

Le stime italiane degli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico: metodi e risultati a confronto

Short-term effects of air pollution in Italy: risk heterogeneity from 1996 to 2005

Annibale Biggeri, Michela Baccini per il Gruppo collaborativo EpiAir

Unità di biostatistica, ISPO, Firenze e Università degli studi di Firenze

Corrispondenza: Annibale Biggeri, e-mail: abiggeri@ds.unifi.it

Riassunto

Introduzione: in letteratura la variabilità degli effetti a breve termine degli inquinanti atmosferici tra differenti popolazioni è comunemente accettata e attribuita alle differenti caratteristiche degli inquinanti, delle modalità di esposizione, della suscettibilità individuale o della presenza di un'interazione con la temperatura. Meno chiara è l'esistenza di una variazione temporale dell'effetto.

Nel presente articolo confrontiamo i risultati degli studi italiani sugli effetti a breve termine degli inquinanti atmosferici che sono stati condotti sui dati relativi agli anni 1996-2005. Lo scopo del lavoro è valutare se l'effetto degli inquinanti è stabile nel tempo, pur mantenendosi una variabilità tra città.

Materiali e metodi: le serie giornaliere di decessi per cause naturali e le serie degli inquinanti (PM10 e NO₂) utilizzate derivano dai dataset delle metanalisi MISA e EpiAir. Le stime di effetto città-specifiche sono state combinate attraverso un modello di metanalisi a effetti casuali Bayesiano che tiene conto dell'eterogeneità tra città.

Risultati: non si notano differenze nelle stime ottenute usando lo stesso periodo temporale (2001-2005), le stesse città (le dieci città incluse in EpiAir), ma metodi diversi per l'analisi città-specifica (*case-crossover* e regressione di Poisson). Considerando il periodo temporale 1996-2002, lo stesso

metodo per l'analisi città-specifica (regressione di Poisson e spline sulla stagionalità), ma città diverse (quelle incluse in MISA e quelle in comune con EpiAir) si nota che le città selezionate nello studio EpiAir mostrano valori più alti delle stime di rischio, sia per il PM10 sia per l'NO₂.

Considerando infine le città nel sottoinsieme incluso sia nello studio MISA sia in EpiAir si trova che la variazione percentuale per incrementi di dieci microgrammi dell'inquinante è maggiore nel periodo più recente sia per il PM10 sia per l'NO₂ che passa rispettivamente da 0.36% (CI 95%: 0.1;0.8) a 0.66% (0.4;0.9) e da 0.72% (0.3;1.1) a 1.12% (0.5;1.6).

Conclusione: i risultati dello studio EpiAir non sono confrontabili facilmente con i risultati dello studio MISA perché sono diversi le città incluse, i metodi di analisi della fase città-specifica e il periodo di calendario esaminato.

Qui si dimostra che adottando lo stesso metodo di analisi e considerando lo stesso insieme di città si osserva un aumento delle stime di effetto passando dal periodo 1996-2002 al periodo 2001-2005. Un incremento consistente e coerente per tutte le città di maggiori dimensioni.

(*Epidemiol Prev* 2009; 33(6) suppl 1: 95-102)

Parole chiave: mortalità, inquinamento dell'aria, effetti a breve termine, particolato atmosferico, biossido di azoto, andamenti temporali

Abstract

Background: in the epidemiological literature heterogeneity of short-term effects of air pollutants among different populations is widely documented. It is commonly attributed to air pollutants characteristics, modality of exposure, individual susceptibility or pollutant-temperature interaction. The case of a time trend in effect size is questionable. In the present paper we compare results of Italian studies on short-term effects of air pollutants based on data for the calendar years 1996-2005.

Study objective is to evaluate time stability of risk estimates taking into account of between cities heterogeneity.

Materials and methods: daily series of deaths for natural causes and daily series of average air pollutants concentrations were obtained from the MISA and EpiAir datasets. Effect esti-

mates were obtained by Bayesian random effect meta-analysis to cope with between city heterogeneity.

Results: there was no difference in effect estimates using the case crossover or Poisson regression approach on the time period 2001-2005 and the ten Italian cities of the EpiAir study.

Using the MISA dataset (time period 1996-2002) and the same statistical approach (Poisson regression with seasonality regression spline) we compared the overall effect estimates selecting different subset of Italian cities. The EpiAir cities-subset showed higher risk estimates either for PM10 or NO₂.

Last, considering the same subset of cities we found an increase in percent variation of mortality for natural causes for 10 µg/m³ of PM10 from 0.36% (CI 95% 0.1;0.8) in the period 1996-2002 to 0.66% (0.4;0.9) in the period 2001-2005. For

NO_2 we found respectively a change from 0.72% (0.3;1.1) to 1.12% (0.5;1.6).

Conclusion: the results of the EpiAir study are not immediately comparable to the MISA results because the set of cities included in the two studies is different, the statistical approach is different, and the calendar time period is different.

The present analysis shows that considering the subset of cities

for which we have data for both time periods and using the same statistical approach the short-term effect of air pollutants on natural mortality is increasing.

(Epidemiol Prev 2009; 33(6) suppl 1: 95-102)

Keywords: mortality, air pollution, short-term effect, particulate matter, nitrogen dioxide, time-trend

Introduzione

L'esistenza di una relazione causale tra inquinamento atmosferico ed effetti a breve termine sulla salute, in particolare sulla mortalità, è ormai accettata dalla comunità scientifica. La revisione delle Linee guida sulla qualità dell'aria dell'Organizzazione mondiale della sanità riporta una sintesi delle evidenze scientifiche a supporto di questa conclusione.¹

L'entità dell'effetto, di solito espressa come aumento percentuale per incrementi di $10 \mu g/m^3$ della concentrazione dell'inquinante (particolato atmosferico con diametro aerodinamico inferiore a 10 micron, PM10; o biossido di azoto, NO_2), è tuttavia difficile da sintetizzare perché dipende dalle popolazioni studiate.

Per esempio, nello studio APHENA,² una rianalisi con metodologia uniforme degli studi NMMAPS, Canadese e APHEA, si riporta un aumento percentuale di mortalità per tutte le cause naturali per incrementi di PM10 di $10 \mu g/m^3$ a lag 1, cioè nel giorno precedente l'evento, di 0,83 (CI 95%: 0,30; 1,40) per le città della metanalisi canadese, di 0,33 (CI 95%: 0,22; 0,44) per le città della metanalisi europea e di 0,29 (CI 95%: 0,18; 0,40) per le città della metanalisi statunitense. L'eterogeneità degli effetti è sempre presente anche per NO_2 e all'interno di ciascuna metanalisi.³

Se quindi la variabilità degli effetti sanitari tra differenti popolazioni è comunemente accettata e attribuita a caratteristiche diverse degli inquinanti, differenti modalità di esposizione,⁴ presenza di un'interazione con la temperatura⁵ e suscettibilità individuale (si veda per esempio Forastiere et al., 2008⁶) meno chiara è l'esistenza di una variazione temporale dell'effetto. Sostanzialmente due ricerche affrontano la questione: uno studio statunitense confronta il periodo compreso tra il 1987-1994 con il periodo 1995-2000 e riporta che l'effetto del PM10 a lag 1 diminuisce, particolarmente nelle città della costa orientale,⁷ mentre uno studio canadese, usando un metodo che permette di ottenere stime specifiche per anno di calendario, nei diciassette anni esaminati (1984-2000) trova un incremento dell'effetto dell' NO_2 .⁸

Nel presente articolo si confrontano i risultati degli studi italiani sugli effetti a breve termine degli inquinanti atmosferici che sono stati condotti sui dati relativi agli anni 1996-2005.

Scopo del lavoro è valutare se l'effetto degli inquinanti sulla mortalità per cause naturali è stabile nel tempo, pur mantenendosi una variabilità tra città. Non è stata considerata la

mortalità per cause specifiche (cardiovascolari, respiratorie o cerebrovascolari).

La struttura dello studio è la seguente:

- viene prima valutato sui dati EpiAir l'eventuale effetto del modello di analisi statistica usato nella prima fase, quella città-specifica, della metanalisi (*case-crossover* rispetto alla regressione di Poisson sulle serie giornaliere);
- successivamente, si valuta l'entità delle differenze legate alla selezione di città diverse nell'ambito della metanalisi, valutazione limitata al periodo precedente al progetto EpiAir per il quale erano disponibili più città;
- infine, si valuta il periodo 1996-2002 (MISA) rispetto al periodo 2001-2005 (EpiAir), a parità di modello statistico e città incluse nella metanalisi.

Materiali e metodi

Le serie giornaliere di decessi per cause naturali e le serie degli inquinanti (PM10 e NO_2) utilizzate derivano dai dataset degli studi MISA⁹ e EpiAir (si veda in questo volume Berti et al., pagina 13).

In **tabella 1** sono riportati i decessi medi giornalieri per cause naturali dei residenti presenti nelle città interessate mentre in **tabella 2** sono riportati media e deviazione standard delle medie giornaliere di concentrazione degli inquinanti. Sia MISA sia EpiAir sono metanalisi pianificate, pertanto si compongono di due fasi distinte: la prima consiste nell'analisi città-specifica mentre la seconda combina i risultati ottenuti su ciascuna città separatamente in una stima globale. L'analisi città-specifica utilizza come variabile di risposta il numero giornaliero osservato di decessi e come determinante in studio le concentrazioni giornaliere medie degli inquinanti. Sono introdotte come variabili di confondimento temperatura e umidità relativa, festività, giorno della settimana, epidemie di influenza, decremento estivo di popolazione e stagionalità.

Fase uno

La prima valutazione che è stata condotta riguarda la stabilità dei risultati qualora si adotti per l'analisi città-specifica l'approccio *case-crossover* rispetto alla regressione di Poisson. Il disegno *case-crossover* sfrutta l'idea di comparare l'esposizione immediatamente precedente l'insorgenza dell'evento con l'esposizione sperimentata in altri momenti temporali; in particolare, nell'analisi delle serie storiche epidemiologi-

che vengono scelte finestre temporali predefinite, seguendo il cosiddetto disegno *time-stratified*.¹⁰ Il modello di regressione adottato per l'approccio *case-crossover* è pertanto la regressione logistica condizionata:

$$\log(E(Y_{it})) = \alpha_i + \gamma_{it} + \sum_k \beta_k z_{kit} + \lambda x_t$$

dove Y_{it} è la variabile binaria (0,1) che indica se il soggetto i -esimo ha sperimentato o no l'evento nell'istante t -esimo; x_t è la concentrazione dell'inquinante di interesse, λ il coefficiente di regressione a esso relativo (interpretabile come logaritmo di un rapporto tra tassi), z_{kit} è il k -esimo confondente incluso nel modello, β_k il corrispondente coefficiente di regressione. I termini $(\alpha_i + \gamma_{it})$ sono assorbiti nell'indicatore di appartenenza di strato e la verosimiglianza diviene:¹¹

$$L(\lambda, \beta) = \prod_i \frac{\exp(\sum_k \beta_k z_{ki} + \lambda x_i)}{\sum_{j \in S(t_i)} \exp(\sum_k \beta_k z_{kj} + \lambda x_j)}$$

La stagionalità è modellata da disegno selezionando all'interno di ogni mese gli stessi giorni della settimana del caso come giorni di controllo (appaiamento), strategia equivalente alla specificazione di un'interazione tripla di anno, mese, e giorno della settimana (420 variabili indicatrici o strati di appaiamento).¹¹ Il decremento estivo di popolazione è stato controllato inserendo una variabile categorica a tre livelli (le due settimane intorno a Ferragosto; il periodo dal 16 luglio al 31 agosto; i restanti giorni dell'anno)

Città	Popolazione* (x 1,000)	MISA		EpiAir (2001-2005)
		periodo	decessi	decessi
Bologna	371	1998-2002	11.5	11.1
Cagliari	164	- -	-	2.8
Catania	313	2000-2002	7.3	-
Firenze	356	1999-2001	11.1	9.3
Genova	610	1996-2002	21.3	-
Mestre-Venezia	196**	1999-2001	4.6	5.0
Milano	1,256	1999-2002	29.1	28.3
Napoli	1,004	1997-2000	23.9	-
Palermo	687	1997-2002	14.3	14.6***
Pisa	90	1998-2002	2.2	2.4
Ravenna	135	1997-2002	3.7	-
Roma	2,546	1998-2001	58.3	56.8
Taranto	202	1999-2002	4.3	3.8
Torino	865	1999-2002	20.5	20.1
Trieste	211	1997-2002	8.2	-
Verona	253	1999-2002	5.6	-

*popolazione al censimento 2001; **ULSS 36; ***2002-2005.

Tabella 1. Numero medio giornaliero di decessi per cause naturali per città e periodo MISA (1996-2002) ed EpiAir (2001-2005).

Table 1. Average number of daily deaths for each participating city MISA (1996-2002) and EpiAir (2001-2005).

e le festività per mezzo di una variabile indicatrice. Per le epidemie influenzali si è utilizzata una variabile indicatrice per il periodo tri-settimanale di picco annuale delle epidemie invernali di influenza come definito dall'Istituto superiore di sanità.

La temperatura è stata modellata con una *spline* penalizzata (lag 1-6), per i giorni in cui la stessa è inferiore al suo valo-

Città	periodo	MISA				EpiAir (2001-2005)			
		PM10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)		NO ₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)		PM10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)		NO ₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	
		media	sd	media	sd	media	sd	media	sd
Bologna	1998-2002	55.6	33.8	60.6	17.7	42.5 ^a	25.3	51.7	18.3
Cagliari	-	-	-	-	-	30.3 ^b	11.0	35.0 ^c	16.2
Catania	2000-2002	27.0	21.3	50.3	12.9	-	-	-	-
Firenze	1999-2001	46.0	21.1	45.4	15.5	38.2	17.7	46.1	18.6
Genova	1996-2002	54.2	20.3	51.8	17.5	-	-	-	-
Mestre-Venezia	1999-2001	47.0	32.0	39.0	19.0	48.0 ^a	33.2	38.2	14.2
Milano	1999-2002	56.3	38.4	61.2	24.8	51.5	31.7	59.2	22.8
Napoli	1997-2000	-	-	108.0	50.8	-	-	-	-
Palermo	1997-2002	39.8	18.0	54.4	16.2	34.8	19.9	52.1	15.6
Pisa	1998-2002	37.5	17.1	40.6	12.5	34.2	15.1	29.8	11.3
Ravenna	1997-2002	48.3	31.3	47.7	18.0	-	-	-	-
Roma	1998-2001	48.7	19.5	70.0	14.3	39.4	16.0	62.4	15.6
Taranto	1999-2002	-	-	42.0	15.8	50.3 ^d	21.2	26.3	10.9
Torino	1999-2002	67.2	38.1	60.5	21.9	53.9 ^e	33.7	66.0	20.1
Trieste	1997-2002	-	-	31.5	18.2	-	-	-	-
Verona	1999-2002	-	-	53.7	16.6	-	-	-	-

^a periodo 1.1.2002-31.12.2005; ^b periodo 1.1.2003-31.12.2004; ^c periodo 1.1.2003-31.12.2005; ^d periodo 1.1.2001-31.12.2004;

^e periodo 1.6.2002-31.12.2005.

Tabella 2. Media e deviazione standard (sd) delle medie giornaliere di concentrazione degli inquinanti nel periodo in studio (MISA ed EpiAir).

Table 2. Mean (media) and standard deviation (sd) of daily average for each pollutant concentration during the study period (MISA and EpiAir).

		Case-crossover		Regressione di Poisson	
		coef.	CrI 95%	coef.	CrI 95%
PM10	vp	0.68	0.40 ; 0.96	0.68	0.42 ; 0.92
	τ	0.055	0.001 ; 0.234	0.055	0.001 ; 0.230
NO ₂	vp	1.03	0.34 ; 1.62	1.12	0.52 ; 1.63
	τ	0.684	0.025 ; 2.127	0.512	0.022 ; 1.579

Tabella 3. Effetto a breve termine delle concentrazioni medie giornaliere (lag 01) di PM10 e NO₂ sulla mortalità naturale. Dieci città italiane 2001-2005. Metanalisi bayesiana a effetti casuali: variazione percentuale (vp) e varianza tra centri (τ) con il relativo intervallo di credibilità al 95% (CrI) secondo due differenti approcci al controllo della stagionalità nelle analisi città-specifiche.

Table 3. Short-term effect of PM10 and NO₂ daily concentrations on natural mortality. Ten Italian cities 2001-2005. Random effects Bayesian meta-analysis: percent variation (vp), heterogeneity variance (τ) and 95% credibility interval (CrI) under two different approaches to seasonality control at phase one city-specific analysis.

re mediano (sulla base delle distribuzioni città-specifiche) e con una *spline* penalizzata (lag 0-1), nei giorni in cui la stessa è superiore al valore mediano. Anche la pressione barometrica è stata modellata con una *spline* penalizzata. Il vantaggio di specificare queste funzioni penalizzate consiste nel disporre di un metodo automatico per la selezione del parametro di liscio.¹²

I dettagli del modello adottato nel caso del disegno *case-crossover* sono presentati nell'articolo di Stafoggia et al. all'interno di questo volume (pagina 53).

Per il modello di regressione di Poisson il modello adottato è analogo a quello impiegato nell'ambito dello studio MISA;⁹ tuttavia, data la mancata disponibilità nei dataset EpiAir della stratificazione in classi di età, l'analisi è stata condotta sui soli decessi dei soggetti con 35 anni o più.

Assunta una legge Poissoniana per la frequenza giornaliera di eventi di morte, è stato specificato un modello di regressione di Poisson descritto dall'equazione:

$$\log(E(Y_t)) = \alpha + f(t) + \sum_k \beta_k z_{kt} + \lambda x_t$$

dove, per il giorno t , $t=1, \dots, T$, Y_t rappresenta la frequenza giornaliera di decessi e $E(Y_t)$ il suo valore atteso, x_t è la concentrazione dell'inquinante di interesse, λ il coefficiente di regressione a esso relativo (interpretabile come logaritmo di un rapporto tra tassi), z_{kt} è il k -esimo confondente incluso nel modello, β_k il corrispondente coefficiente di regressione. La funzione $f(t)$ rappresenta una *spline* di regressione parametrica definita sul tempo di calendario t , con 5 gradi di libertà per anno.¹³ La funzione modella la stagionalità di medio-lungo periodo.

Il controllo del confondimento legato al giorno della settimana e alle festività è stato effettuato introducendo nel modello variabili indicatrici rispettivamente per il giorno della

		Città MISA		Città in comune a MISA ed EpiAir	
		coef.	CrI 95%	coef.	CrI 95%
PM10	vp	0.68	0.40 ; 0.96	0.68	0.42 ; 0.92
	τ	0.055	0.001 ; 0.234	0.055	0.001 ; 0.230
NO ₂	vp	1.03	0.34 ; 1.62	1.12	0.52 ; 1.63
	τ	0.684	0.025 ; 2.127	0.512	0.022 ; 1.579

PM10: città in comune a MISA ed EpiAir: Bologna, Firenze, Mestre-Venezia, Milano, Palermo, Pisa, Roma, Torino.

città MISA: città in comune a MISA ed EpiAir + Catania + Genova + Ravenna

NO₂: città in comune a MISA ed EpiAir: Bologna, Firenze, Mestre-Venezia, Milano, Palermo, Pisa, Roma, Taranto, Torino

città MISA: città in comune a MISA ed EpiAir + Catania + Genova + Napoli + Ravenna + Trieste + Verona

Tabella 4. Effetto a breve termine delle concentrazioni medie giornaliere (lag 01) di PM10 e NO₂ sulla mortalità naturale. Periodo 1996-2002, regressione di Poisson con *spline* sulla stagionalità. Metanalisi bayesiana a effetti casuali sui dati delle città MISA e sui dati relativi alle città presenti sia nello studio MISA sia in EpiAir: variazione percentuale (vp) e varianza tra centri (τ) con il relativo intervallo di credibilità al 95% (CrI).

Table 4. Short-term effect of PM10 and NO₂ daily concentrations on natural mortality. Period 1996-2002, Poisson regression with a *spline* function on season. Random effects Bayesian meta-analysis on the cities included in the MISA study and on the cities included both in the MISA and EpiAir studies: percent variation (vp), heterogeneity variance (τ) and 95% credibility interval (CrI).

settimana e per le festività. Il controllo del confondimento legato al decremento estivo di popolazione e quello dovuto alle epidemie di influenza è stato effettuato inserendo nel modello apposite variabili indicatrici.⁹

Il modello città-specifico ha tenuto conto dell'effetto non lineare e ritardato della temperatura. E' stata definita una variabile calcolata come media della temperatura nei tre giorni precedenti e sono stati inseriti nel modello due termini lineari, uno per valori della variabile superiori a 21°C e uno per valori inferiori a 21°C, vincolati ad assumere lo stesso valore a 21°C. Infine, è stato considerato l'effetto lineare della variabile costruita come scarto tra la temperatura media dei 3 giorni precedenti e la temperatura corrente.⁹ L'effetto dell'umidità relativa è stato modellato attraverso un termine lineare e un termine quadratico.⁹

L'analisi dell'associazione tra inquinanti e mortalità è stata condotta inserendo nel modello un solo inquinante alla volta attraverso un termine lineare. Si è tenuto conto dell'effetto ritardato dell'inquinante utilizzando come variabile di concentrazione il livello medio dell'inquinante misurato su più giorni (media di lag 0 e lag 1).

Fase due

Nella seconda fase dell'analisi le stime di effetto città-specifiche sono state combinate attraverso tecniche metanalitiche. In particolare, per ciascun inquinante è stato specificato un modello di metanalisi a effetti casuali Bayesiano che tenesse conto della possibile eterogeneità tra città, quin-

di di una fonte di variabilità aggiuntiva rispetto a quella entro centro.¹⁴

Si indichino con $\hat{\lambda}_1, \hat{\lambda}_2, \dots, \hat{\lambda}_C$ le C stime dei coefficienti di regressione relative all'effetto di un inquinante sulle C città analizzate (interpretabili come il logaritmo del rapporto tra tassi relativo a un incremento unitario nella concentrazione dell'inquinante) e con $\hat{\sigma}_1, \hat{\sigma}_2, \dots, \hat{\sigma}_C$ le C stime dei rispettivi errori standard. Il modello di metanalisi a effetti casuali assume che ciascun coefficiente stimato durante la prima fase dell'analisi sia la realizzazione di una variabile casuale normale con media città-specifica λ_c e varianza nota $\hat{\sigma}_c^2$, e che, a loro volta, i parametri città-specifici λ_c costituiscano un campione casuale da una super-popolazione con media λ e varianza τ :

$$\hat{\lambda}_c | \lambda_c, \hat{\sigma}_c^2 \sim N(\lambda_c, \hat{\sigma}_c^2) \quad \lambda_c | \lambda, \tau \sim N(\lambda, \tau)$$

Il modello può essere interpretato da un punto di vista Bayesiano, considerando la media globale λ e il parametro di eterogeneità tra città τ anch'esse come variabili casuali, e definendo su di esse delle distribuzioni a priori. In assenza di informazioni specifiche, è pratica usuale definire distribuzioni a priori che riflettano la nostra mancanza di conoscenza. Nel presente studio è stata elicitata su λ una distribuzione a priori normale sovradispersa con media nulla mentre, per quanto riguarda il parametro di eterogeneità, la mancanza di informazioni è stata espressa specificando sulla precisione (τ^{-1}) una distribuzione a priori Gamma con parametri (0.001, 0.001).

L'inferenza sul modello di metanalisi Bayesiano è stata effettuata a partire dalla distribuzione a posteriori congiunta dei parametri. Nel presente studio si è ottenuto un campione dalla distribuzione congiunta a posteriori dei parametri del modello utilizzando il software WinBugs.¹⁵

Una volta ottenuta la distribuzione a posteriori congiunta, le distribuzioni a posteriori marginali dei parametri di interesse sono state ricavate da essa per integrazione.

La metanalisi a effetti casuali produce una stima sintetica di effetto che tiene conto di eventuali eterogeneità tra centri, diversamente dalla metanalisi a effetti fissi che assume l'esistenza di un unico effetto comune a tutti gli studi.

La stima metanalitica di effetto riportata dalle metanalisi pianificate può essere interpretata come l'effetto atteso per un soggetto estratto dalla popolazione totale dell'insieme delle città, ignorando cioè da quale di essa provenga. Tanto maggiore è la varianza τ , tanto maggiore è l'eterogeneità tra città e ci si allontana dall'idea di un unico effetto comune. In presenza di eterogeneità diventa interessante studiarne i determinanti, anche se la stima globale potrebbe essere comunque utile per comunicare in modo sintetico i risultati della metanalisi in termini di tendenza centrale. Se invece l'obiettivo è quantificare l'impatto dell'inquinamento, utilizzando

la stima metanalitica dell'effetto si possono ottenere valutazioni poco accurate: se l'effetto non è lo stesso nelle città analizzate, perché si dovrebbe utilizzare un effetto medio per valutare il numero di decessi attribuibili all'inquinante nelle varie città?

Un secondo problema direttamente legato all'eterogeneità dell'effetto riguarda la generalizzazione dei risultati della metanalisi al di fuori delle città incluse nello studio. In presenza di eterogeneità, tutto finisce per dipendere da quali città sono state incluse e quali sono state escluse. Se l'eterogeneità è elevata, anche l'esclusione di una sola città dal campione può infatti implicare variazioni sensibili dei risultati.¹⁶

Risultati

I risultati sono espressi in termini di incremento percentuale nel numero giornaliero di decessi associato a un incremento di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nella concentrazione di PM10 o NO₂, interpretabile come l'eccesso di rischio atteso per un soggetto estratto casualmente dalla popolazione residente nelle città considerate.

Le stime riportate sono la media della distribuzione a posteriori, e sono affiancate dai centili della stessa distribuzione (intervallo di credibilità). La distribuzione a posteriori rappresenta la distribuzione di probabilità della variazione percentuale alla luce dei (condizionata ai) dati osservati.

Stesso periodo temporale (2001-2005), medesime città metodo diverso per l'analisi città-specifica

In **tabella 3** sono riportati gli effetti a breve termine delle concentrazioni medie giornaliere (lag 01) di PM10 e NO₂ sulla mortalità naturale.

Sono considerate le dieci città italiane e il periodo 2001-2005 relativo al *database* EpiAir. Le stime di effetto sono ottenute con la metanalisi bayesiana a effetti casuali e consistono nella variazione percentuale (vp), la varianza tra centri (τ) e il relativo intervallo di credibilità al 95% (ICr) secondo due differenti approcci al controllo della stagionalità nelle analisi città-specifiche: il disegno *case-crossover* e la regressione di Poisson (vedi Metodi).

Non si notano differenze apprezzabili. L'ampiezza dell'intervallo di credibilità tende a essere minore nella regressione di Poisson perché il numero di strati di appaiamento nel disegno *case-crossover* scelto è molto alto e maggiore del numero equivalente di parametri per il controllo della stagionalità che è stato scelto nel modello di regressione.

Stesso periodo temporale (1996-2002), stesso metodo per l'analisi città-specifica città diverse

In **tabella 4** sono riportati gli effetti a breve termine delle concentrazioni medie giornaliere (lag 01) di PM10 e NO₂ sulla mortalità naturale.

Città	PM10		NO ₂	
	vp	CI 95%	vp	CI 95%
Tutte	0.31	-0.08 ; 0.66	0.59	0.32 ; 0.86
meno Bologna	0.34	-0.09 ; 0.73	0.57	0.28 ; 0.85
meno Catania	0.36	-0.03 ; 0.72	0.62	0.36 ; 0.90
meno Firenze	0.32	-0.10 ; 0.69	0.63	0.36 ; 0.91
meno Genova	0.35	-0.06 ; 0.72	0.64	0.33 ; 0.94
meno Mestre-Venezia	0.36	-0.03 ; 0.72	0.60	0.33 ; 0.88
meno Milano	0.29	-0.16 ; 0.71	0.55	0.26 ; 0.86
meno Napoli			0.68	0.33 ; 1.00
meno Palermo	0.21	-0.13 ; 0.49	0.60	0.31 ; 0.90
meno Pisa	0.31	-0.08 ; 0.65	0.60	0.33 ; 0.87
meno Ravenna	0.33	-0.08 ; 0.69	0.61	0.34 ; 0.90
meno Roma	0.20	-0.14 ; 0.53	0.47	0.24 ; 0.71
meno Taranto			0.61	0.34 ; 0.89
meno Torino	0.39	-0.03 ; 0.74	0.62	0.32 ; 0.93
meno Trieste			0.61	0.32 ; 0.90
meno Verona			0.54	0.28 ; 0.80

Tabella 5. Effetto a breve termine delle concentrazioni medie giornaliere (lag 01) di PM10 e NO₂ sulla mortalità naturale. Periodo 1996-2002, regressione di Poisson con spline sulla stagionalità. Metanalisi bayesiana a effetti casuali sui dati delle città MISA: variazione percentuale (vp) e intervallo di confidenza al 95% (CI) escludendo ciascuna città alla volta.

Table 5. Short-term effect of PM10 and NO₂ daily concentrations on natural mortality. Period 1996-2002, Poisson regression with a spline function on season. Random effects Bayesian meta-analysis on the cities included in the MISA study: percent variation (vp), 95% confidence interval (CI). Influence of a single study on the overall meta-analysis estimate omitting one study in each turn.

Sono considerate le città MISA e il sottoinsieme di quelle incluse sia nello studio MISA sia in EpiAir per il periodo 1996-2002. Il modello di analisi usato è lo stesso, la regressione di Poisson con *spline* sulla stagionalità, seguita dalla metanalisi bayesiana a effetti casuali. Le città selezionate nello studio EpiAir mostrano valori più alti delle stime di rischio, sia per il PM10 sia per l'NO₂.

La **tabella 5** riporta l'analisi dell'influenza di ciascuna città sulla stima globale. Palermo e Roma contribuiscono molto alla stima di effetto del PM10 (che scenderebbe da 0.31 a 0.21 e 0.20 rispettivamente), mentre Roma influenza decisamente anche la stima di effetto dell'NO₂ (che scenderebbe senza questa città da 0.59 a 0.47).

Medesime città, stesso metodo per l'analisi città-specifica periodi diversi (1996-2002 vs 2001-2005)

Le **tabelle 6 e 7** riportano gli effetti a breve termine delle concentrazioni medie giornaliere (lag 01) di PM10 e NO₂ sulla mortalità naturale.

Sono considerate le città nel sottoinsieme incluso sia nello studio MISA sia in EpiAir. La variazione percentuale per in-

crementi di dieci microgrammi dell'inquinante è maggiore nel periodo più recente sia per il PM10 sia per l'NO₂. E' presente un aumento nelle quattro città maggiori (Milano, Palermo, Roma e Torino), sempre per entrambi gli inquinanti: per il PM10 si passa da 0.52 a 0.83 e per l'NO₂ da 0.68 a 1.46 facendo la media pesata per le quattro città a partire dai dati della **tabella 7**.

Discussione e conclusioni

I risultati dello studio EpiAir non sono confrontabili facilmente con i risultati dello studio MISA perché sono diversi le città incluse, i metodi di analisi della fase città-specifica e il periodo di calendario esaminato.

Lo studio EpiAir utilizza il disegno *case-crossover* per controllare la stagionalità. Si potrebbe perciò pensare che vi siano risultati differenti imputabili al metodo di analisi scelto. Si è dimostrato che questo non è vero: la **tabella 3** mostra che le stime di effetto sono pressoché identiche utilizzando i due approcci (ossia, quello MISA e quello *case-crossover*).

La scelta delle città è invece una possibile ragione delle differenze nelle stime pubblicate. Si ricorda che MISA riportava variazioni percentuali per incrementi di 10 µg/m³ di PM10 di 0.31 e per l'NO₂ di 0.59 (lag 01; **tabella 4**) contro 0.69 e 0.99 di EpiAir. Parte di questa differenza è attribuibile al diverso insieme di città incluso. Nel periodo 1996-2002 relativo allo studio MISA è possibile rianalizzare le sole città EpiAir a meno di Cagliari: ebbene, la restrizione a questo sottoinsieme porta a incrementi delle stime di effetto tra il 16 e il 22% (**tabella 4**). EpiAir ha quindi selezionato dieci città a rischio mediamente superiore rispetto al campione di città considerate dallo studio MISA. Resta tuttavia da spie-

		1996-2005		2001-2005	
		coef.	CrI 95%	coef.	CrI 95%
PM10	vp	0.36	-0.09 ; 0.78	0.66	0.39 ; 0.91
	τ	0.424	0.032 ; 1.230	0.062	0.001 ; 0.277
NO ₂	vp	0.72	0.30 ; 1.09	1.12	0.52 ; 1.63
	τ	0.163	0.001 ; 0.670	0.512	0.022 ; 1.579
Per il PM10: città incluse: Bologna, Firenze, Mestre-Venezia, Milano, Palermo, Pisa, Roma, Torino.					
Per l'NO ₂ : città incluse: Bologna, Firenze, Mestre-Venezia, Milano, Palermo, Pisa, Roma, Taranto, Torino					

Tabella 6. Effetto a breve termine delle concentrazioni medie giornaliere (lag 01) di PM10 e NO₂ sulla mortalità naturale. Regressione di Poisson con spline sulla stagionalità e metanalisi bayesiana ad effetti casuali sui dati delle città incluse sia nello studio MISA che EpiAir: variazione percentuale (vp) e varianza tra centri (τ) con il relativo intervallo di credibilità al 95% (CrI) nei due periodi 1996-2002 e 2001-2005.

Table 6. Short-term effect of PM10 and NO₂ daily concentrations on natural mortality. Poisson regression with a spline function on season and random effects Bayesian meta-analysis on the cities included both in the MISA and EpiAir studies: percent variation (vp), heterogeneity variance (τ) and 95% credibility interval (CrI) by calendar period 1996-2002 and 2001-2005.

Città	1996-2002		2001-2005	
	vp	CI 95%	vp	CI 95%
PM10				
Bologna	0.14	-0.50 ; 0.72	0.22	-0.74 ; 1.18
Firenze	0.25	-0.62 ; 1.03	0.28	-0.92 ; 1.50
Mestre-Venezia	0.05	-1.04 ; 0.87	-0.07	-1.02 ; 0.89
Milano	0.36	0.02 ; 0.69	0.79	0.38 ; 1.20
Palermo	1.09	0.30 ; 2.05	1.21	0.35 ; 2.09
Pisa	0.32	-0.79 ; 1.39	1.13	-5.15 ; 3.06
Roma	0.83	0.37 ; 1.28	0.99	0.48 ; 1.51
Torino	0.01	-0.51 ; 0.49	0.47	-0.19 ; 1.13
NO₂				
Bologna	0.69	0.14 ; 1.43	0.95	-0.52 ; 2.44
Firenze	0.47	-0.39 ; 1.08	0.16	-1.08 ; 1.41
Mestre-Venezia	0.56	-0.23 ; 1.30	1.59	-0.79 ; 4.03
Milano	0.70	0.29 ; 1.23	1.52	0.86 ; 2.18
Palermo	0.58	-0.01 ; 1.19	1.13	-0.15 ; 2.42
Pisa	0.60	-0.21 ; 1.42	-2.34	-7.93 ; 3.59
Roma	0.92	0.41 ; 1.66	2.33	1.68 ; 2.98
Taranto	0.54	-0.31 ; 1.26	-1.13	-2.18 ; 4.34
Torino	0.52	-0.07 ; 1.02	0.63	-0.32 ; 1.60

Tabella 7. Effetto a breve termine delle concentrazioni medie giornaliere (lag 01) di PM10 e NO₂ sulla mortalità naturale. Regressione di Poisson con spline sulla stagionalità sui dati delle quattro maggiori città italiane: variazione percentuale (vp) e intervallo di confidenza al 95% (CI) nei due periodi 1996-2002 e 2001-2005.

Table 7. Short-term effect of PM10 and NO₂ daily concentrations on natural mortality. Poisson regression with a spline function on season on the four largest Italian cities: percent variation (vp) and 95% confidence interval (CI) by calendar period 1996-2002 and 2001-2005.

gare la gran parte della differenza tra le stime riportate nei due studi: l'analisi qui illustrata mostra che adottando lo stesso metodo di analisi e considerando lo stesso insieme di città si osserva un aumento delle stime di effetto passando dal periodo 1996-2002 al periodo 2001-2005. Un incremento consistente e coerente per tutte le città di maggiori dimensioni. Non è stata indagata la mortalità per causa perché l'ampiezza degli intervalli di confidenza delle stime è maggiore data la minore numerosità degli eventi (in particolare per le cause respiratorie e cerebrovascolari). Non si può escludere che le tendenze evidenziate per la mortalità per cause naturali possano differire per alcune cause.

Il livello di concentrazione degli inquinanti è diminuito nel periodo, anche se in modo meno evidente per l'NO₂ (tabella 2), mentre la pericolosità degli inquinanti è aumentata. E' un valore reale? Potrebbe essere diminuito l'errore di misura, la qualità dei dati provenienti dalle centraline potrebbe essere migliorata. La comparabilità potrebbe essere compromessa dalla non perfetta sovrapposizione delle centraline usate nei due studi, legata alla modificazione delle reti di monitoraggio urbano che è intercorsa nel decennio. Un aumento del coefficiente di regressione alla diminuzione della concentrazione dell'inquinante potrebbe essere spiegato da una

forma non lineare della relazione dose-risposta. A questo proposito, la meta-regressione condotta nell'ambito dello studio MISA⁹ suggeriva questa possibilità. Tuttavia, l'entità delle differenze di periodo osservata è tale da non poter essere semplicemente spiegata da una relazione dose-risposta non lineare, un effetto plateau. Infine, tale aumento potrebbe essere in parte dovuto alla mancata stratificazione per età nel dataset EpiAir, con un'ipotetica prevalenza di soggetti più anziani nel periodo 2001-2005 rispetto al 1996-2002.

In letteratura lo studio statunitense (Dominici et al.)⁷ trova una diminuzione dell'effetto delle polveri fini mentre lo studio canadese (Shin et al.)⁸ trova un aumento dell'effetto dell'NO₂. I risultati qui descritti sono in accordo con lo studio canadese e pongono alcune questioni:

- vi è un effetto legato alla diversa composizione chimica delle polveri nei due periodi temporali considerati?
- l'effetto sull'NO₂ è valido di per sé oppure va interpretato come un indicatore della componente PM2.5?
- l'aumento di effetto degli inquinanti potrebbe essere spiegato dall'interazione con la temperatura?

Diminuzione dei giorni di pioggia, aumento dell'insolazione, diminuzione dell'altezza dello strato di rimescolamento dell'aria sono effetti del cambiamento climatico in atto e sono stati registrati nell'arco dei dieci anni considerati dalla presente analisi. Questi cambiamenti hanno ripercussioni sulla chimica e sulla fisica dell'inquinamento dell'aria che potrebbero essere legate alla loro tossicologia.

Conflitti di interesse: Gli autori dichiarano di avere svolto la funzione di consulente tecnico (AB) e ausilio tecnico (MB) del Pubblico ministero nel processo per «Omessa adozione di provvedimenti per ridurre l'inquinamento dell'aria nell'area metropolitana di Firenze» (R.G.N.R. 19581-2006)

Ringraziamenti

Il presente lavoro è stato realizzato nell'ambito del progetto EpiAir «Inquinamento atmosferico e salute: sorveglianza epidemiologia e interventi di prevenzione» e PRIN 20072S2HT8_003.

Bibliografia

1. Air quality guidelines. Global update 2005. World Health Organization Regional office for Europe, Copenhagen (Denmark), 2006.
2. Samoli E, Peng R, Ramsay T et al. Acute effects of ambient particulate matter on mortality in Europe and North America: results from the APHENA study. *Environmental Health Perspective* 2008; 116(11): 1480-86.
3. Health Effects Institute. *Revised analyses of time series studies of air pollution and health. Special report.* Health Effects Institute, Boston (MA) 2003: 255-71.
4. Samet JM. Air pollution risk estimates: determinants of heterogeneity. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A* 2008; 71: 578-82.
5. Bobak M, Roberts A. Heterogeneity of air pollution effects is related to average temperature. *BMJ* 1997; 315 (7116): 1161.
6. 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.

7. Dominici F, Peng RD, Zeger SL et al. Particulate air pollution and mortality in the United States: did the risks change from 1987 to 2000? *American Journal of Epidemiology* 2007; 166(8): 880-88.
8. Shin HH, Stieb DM, Jessiman B et al. A temporal multicity model to estimate the effects of short-term exposure to ambient air pollution on health. *Environmental Health Perspective* 2008; 116(9): 1147-53.
9. Biggeri A, Bellini P, Terracini B. (a cura di). MISA Meta-analisi degli studi italiani sugli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico 1996-2002. *Epidemiol Prev* 2004; 28(4-5) Suppl: 1-100.
10. Janes H, Sheppard L, Lumley T. Case-crossover analyses of air pollution exposure data: referent selection strategies and their implications for bias. *Epidemiology* 2005; 16(6): 717-26.
11. Lu Y, Zeger SL. On the equivalence of case-crossover and time series methods in environmental epidemiology. *Biostatistics* 2007; 8(2): 337-44.
12. Wood, S.N. Fast stable direct fitting and smoothness selection for Generalized Additive Models. *JRSSB* 2008; 70(3): 495-518.
13. Baccini M, Biggeri A, Lagazio C et al. Parametric and semi-parametric approaches in the analysis of short-term effects of air pollution on health. *Computational Statistics and Data Analysis* 2007; 51: 4324-36.
14. Sutton AJ, Abrams KR. Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. *Statistical Methods in Medical Research* 2001; 10(4): 277-303.
15. Lunn DJ, Thomas A, Best N, and Spiegelhalter D. WinBUGS – a Bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing* 2000; 10: 325-37.
16. Baccini M, Biggeri A. Metanalisi ed eterogeneità in epidemiologia ambientale. Rapporti Istisan 2007, 07/50.