima del decesso		
no	95,096	35.1
sì	176,015	64.9
numero di specifiche condizioni croniche ^d		
nessuna	152,100	56.1
1	41,547	15.3
2	32,390	11.9
3 o più	45,074	16.6
specifiche condizioni croniche ^d		
diabete mellito (ICD9-CM: 250)	30,620	11.3
disturbi della coagulazione (ICD9-CM: 286-287)	3,285	1.2
ipertensione arteriosa (ICD9-CM: 401-405)	53,441	19.7
infarto del miocardio (ICD9-CM: 410, 412)	12,828	4.7
malattie ischemiche del miocardio (ICD9-CM: 410-414)	37,225	13.7
malattie del circolo polmonare (ICD9-CM: 415-417)	5,269	1.9
turbe della conduzione (ICD9-CM: 426)	6,213	2.3
aritmie (ICD9-CM: 427)	34,529	12.7
scompenso cardiaco (ICD9-CM: 428)	28,174	10.4
disturbi circolatori dell'encefalo (ICD9-CM: 430-438)	36,937	13.6
malattie polmonari croniche (ICD9-CM: 490-505)	32,859	12.1

^a le somme sono inferiori al totale di 271,111 soggetti a causa della mancanza di valori in alcune città;

^b comprende i soggetti deceduti fuori dall'ospedale ma dimessi il giorno del decesso o il precedente;

^c informazione disponibile solo per Firenze, Milano e Torino;

^d le condizioni croniche sono definite sulla base delle diagnosi principali o secondarie dei ricoveri ospedalieri avvenuti tra 29 giorni e 2 anni prima del decesso.

Tabella 2. Descrizione della popolazione in studio: numero (e percentuale sul totale) di soggetti di età 35+ anni residenti e deceduti nelle 9 città in studio (le 10 originali meno Cagliari) per causa del decesso, caratteristiche demografiche, luogo del decesso, ricoveri pregressi e condizioni croniche.

Table 2. Study population: number (and percentage) of subjects aged 35+ years old, resident of the 9 cities (all except Cagliari) and deceased within the cities, by cause of death, demographic characteristics, location of death, previous hospital admissions and chronic conditions.

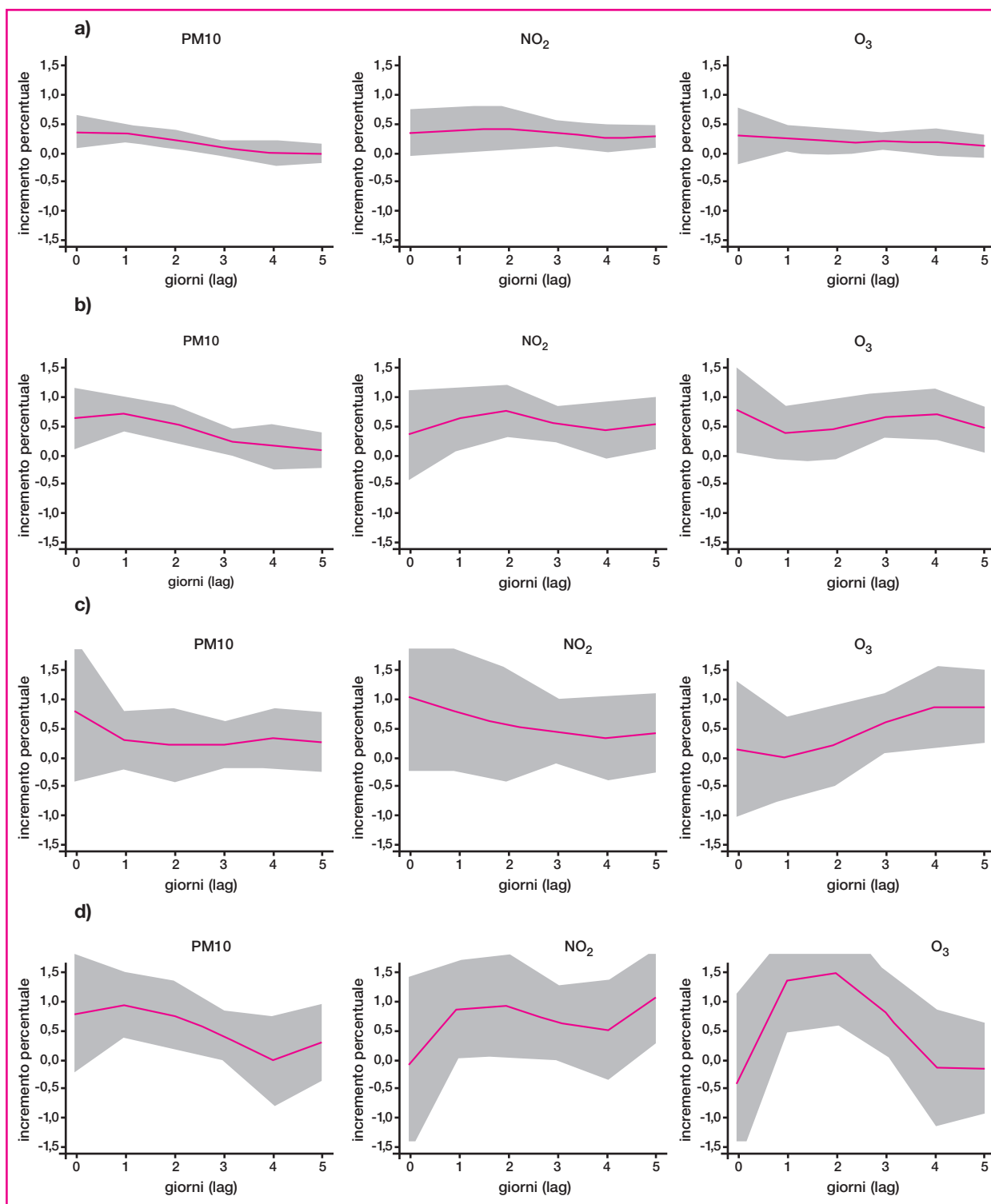


Figura 1. Risultati metanalitici per le 10 città in studio, relativi all'associazione tra inquinamento atmosferico e mortalità per cause: a) naturali; b) cardiache, c) cerebrovascolari, d) respiratorie, per inquinante e lag (da modelli a lag distribuiti vincolati polinomiali cubici): incrementi percentuali di rischio e intervalli di confidenza al 95%, corrispondenti a variazioni di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dell'inquinante, 2001-2005 (periodo aprile-settembre per l'ozono).

Figure 1. Pooled results for the 10 cities, on the association between air pollution and: a) natural, b) cardiac, c) cerebrovascular, d) respiratory mortality, by pollutant and lag (from cubic polynomial distributed lag models): percent increases of risk, and 95% confidence intervals, relative to $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ variations in the pollutant, 2001-2005 (April-September for ozone).

no è speculare a quello dell'NO₂, con valori prossimi allo zero fino al lag 2 e stime di effetto positive e crescenti nei giorni successivi. Le stime sono imprecise per tutti e tre gli inquinanti.

L'associazione tra inquinanti e mortalità respiratoria è illustrata in **figura 1d**. Gli andamenti temporali sono diversi per i vari inquinanti: per il PM10 si osserva un effetto immediato, nello stesso giorno, che dura per altri tre giorni dall'incremento delle polveri (lag 3); per l'NO₂ l'effetto si osserva solo dal giorno successivo all'aumento di concentrazione, con un aumento della mortalità che si mantiene fino a lag 5; l'ozono mostra un effetto solo nei giorni intermedi, da lag 1 a lag 3, con stime negative ai lag estremi (0, 4 e 5). Le stime sono imprecise per i tre inquinanti e mostrano un'elevata eterogeneità tra le città per il PM10 e l'NO₂.

La **tabella 3** mostra i risultati metanalitici dell'associazione tra inquinamento atmosferico e mortalità. Assieme alle stime di impatto è riportato anche il p-value del test di eterogeneità dei risultati città-specifici, che fornisce una misura di quanto le stime dei vari centri concordino (p-value elevato) o divergano (p-value basso).

Un effetto immediato (lag 0-1) del PM10 si osserva su tutte le cause di morte, con l'eccezione delle cause cerebrovascolari. Le stime di associazione sono molto elevate e significative per la mortalità respiratoria (incremento % = 1.59, CI 95%: 0.54; 2.66), consistenti e significative per la mortalità cardiaca (0.99%, CI 95%: 0.43; 1.54) e naturale (0.69%, CI 95%: 0.40; 0.98). Mentre l'associazione tra PM10 e mortalità naturale e cardiaca si riduce nei giorni successivi, essa aumenta per la mortalità respiratoria, con stime pari a 2.34% (CI 95%: 1.13; 3.57) a lag 2-5, e un effetto cumulativo sull'intero periodo 0-5 giorni pari a 3.08% (CI 95%: 1.59; 4.59).

L'associazione tra NO₂ e mortalità è più omogenea tra le va-

rie cause di morte, con effetti prolungati (lag 0-5) per tutte le cause e stime d'effetto elevate: si passa da un incremento massimo di rischio di 2.87% (CI 95%: 0.09; 5.72) per la mortalità respiratoria, a un incremento più basso, comunque statisticamente significativo, per la mortalità naturale: 2.09% (CI 95%: 0.96; 3.24).

L'associazione tra ozono e mortalità causa-specifica mostra andamenti simili a quanto visto per l'NO₂, con latenze prolungate (0-5 giorni) per tutti i gruppi di cause, a eccezione della mortalità cerebrovascolare, per cui si osserva un effetto ritardato a lag 2-5. Le stime d'effetto sono sempre elevate e statisticamente significative e vanno da un incremento pari a 2.78% (CI 95%: 0.29; 5.34) per la mortalità respiratoria a un incremento di 1.54% (CI 95%: 0.92; 2.15) per la mortalità naturale, con stime intermedie di 1.58% e 2.29% per le cause cerebrovascolari e cardiache, rispettivamente.

La **figura 2** mostra i risultati città-specifici e metanalitici per l'associazione dei tre inquinanti in studio con la mortalità naturale. Le stime dei singoli centri sono proposte in ordine di latitudine (Nord-Sud). I lag sono stati scelti in base ai risultati delle analisi a lag distribuiti vincolati (**figura 1**) e non vincolati (**tabella 2**) tra quelli in cui si osserva il massimo impatto e per i quali è più bassa l'eterogeneità delle stime città-specifiche dei lag distribuiti non vincolati (**tabella 2**).

La **tabella 4** presenta i risultati metanalitici delle analisi dei fattori individuali di suscettibilità, con riferimento alla sola mortalità per cause naturali e al PM10, valutato a lag 0-2. Tutte le stime sono standardizzate per età, tranne quelle età-specifiche. Oltre agli incrementi percentuali di rischio, con relativi intervalli di confidenza al 95%, sono riportati i p-value della modificazione relativa di effetto (p-REM) in ogni categoria di ciascuna variabile rispetto a quella di riferimento, e i p-value del test di eterogeneità (p-het) tra le stime città-specifiche.

Inquinante	Mortalità naturale				Mortalità cardiaca				Mortalità cerebrovascolare				Mortalità respiratoria			
	lag ^a	%	CI 95%	p-het	lag ^a	%	CI 95%	p-het	lag ^a	%	CI 95%	p-het	lag ^a	%	CI 95%	p-het
PM10	0-1	0.69	0.40 ; 0.98	0.693	0-1	0.99	0.43 ; 1.54	0.603	0-1	0.13	-0.77 ; 1.04	0.919	0-1	1.59	0.54 ; 2.66	0.617
	2-5	0.49	0.06 ; 0.93	0.001	2-5	0.61	-0.02 ; 1.24	0.643	2-5	0.12	-0.90 ; 1.14	0.983	2-5	2.34	1.13 ; 3.57	0.022
	0-5	0.93	0.40 ; 1.46	0.001	0-5	1.06	0.30 ; 1.83	0.381	0-5	0.40	-0.83 ; 1.65	0.915	0-5	3.08	1.59 ; 4.59	0.044
NO ₂	0-1	0.99	0.24 ; 1.74	0.022	0-1	1.13	0.31 ; 1.96	0.863	0-1	1.76	-0.21 ; 3.76	0.105	0-1	1.19	-0.40 ; 2.80	0.962
	2-5	1.87	0.96 ; 2.79	0.001	2-5	2.24	1.30 ; 3.19	0.333	2-5	1.59	-0.03 ; 3.23	0.497	2-5	3.35	0.83 ; 5.92	0.000
	0-5	2.09	0.96 ; 3.24	0.001	0-5	2.63	1.53 ; 3.75	0.658	0-5	2.35	-0.13 ; 4.89	0.226	0-5	2.87	0.09 ; 5.72	0.001
O ₃	0-1	0.70	0.20 ; 1.21	0.038	0-1	0.84	0.01 ; 1.68	0.511	0-1	-0.35	-1.68 ; 0.98	0.395	0-1	1.42	-0.25 ; 3.12	0.633
	2-5	0.97	0.50 ; 1.45	0.917	2-5	1.91	0.82 ; 3.02	0.543	2-5	1.58	0.11 ; 3.07	0.723	2-5	2.25	0.43 ; 4.10	0.657
	0-5	1.54	0.92 ; 2.15	0.438	0-5	2.29	1.09 ; 3.50	0.559	0-5	1.22	-0.69 ; 3.17	0.189	0-5	2.78	0.29 ; 5.34	0.391

^a i lag riportati per ogni combinazione inquinante/causa costituiscono scelte a priori per rappresentare effetti immediati, ritardati e prolungati, rispettivamente.

Tabella 3. Risultati metanalitici per le 10 città in studio, relativi all'associazione tra mortalità (età 35+ anni) e inquinamento atmosferico, per causa del decesso, inquinante e lag (da modelli a lag distribuiti non vincolati): incrementi percentuali di rischio e intervalli di confidenza al 95%, corrispondenti a variazioni di 10 µg/m³ dell'inquinante; p-value del test di eterogeneità della variabilità tra città, 2001-2005 (periodo aprile-settembre per l'ozono).

Table 3. Pooled results for the 10 cities, on the association between mortality (age 35+ years) and air pollution, by cause of death, pollutant and lag (from unconstrained distributed lag models): percent increases of risk, and 95% confidence intervals, relative to 10 µg/m³ variations in the pollutant; p-value of the heterogeneity test among city-specific estimates, 2001-2005 (April-September for ozone).

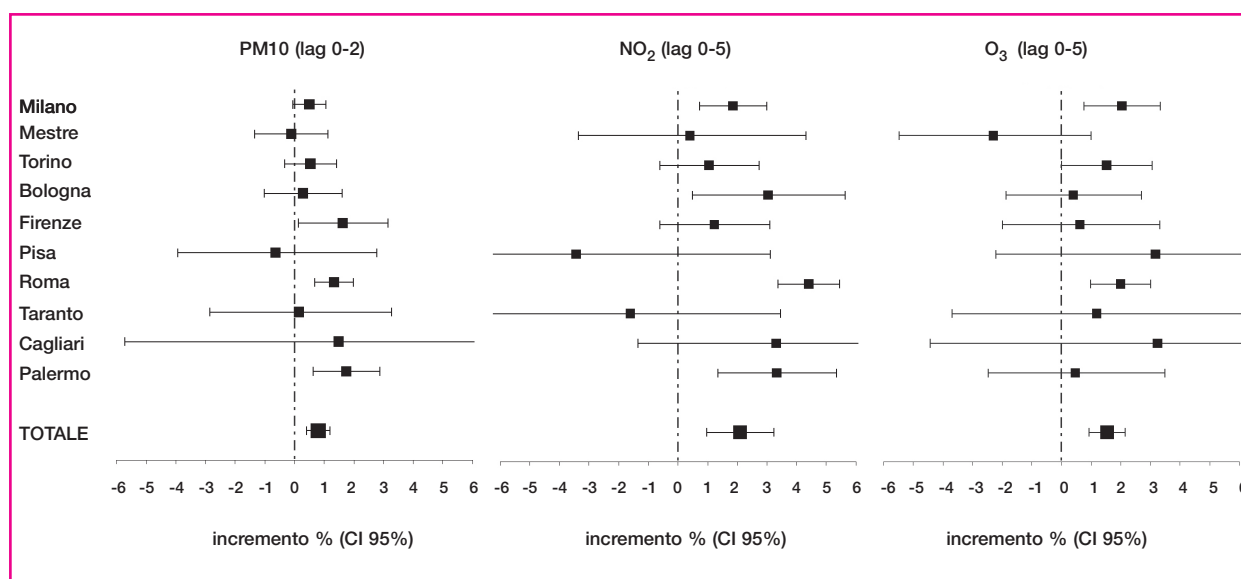


Figura 2. Risultati città-specifici e metanalitici per le 10 città in studio, relativi all'associazione tra mortalità per cause naturali e inquinamento atmosferico, per inquinante: incrementi percentuali di rischio e intervalli di confidenza al 95%, corrispondenti a variazioni di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dell'inquinante, 2001-2005 (periodo aprile-settembre per l'ozono).

Figura 2. City-specific and pooled results for the 10 cities, on the association between natural mortality and air pollution, by pollutant: percent increases of risk, and 95% confidence intervals, relative to 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ variations in the pollutant, 2001-2005 (April-September for ozone).

Le stime d'effetto, riferite ai sottogruppi di pazienti caratterizzati da ciascuna delle condizioni croniche, sono state confrontate con le stime relative ai pazienti che non presentano quella condizione (stime non riportate in tabella). L'incremento percentuale di rischio è pari a 0.80% sulla popolazione totale (CI 95%: 0.41; 1.19); si osserva un forte gradiente di rischio all'aumentare dell'età, con stime più elevate per i soggetti di età 75-84 anni e una modificazione d'effetto statisticamente significativa nei soggetti di 85+ anni. Non si notano differenze di rischio tra uomini e donne.

L'effetto del PM10 risulta maggiore nei soggetti deceduti in ospedale rispetto a quelli deceduti altrove, ma non si rileva una chiara modificazione d'effetto. L'aver avuto un ricovero negli ultimi 28 giorni o tra i 29 giorni e i due anni precedenti il decesso non determina un rischio più elevato rispetto a chi non ha avuto ricoveri recenti o pregressi; quindi la condizione di gravità dovuta a patologie acute o croniche, come definita in questo studio, non sembra essere un marcatore di suscettibilità agli effetti del particolato. Neanche le singole condizioni croniche si caratterizzano come elemento di vulnerabilità. I valori elevati del p-value REM non supportano l'ipotesi di modificazione di effetto per nessuna delle condizioni studiate.

Discussione

Obiettivo dello studio era ottenere una stima valida dell'effetto complessivo dell'inquinamento atmosferico nelle die-

ci città italiane e di valutare le condizioni di suscettibilità individuale.

La scelta delle città in studio è stata determinata dalla disponibilità delle informazioni sanitarie necessarie per il periodo in studio (mortalità e ricoveri negli anni precedenti per gli stessi soggetti), dalla disponibilità di dati validi sotto l'aspetto ambientale (inquinanti, temperatura, umidità, pressione atmosferica) e dalla presenza di gruppi di lavoro esperti in epidemiologia in ogni centro. Si è potuto così includere 10 città, ivi comprese le principali aree urbane del Paese, ma si è dovuto rinunciare a inserirne alcune di interesse rilevante sotto l'aspetto demografico e dell'inquinamento atmosferico (Trieste, Genova, Napoli, Bari, Catania).

E' stata condotta una metanalisi pianificata a priori.

Lo studio si è caratterizzato inoltre per l'adozione dell'approccio *case-crossover*, che è divenuto uno strumento consolidato dell'analisi dei dati e per il quale è stata dimostrata un'equivalenza algebrica con le analisi di serie temporale, quando l'esposizione agli inquinanti sia attribuita in base a valori medi giornalieri.¹¹

La valutazione della suscettibilità è un aspetto innovativo rispetto ad altri studi italiani sugli effetti dell'inquinamento atmosferico.

Principali risultati

Lo studio EpiAir ha messo in luce un aumento a breve termine della mortalità naturale, cardiovascolare e respiratoria

Variabili	%	CI 95%	p-REM	p-het
Popolazione totale (età 35+ anni) deceduta per cause naturali	0.80	0.41 ; 1.19	-	0.179
età (anni)				
35-64	0.02	-0.87 ; 0.91	-	0.573
65-74	0.44	-0.32 ; 1.21	0.481	0.249
75-84	0.69	0.04 ; 1.35	0.234	0.599
85+	1.47	0.92 ; 2.02	0.007	0.416
genere ^a				
maschi	0.84	0.36 ; 1.32	-	0.520
femmine	0.74	0.07 ; 1.42	0.813	0.087
luogo del decesso ^a				
fuori dall'ospedale	0.56	0.03 ; 1.10	-	0.081
fuori dall'ospedale, con dimissione da 2 a 28 giorni prima del decesso	0.59	-0.51 ; 1.70	0.970	0.580
in ospedale ^b	0.95	0.47 ; 1.42	0.297	0.258
in residenza sanitaria assistita (RSA) ^c	-0.11	-1.83 ; 1.63	0.465	0.203
ricovero tra 0 e 28 giorni prima del decesso ^a				
no	0.67	0.23 ; 1.12	-	0.385
sì	0.89	0.39 ; 1.39	0.523	0.196
ricovero tra 29 giorni e 2 anni prima del decesso ^a				
no	0.59	0.03 ; 1.15	-	0.460
sì	0.89	0.44 ; 1.36	0.410	0.433
numero di specifiche condizioni croniche ^{a,d}				
nessuna	0.85	0.33 ; 1.38	-	0.067
1	0.74	-0.12 ; 1.61	0.834	0.544
2	0.17	-0.94 ; 1.28	0.273	0.438
3 o più	0.66	-0.23 ; 1.55	0.712	0.470
specifiche condizioni croniche ^{a,d}				
diabete mellito (ICD9-CM: 250)	0.34	-0.69 ; 1.39	0.406	0.892
disturbi della coagulazione (ICD9-CM: 286-287)	0.53	-3.47 ; 4.70	0.912	0.446
ipertensione arteriosa (ICD9-CM: 401-405)	0.17	-0.62 ; 0.96	0.153	0.781
infarto del miocardio (ICD9-CM: 410, 412)	-0.30	-2.28 ; 1.72	0.296	0.170
malattie ischemiche del miocardio (ICD9-CM: 410-414)	0.12	-1.01 ; 1.27	0.255	0.179
malattie del circolo polmonare (ICD9-CM: 415-417)	1.16	-1.51 ; 3.91	0.772	0.762
turbe della conduzione (ICD9-CM: 426)	2.12	-0.29 ; 4.59	0.274	0.943
aritmie (ICD9-CM: 427)	0.58	-0.43 ; 1.59	0.688	0.143
scompenso cardiaco (ICD9-CM: 428)	0.73	-0.60 ; 2.09	0.973	0.172
disturbi circolatori dell'encefalo (ICD9-CM: 430-438)	0.74	-0.28 ; 1.76	0.955	0.097
malattie polmonari croniche (ICD9-CM: 490-505)	0.98	-0.04 ; 2.01	0.692	0.652

^a risultati standardizzati per età, con pesi pari alle frequenze relative di soggetti nelle classi di età 35-64, 65-74, 75-84 e 85+ anni, nel totale delle città esaminate;

^b comprende i soggetti deceduti fuori dall'ospedale ma dimessi il giorno del decesso o il precedente;

^c informazione disponibile solo per Firenze, Milano e Torino;

^d le condizioni croniche sono definite sulla base delle diagnosi principali o secondarie dei ricoveri ospedalieri avvenuti tra 29 giorni e 2 anni prima del decesso.

Tabella 4. Risultati metanalitici per le 9 città in studio (le 10 originali meno Cagliari), relativi all'associazione tra mortalità per cause naturali e PM10 (lag 0-2) per età, genere, luogo del decesso, ricoveri pregressi e presenza di specifiche condizioni croniche: incrementi percentuali di rischio e intervalli di confidenza al 95%, corrispondenti a variazioni di 10 µg/m³ dell'inquinante; p-value del test di modificazione relativa d'effetto tra ogni categoria e quella di riferimento; p-value del test di eterogeneità dei risultati città-specifici.

Table 4. Pooled results for the 9 cities (all except Cagliari), on the association between natural mortality and PM10 (lag 0-2), by age, gender, location of death, previous hospital admissions and specific chronic conditions: percent increases of risk, and 95% confidence intervals, relative to 10 µg/m³ variations in the pollutant; p-value of the relative effect modification (p-REM) test between each category and the reference one; p-value of the heterogeneity test among city-specific estimates.

associata a incrementi della concentrazione degli inquinanti atmosferici, sia polveri sia gas.

Gli effetti si osservano nello stesso giorno e nei giorni immediatamente successivi, con latenze diverse a seconda del tipo di inquinante e delle cause di morte.

Gli effetti a breve termine del PM10 osservati in questo stu-

dio sono particolarmente elevati in gruppi di popolazione caratterizzati da età avanzata, mentre il genere e la presenza di condizioni mediche croniche o acute non determinano una modificazione delle stime. Tali risultati sono in linea con quelli ottenuti nell'ambito del progetto SISTI.³ Le analisi di suscettibilità relative all'NO₂ e all'ozono mo-

strano caratteristiche diverse, e saranno presentate in lavori scientifici separati, attualmente in preparazione.

Inquinanti atmosferici

La situazione degli inquinanti in Italia nel periodo considerato era critica. Molte città si situano al di sopra dei limiti della normativa attuale, che prevede una concentrazione media annuale del PM10 di 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Queste città sono: Milano (media: 51,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), Mestre (48 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), Torino (53,9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), Bologna (42,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) e Taranto (50,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$); mentre Roma, con una media annuale di 39,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, e Firenze, con una media annuale di 38,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, sono di poco al di sotto dei valori limite. Questi dati sono ancora più rilevanti se si considera che il limite fissato dalla normativa è un valore di contenimento del danno, in assenza di un valore soglia che si sia dimostrato protettivo per la salute umana.¹²

I coefficienti di correlazione tra PM10 e NO₂ e il loro rapporto (vedi Berti et al., pagina 13) documentano in alcune città, in particolare a Roma, Milano, Torino, Bologna e Firenze, l'importanza del traffico come fonte del PM10 primario, mentre in altre situazioni (in particolare a Taranto) la fonte principale è rappresentata da emissioni industriali. Si è osservata una diminuzione del coefficiente di correlazione di Pearson tra PM10 e NO₂ in base alla latitudine. Dal momento che l'NO₂ è da considerare un buon indicatore del traffico veicolare nei centri urbani, questo dato suggerisce che l'inquinamento da traffico autoveicolare, in modo particolare da motori diesel, presenta un contributo più elevato nella Pianura padana e nei grandi centri urbani del Centro Italia. Dove i livelli di traffico veicolare sono alti, il particolato risulta in gran parte costituito da una miscela di particelle carboniose di diametro inferiore a 0.1 μm (particolato ultrafine), che sono originate prevalentemente dai motori diesel (il diesel *soot* della letteratura anglosassone). Queste particelle contengono frazioni azotate e solfatate, cui sono adese in grandi quantità molecole di idrocarburi aromatici policiclici (IPA).¹³

L'effetto complessivo di PM10, NO₂, O₃

I risultati metanalitici mostrano un andamento differente del rischio secondo l'inquinante e il lag considerato.

L'incremento percentuale della mortalità naturale per incrementi di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ è di 0.69% (lag 0-1) per il PM10, di 0.99% (lag 0-1) per l'NO₂. Studi metanalitici precedenti hanno riportato incrementi della mortalità naturale per esposizione a PM10 per lo stesso lag pari a 0.31% in Italia sulla popolazione di tutte le età,² a 0.60% in Europa,¹⁴ a 0.41% negli Stati Uniti¹⁵ (quest'ultima stima è stata successivamente rivista come pari a 0.27%¹⁶). Un'altra stima italiana recente riporta un incremento della mortalità per PM10 pari a 0.60%.³ Gli incrementi più elevati della mortalità per l'NO₂ sono confermati dai risultati dello studio MISA-2² con stime di 0.59%, ma non dai risultati dello studio APHEA,¹⁷

che riporta incrementi più bassi (0.33%) per l'NO₂ rispetto a quelli del PM10: ciò riflette probabilmente la diversa importanza, in Paesi differenti, del traffico autoveicolare, in particolare quello dei motori diesel.

L'effetto del particolato (PM10) è particolarmente evidente nella stessa giornata in cui aumenta la sua concentrazione nell'aria, ma il rischio di morte rimane alto nei due giorni successivi; l'effetto dell'NO₂ e dell'O₃ si mantiene alto per più giorni. Questi risultati sono coerenti con quelli dello studio MISA-2² dove i modelli a lag distribuiti mostrano un effetto immediato e rapidamente decrescente per il PM10 e un effetto più prolungato, osservabile fin oltre i 5 giorni, per l'NO₂.

Una caratteristica degli effetti osservati in questo studio sulla mortalità specifica è il deciso incremento della mortalità respiratoria rispetto a quella cardiaca per tutti e tre gli inquinanti. Lo studio MISA-2² aveva dimostrato un impatto più importante del PM10 rispetto all'NO₂ sulla mortalità respiratoria, mentre gli effetti sui due gruppi di cause sono chiaramente della stessa entità nello studio europeo.¹⁷

Un ragionamento specifico deve essere fatto per l'ozono. Per questo inquinante la stima di rischio di questo studio è pari a 1.54%, 2.29%, 1.36%, e 2.78% (lag 0-5) per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (valore sulle 8 ore) per la mortalità per cause naturali, cardiache, cerebrovascolari e respiratorie, rispettivamente (tabella 3). In una metanalisi che comprendeva 144 stime da 39 studi di serie temporali, Bell e colleghi (2005) hanno riscontrato un effetto prolungato (fino a una settimana) dell'ozono sulla mortalità naturale con stime pari a 1.34% e 2.45% per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di O₃ per la mortalità naturale e cardiovascolare durante la stagione calda.¹⁸ Risultati simili sono stati riscontrati nella situazione europea, con l'analisi di 23 città del progetto APHEA, con stime pari a 0.33%, 0.45% e 1.13% per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (valore di 1 ora) per la mortalità naturale, cardiaca e respiratoria, rispettivamente (nel semestre caldo).¹⁹ Anche se le scale di misura non sono esattamente uguali, i risultati di questo studio sono concordi con i dati della letteratura internazionale e confermano l'effetto prolungato e particolarmente nocivo dell'ozono non solo sulle cause respiratorie, per le quali la plausibilità biologica dell'effetto è maggiore.²⁰

Gli effetti del PM10 per età, luogo del decesso e condizioni cliniche

L'effetto del PM10 sulla mortalità in questo studio è caratterizzato da un trend crescente e marcato per età e da una modificazione d'effetto apprezzabile per gli ultra 85enni.

Un effetto importante del particolato sulla mortalità degli anziani con oltre 75 anni è stato riportato anche nello studio MISA-2,² ma il trend per classi d'età era meno evidente di quanto osservato in questo lavoro. In uno studio statunitense è stato riportato, per i soggetti di età superiore ai 75 anni, un incremento della mortalità naturale più elevato del 41%

rispetto alla classe d'età precedente: da ciò è stata dedotta una suscettibilità agli effetti del PM10 per i soggetti con più di 75 anni.²¹ Un altro lavoro italiano ha mostrato un netto incremento della mortalità generale (54%) per i soggetti di 75 anni e più rispetto a quelli più giovani per incrementi di 10 µg/m³ di PM10.³ La coerenza dei risultati per età ha portato alla necessità di dover standardizzare per età tutte le stime di associazione in strati di altre variabili, per apprezzare meglio (al netto della età) altri fattori di suscettibilità.

In questo studio non si sono evidenziate differenze di effetto del PM10 per i soggetti deceduti a casa rispetto alle persone decedute in ospedale, confermando quanto era già stato riportato nel precedente studio italiano di Forastiere e colleghi.³ Al contrario, uno dei pochi lavori che ha analizzato l'influenza del luogo di morte sulla associazione particolato-mortalità ha trovato un aumento di rischio del 49% per i soggetti morti a casa rispetto a quelli deceduti in ospedale.²¹ Si può ipotizzare che le polveri, che hanno un fattore di penetrazione indoor (negli ambienti interni) molto elevato specie nel periodo estivo in situazioni non climatizzate, possano agire come fattore aggravante di condizioni cliniche importanti, spesso presenti tra i soggetti ricoverati. Tuttavia, per gli individui deceduti in ospedale è possibile un effetto dell'esposizione agli inquinanti esterni (outdoor) nei giorni precedenti il ricovero.

In questo studio non è stata confermata l'ipotesi che una delle patologie croniche o acute rilevate dalle ospedalizzazioni pregresse o da quelle degli ultimi 30 giorni siano condizioni di suscettibilità al particolato. Rispetto a coloro che non hanno avuto un ricovero in precedenza, l'aumento del rischio per chi ha avuto un ricovero recente o pregresso è modesto, rispettivamente del 22% e del 30%, e non statisticamente significativo. L'ipotesi di una modificazione d'effetto dell'associazione particolato-mortalità dovuta alle patologie di base non è stata testata nel MISA-2² ed è stata solo indirettamente valutata nell'APHEA-2¹ attraverso lo studio della modificazione d'effetto per età. Nonostante il 67% della popolazione studiata avesse un'età maggiore di 75 anni, solo il 44% dei soggetti aveva avuto una diagnosi per una delle patologie croniche scelte come capaci di modificare l'effetto dei tre inquinanti. E' probabile che l'aver usato solo i ricoveri ospedalieri, senza tener conto degli accessi in Pronto soccorso e del ricorso all'assistenza specialistica ambulatoriale, abbia ridotto la capacità di osservare patologie come il diabete, per cui raramente si ricorre al ricovero. E' anche possibile che il periodo di due anni per cui si è ottenuta l'informazione sulle diagnosi dei ricoveri pregressi non sia stato sufficiente per avere un'informazione accurata delle patologie croniche dei soggetti in studio. Resta il fatto che l'effetto dell'inquinamento rimane diffuso nella popolazione e, al di là del criterio dell'età, non si è ancora in grado di definire con chiarezza se vi sia una popolazione particolarmente suscettibile.

In conclusione, questo lavoro conferma gli effetti a breve termine sulla mortalità per cause naturali, cardiache, cerebrovascolari e respiratorie in Italia, giustificando la sorveglianza epidemiologica e sollecitando azioni e politiche di contenimento delle emissioni inquinanti nelle città.²² Lo studio, inoltre, sottolinea l'importanza di integrare i dati ambientali con quelli epidemiologici per incrementare le conoscenze utili alla salvaguardia della salute della popolazione.

Conflitti di interesse: nessuno.

Bibliografia

1. Katsouyanni K, Zmirou D, Spix C et al. Short-term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiological time-series data. The APHEA project: background, objectives, design. *Eur Respir J* 1995; 8(6): 1030-38.
2. Biggeri A, Bellini P, Terracini B. Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution-MISA 1996-2002. *Epidemiol Prev* 2004; 28(4-5) Suppl: 4-100.
3. Forastiere F, Stafoggia M, Berti G et al.; SISTI Group. Particulate matter and daily mortality: a case-crossover analysis of individual effect modifiers. *Epidemiology* 2008; 19(4): 571-80.
4. Stafoggia M, Schwartz J, Forastiere F, Perucci CA; SISTI Group. Does temperature modify the association between air pollution and mortality? A multicity case-crossover analysis in Italy. *Am J Epidemiol* 2008; 167(12): 1476-85.
5. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care* 1998; 36: 8-27.
6. Steadman RG. The assessment of sultriness. Part I: a temperature-humidity index based on human physiology and clothing science. *J Applied Meteorol* 1979; 18: 861-73.
7. Kalkstein LS, Valimont KM. An evaluation of summer discomfort in the United States using a relative climatological index. *Bull Am Meteorol Soc* 1986; 67:842-48.
8. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 144-53.
9. Levy D, Lumley T, Sheppard L et al. Referent selection in case-crossover analyses of acute health effects of air pollution. *Epidemiology* 2001; 12: 186-92.
10. van Houwelingen HC, Arends LR, Stijnen T. Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. *Stat Med* 2002; 21: 589-624.
11. Lu Y, Zeger SL. On the equivalence of case-crossover and time series methods in environmental epidemiology. *Biostatistics* 2007; 8: 337-44.
12. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet* 2002; 360: 1232-42.
13. Cyrys J, Stölzel M, Heinrich J et al. Elemental composition and sources of fine and ultrafine ambient particles in Erfurt, Germany. *Sci Total Environ* 2003; 305(1-3): 143-56.
14. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E et al. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. *Epidemiology* 2001; 12: 521-31.
15. Samet JM, Zeger SL, Dominici F et al. The National morbidity, mortality, and air pollution study. Part II: morbidity and mortality from air pollution in the United States. *Res Rep Health Eff Inst* 2000; 94(pt 2): 5-70; discussion 71-9.
16. Health Effects Institute. Special report: revised analyses of time-series studies of air pollution and health. Part II. Revised analyses of the National morbidity, mortality, and air pollution study. In: *Revised*

- Analyses of Selected Time-Series Studies*. Boston (MA), Health Effects Institute 2003.
17. Samoli E, Aga E, Touloumi G et al. Short-term effects of nitrogen dioxide on mortality: an analysis within the APHEA project. *Eur Respir J* 2006; 27(6): 1129-38. Epub 2006 Mar 15.
 18. Bell ML, Dominici F, Samet JM. A meta-analysis of time-series studies of ozone and mortality with comparison to the national morbidity, mortality, and air pollution study. *Epidemiology* 2005; 16: 436-45.
 19. Gryparis A, Forsberg B, Katsouyanni K et al. Acute effects of ozone on mortality from the «air pollution and health: a European approach» project. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1080-87. Epub 2004 Jul 28.
 20. World Health Organization. Air quality guidelines. Global update 2005. Copenhagen (Denmark), World health organization; 2006. Available at <http://www.euro.who.int/Document/E90038.pdf> (ultimo accesso 14.8.2009)
 21. Zeka A, Zanobetti A, Schwartz J. Individual-level modifiers of the effects of particulate matter on daily mortality. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 849-59.
 22. Kunzli N. The public health relevance of air pollution abatement. *Eur Respir J* 2002; 20: 198-209.