



## EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

# BIG EPI

Uso di **BIG** data per la valutazione degli **Effetti** sanitari acuti e cronici dell'inquinamento atmosferico nella **Popolazione Italiana**

Use of **BIG** data for the evaluation of the acute and chronic health **Effects** of air **Pollution** in the Italian population





# EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

Rivista fondata da **Giulio A. Maccacaro**

**ANNO 47 (6) 2023**

**Epidemiologia & Prevenzione**  
è indicizzata in **Medline, Scopus,**  
**Science Citation Index Expanded,**  
**Journal Citation Reports/Science Edition**

Pubblicazione bimestrale Registrazione  
del Tribunale di Milano  
n. 239/1977 Spedizione in AP - 45% - art. 2 comma 20b  
legge 662/96 - Milano

Iscrizione al Registro degli Operatori  
di Comunicazione (roc) n. 11747

Una copia della rivista: 13,50 euro

Abbonamento annuo: informazioni e condizioni sul sito  
[www.epiprev.it](http://www.epiprev.it)

Gestione abbonamenti: ufficio abbonamenti  
tel. 02-48702283

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente  
e utilizzati dall'editore Inferenze scrl per la spedizione della presente  
pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico.

Ai sensi dell'art.13 Legge 675/96 e successivi aggiornamenti è possibile  
in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare  
i dati,

o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a:  
Inferenze scrl, responsabile dati, via Ricciarelli 29, 20148 Milano.

IVA assolta dall'editore ai sensi dell'art. 74 lettera C del DPR 26/10/1972  
n.633 e successive modificazioni e integrazioni nonché ai sensi del DM  
29/12/1989. Non si rilasciano quindi fatture (art. 1 c. 5 DM 29/12/1989).

Stampa  
Arti grafiche Ancora srl - Milano



via Ricciarelli 29, 20148 Milano  
[segreteria@inferenze.it](mailto:segreteria@inferenze.it)

**Direttore scientifico:** Francesco Forastiere  
**Past director:** Benedetto Terracini, Eugenio Paci  
**Direttrice responsabile:** Maria Luisa Clementi

#### Direzione scientifica

Carla Ancona, Annibale Biggeri, Luigi Bisanti, Laura Bonvicini, Silvia  
Candela, Riccardo Capocaccia, Elisabetta Listorti, Paola Michelozzi,  
Fulvio Ricceri, Lorenzo Richiardi, Vittorio Simeon, Antonia Stazi,  
Giuseppe Traversa

#### Segreteria di redazione

via Giusti 4, 21053 Castellanza (VA)  
e-mail: [epiprev@inferenze.it](mailto:epiprev@inferenze.it); telefono: 0331-482187

**Redazione:** Maria Cristina Porro, Sofia Barletta

**Impaginazione:** Stefano Montagnana, Andrea Barbieri

#### Direzione associata

Nerina Agabiti, Claudia Agnoli, Anita Andreano, Michela Baccini,  
Lisa Bauleo, Fabrizio Bianchi, Elisa Bustaffa, Nicola Caranci, Silvia  
Carista, Michele Carugno, Andrea Carvelli, Anna Castiglione, Dolores  
Catelan, Paolo Chiodini, Dario Consonni, Carmen D'Amore, Giuseppe  
Delvecchio, Chiara Di Girolamo, Chiara Donfrancesco, Fabrizio  
Faggiano, Annunziata Faustini, Chiara Fedato, Gianluigi Ferrante,  
Enzo Ferrara, Claudia Galassi, Simona Giampaoli, Paolo Giorgi  
Rossi, Maria Teresa Greco, Vittorio Krogh, Pier Luigi Lopalco, Sara  
Maio, Michele Marra, Francesca Mataloni, Flavia Mayer, Elisabetta  
Meneghini, Marta Ottone, Eva Pagano, Salvatore Panico, Davide Petri,  
Donella Puliti, Andrea Ranzi, Matteo Renzi, Giuseppe Ru, Antonio  
Giampiero Russo, Carlotta Sacerdote, Milena Sant, Flavia Santi,  
Matteo Scortichini, Simona Signoriello, Massimo Stafoggia, Giorgia  
Stoppa, Saverio Stranges, Maurizio Trevisan, Francesco Trotta,  
Nicola Vanacore, Martina Ventura, Giovanni Viegi, Massimo Vicentini,  
Nicolàs Zengarini

#### Comitato editoriale

**AIE:** Carla Ancona, Lorenzo Richiardi, Cristina Canova, Michele  
Carugno, Elena Farina, Francesca Mataloni, Davide Petri, Francesco  
Venturelli, Francesca Zambri

**Impresa sociale E&P Giulio A. Maccacaro:** Franco Berrino,  
Luigi Bisanti, Annibale Biggeri, Paolo Chiodini, Gemma Gatta,  
Enzo Merler, Franco Merletti, Salvatore Panico, Lorenzo Simonato

**Inferenze:** Maria Luisa Clementi, Maria Cristina Porro,  
Valentina Ferrari

#### MODALITÀ DI ABBONAMENTO

**Pagamento con carta di credito** (American Express, Carta Si,  
VISA, Eurocard, Master Card) telefonando allo 02-48702283  
dal lunedì al venerdì dalle 9 alle 13 oppure utilizzando  
il servizio PayPal sul sito web della rivista [www.epiprev.it](http://www.epiprev.it)

**Accredito tramite c/c bancario** presso: BPER BANCA  
Piazza Wagner n. 8, 20145 Milano,  
IBAN: IT83Z 05387 01612 000035010623  
intestato all'impresa editoriale Inferenze scrl,  
via Ricciarelli n. 29, 20148 Milano.

© Inferenze scrl, Milano

# BIGEPI

A cura di: Sara Maio,<sup>1</sup> Massimo Stafoggia,<sup>2</sup> Claudio Gariazzo,<sup>3</sup> Giovanni Viegi<sup>1</sup>

1 Istituto di fisiologia clinica del Consiglio nazionale delle ricerche, Pisa

2 Dipartimento di epidemiologia del Servizio sanitario regionale, Regione Lazio, ASL Roma 1, Roma

3 Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale di INAIL, Roma

**Il presente volume riporta i risultati di uno studio sui rischi collegati all'esposizione di breve e lungo periodo all'inquinamento atmosferico, alle temperature estreme e all'esposizione occupazionale, in termini di mortalità, ricoveri ospedalieri, morbosità e parametri fisiologici.**

**Lo studio è stato condotto grazie ai finanziamenti dell'Istituto Nazionale Assicurazione Infortuni sul Lavoro (INAIL) nell'ambito del Bando Ricerca in Collaborazione (BRiC) edizione 2019 (progetto n. 46/2019).**

doi: 10.19191/EP23.6.S3.011

#### Ringraziamenti

Il Gruppo collaborativo BIGEPI desidera ringraziare tutti coloro che hanno reso possibile la realizzazione dello studio.

Lo studio non si sarebbe potuto condurre senza l'indispensabile contributo delle unità operative coinvolte:

Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa (Responsabile scientifico)

Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio, ASL Roma 1 (Co-responsabile scientifico)

Servizio Sovrazonale di Epidemiologia ASL TO3 ARPAE Emilia Romagna – Struttura Tematica Ambiente, Prevenzione e Salute

Agenzia Regionale per la Salute e il Sociale della Puglia

Dipartimento per le Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico - Assessorato della Salute - Regione Sicilia

Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona

Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale di INAIL, Roma

#### Con il contributo di:

ARIANET Srl

Istituto di farmacologia traslazionale del CNR di Palermo

Dipartimento PROMISE, Università di Palermo Settore innovazione nei servizi sanitari e Sociali. Direzione generale cura della persona, salute e welfare, Regione Emilia-Romagna

Agenzia sociale e sanitaria della Regione Emilia-Romagna

Servizio epidemiologia AUSL di Reggio Emilia Centro regionale aria e UOS ambiente e salute, ARPA Puglia

Area epidemiologia e care intelligence ARESS Puglia

Dipartimento di scienze cliniche e molecolari, Università politecnica delle Marche, Ancona

Dipartimento di medicina interna, Azienda ospedaliera universitaria Ospedali Riuniti, Ancona

Dipartimento di scienze della sanità pubblica e pediatriche, Università di Torino, Torino

Dipartimento di medicina, chirurgia e farmacia, Università di Sassari, Sassari

Dipartimento di sanità pubblica, medicina sperimentale e forense, Università di Pavia, Pavia

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia Dipartimento di medicina interna e terapia medica, Università di Pavia

Dipartimento di scienze dell'ambiente e della prevenzione, Università di Ferrara

UOC di medicina del lavoro, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, Verona

# BIGEPI

## Il progetto BIGEPI è stato realizzato grazie all'attività del gruppo collaborativo costituito da:

**Valentina Adorno**, Settore innovazione nei servizi sanitari e sociali. Direzione Generale cura della persona, salute e welfare, Regione Emilia-Romagna

**Alessandra Vincenza Allotta**, Dipartimento per le attività sanitarie e Osservatorio epidemiologico, Assessorato della salute - Regione Siciliana

**Carla Ancona**, Dipartimento di epidemiologia SSR Lazio, ASL Roma 1, Roma

**Sandra Baldacci**, Istituto di fisiologia clinica, CNR, Pisa

**Letizia Bartolini**, Azienda USL-IRCCS Reggio Emilia

**Lisa Bauleo**, Dipartimento di epidemiologia SSR Lazio, ASL Roma 1, Roma

**Lucia Bisceglia**, Agenzia regionale per la salute e il sociale della Puglia

**Nicola Caranci**, Settore innovazione nei servizi sanitari e sociali, Direzione Generale cura della persona, salute e welfare, Regione Emilia-Romagna

**Achille Cernigliaro**, Dipartimento per le attività sanitarie e Osservatorio epidemiologico, Assessorato della salute - Regione Sicilia

**Giulia Cesaroni**, Dipartimento di epidemiologia SSR Lazio, ASL Roma 1, Roma

**Antonio Chieti**, Agenzia regionale per la salute e il sociale della Puglia

**Giuseppe Costa**, Servizio sovrazonale di epidemiologia ASL TO3, Collegno, Torino

**Chiara Di Blasi**, Dipartimento di epidemiologia SSR Lazio, ASL Roma 1, Roma

**Salvatore Fasola**, Istituto di farmacologia traslazionale, CNR, Palermo

**Ida Galise**, UOS Ambiente e Salute Direzione Scientifica - ARPA Puglia, Bari

**Claudio Gariazzo**, Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale, INAIL, Roma

**Simone Giannini**, ARPAE Emilia-Romagna

**Paolo Giorgi Rossi**, Azienda USL-IRCCS Reggio Emilia

**Stefania La Grutta**, Istituto di farmacologia traslazionale, CNR, Palermo

**Francesca Locatelli**, Dipartimento di diagnostica e sanità pubblica, Università di Verona, CNR, Pisa

**Sara Maio**, Istituto di fisiologia clinica, CNR, Pisa

**Pierpaolo Marchetti**, Dipartimento di diagnostica e sanità pubblica, Università di Verona

**Alessandro Marcon**, Dipartimento di diagnostica e sanità pubblica, Università di Verona

**Alessandro Marinaccio**, Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale, INAIL, Roma

**Stefania Massari**, Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale, INAIL, Roma

**Paola Michelozzi**, Dipartimento di epidemiologia SSR Lazio, ASL Roma 1, Roma

**Jessica Miotti**, Dipartimento di diagnostica e sanità pubblica, Università di Verona

**Angela Morabito**, Centro regionale aria - ARPA Puglia

**Federica Nobile**, Dipartimento di epidemiologia SSR Lazio, ASL Roma 1, Roma

**Marta Ottone**, Azienda USL-IRCCS Reggio Emilia

**Federico Pirona**, Istituto di fisiologia clinica, CNR, Pisa

**Sebastiano Pollina Addario**, Dipartimento per le attività sanitarie e Osservatorio epidemiologico, Assessorato della salute - Regione Siciliana

**Andrea Ranzi**, ARPAE Emilia-Romagna

**Matteo Renzi**, Dipartimento di epidemiologia SSR Lazio, ASL Roma 1, Roma

**Giuseppe Sarno**, Istituto di fisiologia clinica, CNR, Pisa

**Salvatore Scondotto**, Dipartimento per le attività sanitarie e Osservatorio epidemiologico, Assessorato della salute - Regione Sicilia

**Maria Serinelli**, UOS ambiente e salute Direzione scientifica - ARPA Puglia, Bari

**Camillo Silibello**, ARIANET S.r.l.

**Massimo Stafoggia**, Dipartimento di epidemiologia SSR Lazio, ASL Roma 1, Roma

**Ilaria Stanisci**, Istituto di fisiologia clinica, CNR, Pisa

**Elena Strippoli**, Servizio sovrazonale di epidemiologia ASL TO3, Collegno, Torino

**Sofia Tagliaferro**, Istituto di fisiologia clinica, CNR, Pisa

**Gianni Tinarelli**, ARIANET Srl

**Lorena Torroni**, Dipartimento di diagnostica e sanità pubblica, Università di Verona

**Giuseppe Verlato**, Dipartimento di diagnostica e sanità pubblica, Università di Verona

**Giovanni Viegi**, Istituto di fisiologia clinica, CNR, Pisa

**Nicolás Zengarini**, Servizio sovrazonale di epidemiologia ASL TO3, Collegno, Torino

# Indice

## Contents

- 5 Esposizione ambientale e occupazionale: utilità di un'analisi integrata dei determinanti di salute**  
Environmental and occupational exposure: usefulness of an integrated analysis of health determinants  
Sara Maio, Claudio Gariazzo, Stefania Massari, Alessandro Marinaccio, Giovanni Viegi, Isabella Annesi-Maesano
- 8 Progetto BIGEPI: dati ambientali e dati sanitari**  
BIGEPI Project: environmental and health data  
Sara Maio, Claudio Gariazzo, Massimo Stafoggia, Carla Ancona, Lucia Bisceglia, Nicola Caranci, Achille Cernigliaro, Giulia Cesaroni, Giuseppe Costa, Alessandro Marcon, Stefania Massari, Federica Nobile, Andrea Ranzi, Matteo Renzi, Salvatore Scondotto, Nicolás Zengarini, Giuseppe Verlato, Giovanni Viegi, a nome del gruppo collaborativo BIGEPI
- 19 Impatto del caldo e del freddo sulla mortalità per causa in Italia**  
Impact of heat and cold on cause-specific mortality in Italy  
Chiara di Blasi, Massimo Stafoggia, Claudio Gariazzo, Paola Michelozzi, Manuela De Sario, Alessandro Marinaccio, Sara Maio, Giovanni Viegi, Francesca de' Donato a nome del gruppo collaborativo BIGEPI
- 27 Effetti a breve termine del PM<sub>10</sub> sulla mortalità causa-specifica e ruolo delle pressioni ambientali di lungo periodo nelle aree industriali di Brindisi e Civitavecchia**  
Short-term effects of PM<sub>10</sub> on cause-specific mortality and the role of long-term environmental pressures in the industrial areas of Brindisi and Civitavecchia  
Matteo Renzi, Gianni Tinarelli, Lisa Bauleo, Sara Maio, Claudio Gariazzo, Massimo Stafoggia, Ida Galise, Meri Serinelli, Angela Morabito, Alessandra Nocioni, Giovanni Viegi, Paola Michelozzi, Carla Ancona
- 35 Esposizione di lungo periodo all'inquinamento atmosferico e incidenza di malattia coronarica acuta e ictus negli studi longitudinali italiani: il progetto BIGEPI**  
Long-term exposure to air pollution and incidence of coronary heart diseases and stroke in the Longitudinal Metropolitan Studies (LMS) network: the BIGEPI project  
Elena Strippoli, Federica Nobile, Nicola Caranci, Valentina Adorno, Ida Galise, Maria Serinelli, Lucia Bisceglia, Alessandra Allotta, Claudio Rubino, Walter Pollina Addario, Claudio Gariazzo, Sara Maio, Giovanni Viegi, Andrea Ranzi, Paola Michelozzi, Massimo Stafoggia, Nicolás Zengarini, a nome del gruppo collaborativo BIGEPI
- 46 Esposizione di lungo periodo all'inquinamento atmosferico e mortalità naturale: variazioni legate all'utilizzo di diversi indicatori di esposizione nelle coorti del progetto BIGEPI**  
Long-term exposure to air pollution and natural mortality: variations related to the use of different exposure indicators in the cohorts of BIGEPI project  
Andrea Ranzi, Simone Giannini, Federica Nobile, Nicola Caranci, Valentina Adorno, Claudio Gariazzo, Sara Maio, Giovanni Viegi, Nicolás Zengarini, Elena Strippoli, Maria Serinelli, Ida Galise, Lucia Bisceglia, Paola Michelozzi, Massimo Stafoggia, a nome del gruppo collaborativo BIGEPI
- 56 Il ruolo dell'esposizione a inquinanti aerodispersi nel luogo di lavoro sulla prevalenza e gravità della malattia respiratoria cronica in Italia**  
The role of exposure to airborne pollutant in the workplace on the prevalence and severity of chronic respiratory disease in Italy  
Francesca Locatelli, Nicola Murgia, Sandra Baldacci, Salvatore Battaglia, Maria Beatrice Bilò, Lucia Calciano, Giulia Squillacioti, Angelo Corsico, Claudio Gariazzo, Pierpaolo Marchetti, Stefania Massari, Pietro Pirina, Gianluca Spiteri, Lorena Torroni, Giovanni Viegi, Giuseppe Verlato, Alessandro Marcon, Sara Maio, a nome del gruppo collaborativo BIGEPI
- 67 Settore occupazionale e mortalità respiratoria negli studi longitudinali di Roma e Torino**  
Employment sector and respiratory mortality in Rome and Turin longitudinal metropolitan studies  
Giulia Cesaroni, Lisa Bauleo, Nicolás Zengarini, Elena Strippoli, Claudio Gariazzo, Alessandro Marinaccio, Sara Maio, Nicola Murgia, Paola Michelozzi, Giovanni Viegi, Stefania Massari a nome del gruppo collaborativo BIGEPI



## INTRODUZIONE

# Esposizione ambientale e occupazionale: utilità di un'analisi integrata dei determinanti di salute

## Environmental and occupational exposure: usefulness of an integrated analysis of health determinants

Sara Maio,<sup>1</sup> Claudio Gariazzo,<sup>2</sup> Stefania Massari,<sup>2</sup> Alessandro Marinaccio,<sup>2</sup> Giovanni Viegi,<sup>1</sup> Isabella Annesi-Maesano<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Istituto di fisiologia clinica del Consiglio nazionale delle ricerche, Pisa

<sup>2</sup> Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale di INAIL, Roma

<sup>3</sup> INSERM, Università di Montpellier, Institut desbrest d'Épidémiologie et de Santé Publique, Service des Maladies allergiques et respiratoires et d'Oncologie thoracique, CHUM, Montpellier (France)

**Corrispondenza:** Sara Maio; saramaio@ifc.cnr.it

L'inquinamento atmosferico e l'esposizione a inquinanti in ambiente di lavoro sono strettamente correlati a esiti negativi sulla salute della popolazione. Secondo lo studio *Global Burden of Disease* (GBD), l'inquinamento atmosferico ambientale e domestico è al 4° posto tra i 20 principali fattori di rischio per mortalità; l'esposizione occupazionale raggiunge il 12° posto nei maschi e il 16° posto nelle femmine.<sup>1</sup>

Si stima che l'inquinamento dell'aria esterna abbia causato 4,5 milioni di morti premature in tutto il mondo nel 2019.<sup>2</sup> C'è una forte evidenza di una relazione causale tra l'esposizione all'inquinamento atmosferico da particolato con un diametro aerodinamico inferiore a 2,5 µm (PM<sub>2,5</sub>) e la mortalità per tutte le cause, per infezioni acute delle basse vie aeree, cardiopatia ischemica, ictus, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e cancro ai polmoni.<sup>1</sup> Un numero crescente di prove suggerisce anche una relazione con l'asma, il diabete di tipo II e gli impatti sulla mortalità neonatale dovuti al basso peso alla nascita e alla breve gestazione, nonché effetti neurologici nei bambini e negli adulti.<sup>3</sup>

La necessità di essere informati sugli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla salute è rafforzata dal rapporto 2022 sulla qualità dell'aria in Europa dell'Agenzia europea dell'ambiente, che ha mostrato il numero di morti premature attribuibili a esposizioni ai principali inquinanti nei 27 paesi membri dell'UE: 238.000 per PM<sub>2,5</sub>, 49.000 per biossido di azoto (NO<sub>2</sub>) e 24.000 per ozono (O<sub>3</sub>) (esposizione acuta). Considerando le nuove linee guida dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), in Italia le morti premature dovute al superamento di 5 µg/m<sup>3</sup> di PM<sub>2,5</sub> nel 2020 sono state 52.300.<sup>4</sup>

L'OMS e l'*International Labour Office* (ILO) hanno prodotto recentemente stime dei rischi attribuibili all'esposizione nei luoghi di lavoro, concludendo che i rischi occupazionali sono sottovalutati come determinanti di salute.<sup>5</sup> A livello mondiale, le due agenzie hanno stimato complessivamente 1,9 milioni di morti attribuibili ai fattori di rischio professionali nel 2016: 80% per malattie e 20% per infortuni. Il maggior numero di decessi attribuibili è dovuto all'esposizione a orari di lavoro prolungati (≥55 ore settimanali), seguito da esposizione a polveri, fumi e gas e da infortuni sul lavoro. L'esito sanitario con il maggior carico di decessi legati al lavoro è stata la BPCO, seguita da ictus, cardiopatia ischemica e tumori di trachea, bronchi e polmoni.<sup>5</sup>

Queste evidenze indicano che l'esposizione all'inquinamento atmosferico e quella occupazionale hanno un elevato impatto sulla salute della popolazione; la distinzione fra tali esposizioni è, quindi, generalmente inadeguata. In molti casi si tratta di una distinzione fuorviante, non solo perché molti fattori di rischio sono allo stesso tempo presenti nei luoghi di lavoro e negli ambienti di vita, ma perché le linee di azione causale interagiscono in modalità sinergica.

Gli studi di epidemiologia ambientale sono complessi per una serie di ragioni strutturali. Si tratta di indagare effetti sulla salute che sono per natura multifattoriali; le caratteristiche individuali possono rivestire un ruolo determinante. Lo stile di vita insalubre, le cattive abitudini alimentari, il fumo di tabacco e lo stato socioeconomico svantaggiato sono fattori di rischio estremamente diffusi: è necessario predisporre strumenti metodologici adeguati al rilevamento e tratta-

## INTRODUZIONE

mento. Analogamente, negli studi di carattere occupazionale, la corretta valutazione del peso dei fattori di rischio per la salute presenti nei luoghi di lavoro non può prescindere dall'analisi delle componenti di rischio ambientale. La residenza dei soggetti studiati e l'eventuale presenza di fonti di inquinamento sono rilevanti per la corretta impostazione ed esecuzione degli studi di epidemiologia occupazionale, anche ai fini di una stima dei relativi contributi, considerando la natura ubiquitaria dell'inquinamento atmosferico. Dobbiamo inoltre considerare che l'inquinamento atmosferico può avere effetti diretti sulla salute, ma anche indiretti, interagendo con altri fattori di rischio, come il fumo o l'esposizione professionale ad agenti nocivi. Per ridurre gli effetti sulla salute, sono fondamentali le politiche di riduzione dell'inquinamento atmosferico, le misure di prevenzione occupazionale e del tabagismo, nonché la sensibilizzazione del pubblico.

Nonostante queste considerazioni siano condivise dalla comunità scientifica e non vi sia alcuna discussione sulla necessità di un paradigma di riferimento per l'analisi integrata dei fattori di rischio ambientali e occupazionali, nella pratica corrente, in molti studi di epidemiologia ambientale, l'attenzione ai fattori di rischio legati al lavoro dei soggetti studiati appare assente o inadeguata; analoga situazione avviene con l'esposizione ambientale, non valutata in maniera adeguata negli studi di epidemiologia occupazionale. In questo quadro, la considerazione della storia occupazionale (e non della sola occupazione al momento della rilevazione) dei soggetti arruolati negli studi di coorte o negli studi trasversali per la valutazione degli effetti dell'esposizione ambientale, risulta essenziale, sia per la valutazione dello specifico ruolo dell'occupazione come determinante di salute, sia per stimare senza distorsioni il peso della componente di rischio strettamente ambientale. Le nuove tecnologie hanno reso possibile l'integrazione di fonti di dati provenienti da diverse sorgenti per ottenere informazioni più approfondite e complete. La grande sfida è quella di arricchire, collegare e analizzare dati preesistenti raccolti per scopi talvolta diversi da quelli dell'epidemiologia ambientale. Tra questi si trovano i registri di mortalità, gli studi di coorte basati su dati amministrativi, gli studi analitici su campioni di popolazione, i registri degli incidenti sul lavoro, i dati contenuti negli archivi amministrativi di natura previdenziale, nonché i dati ambientali e territoriali derivati dall'applicazione di tecniche statistiche e modellistiche. La loro sinergia permette di integrare le informazioni disponibili, consentendo lo svolgimento di approfondimenti, altrimenti non possibili, in relazione a determinati ambiti epidemiologici (ambientale e/o occupazionale), scale spaziali (nazionali,

urbane, rurali), temporali (cronici, acuti) e prendendo in considerazione anche le caratteristiche demografiche, gli stili di vita e il contesto sociale.

In tale ottica nascono i progetti BEEP ("Big Data in Epidemiologia Ambientale e Occupazionale") e BIGEPI ("Uso di BIG data per la valutazione degli Effetti sanitari acuti e cronici dell'inquinamento atmosferico nella Popolazione Italiana"), cofinanziati nell'ambito del Bando Ricerca in Collaborazione (BRiC), edizioni 2016 e 2019, dell'Istituto nazionale assicurazione infortuni sul lavoro (INAIL).

Questi progetti di ricerca hanno sviluppato esperienze fattuali di analisi epidemiologica che hanno reso possibile l'integrazione delle diverse componenti di rischio ambientali, occupazionali e individuali, con riferimento non solo ad aspetti metodologici, ma anche a interpretazione e analisi dei risultati.

Il progetto BEEP ha permesso di migliorare le stime di esposizione agli inquinanti atmosferici (NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, PM<sub>2,5</sub> e PM<sub>10</sub>), utilizzando modelli *machine learning*, modelli di dispersione e informazioni sulla mobilità della popolazione urbana, che hanno permesso di ottenere stime dell'esposizione a livello di indirizzo di residenza, a risoluzione sempre più fine (da 1 Km a 4 m).<sup>6-9</sup> È stata mostrata un'associazione significativa fra mortalità per cause naturali e cardiovascolari e incrementi di esposizione cronica a NO<sub>2</sub> e PM<sub>10</sub>, con effetti maggiori considerando l'esposizione a più elevata risoluzione.<sup>9</sup> Sono emerse relazioni fra esposizione acuta a PM e ricoveri per cause respiratorie e cardiovascolari su tutto il territorio nazionale.<sup>10,11</sup> Lo studio ha permesso di stimare come il rispetto dei valori di concentrazione di PM<sub>10</sub> e PM<sub>2,5</sub>, raccomandati dall'OMS per la tutela della salute, avrebbe evitato rispettivamente circa 4.900 e 8.917 ricoveri per cause respiratorie<sup>10</sup> e come gli effetti sulle malattie cardiovascolari fossero simili nelle zone più urbanizzate e in quelle meno urbanizzate.<sup>11</sup> Infine, un'analisi condotta su un campione di popolazione generale di Pisa ha mostrato un aumentato rischio di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari per incrementi di PM<sub>10</sub>, con effetti maggiori per l'esposizione a più elevata risoluzione.<sup>12</sup> Nello stesso campione è emerso un rischio più elevato di insorgenza di rinite ed espettorato cronico per incrementi di esposizione a PM<sub>2,5</sub> e di insorgenza di BPCO per incrementi di esposizione a PM<sub>10</sub>.<sup>13</sup> Il progetto BIGEPI ha usufruito delle mappe di esposizione all'inquinamento atmosferico e alle temperature prodotte in BEEP per approfondire ulteriormente gli effetti sanitari dovuti all'esposizione ambientale. In particolare, i risultati pubblicati mostrano nuove associazioni fra mortalità per malattie nervose ed esposizione a PM e fra cause metaboliche ed esposizione a NO<sub>2</sub>.<sup>14</sup> Le indagini su campioni di popolazione generale hanno permesso di valutare l'associazione fra esposizione a lungo termine a inquinamento

## INTRODUZIONE

atmosferico e morbosità, attraverso analisi con modelli a singolo inquinante e multi-inquinanti: rinite, asma e BPCO sono associati all'esposizione a PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub> e NO<sub>2</sub>, attacchi d'asma all'esposizione a O<sub>3</sub> estivo.<sup>15,16</sup>

Questo supplemento presenta ulteriori risultati: impatto delle temperature calde e fredde sulla mortalità per causa; aumentata suscettibilità agli effetti acuti sulla mortalità per causa nelle popolazioni più esposte a livelli cronici di inquinanti industriali; nuove evidenze sull'associazione fra incidenza di eventi coronarici acuti ed esposizione cronica a O<sub>3</sub> estivo. Inoltre, BIGEPI ha permesso di confrontare stime di mortalità ottenute utilizzando modelli di esposizione nazionali e locali, mostrando valori tendenzialmente più elevati all'aumentare della risoluzione spaziale del modello utilizzato.

Alcuni sviluppi dei progetti BEEP e BIGEPI, pubblicati sia su riviste internazionali sia su questo supplemento, hanno consentito di compiere passi avanti importanti nell'analisi complessiva dei determinanti di salute. L'analisi della componente occupazionale negli studi longitudinali metropolitani ha mostrato associazioni fra mortalità non-accidentale,<sup>17</sup> respiratoria e

diversi comparti lavorativi; l'analisi dell'impatto sugli infortuni sul lavoro dei cambiamenti climatici ha rilevato effetti significativi sia per il caldo sia per il freddo, con un numero di infortuni sul lavoro attribuibili a temperature al di sopra e al di sotto delle soglie stimato in 5.211 all'anno.<sup>18</sup>

Infine, le indagini su campioni di popolazione generale hanno mostrato che l'esposizione regolare a vapori, gas, polveri e fumi sul luogo di lavoro è associata a un incremento di bronchite cronica/BPCO e, nei soggetti che hanno riferito asma nella vita, a un peggior controllo dell'asma.

I risultati degli studi BEEP e BIGEPI hanno confermato le grandi potenzialità dell'uso dei big data e della collaborazione interdisciplinare e hanno fornito nuove e più aggiornate evidenze in ambito epidemiologico ambientale e occupazionale, stimolando nuovi indirizzi di ricerca scientifica e confermando la necessità di azioni di prevenzione in materia di qualità dell'aria e cambiamenti climatici per la salute della popolazione generale e dei lavoratori.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

## Bibliografia

1. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396(10258):1223-49.
2. Fuller R, Landrigan PJ, Balakrishnan K, et al. Pollution and health: a progress update. *Lancet Planet Health* 2022;6(6):e535-e547.
3. Thurston, GD, Kipen H, Annesi-Maesano I, et al. A joint ERS/ATS policy statement: What constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. *Eur Respir J* 2017;49(1):1600419.
4. European Environment Agency. Air quality in Europe 2022. EEA Report N°5/2022. Disponibile all'indirizzo: <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2022>.
5. WHO/ILO joint estimates of the work-related burden of disease and injury, 2000-2016: global monitoring report: Geneva: World Health Organization and the International Labour Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Stafoggia M, Bellander T, Bucci S, et al. Estimation of daily PM10 and PM2,5 concentrations in Italy, 2013-2015, using a spatiotemporal land-use random-forest model. *Environ Int* 2019;124:170-79.
7. Gariazzo C, Carlino G, Silibello C, et al. A multi-city air pollution population exposure study: Combined use of chemical-transport and random-Forest models with dynamic population data. *Sci Total Environ* 2020;724:138102.
8. Silibello C, Carlino G, Stafoggia M, et al. Spatial-temporal prediction of ambient nitrogen dioxide and ozone levels over Italy using a Random Forest model for population exposure assessment. *Air Qual Atmos Health* 2021;14:817-29.
9. Gariazzo C, Carlino G, Silibello C, et al. Impact of different exposure models and spatial resolution on the long-term effects of air pollution. *Environ Res* 2021;192:110351.
10. Renzi M, Scortichini M, Forastiere F, et al. A nationwide study of air pollution from particulate matter and daily hospitalizations for respiratory diseases in Italy. *Sci Total Environ* 2022;807(Pt 3):151034.
11. Stafoggia M, Renzi M, Forastiere F, et al. Short-term effects of particulate matter on cardiovascular morbidity in Italy: a national analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29(8):1202-11.
12. Fasola S, Maio S, Baldacci S, et al. Short-Term Effects of Air Pollution on Cardiovascular Hospitalizations in the Pisan Longitudinal Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(3):1164.
13. Fasola S, Maio S, Baldacci S, et al. Effects of Particulate Matter on the Incidence of Respiratory Diseases in the Pisan Longitudinal Study. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(7):2540.
14. Gariazzo C, Renzi M, Marinaccio A, et al. Association between short-term exposure to air pollutants and cause-specific daily mortality in Italy. A nationwide analysis. *Environ Res* 2023;216:114676.
15. Maio S, Fasola S, Marcon A, et al. Relationship of long-term air pollution exposure with asthma and rhinitis in Italy: an innovative multipollutant approach. *Environ Res* 2023;224:115455.
16. Marchetti P, Miotti J, Locatelli F, et al. Long-term residential exposure to air pollution and risk of chronic respiratory diseases in Italy: The BIGEPI study. *Sci Total Environ* 2023;884:163802.
17. Bauleo L, Massari S, Gariazzo C, et al. Sector of Employment and Mortality: A Cohort Based on Different Administrative Archives. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(10):5767.
18. Marinaccio A, Scortichini M, Gariazzo C, et al. Nationwide epidemiological study for estimating the effect of extreme outdoor temperature on occupational injuries in Italy. *Environ Int* 2019;133(Pt A):105176.

## Progetto BIGEPI: dati ambientali e dati sanitari

BIGEPI project: environmental and health data

Sara Maio,<sup>1</sup> Claudio Gariazzo,<sup>2</sup> Massimo Stafoggia,<sup>3</sup> Carla Ancona,<sup>3</sup> Lucia Bisceglia,<sup>4</sup> Nicola Caranci,<sup>5</sup> Achille Cernigliaro,<sup>6</sup> Giulia Cesaroni,<sup>3</sup> Giuseppe Costa,<sup>7</sup> Alessandro Marcon,<sup>8</sup> Stefania Massari,<sup>2</sup> Federica Nobile,<sup>3</sup> Andrea Ranzi,<sup>9</sup> Matteo Renzi,<sup>3</sup> Salvatore Sccondotto,<sup>6</sup> Nicolás Zengarini,<sup>7</sup> Giuseppe Verlato,<sup>8</sup> Giovanni Viegi,<sup>1</sup> a nome del Gruppo Collaborativo BIGEPI \*

<sup>1</sup> Istituto di Fisiologia clinica del consiglio nazionale delle ricerche, Pisa

<sup>2</sup> Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale di INAIL, Roma

<sup>3</sup> Dipartimento di epidemiologia del Servizio sanitario regionale, regione Lazio / ASL Roma 1, Roma

<sup>4</sup> Agenzia regionale per la salute e il sociale della Puglia, Bari

<sup>5</sup> Settore innovazione nei Servizi sanitari e sociali, Direzione generale cura della persona, salute e welfare, Regione Emilia-Romagna, Bologna

<sup>6</sup> Dipartimento Attività sanitarie e osservatorio epidemiologico - Assessorato Salute regione Sicilia, Palermo

<sup>7</sup> Servizio sovrazonale di epidemiologia ASL TO3, Grugliasco, Torino

<sup>8</sup> Sezione di epidemiologia e statistica medica, Dipartimento di diagnostica e sanità pubblica, Università di Verona

<sup>9</sup> ARPAE Emilia-Romagna - Dir. Tecnica, struttura ambiente, prevenzione e salute, Bologna

\* Gruppo collaborativo BIGEPI: vedi p. 2 di questo volume

**Corrispondenza:** Sara Maio; saramaio@ifc.cnr.it

### Riassunto

**Obiettivi:** il progetto BIGEPI, cofinanziato dall'Istituto nazionale assicurazione infortuni sul lavoro (INAIL), utilizzando big data ha indagato i rischi sanitari collegati all'esposizione di breve e lungo periodo all'inquinamento atmosferico, alle temperature estreme e all'esposizione occupazionale.

**Disegno:** il progetto è strutturato in 5 Obiettivi Specifici (OS) atti a valutare: 1) gli effetti acuti dell'esposizione ambientale su tutto il territorio nazionale; 2) gli effetti acuti dell'esposizione ambientale in aree contaminate, quali Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche (SIN) e siti industriali; 3) gli effetti cronici dell'esposizione ambientale in 6 studi longitudinali metropolitani italiani; 4) gli effetti acuti e cronici dell'esposizione ambientale in 7 indagini epidemiologiche su campioni di popolazione; 5) gli effetti cronici dell'esposizione occupazionale negli studi longitudinali metropolitani di Roma e Torino.

**Setting e partecipanti:** BIGEPI ha analizzato dati ambientali e sanitari a diverso livello di dettaglio: l'intera popolazione italiana (OS1); popolazioni residenti in aree contaminate da inquinanti di origine industriale (OS2); intere coorti degli studi longitudinali metropolitani di Bologna, Brindisi, Roma, Siracusa, Taranto e Torino (OS3 e OS5); campioni di popolazione partecipanti alle indagini epidemiologiche di Ancona, Palermo, Pavia, Pisa, Sassari, Torino e Verona (OS4).

**Principali misure di outcome:** esposizione ambientale: concentrazione di PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub>, NO<sub>2</sub> e O<sub>3</sub> e temperatura dell'aria a risoluzione 1 Km<sup>2</sup> a livello nazionale. Esposizione occupazionale: storia lavorativa di coloro che hanno lavorato in almeno uno tra 25 settori aventi profili simili per esposizione occupazionale ad agenti chimici/cancerogeni; esposizione autoriferita a polveri/fumi/gas sul luogo di lavoro. Dati sanitari: mortalità/ricoveri causa-specifici; sintomi/diagnosi di malattia respiratoria/allergica; funzionalità respiratoria e infiammazione bronchiale.

**Risultati:** BIGEPI ha permesso di analizzare dati dell'intera popolazione italiana, dati di quasi 2,8 milioni di individui adulti (≥30 anni) inclusi negli studi longitudinali metropolitani e dati di circa 14.500 individui (≥18 anni) inclusi nelle indagini epidemiologiche su campioni di popolazione. La popolazione indagata negli studi longitudinali metropolitani aveva un'età media di circa 55 anni e quella delle indagini epidemiologiche su campioni di po-

### Cosa si sapeva già

- Esistono molteplici evidenze sugli effetti sanitari avversi dell'inquinamento atmosferico e delle temperature estreme nelle aree urbane.
- Sono necessarie ulteriori indagini in contesti nazionali caratterizzati da una grande variabilità di esposizioni ambientali tra aree urbane, semi-urbane, industriali e rurali.
- I big data ambientali e sanitari forniscono una copertura totale del territorio nazionale, con un ottimo grado di risoluzione spaziale e temporale.

### Cosa si aggiunge di nuovo

- Dati condivisi e metodologie comuni rafforzano i risultati di studi di epidemiologia ambientale su scala nazionale o locale.
- I big data permettono di effettuare valutazioni accurate che tengono conto dell'esposizione, dell'esito e dei confondenti a livello individuale in ampi contesti geografici e su grandi numeri.
- BIGEPI ha sottolineato la necessità di azioni di prevenzione in materia di qualità dell'aria, cambiamenti climatici ed esposizione occupazionale per la salute della popolazione e dei lavoratori.

polazione di circa 48 anni; in entrambi i casi, la popolazione era rappresentata dal 53% di femmine. Per quanto riguarda l'esposizione ambientale, nel periodo 2013-2015 a livello nazionale sono stati stimati valori medi per PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub>, NO<sub>2</sub> e O<sub>3</sub> estivo di: 21,1±13,6, 15,1±10,9, 14,7±9,1 e 80,3±17,3 µg/m<sup>3</sup>, mentre per la temperatura il valore medio era di 13,9±7,2 °C. Sono stati analizzati dati per un totale di 1.769.660 decessi per cause non accidentali, nonché 74.392 casi incidenti di eventi coronarici acuti e 45.513 di ictus. Nelle indagini epidemiologiche è emersa una prevalenza elevata di sintomi/diagnosi di rinite (range: 14,2-40,5%), di BPCO (range: 4,7-19,3%) e di asma (range: 3,2-13,2%).

La disponibilità di questi grandi dataset ha permesso di implementare modelli statistici avanzati per la stima degli effetti sanitari delle esposizioni a breve e a lungo termine a inquinanti. I dettagli sono riportati negli articoli BIGEPI già pubblicati in altre riviste internazionali e in quelli pubblicati in questo volume di E&P.

**Conclusioni:** BIGEPI ha confermato le grandi potenzialità

dell'uso dei big data negli studi sugli effetti sanitari dei fattori ambientali e occupazionali, stimolando indirizzi nuovi di ricerca scientifica e riaffermando la necessità di azioni di prevenzione in materia di qualità dell'aria e cambiamenti climatici per la salute della popolazione e dei lavoratori.

**Parole chiave:** big data, inquinamento atmosferico, temperature estreme, esposizione occupazionale, esiti sanitari.

## Abstract

**Objectives:** the BIGEPI project, co-funded by INAIL, has used big data to identify the health risks associated with short and long-term exposure to air pollution, extreme temperatures and occupational exposures.

**Design:** the project consists of 5 specific Work Packages (WP) aimed at assessing: 1) the acute effects of environmental exposures over the national territory; 2) the acute effects of environmental exposures in contaminated areas, such as Sites of National Interest (SIN) and industrial sites; 3) the chronic effects of environmental exposures in 6 Italian longitudinal metropolitan studies; 4) the acute and chronic effects of environmental exposures in 7 epidemiological surveys on population samples; 5) the chronic effects of occupational exposures in the longitudinal metropolitan studies of Rome and Turin.

**Setting and participants:** BIGEPI analyzed environmental and health data at different levels of detail: the whole Italian population (WP1); populations living in areas contaminated by pollutants of industrial origin (WP2); the entire longitudinal cohorts of the metropolitan areas of Bologna, Brindisi, Rome, Syracuse, Taranto and Turin (WP3 and WP5); population samples participating in the epidemiological surveys of Ancona, Palermo, Pavia, Pisa, Sassari, Turin and Verona (WP4).

**Main outcome measures:** environmental exposure: PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub> concentrations and air temperature at 1 Km<sup>2</sup> resolution at national level. Occupational exposures: employment history of subjects working in

at least one of 25 sectors with similar occupational exposures to chemicals/carcinogens; self-reported exposure to dust/fumes/gas in the workplace. Health data: cause-specific mortality/hospitalisation; symptoms/diagnosis of respiratory/allergic diseases; respiratory function and bronchial inflammation.

**Results:** BIGEPI analyzed data at the level of the entire Italian population, data on 2.8 million adults (≥30 yrs) in longitudinal metropolitan studies and on about 14,500 individuals (≥18 yrs) in epidemiological surveys on population samples. The population investigated in the longitudinal metropolitan studies had an average age of approximately 55 years and that of the epidemiological surveys was about 48 years; in both cases, 53% of the population was female. As regards environmental exposure, in the period 2013-2015, at national level average values for PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub> and summer O<sub>3</sub> were: 21.1±13.6, 15.1±10.9, 14.7±9.1 and 80.3±17.3 µg/m<sup>3</sup>, for the temperature the average value was 13.9±7.2 °C. Data were analyzed for a total of 1,769,660 deaths from non-accidental causes as well as 74,392 incident cases of acute coronary event and 45,513 of stroke. Epidemiological investigations showed a high prevalence of symptoms/diagnoses of rhinitis (range: 14.2-40.5%), COPD (range: 4.7-19.3%) and asthma (range: 3.2-13.2%).

The availability of these large datasets has made it possible to implement advanced statistical models for estimating the health effects of short- and long-term exposures to pollutants. The details are reported in the BIGEPI papers already published in other international journals and in those published in this volume of E&P.

**Conclusions:** BIGEPI has confirmed the great potential of using big data in studies of the health effects of environmental and occupational factors, stimulating new directions of scientific research and confirming the need for preventive action on air quality and climate change for the health of the general population and the workers.

**Keywords:** big data, air pollution, extreme temperatures, occupational exposure, health outcomes.

## Introduzione

Evidenze scientifiche nazionali e internazionali mostrano che l'inquinamento atmosferico rappresenta uno dei fattori principali di rischio per la salute umana.<sup>1,2</sup> L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) afferma che il 99% della popolazione globale risulta esposta a livelli di inquinamento atmosferico superiori ai valori indicati dalle linee guida stilate dalla stessa OMS per la protezione della salute umana nel 2021.<sup>3</sup> L'ultimo Rapporto del Panel internazionale sui cambiamenti climatici (IPCC) ha identificato il mar Mediterraneo come uno degli *hot spots* più vulnerabili ai cambiamenti climatici nel 21° secolo.<sup>4</sup>

Nonostante la ricerca epidemiologica si sia focalizzata fortemente negli ultimi anni su questi temi, sono necessarie ulteriori indagini per stimare gli effetti acuti, dovuti a esposizioni di breve periodo, e cronici, per

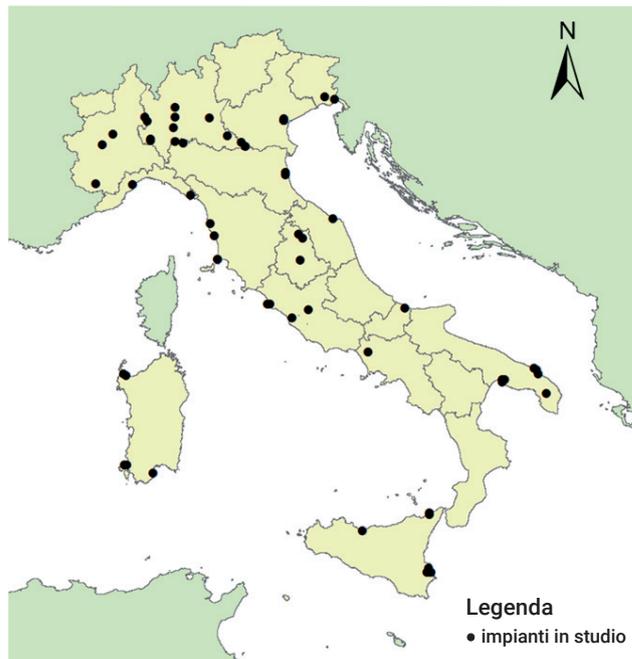
esposizioni di lungo periodo, in contesti nazionali caratterizzati da una grande matrice di variabilità nel tessuto urbano e territoriale, anche ai fini dell'individuazione di associazioni esposizione-esiti di salute non ancora studiati o approfonditi. Questa esigenza può essere soddisfatta grazie alla disponibilità di big data ambientali e sanitari che forniscono una copertura totale sul territorio nazionale, con un ottimo grado di risoluzione spaziale e temporale. Ciò permette di avere dati uniformi a livello nazionale, consentendo la comparabilità dei risultati tra aree diverse (regione, provincia, comune) in quanto basati su protocolli di raccolta e analisi dei dati comuni e standardizzati.<sup>5</sup> La ricerca in campo ambientale e occupazionale ha fatto largo uso di grandi *dataset* negli ultimi anni. Nel campo dell'epidemiologia ambientale c'è una lunga storia di utilizzo di dati provenienti da *dataset* am-

ministrativi sullo stato in vita, ricoveri, utilizzo dei servizi sanitari e *dataset* sul monitoraggio ambientale, in particolare per gli studi sugli effetti a breve termine. Allo stesso modo, in materia di esposizione occupazionale, sono sempre più frequenti studi epidemiologici basati su grandi archivi amministrativi di natura sanitaria integrati con meta-dati di esposizione.<sup>6-7</sup> Le recenti tecnologie informatiche per l'utilizzo dei big data e per la condivisione dei dati, unitamente al loro utilizzo con le più moderne tecniche di *data mining* e *machine learning*, hanno permesso di ottenere risultati sempre più importanti e accurati. La nuova tecnologia permette anche analisi innovative di studi clinici o dati osservazionali originariamente raccolti per altri scopi.<sup>6</sup>

In tale ottica nascono i progetti BEEP (Big Data in Epidemiologia Ambientale e Occupazionale) e BIGEPI (Uso di BIG data per la valutazione degli Effetti sanitari acuti e cronici dell'inquinamento atmosferico nella Popolazione Italiana), cofinanziati nell'ambito del Bando Ricerca in Collaborazione (BRiC), edizioni 2016 e 2019, dell'Istituto nazionale assicurazione infortuni sul lavoro (INAIL). INAIL, attraverso il bando BRiC, ha l'obiettivo di valorizzare e implementare la propria rete scientifica, mediante l'affidamento di progetti in collaborazione di durata biennale, per lo sviluppo di tematiche di ricerca interdipartimentale e a carattere multidisciplinare.

Il progetto BEEP ha avuto l'obiettivo di utilizzare big data per stimare le esposizioni ambientali mediante tecniche di *machine learning* e modelli di dispersione e trasformazione degli inquinanti, i cui risultati sono stati utilizzati per la valutazione degli effetti dell'inquinamento atmosferico e delle variabili meteorologiche sulla salute della popolazione italiana. In particolare, sono state costruite mappe di concentrazione degli inquinanti atmosferici su scala nazionale, regionale, metropolitana e suburbana.<sup>8-13</sup> Inoltre, è stato sottolineato un elevato impatto dell'esposizione all'inquinamento atmosferico e alle temperature estreme sulla salute della popolazione, in termini di mortalità e presenza di malattia, in particolare nei bambini e negli anziani, e nelle aree rurali/suburbane oltre a quelle metropolitane.<sup>14-17</sup> È emerso poi come l'esposizione a temperature estreme e piogge intense sia un problema importante per la salute dei lavoratori e dei cittadini.<sup>18</sup>

Il progetto BIGEPI (<https://bigepi.it/index.php/it/>) ha sfruttato le mappe di esposizione all'inquinamento atmosferico e alle temperature prodotte in BEEP per approfondire ulteriormente gli effetti sanitari dovuti all'esposizione ambientale. In particolare, sono stati ottenuti nuovi dati e risultati sugli effetti dell'esposizione di breve periodo all'inquinamento atmosferico e alla temperatura dell'aria sulla mortalità a livello nazionale<sup>19</sup> e in aree contaminate da siti industriali, sugli



**Figura 1.** Siti industriali di rilievo individuati nel progetto BIGEPI.  
**Figure 1.** Industrial sites selected in the BIGEPI project.

effetti dell'esposizione di lungo periodo in termini di mortalità e ricoveri ospedalieri, nelle coorti degli studi longitudinali metropolitani italiani, e in termini di morbosità e alterazione di alcuni parametri fisiologici, nelle indagini epidemiologiche su campioni di popolazione.<sup>20,21</sup> Inoltre, il progetto BIGEPI ha permesso di stimare gli effetti sulla salute associati all'esposizione occupazionale a partire dalle coorti degli studi longitudinali metropolitani.<sup>22</sup>

## Metodi

Il progetto BIGEPI è strutturato in cinque Obiettivi Specifici (OS):

- OS1: valutazione degli effetti acuti dell'esposizione ambientale sulla mortalità su tutto il territorio nazionale;
  - OS2: valutazione degli effetti acuti dell'esposizione ambientale sulla mortalità e ricoveri ospedalieri in aree contaminate, quali Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche (SIN) e siti industriali;
  - OS3: valutazione degli effetti cronici dell'esposizione ambientale sulla mortalità e incidenza di malattia negli studi longitudinali metropolitani italiani;
  - OS4: valutazione degli effetti delle esposizioni ambientali e occupazionali sulla morbosità e sugli indicatori di patologia respiratoria in indagini epidemiologiche su campioni di popolazione;
  - OS5: valutazione degli effetti cronici dell'esposizione occupazionale e ambientale sulla mortalità e morbosità negli studi longitudinali metropolitani di Roma e Torino.
- Di seguito vengono descritti sia le popolazioni in studio sia i dati ambientali e sanitari oggetto di indagine nei diversi OS.

### Popolazioni in studio

Il progetto BIGEPI ha analizzato dati ambientali e sanitari a diverso livello di dettaglio: l'intera popolazione italiana; le popolazioni residenti in aree contaminate da inquinanti di origine industriale; le intere coorti longitudinali metropolitane di Bologna, Brindisi, Roma, Siracusa, Taranto e Torino; campioni di popolazione partecipanti alle indagini epidemiologiche di Ancona, Palermo, Pavia, Pisa, Sassari, Torino e Verona (Figura 1).

In particolare, nell'OS1 sono state condotte analisi sull'intera popolazione residente negli 8.092 comuni italiani. Nell'OS2 vi è stato un focus sulle aree industriali, selezionando a livello nazionale i comuni appartenenti ai SIN e i comuni limitrofi a siti industriali di rilevanza. Tali siti sono stati individuati sulla base del progetto SENTIERI<sup>23</sup> e sulla base del registro europeo delle emissioni (*European Pollutant Release and Transfer Register: E-PRTR*),<sup>24</sup> elaborato dall'Agenzia europea per l'ambiente, selezionando le attività produttive con processi di combustione rilevanti associabili a sorgenti puntuali di emissione (ciminiera). In questo modo sono stati selezionati 61 siti industriali di rilievo, di cui 44 rappresentano SIN (Figura 1). Per individuare i comuni interessati dalla prossimità dei siti industriali sono state adottate due modalità: 1) buffer di 4x4 km posizionato sul centroide del sito industriale per determinare l'area di interessamento del comune; 2) selezione per intero dei comuni all'interno del buffer 4x4 km.

L'OS3 si è focalizzato su 6 studi longitudinali metropolitani che integrano, per la popolazione residente, le informazioni individuali di tipo anagrafico, censuario e sanitario. In particolare, sono stati utilizzati i dati delle coorti di Bologna, Brindisi, Roma, Siracusa, Taranto e Torino (Figura 2). È stato effettuato il *linkage* dei residenti dei comuni con il Censimento 2011 e sono state create le coorti di tutti i residenti da più di un anno e di almeno 30 anni di età al 9.10.2011. Il *follow-up* della coorte è stato effettuato utilizzando le Anagrafi comunali e i Sistemi informativi regionali di mortalità e ricovero ospedaliero. Il *follow-up* individuale è stato concluso sulla base dei seguenti criteri:

1. data di morte (per i deceduti)
2. data di emigrazione (per gli emigrati)
3. data di perdita al *follow-up* (per i soggetti non più rintracciati nell'Anagrafe comunale né nei Sistemi informativi regionali)
4. data di fine *follow-up* (per i soggetti ancora in vita e residenti al 31.12.2019; per la coorte di Siracusa, al 31.12.2017).

L'OS4 si è focalizzato su campioni di popolazione partecipanti a studi epidemiologici condotti nelle città di Ancona, Palermo, Pavia, Pisa, Sassari, Torino e Verona (Figura 2). Lo studio di Pisa, è costituito da un campione casuale di popolazione generale (18-103 anni) ar-



**Figura 2.** Città coinvolte nel progetto BIGEPI: in rosso gli studi longitudinali metropolitani (OS3/OS5) e in azzurro le indagini su campioni di popolazione (OS4).

**Figure 2.** Cities involved in the BIGEPI project: metropolitan longitudinal studies (WP3/WP5) in red and population sample surveys (WP4) in light blue.

ruolato negli anni Ottanta e seguito fino al 2011. Sono stati analizzati i soggetti che hanno partecipato all'indagine trasversale condotta nel 2009-2011, avente lo scopo di valutare l'esposizione a fattori di rischio e lo stato di salute.<sup>25,26</sup> Gli altri centri sono stati indagati nell'ambito dello studio GEIRD (*Genes-Environment Interactions in Respiratory Diseases*). GEIRD è uno studio multicentrico sulla salute respiratoria che si è svolto in due fasi.<sup>27</sup> Nella prima fase (2007-2010), è stato inviato un questionario di *screening* sui sintomi respiratori a soggetti adulti (20-64 anni) e anziani (65-85 anni) provenienti da coorti preesistenti o da nuovi campioni casuali della popolazione generale residenti nei centri di Pavia, Torino, Verona, Ancona, Sassari.<sup>28</sup> Nella seconda fase (2008-2016), è stato implementato uno studio multicaso-controllo (selezione di casi di asma, rinite e bronchite cronica (BC) o broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e di controlli non affetti da alcuna delle tre patologie). In particolare, sono stati invitati a sottoporsi a una visita medica tutti i soggetti che nello *screening* riportavano sintomi indicativi di asma, BC/BPCO, un campione casuale del 30% di soggetti con sintomi suggestivi di rinite e un campione casuale del 40% di soggetti senza sintomi respiratori. È stato inoltre invitato un campione di soggetti reclutati dal centro clinico di Palermo.<sup>29</sup>

### Dati di esposizione ambientale

In tutti gli OS del progetto BIGEPI sono stati utilizzati i dati ambientali ottenuti a partire dai risultati mes-

si a disposizione dal progetto BEEP, in particolare:

- concentrazioni di  $PM_{10}$  e  $PM_{2,5}$  a risoluzione 1 km<sup>2</sup> sull'intero territorio nazionale, ottenute mediante modelli di *machine learning* alimentati da dati spaziotemporali derivati da archivi territoriali e dati satellitari;<sup>8,9</sup> i dati di  $PM_{10}$  erano disponibili per il periodo 2006-2015 e quelli di  $PM_{2,5}$  per il periodo 2013-2015;
- concentrazioni di  $NO_2$  e  $O_3$  a risoluzione 1 km<sup>2</sup> sull'intero territorio nazionale, ottenute da un'applicazione combinata di modelli di trasporto chimico dell'atmosfera e di modelli di *machine learning* che, utilizzando dati spaziotemporali, hanno consentito un *downscaling* delle stime di concentrazione da 5 km (modello di trasporto chimico) a 1 km;<sup>12</sup> i dati erano disponibili per il periodo 2013-2015;
- temperatura media giornaliera a risoluzione 1 km<sup>2</sup> sull'intero territorio nazionale, ottenuta mediante un modello a effetti misti che incorporava le informazioni delle reti di monitoraggio, dei dati satellitari di temperatura di superficie (*land surface temperature - LST*) e di molteplici predittori spaziali.<sup>30</sup>

Per le analisi dell'OS1 e OS2 sono state ottenute le esposizioni a livello comunale, intersecando il grigliato fisso 1x1 km degli inquinanti allo *shapefile* dei comuni italiani: per ogni comune sono state calcolate le concentrazioni giornaliere di inquinanti e le temperature, mediando i valori sulle celle di intersezione e usando come pesi il prodotto dell'area di intersezione e della quantità di popolazione residente in ogni cella.<sup>19,16</sup>

Per le analisi degli altri OS, sono state ottenute le esposizioni a livello individuale, ricavando le coordinate dell'indirizzo di residenza e agganciando a questo i dati di inquinamento atmosferico e di temperatura utilizzando il grigliato fisso di 1x1 km.

Nell'ambito dell'OS2, sono state inoltre realizzate simulazioni del *footprint* ambientale (ricostruzione dell'impronta al suolo degli inquinanti), mediante modello lagrangiano a particelle, in due centrali termoelettriche (Torvaldaliga Nord - Civitavecchia, Roma e Brindisi Cerano) per l'anno 2015, grazie alla collaborazione con la ditta ARIANET S.r.l. I risultati delle simulazioni sono stati utilizzati per individuare con maggiore precisione i comuni interessati dalla ricaduta degli inquinanti emessi dagli impianti. Le esposizioni ambientali sono state derivate dalle stime ottenute con metodi di *machine learning*, sia per garantire un'omogeneità territoriale delle stime, sia per includere anche le esposizioni derivanti da altre sorgenti non industriali.

### **Dati di esposizione occupazionale**

L'OS5 si è focalizzato sui dati di esposizione occupazionale, integrando i dati degli studi longitudinali metropolitani di Roma e Torino con gli archivi contri-

butivi INPS, per ottenere l'intera storia lavorativa di coloro che hanno lavorato per almeno un anno dal 1974 al 2011 nel settore privato, in aziende con almeno 1 dipendente. I dati riguardano circa il 55% della forza lavoro italiana, non includendo informazioni su: pubblico impiego, lavoratori autonomi, artigiani, lavoratori domestici, lavoratori para-subordinati e occasionali. Le informazioni utilizzate nello studio hanno riguardato i settori economici dove si è svolta l'attività lavorativa e la relativa durata.

L'esposizione occupazionale è stata definita come l'appartenenza al settore lavorativo avente la durata lavorativa maggiore. I settori occupazionali sono stati classificati secondo la classificazione statistica delle attività economiche nell'Unione Europea, NACE Rev. 2<sup>31</sup> e poi aggregati in 25 categorie aventi simili esposizioni occupazionali facenti parte delle seguenti macrocategorie: agricoltura e pesca; industria; edilizia; commercio, pubblici esercizi, trasporti; credito, assicurazioni e servizi; altre attività di servizi.<sup>22</sup>

L'esposizione occupazionale è stata valutata, nelle indagini epidemiologiche dell'OS4, anche mediante due domande da questionario: a) "È mai stato esposto regolarmente a vapori, gas, polvere o fumi nel luogo di lavoro?" (esposizione regolare); b) "Ha mai avuto un incidente in casa, sul lavoro o in qualunque altro luogo che ha causato un'esposizione a quantità elevate di vapori, gas, polvere o fumi?" (esposizione acuta).

### **Dati sanitari e confondenti**

Di seguito sono descritti i dati sanitari e i diversi confondenti utilizzati nei singoli OS, selezionati sulla base dei dati disponibili nelle differenti popolazioni analizzate.

#### **Dati a livello nazionale (OS1 e OS2)**

I dati sanitari a livello nazionale erano relativi alla mortalità (fonte ISTAT) e ai ricoveri ospedalieri (fonte Ministero della Salute) (solo per OS2) per il periodo 2006-2015. Per la mortalità, erano disponibili informazioni sull'età, il sesso, il comune di residenza, il comune di decesso, la data di decesso e la causa di morte (in codice ICD-10). A partire da questi dati, sono state costruite le serie giornaliere comunali di conteggi di decesso per cause naturali, cardiovascolari, respiratorie, cardiache, ischemiche, cerebrovascolari, mentali, nervose, metaboliche e per diabete. Per i ricoveri, erano disponibili dati giornalieri di ricovero ospedaliero (ordinario, acuto e urgente) per cause naturali, cardiovascolari, respiratorie, mentali, nervose e metaboliche.

Le stesse serie giornaliere sono state anche prodotte separatamente per classe di età (0-64, 65-74, 75-84, 85+ anni) e per sesso. Infine, ogni comune è stato classificato in base al livello di urbanizzazione (fonte

EUROSTAT) in “area metropolitana e città maggiore”, “città minore”, “area suburbana e rurale”.

### **Dati degli studi longitudinali metropolitani (OS3 e OS5)**

Negli studi longitudinali, sono stati utilizzati i dati di mortalità e ricoveri ospedalieri sopra descritti sia per individuare la mortalità causa-specifica e l'incidenza di eventi coronarici acuti e di ictus, sia per studiare l'associazione tra decessi e settori lavorativi. Inoltre, a livello individuale, sono stati raccolti dati sull'età, il sesso, lo stato civile, la condizione professionale, la condizione abitativa e le caratteristiche del nucleo familiare. A livello di microarea, sono stati raccolti dati sulla posizione socioeconomica (per sezione di censimento) e i tassi di disoccupazione e di istruzione (per zona urbanistica o altra area amministrativa).

### **Dati degli studi epidemiologici su campioni di popolazione (OS4)**

Negli studi epidemiologici, sono stati valutati esiti sanitari raccolti attraverso la somministrazione di questionari standardizzati e test clinici.

Per quanto riguarda i dati da questionario, sono stati considerati: diagnosi medica di asma, BPCO (definita come enfisema o bronchite cronica o BPCO), rinite allergica, eczema; sintomi respiratori (attacchi d'asma, sibili, attacchi di difficoltà di respiro con sibili/fischi, risvegli notturni per difficoltà di respiro, tosse/espettorato cronico, dispnea, sintomi di rinite); utilizzo di farmaci per asma e rinite.<sup>20</sup> Sono state, inoltre, ottenute le seguenti definizioni di caso/controllo: casi di rinite (allergie nasali inclusa la “febbre da fieno” oppure sintomi di starnuti, naso che cola o naso chiuso negli ultimi 12 mesi); casi di asma attivo (diagnosi di asma nella vita in combinazione con uno o più sintomi asmatici oppure uso di farmaci per l'asma negli ultimi 12 mesi); casi di asma inattivo (diagnosi di asma nella vita senza sintomi asmatici o uso di farmaci per l'asma negli ultimi 12 mesi); casi di bronchite cronica/BPCO (tosse o catarro cronici oppure diagnosi di bronchite cronica, BPCO o enfisema confermata da un medico); controllo (non soddisfare alcuna delle definizioni di caso).<sup>21</sup>

Per quanto riguarda i test clinici, effettuati nel solo contesto dello studio multicaso-controllo, sono stati valutati i risultati di test di funzionalità respiratoria (volume espiratorio forzato in 1 s - FEV<sub>1</sub>, capacità vitale forzata - FVC e rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC) e, nel solo centro di Verona, le misurazioni dell'ossido nitrico nell'aria esalata per la valutazione dell'infiammazione bronchiale.

I confondenti presi in considerazione sono stati: sesso, età in classi (18-44 anni, 45-64 anni, 65+ anni), livello di istruzione (0-8 anni di istruzione, 9-13 anni, >13 anni), abitudine al fumo (non fumatore, ex fuma-

to, fumatore), abitudine al fumo combinata ai *pack-years* - pky (non fumatore, ex fumatore con <15 pky, ex fumatore con ≥15 pky, fumatore con <15 pky, fumatore con ≥15 pky), stagione dell'intervista (primavera, estate, autunno, inverno) e indice climatico (sintesi delle condizioni climatiche dei vari centri di indagine, calcolato sulla base di informazioni relative a radiazione solare globale, temperatura media annua, intervallo di temperatura e precipitazioni).<sup>32</sup>

## **Risultati**

BIGEPI ha permesso di analizzare dati su: l'intera popolazione italiana (circa 60 milioni di abitanti); circa 2,8 milioni di individui di età maggiore o uguale a 30 anni nei 6 studi longitudinali metropolitani; circa 14.500 individui adulti (≥18 anni) nelle 7 indagini epidemiologiche su campioni di popolazione.

Nel periodo oggetto di indagine (2013-2015) la popolazione italiana aveva un'età media di 44 anni ed era costituita dal 51% di femmine.<sup>33</sup> La popolazione indagata negli studi longitudinali metropolitani aveva invece un'età media di circa 55 anni e quella delle indagini epidemiologiche su campioni di popolazione di circa 48 anni; in entrambi i casi, la popolazione era costituita dal 53% di femmine (Tabelle 1a-1b).

Per quanto riguarda l'esposizione ambientale, nel periodo 2013-2015 a livello nazionale sono stati stimati valori medi per PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub>, NO<sub>2</sub> e O<sub>3</sub> estivo di: 21,1±13,6, 15,1±10,9, 14,7±9,1 e 80,3±17,3 µg/m<sup>3</sup>, mentre per la temperatura il valore medio era di 13,9±7,2 °C. Nelle Figure 1 e 2 dei Materiali Supplementari vengono mostrate le concentrazioni di inquinamento atmosferico nelle città dei 6 studi longitudinali metropolitani e delle 7 indagini su campioni di popolazione.

A livello nazionale (OS1), nel periodo 2013-2015, sono stati analizzati dati per un totale di 1.769.660 decessi per cause non accidentali, 680.203 per cause cardiovascolari, 477.711 cardiache, 135.372 cerebrovascolari, 82.927 ischemiche, 131.389 respiratorie, 81.807 metaboliche, 15.799 diabete, 56.185 mentali e 76.357 nervose.<sup>19</sup> Nelle aree industriali individuate nell'OS2, il numero di decessi per cause non accidentali, cardiovascolari e respiratorie erano di 568.804, 207.730 e 39.096, rispettivamente. Nei 6 studi longitudinali metropolitani (OS3), sono stati analizzati dati per un totale di 277.933 decessi per cause non accidentali, 101.542 per cause cardiovascolari e 22.339 respiratorie, con tassi di mortalità per 10.000 anni-persona che variavano da 127,46 a 205,10 per le cause non-accidentali, da 39,84 a 70,41 per le cause cardiovascolari, da 10,54 a 15,14 per le cause respiratorie (Tabella 2). Per quanto riguarda l'incidenza di malattia, nei 6 studi longitudinali metropolitani sono stati analizzati dati per un totale di 74.392 casi di incidenza di eventi coronarici acuti e 45.513 di incidenza di ictus,

	Bologna	Brindisi	Roma	Siracusa	Taranto	Torino
Popolazione n. *	230.629	59.762	1.715.340	75.432	129.246	580.350
Età, anni (media±DS)	59,0±16,7	54,6± 5,5	56,4±15,8	55,3±15,5	56,2±15,6	57,5±16,2
Sesso %:						
Femmine	55,4	53,4	54,9	52,9	53,8	54,4
Maschi	44,6	46,6	45,1	47,1	46,2	45,6

\* popolazione ISTAT 2011 / ISTAT 2011 population

DS: deviazione standard / standard deviation.

**Tabella 1a.** Popolazione in studio: studi longitudinali metropolitani.

**Table 1a.** Study population: metropolitan longitudinal studies.

	Ancona	Palermo	Pavia	Pisa	Sassari	Torino	Verona
Popolazione n. *	1.350	52	1.413	1.615	2.579	1.707	5.756
Età, anni (media±DS)	33,9±7,0	74,7±4,4	41,1±11,3	56,2±18,3	43,4±16,1	41,4±11,4	46,5±13,2
Sesso %:							
Femmine	51,5	38,5	52,2	52,7	50,4	55,2	52,8
Maschi	48,5	61,5	47,8	47,3	49,6	44,8	47,2

\* periodi di arruolamento / enrolment periods: Ancona (2005-2008); Palermo (solo campione clinico) (2012-2014); Pavia (2008-2010); Pisa (2009-2011);

Sassari (2007-2011); Torino (2009-2010); Verona (2007-2011)

DS: deviazione standard / standard deviation.

**Tabella 1b.** Popolazione in studio: indagini epidemiologiche su campioni di popolazione.

**Table 1b.** Study population: epidemiological surveys on population samples.

con tassi di incidenza che variavano da 37,30 a 54,66 per gli eventi coronarici acuti e da 19,69 a 41,02 per l'ictus (Tabella 2).

Le analisi sui campioni di popolazione (OS4) mostrano una prevalenza elevata di rinite per tutti gli indicatori considerati, con range di valori da 14,2% per assunzione di farmaci a 40,5% per sintomi rinitici; a seguire, troviamo la prevalenza di diagnosi e sintomi di BPCO, con range di valori da 4,7% per dispnea a 19,3% per tosse/espettorato cronico. L'asma mostra valori che variano da 3,2% per assunzione di farmaci e attacchi d'asma a 13,2% per diagnosi; i sintomi asmaticiformi mostrano range da 1,7% per attacchi di difficoltà di respiro con sibili/fischi a 14,5% per sibili/fischi (Tabella 3).

Nell'ambito dello studio multicaso-controllo (OS4), la percentuale di controlli variava dal 40,4% al 64,9%. La rinite era la patologia più rappresentata tra i casi (range: 29,1-53,7%), seguita dall'asma (range: 1,9-23,9%) e dalla BPCO (range: 1,5-18,1%) (Tabella 4). I test funzionali mostravano valori tendenzialmente nella norma, così come atteso, vista l'elevata percentuale di controlli e considerato il livello di gravità lieve o moderato che si osserva per asma, BPCO e rinite nella popolazione generale (Tabella 4).

Nell'ambito dell'OS5, come dettagliato nell'articolo di Cesaroni G et al. di questo volume, è emersa un'importante variabilità nell'appartenenza ai settori occupazionali in base alla categoria considerata e alla cit-

tà: a Roma, la numerosità più elevata è stata quella del settore Commercio negli uomini e Servizi nelle donne; a Torino, l'Industria meccanica e siderurgica negli uomini e Servizi nelle donne. Le categorie che mostrano il maggior numero di decessi sono, a Roma, l'Edilizia negli uomini e i Servizi nelle donne e, a Torino, l'Industria meccanica e siderurgica in entrambi i sessi.

Le suddette stime di esposizione ambientale e di mortalità e morbosità rappresentano solo una prima valutazione preliminare. Il progetto BIGEPI, grazie al linkage fra questi grandi dataset ambientali, occupazionali e sanitari ha permesso di implementare modelli statistici avanzati per la stima degli effetti sanitari dell'esposizione a breve e a lungo termine. Le analisi statistiche utilizzate si sono differenziate in base al tipo di esposizione considerata (a breve o lungo termine) e in base agli esiti (mortalità, ricoveri, sintomi e malattie, test clinici). I dettagli sono riportati negli articoli BIGEPI già pubblicati in altre riviste internazionali relativi ai risultati dell'OS1,<sup>19</sup> OS4<sup>20-21</sup> e OS5<sup>22</sup> e in quelli pubblicati in questo volume di E&P. In particolare, in E&P vengono descritte le analisi relative a: gli effetti del caldo e del freddo sulla mortalità per causa (Di Blasi C et al.) (OS1); gli effetti a breve termine del PM<sub>10</sub> sulla mortalità causa-specifica nelle aree industriali (Renzi M et al.) (OS2); gli effetti dell'esposizione di lungo periodo all'inquinamento atmosferico sull'incidenza di malattia coronarica acuta e ictus (Strippoli E et al.) (OS3); gli effetti dell'esposizione all'inqui-

	Studi longitudinali metropolitani					
	Bologna	Brindisi	Roma	Siracusa	Taranto	Torino
<b>Mortalità per cause non accidentali</b>						
Casi n.	24.321	5.193	164.360	10.583	12.540	60.936
Tasso per 10.000 anni-persona	145,08	127,46	144,19	205,10	145,10	154,25
<b>Mortalità per cause cardiovascolari</b>						
Casi n.	8.452	1.623	61.135	3.633	4.735	21.964
Tasso per 10.000 anni-persona	50,42	39,84	53,63	70,41	54,79	55,60
<b>Mortalità per cause respiratorie</b>						
Casi n.	2.444	459	12.017	781	976	5.662
Tasso per 10.000 anni-persona	14,58	11,27	10,54	15,14	11,29	14,33
<b>Incidenza di eventi coronarici acuti</b>						
Casi n.	8.872	1.567	41.634	2.376	4.343	15.600
Tasso per 10.000 anni-persona	54,66	39,71	37,30	47,70	52,11	40,63
<b>Incidenza di ictus</b>						
Casi n.	6.611	777	24.492	1.549	1.763	10.321
Tasso per 10.000 anni-persona	41,02	19,69	21,88	30,94	21,04	26,77

**Tabella 2.** Numero di casi e tasso per 10.000 anni-persona relativi alla mortalità e all'incidenza causa-specifica nei 6 studi longitudinali metropolitani per il periodo di *follow-up* 2011-2018. Le analisi sono state condotte sui dati sanitari fino al 2018 (per la sola coorte di Bologna fino al 2019) per mancanza di informazioni dettagliate sulla causa di morte.

**Table 2.** Number of cases and rate per 10,000 person-year of cause-specific mortality and incidence in the 6 metropolitan longitudinal studies for the 2011-2018 follow-up period. Analyses were conducted on health data up to 2018 (for the Bologna cohort: up to 2019) due to a lack of detailed information on the cause of death.

namento atmosferico sulla mortalità naturale valutati con diversi indicatori di esposizione (Giannini S et al.) (OS3); gli effetti dell'esposizione a inquinanti aerodispersi nel luogo di lavoro sulla prevalenza e gravità della malattia respiratoria cronica (Locatelli F et al.) (OS4); gli effetti del settore occupazionale sulla mortalità respiratoria (Cesaroni G et al.) (OS5).

## Discussione

Il progetto BIGEPI ha permesso, attraverso l'utilizzo di big data, di analizzare serie temporali di stime di esposizioni ambientali su scala nazionale, insieme a dati sanitari e occupazionali, permettendo di ottenere stime di rischio e curve dose-risposta sia nel contesto urbano sia nei comuni rurali e suburbani italiani, questi ultimi generalmente poco considerati per la scarsità di dati di esposizione ambientale tipicamente disponibili.

In particolare, BIGEPI ha confermato l'elevato carico, in termini di mortalità e morbosità, dovuto all'esposizione all'inquinamento atmosferico e alle temperature estreme sulla salute della popolazione generale e di quella residente in aree industriali.

Le analisi a livello di popolazione italiana (OS1) hanno mostrato nuove associazioni fra mortalità per malattie nervose ed esposizione a PM e fra cause metaboliche ed esposizione a NO<sub>2</sub>.<sup>19</sup> L'impatto delle temperature sulla mortalità per causa è risultato maggiore per il caldo rispetto al freddo. Per il caldo, la frazione

attribuibile più elevata è emersa per le malattie nervose e mentali, mentre per il freddo per cause ischemiche e diabete. Si sono osservati valori confrontabili tra le aree urbane e rurali per il freddo, mentre per il caldo è emersa una possibile maggiore vulnerabilità nelle aree rurali (Di Blasi C et al.).

L'approfondimento sulle popolazioni residenti vicino a grandi impianti industriali (OS2) ha permesso di valutare se esposizioni croniche più elevate potessero rappresentare un elemento di suscettibilità per gli effetti acuti sulla mortalità per causa, mostrando incrementi di rischio superiori per mortalità non-accidentale nelle popolazioni più esposte a livelli cronici di inquinanti industriali (Renzi M et al.).

Le analisi sugli studi longitudinali metropolitani (OS3) hanno portato nuove evidenze sull'associazione fra incidenza di eventi coronarici acuti ed esposizione cronica a O<sub>3</sub> estivo nella popolazione italiana (Strippoli E et al.). Inoltre, hanno permesso di confrontare stime di effetto ottenute utilizzando modelli di esposizione nazionali e locali, mostrando valori tendenzialmente più elevati di mortalità all'aumentare della risoluzione spaziale del modello utilizzato. Le differenze sono risultate più marcate laddove i fattori di rischio locali sono rilevanti, per esempio le città industriali, dove emerge la necessità di considerare l'esposizione industriale a parte rispetto alle concentrazioni complessive (Giannini S et al.). Le indagini su campioni di popolazione (OS4) hanno

	Indagini epidemiologiche su campioni di popolazione					
	Ancona	Pavia	Pisa	Sassari	Torino	Verona
	%	%	%	%	%	%
Rinite allergica	28,6	23,3	15,5	25,3	24,2	22,2
Sintomi rinitici	40,5	32,9	33,2	34,0	3,8	31,2
Farmaci per rinite	23,6	14,8	30,4	18,6	15,8	14,2
Diagnosi d'asma	10,7	7,8	8,3	13,2	8,2	8,9
Attacchi d'asma	4,8	4,4	3,2	8,5	6,5	5,2
Farmaci per asma	3,9	3,2	7,2	7,5	4,3	3,5
Sibili/fischi	11,3	10,3	7,6	14,5	10,8	6,4
Attacchi di difficoltà di respiro con sibili/fischi	1,7	2,9	7,6	8,5	3,4	7,0
Risvegli notturni per difficoltà di respiro	9,2	9,8	6,8	11,7	12,5	9,0
Diagnosi di BPCO	N.D.	5,9	10,4	11,2	5,8	5,2
Tosse/espettorato cronico	17,1	11,8	10,6	19,3	15,6	12,3
Dispnea	N.D.	4,7	11,6	15,3	6,2	12,0

**BPCO:** broncopneumopatia cronica-ostruttiva / *chronic obstructive pulmonary disease*  
**N.D.** non determinato / *not determined*

**Tabella 3.** Prevalenza di sintomi/diagnosi respiratori e allergici (%) nelle indagini epidemiologiche su campioni di popolazione.  
**Table 3.** Prevalence of respiratory and allergic symptoms/diagnoses (%) in the epidemiological surveys on population samples.

permesso di valutare l'associazione fra esposizione a lungo termine a inquinamento atmosferico e morbosità, mostrando attraverso analisi con modelli multi-inquinanti come la presenza di rinite, asma e BPCO sia associata all'esposizione a PM e NO<sub>2</sub>. L'esposizione all'O<sub>3</sub> estivo è risultata associata con gli attacchi di asma.<sup>20</sup> Tali risultati sono stati confermati anche attraverso l'analisi multicaso-controllo, in cui emerge come la rinite sia risultata più fortemente associata alle concentrazioni di polveri sottili (PM<sub>10</sub> e PM<sub>2,5</sub>) e la bronchite cronica/BPCO alle concentrazioni di NO<sub>2</sub>.<sup>21</sup> Tali indagini hanno permesso, inoltre, di mettere in luce come l'esposizione regolare a vapori, gas, polveri e fumi sul luogo di lavoro sia associata a un incremento di bronchite cronica/BPCO, a una minore prevalenza di asma pregressa e, nei soggetti che hanno riferito asma nella vita, a una maggiore gravità dell'asma (Locatelli F et al.). Infine, l'ulteriore approfondimento sull'esposizione occupazionale condotto nell'ambito dell'OS5 ha fatto emergere associazioni fra mortalità non-accidentale,<sup>22</sup> respiratoria e diversi comparti lavorativi, con associazioni differenti nei maschi e nelle femmine, evidenziando settori dove sono più necessarie campagne di prevenzione e di promozione della salute, fra i quali il settore dell'edilizia, quello delle pulizie e quello dei bar e ristoranti (Cesaroni G et al.). I risultati del progetto BIGEPI resi disponibili non solo per la comunità scientifica, ma anche per gli enti pubblici che si occupano di salute e ambiente, potranno essere di grande supporto per ulteriori approfondimenti epidemiologici e per politiche di prevenzione e mitiga-

zione degli effetti sulla salute e sulla sicurezza del lavoro. Il monitoraggio degli effetti sanitari dell'inquinamento dell'aria nei contesti urbani, suburbani, rurali e industriali e degli effetti dell'esposizione occupazionale non può essere un'attività occasionale e il progetto BIGEPI ha messo a punto un sistema di raccolta di dati e di informazioni per la valutazione degli effetti a breve e lungo termine che potrà essere utilizzato in progettualità future o anche in maniera sistematica. Le nuove tecnologie hanno reso possibile l'utilizzo di fonti di dati tradizionali (per esempio grandi dataset amministrativi) e nuove fonti (per esempio dati satellitari) per ottenere informazioni più approfondite e complete. La grande sfida è stata quella di arricchire, collegare e analizzare dati preesistenti raccolti per scopi talvolta diversi da quelli dell'epidemiologia ambientale. I big data permettono di ottenere una migliore comprensione dei determinanti e delle disuguaglianze di salute e di utilizzare dati più complessi che riflettano l'insieme delle esposizioni ambientali individuali, considerate anche le caratteristiche demografiche, gli stili di vita e il contesto sociale e occupazionale.<sup>34</sup> Per ottenere questi risultati, è stata necessaria una stretta collaborazione interdisciplinare fra ricercatori, servizi e agenzie regionali e locali che lavorano nel campo sanitario, ambientale e sociale. Soltanto uno sforzo congiunto può determinare un aumento della consapevolezza sugli effetti nocivi dell'inquinamento atmosferico e dei cambiamenti climatici nella popolazione e nei decisori politici.

	Ancona	Palermo	Pavia	Pisa	Sassari	Torino	Verona
n.*	67	52	285	1553	332	358	1519
Controlli*** n. (%)	28 (41,8)	21 (40,4)	185 (64,9)	882 (56,8)	169 (50,9)	190 (53,1)	871 (62,3)
Rinite corrente*** n. (%)	36 (53,7)	26 (50,0)	83 (29,1)	541 (34,8)	115 (34,6)	131 (36,6)	457 (32,7)
Asma corrente*** n. (%)	16 (23,9)	1 (1,9)	22 (7,7)	73 (4,2)	33 (9,9)	55 (15,4)	109 (7,8)
Bronchite cronica / BPCO***, n. (%)	1 (1,5)	9 (17,3)	17 (6,0)	243 (15,7)	60 (18,1)	47 (13,1)	111 (7,9)
<b>Spirometria</b>							
n.**	60	48	280	654	288	288	1388
FEV <sub>1</sub> /FVC (%) (media±DS)	78,1±5,5	75,0±7,9	79,4±6,5	75,0±10,4	78,5±7,8	79,7±6,2	81,5±7,0
FEV <sub>1</sub> (L) (media±DS)	3,23±0,69	2,30±0,61	3,06±0,76	2,98±0,97	2,90±0,89	3,27±0,76	3,38±0,83
FVC (L) (media±DS)	4,17±1,01	3,09±0,75	3,85±0,90	3,96±1,17	3,68±1,05	4,12±1,00	4,16±1,02

**BPCO:** broncopneumopatia cronico ostruttiva / *chronic obstructive pulmonary disease*; **FEV<sub>1</sub>:** volume espiratorio forzato in 1 s / *forced expiratory volume in 1 s*; **FVC:** capacità vitale forzata / *forced vital capacity*; **DS:** deviazione standard / *standard deviation*.

\* numero dei soggetti partecipanti allo studio multicaso-controllo / *number of subjects participating in the multicase-control study*.

\*\* numero dei soggetti partecipanti allo studio multicaso-controllo con dati spirometrici validi / *number of subjects participating in the multicase-control study with valid spirometric data*.

\*\*\* le percentuali non sommano a 100% perché i casi possono essere affetti da più condizioni contemporaneamente / *the percentages do not add up to 100% because cases can be affected by multiple conditions at the same time*

**Tabella 4.** Distribuzione dei partecipanti per status caso-controllo e relativi parametri funzionali nelle indagini epidemiologiche sul campione clinico.

**Table 4.** Distribution of subjects by cases-control status and related functional parameters in the epidemiological surveys on the clinical sample.

Nel 2017, è stata pubblicata una rassegna completa di ciò che costituisce un effetto negativo sulla salute dell'inquinamento atmosferico: dalle malattie respiratorie e cardiovascolari a quelle neurodegenerative, alle morti premature.<sup>35</sup> Vi è inoltre una solida evidenza che il PM, anche a bassi livelli, ha effetti importanti sulla salute pubblica e che questa migliora nelle aree in cui l'inquinamento da particolato è stato ridotto.<sup>36</sup> Non si deve dimenticare che il riscaldamento globale aumenterà gli effetti dell'inquinamento atmosferico: porterà a più ondate di calore, durante le quali anche le concentrazioni di inquinamento atmosferico saranno più elevate; temperature calde e inquinanti agiranno in sinergia per produrre effetti sulla salute più gravi rispetto a quelli attesi dal solo calore o dal solo inquinamento.<sup>37</sup> Rilevanti saranno anche gli effetti in ambito occupazionale con un incremento degli incidenti sul lavoro.<sup>38</sup>

In questo contesto e in vista dell'attuale dibattito sulla proposta della Commissione Europea di applicare nuovi limiti per la qualità dell'aria, è importante evidenziare come gli effetti avversi sulla salute evidenziati dal progetto BIGEPI emergano in città caratterizzate da livelli medi di inquinamento atmosferico al di sotto della attuale direttiva EU, con eccezione di Torino. Al contrario, tutti i soggetti risiedono in aree caratterizzate da livelli di inquinamento non conformi alle linee guida OMS.<sup>3</sup> È necessario, perciò, ridurre ulteriormente l'esposizione della popolazione all'inquinamento ambientale per ottenere un beneficio per la salute globale.

## Conclusioni

Il progetto BIGEPI ha confermato le grandi potenzialità dell'uso dei big data e della collaborazione interdisciplinare negli studi sugli effetti sanitari dei fattori ambientali e occupazionali, stimolando nuovi indirizzi di ricerca scientifica, confermando la necessità di azioni di prevenzione in materia di qualità dell'aria e cambiamenti climatici per la salute della popolazione e dei lavoratori.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

**Finanziamenti:** questo progetto è stato cofinanziato dall'Istituto Nazionale Assicurazione Infortuni sul Lavoro (INAIL) nell'ambito del Bando BRIC 2019 (progetto n° 46/2019).

## Bibliografia

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396(10258):1223-49.
2. Fuller R, Landrigan PJ, Balakrishnan K et al. Pollution and health: a progress update. *Lancet Planet Health* 2022;6(6):e535-47.
3. World Health Organization. Ambient (outdoor) air pollution. 2022. Link available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health).
4. Ali E, Cramer W, Carnicer J et al. Cross-Chapter Paper 4: Mediterranean Region. In: *Climate Change 2022: Impacts, Adaptation and Vulnerability, Contribution of Working Group II to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change* [H.-O. Pörtner, D.C. Roberts, M. Tignor, E.S. Poloczanska, K. Mintenbeck, A. Alegría, M. Craig, S. Langsdorf, S. Lösschke, V. Möller, A. Okem, B. Rama (eds.)], Cambridge University Press, Cambridge, UK and New York, NY, USA, 2022; pp. 2233-2272.
5. Badaloni C, Cattani G, De' Donato F et al. Big data in epidemiologia ambientale. Dati satellitari e uso del territorio per la stima delle esposizioni a livello nazionale. *Epidemiol Prev* 2018;42(1):46-59.
6. Stieb DM, Boot CR, Turner MC. Promise and pitfalls in the application of big data to occupational and environmental health. *BMC Public Health* 2017;17(1):372.
7. Peters S, Vienneau D, Sampri A et al. Occupational Exposure Assessment Tools in Europe: A Comprehensive Inventory Overview. *Ann Work Expo Health* 2022;66(5):671-86.
8. Stafoggia M, Schwartz J, Badaloni C et al. Estimation of daily PM<sub>10</sub> concentrations in Italy (2006-2012) using finely resolved satellite data, land use variables and meteorology. *Environ Int* 2017;99:234-44.
9. Stafoggia M, Bellander T, Bucci S et al. Estimation of daily PM<sub>10</sub> and PM<sub>2.5</sub> concentrations in Italy, 2013-2015, using a spatiotemporal land-use random-forest model. *Environ Int* 2019;124:170-79.
10. Gariazzo C, Pelliccioni A, Bogliolo MP. Spatiotemporal Analysis of Urban Mobility Using Aggregate Mobile Phone Derived Presence and Demographic Data: A Case Study in the City of Rome, Italy. *Data* 2019;4(1):8.
11. Gariazzo C, Carlino G, Silibello C et al. A multi-city air pollution population exposure study: Combined use of chemical-transport and random-forest models with dynamic population data. *Sci Total Environ* 2020;724:138102.
12. Silibello C, Carlino G, Stafoggia M et al. Spatial-temporal prediction of ambient nitrogen dioxide and ozone levels over Italy using a Random Forest model for population exposure assessment. *Air Qual Atmos Health* 2021;14:817-29.
13. Gariazzo C, Carlino G, Silibello C et al. Impact of different exposure models and spatial resolution on the long-term effects of air pollution. *Environ Res* 2021;192:110351.
14. Fasola S, Maio S, Baldacci S et al. On Behalf Of The Beep Collaborative Group. Effects of Particulate Matter on the Incidence of Respiratory Diseases in the Pisan Longitudinal Study. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(7):2540.
15. Fasola S, Maio S, Baldacci S et al. On Behalf Of The Beep Collaborative Group. Short-Term Effects of Air Pollution on Cardiovascular Hospitalizations in the Pisan Longitudinal Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(3):1164.
16. Renzi M, Scortichini M, Forastiere F et al. A nationwide study of air pollution from particulate matter and daily hospitalizations for respiratory diseases in Italy. *Sci Total Environ* 2022;807(Pt 3):151034.
17. Stafoggia M, Renzi M, Forastiere F et al. Short-term effects of particulate matter on cardiovascular morbidity in Italy: a national analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29(8):1202-11.
18. Marinaccio A, Scortichini M, Gariazzo C et al. Nationwide epidemiological study for estimating the effect of extreme outdoor temperature on occupational injuries in Italy. *Environ Int* 2019;133(Pt A):105176.
19. Gariazzo C, Renzi M, Marinaccio A et al. Association between short-term exposure to air pollutants and cause-specific daily mortality in Italy. A nationwide analysis. *Environ Res* 2023;216(Pt 3):114676.
20. Maio S, Fasola S, Marcon A et al. Relationship of long-term air pollution exposure with asthma and rhinitis in Italy: an innovative multipollutant approach. *Environ Res* 2023;224:115455.
21. Marchetti P, Miotti J, Locatelli F et al. Long-term residential exposure to air pollution and risk of chronic respiratory diseases in Italy: The BIGEPI study. *Sci Total Environ* 2023;884:163802.
22. Bauleo L, Massari S, Gariazzo C et al. on behalf of the BIGEPI Collaborative Group. Sector of Employment and Mortality: A Cohort Based on Different Administrative Archives. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(10):5767.
23. Istituto Superiore di Sanità - Ambiente e salute. Link available from: <https://www.epicentro.iss.it/ambiente/StudioSentieriRisultati>
24. European Industrial Emissions Portal. Link available from: <https://industry.eea.europa.eu/#/home>
25. Viegi G, Pedreschi M, Baldacci S et al. Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:1034-42.
26. Maio S, Baldacci S, Carrozzi L et al. Respiratory symptoms/diseases prevalence is still increasing: a 25-yr population study. *Respir Med* 2016;110:58-65.
27. de Marco R, Accordini S, Antonicelli L et al. The gene-environment interactions in respiratory diseases (GEIRD) project. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152(3):255-63.
28. de Marco R, Cappa V, Accordini S et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J* 2012;39(4):883-92.
29. Cazzoletti L, Zanolin ME, Spelta F et al. Dietary fats, olive oil and respiratory diseases in Italian adults: A population-based study. *Clin Exp Allergy* 2019;49(6):799-807.
30. de' Donato F, Kloog I, Michelozzi P, Vineis P. Fine Scale Resolution Air Temperature Exposure in Italy using Satellite Data, Observed Monitoring Data and Land Use Data. In ISEE Conference Abstracts, Rome, 2016, 1. Link available from: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/abs/10.1289/isee.2016.3008>
31. Eurostat, NACE Rev, 2 - Statistical Classification of Economic Activities in the European Community; Eurostat, Luxembourg, 2008.
32. Pesce G, Bugiani M, Marcon A et al. Geo-climatic heterogeneity in self-reported asthma, allergic rhinitis and chronic bronchitis in Italy. *Sci Total Environ* 2016;544:645-52.
33. Istituto Nazionale di Statistica. Bilancio demografico nazionale. Link available from: <https://www.istat.it/it/archivio/186978>
34. Hu H, Galea S, Laura R, Henry D. Big Data and Population Health. Focusing on the Health Impacts of the Social, Physical, and Economic Environment. *Epidemiology* 2017;28(6):759-62.
35. Thurston GD, Kipen H, Annesi-Maesano I et al. A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. *Eur Respir J* 2017;49(1):1600419.
36. De Matteis S, Forastiere F, Baldacci S et al. Issue 1 - "Update on adverse respiratory effects of outdoor air pollution". Part 1): Outdoor air pollution and respiratory diseases: A general update and an Italian perspective. *Pulmonology* 2022;28(4):284-96.
37. D'Amato G, Akdis CA. Global warming, climate change, air pollution and allergies. *Allergy* 2020;75(9):2158-60.
38. Fatima SH, Rothmore P, Giles LC, Bi P. Intra-urban risk assessment of occupational injuries and illnesses associated with current and projected climate: Evidence from three largest Australian cities. *Environ Res* 2023;228:115855.

# Impatto del caldo e del freddo sulla mortalità per causa in Italia

Impact of heat and cold on cause-specific mortality in Italy

Chiara Di Blasi,<sup>1</sup> Massimo Stafoggia,<sup>1</sup> Claudio Gariazzo,<sup>2</sup> Paola Michelozzi,<sup>1</sup> Manuela De Sario,<sup>1</sup> Alessandro Marinaccio,<sup>2</sup> Sara Maio,<sup>3</sup> Giovanni Viegi,<sup>3</sup> Francesca de' Donato<sup>1</sup> a nome del Gruppo Collaborativo BIGEPI \*

<sup>1</sup> Dipartimento di Epidemiologia SSR Lazio - ASL Roma 1, Roma

<sup>2</sup> Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale, INAIL, Roma

<sup>3</sup> Istituto di fisiologia clinica, Consiglio nazionale delle ricerche, Pisa

\* Gruppo collaborativo BIGEPI: vedi p. 2 di questo volume

Corrispondenza: Francesca de' Donato; f.dedonato@deplazio.it

## Riassunto

**Obiettivi:** stimare l'impatto dell'esposizione giornaliera a temperature dell'aria estreme (caldo e freddo) sulla mortalità causa-specifica della popolazione italiana in base al livello di urbanizzazione del comune di residenza.

**Disegno:** analisi di serie temporali in due stadi: nel primo sono stati applicati modelli di regressione multipla di Poisson comune-specifici e modelli non lineari a lag distribuiti (DLNM) per definire l'associazione tra temperatura e mortalità; nel secondo i risultati di modelli meta-analitici hanno permesso la stima di coefficienti BLUP (*Best Linear Unbiased Prediction*) a livello provinciale, utilizzati per il calcolo delle Frazioni Attribuibili dei decessi causa-specifici.

**Setting e partecipanti:** sono stati analizzati i decessi per causa durante il periodo 2006-2015 per l'intero territorio italiano e separatamente per regione.

**Principali misure di outcome:** sono stati analizzati 5.648.299 decessi, suddivisi per causa. Sono riportate le frazioni (e i relativi intervalli di confidenza empirici al 95%) di decessi attribuibili a incrementi dal 75° al 99° percentile della temperatura, per il caldo, e a decrementi dal 25° al 1° percentile per il freddo.

**Risultati:** l'impatto delle temperature sulla mortalità per causa è maggiore quando si considera il caldo rispetto al freddo in Italia. Per il caldo, la frazione attribuibile è più elevata per le malattie neurologiche (3,6% IC95%: 1,9-4,9) e disturbi mentali (3,1% IC95%: 1,7-4,4), mentre per il freddo per cause ischemiche (1,3% IC95%: 1,1-1,6) e per diabete (1,3% IC95%: 0,7-1,8). Per livello di urbanizzazione, si sono osservati valori confrontabili tra le aree urbane e rurali per il freddo, mentre per il caldo è emersa una possibile maggiore vulnerabilità nelle aree rurali.

**Conclusioni:** i risultati sono rilevanti per l'implementazione e la promozione di misure di prevenzione e risposta alle temperature estreme in aumento secondo scenari futuri di cambiamento climatico. Le evidenze disponibili possono fornire la base per identificare le aree e i sottogruppi di popolazione più vulnerabili su cui indirizzare i piani di adattamento attuali e futuri al caldo e al freddo in Italia.

**Parole chiave:** temperature estreme, mortalità per causa, stime di impatto, serie temporali, urbanizzazione

## Abstract

**Objectives:** to estimate the impact of daily exposure to extreme air temperatures (heat and cold) on cause-specific mortality in Italy and to evaluate the differences in the association between urban, suburban and rural municipalities.

## Cosa si sapeva già

- Gli impatti del caldo e del freddo sulla mortalità, soprattutto nei grandi comuni urbani, sono consolidati a livello internazionale. Si conoscono meno gli impatti delle temperature sulla mortalità causa-specifica.
- Secondo gli scenari di cambiamento climatico la mortalità associata al caldo è in aumento e l'area del Sud Europa è una delle aree a maggior rischio.
- In Italia episodi di ondata di calore di durata e intensità eccezionali, come quelli registrati negli ultimi anni, sono sempre più probabili per effetto dei cambiamenti climatici.

## Cosa si aggiunge di nuovo

- Grazie alla disponibilità di dati ambientali a elevata risoluzione spaziale, lo studio mette in luce un impatto del caldo e del freddo per diverse cause di morte anche nei comuni sub-urbani e rurali.
- Lo studio mostra un maggior impatto del caldo sulla mortalità per cause neurologiche, respiratorie, endocrino-metaboliche e disturbi psichici.
- Per quanto riguarda le basse temperature, il maggiore impatto si registra a carico dei decessi per cause cerebrovascolari, ischemiche e diabete.

**Design:** time series analyses with two-stage approach were applied: in the first stage, multiple Poisson regression models and distributed lag non-linear models (DLNM) were used to define the association between temperature and mortality; in the second one, meta-analytic results were obtained by adopting BLUP (*Best Linear Unbiased Prediction*) coefficients at provincial level, which were then used to estimate the Attributable Fractions of cause-specific deaths.

**Setting and participants:** cause-specific deaths from 2006 to 2015 in Italy have been analysed by region and overall.

**Main outcome measures:** 5,648,299 total deaths included. Fractions (and relative 95% empirical confidence interval) of deaths attributable to increases from 75<sup>th</sup> to 99<sup>th</sup> percentiles of temperature, for heat, and decreases from 25<sup>th</sup> to 1<sup>st</sup> percentile, for cold.

**Results:** the overall impact of air temperature on cause-specific mortality is higher for heat than for cold. When considering heat, the attributable fraction is higher for diseases of the central nervous system (3.6% 95% CI 1.9-4.9) and mental health disease (3.1% 95% CI 1.7-4.4), while considering cold, ischemic disease (1.3% 95% CI 1.1-1.6) and diabetes (1.3% 95% CI 0.7-1.8) showed the greater impact. By urbanization level, similar impacts were found for cold temperature, while for heat there was an indication of higher vulnerability in rural areas emerged.

**Conclusions:** results are relevant for the implementation and promotion of preventive measures according to climate change related increase in temperature. The available evidence can provide the basis to identify vulnerable areas

and population subgroups to which address current and future heat and cold adaptation plans in Italy.

**Keywords:** extreme temperatures, cause-specific mortality, impact estimates, time series, urbanization

## Introduzione

Oltre 20 anni di studi epidemiologici hanno fornito un quadro sempre più solido di evidenze sugli effetti delle temperature estreme sulla mortalità, in particolare per cause cardiovascolari e respiratorie.<sup>1,2</sup> Gli impatti sono documentati sia nei paesi ad alto reddito sia nei paesi a medio o basso reddito.<sup>1,2</sup> Una recente valutazione di impatto in 854 aree urbane europee ha stimato un totale di 203.620 decessi annui in eccesso a causa del freddo e 20.173 decessi annui in eccesso a causa del caldo.<sup>3</sup> Tra le aree più colpite vi è l'Europa del Sud, fra cui l'Italia: uno studio multicentrico ha stimato un incremento ulteriore degli impatti del caldo sulla mortalità per effetto dei cambiamenti climatici, mentre è prevista una riduzione della mortalità associata al freddo nei prossimi anni.<sup>4</sup>

Considerando gli scenari di cambiamento climatico già in atto, l'Italia è, insieme agli altri paesi del Sud Europa, tra i più vulnerabili e, in futuro, se non vi sarà un incremento delle risorse dedicate alle misure di adattamento e mitigazione, è atteso un aumento ulteriore degli impatti associati al caldo e alle ondate di calore e un maggior impatto del cambiamento climatico sulla salute.<sup>4</sup> In Italia, episodi di ondata di calore di eccezionale durata e intensità, come quelli registrati nelle estati degli anni 2003, 2010, 2015 e, non ultima, del 2022 e 2023, sono sempre più probabili per effetto dei cambiamenti climatici.<sup>5</sup>

Numerosi studi a livello internazionale e nazionale hanno documentato gli effetti del caldo nelle città italiane.<sup>3,16-18</sup> Sia a livello internazionale sia in Italia, sono stati messi in luce effetti del caldo di maggiore gravità nelle persone affette da patologie cardio-respiratorie, diabete, patologie neurologiche (demenza), disturbi mentali (dipendenza da sostanze, suicidio), disturbi metabolici e insufficienza renale.<sup>1,2,9-11</sup> Queste condizioni cliniche o le terapie farmacologiche utilizzate per queste patologie possono infatti compromettere le capacità termo-regolatorie del corpo, provocando un eccessivo accumulo di calore con conseguente innalzamento della temperatura interna, oltre i limiti fisiologici.<sup>1,9-11</sup> Questo meccanismo comporta effetti di diversa entità sulla salute, a seconda delle condizioni preesistenti.

Il presente studio, nell'ambito del progetto BIGEPI ("Uso di BIG data per la valutazione degli Effetti sanitari acuti e cronici dell'inquinamento atmosferico nella Popolazione Italiana"), si propone di indagare

l'impatto dell'esposizione giornaliera alle temperature estreme, sia calde sia fredde, sugli esiti causa-specifici di mortalità, in tutti i comuni italiani nel periodo dal 2006 al 2015.

## Materiali e metodi

Sono stati raccolti i decessi per causa da fonte Istat relativi agli anni 2006-2015, in forma di serie temporali giornaliere per ognuno degli 8.092 comuni italiani censiti al 2011. Le analisi hanno riguardato nello specifico la mortalità per malattie in 11 categorie di cause (Classificazione Internazionale delle Malattie 10<sup>a</sup> revisione - ICD-10): naturali non traumatiche (A00-R99) cardiovascolari (I00-I99), cardiache (I00-I52), ischemiche (I20-I25), cerebrovascolari (I60-I69) respiratorie (J00-J99), disturbi mentali (F00-F99), neurologiche (G00-G99), endocrino-metaboliche (E00-E99), insufficienza renale (N17-N19) e diabete (E10-E14).

I dati giornalieri di temperatura dell'aria ad alta risoluzione spaziale (1 km<sup>2</sup>) sono stati ottenuti tramite l'applicazione di modelli di regressione a effetti misti,<sup>12</sup> che combinano i dati satellitari di *land surface temperature* (LST), dati di temperatura dell'aria osservati e dati dell'uso del territorio. A partire da questi dati giornalieri di temperatura dell'aria, sono state calcolate le medie giornaliere comunali pesate per la popolazione, sovrapponendo il grigliato 1x1-km alla mappa geografica dei comuni italiani e pesando ogni cella di intersezione in funzione della popolazione ivi residente.

L'associazione tra la temperatura dell'aria e la mortalità è stata stimata mediante l'analisi di serie temporali in più fasi. Nella prima, con l'approccio non lineare a lag distribuiti (DLNM), per tenere conto degli effetti ritardati nel tempo sono stati applicati ai dati comunali modelli di regressione multipla di Poisson, così da ottenere stime a livello provinciale. Nella seconda, l'applicazione di modelli meta-analitici a effetti casuali ha permesso di ottenere le stime a livello nazionale e regionale, dalle quali sono stati derivati i coefficienti BLUP (*Best Linear Unbiased Prediction*)<sup>13</sup> provincia-specifici. Il BLUP rappresenta un compromesso tra la stima dell'associazione provincia-specifica fornita nella prima fase e la stima meta-analitica, e fa sì che anche le piccole province con basse numerosità e stime poco precise possano beneficiare delle stime di comuni simili a loro, ma di maggiore nume-

rosità in fase meta-analitica. I coefficienti così ricavati sono poi stati utilizzati per stimare le frazioni attribuibili (FA)<sup>14</sup> dei decessi per causa, contestualizzati nell'ambito dell'approccio DLNM.

La temperatura è stata modellata attraverso una *spline* con tre gradi di libertà. Come confondenti dell'associazione tra temperature estreme e decessi per causa sono stati considerati i giorni di festività (variabile categorica a 4 livelli, che assume i valori: "1" per le festività nazionali isolate, "2" per i giorni all'intorno, "3" a Natale e Pasqua e "0" negli altri giorni), il decremento estivo di popolazione (variabile categorica che assume valore "2" nei giorni della settimana che precede Ferragosto e in quelli della successiva, valore "1" nei giorni dal 16 luglio al 31 agosto a eccezione delle due settimane già descritte e "0" nei restanti giorni dell'anno), le epidemie influenzali (variabile dicotomica anno e regione-specifica che assume valore "1" nei giorni in cui l'incidenza dell'epidemia influenzale è elevata e "0" altrimenti;<sup>15</sup> e il trend temporale per rimuovere il confondimento di lungo periodo e stagionale.

I risultati sono riportati come FA, con relativi intervalli di confidenza empirici al 95% (IC95%) ottenuti dalla replicazione di 1.000 simulazioni di Monte Carlo, della mortalità per causa espresse in percentuale, separatamente per il caldo, definito per incrementi di temperatura dal 75° al 99° percentile della distribuzione provincia-specifica, e per il freddo, ovvero decrementi di temperatura dal 25° al 1° percentile della distribuzione provincia-specifica, entrambi a lag 0-6, ovvero la temperatura media tra il giorno corrispondente al decesso e i sei precedenti.

Al fine di stimare l'effetto delle temperature nei comuni per grado di urbanizzazione ("Urbano", "Sub-Urbano", "Rurale") definiti dalla classificazione Eurostat,<sup>16</sup> è stata condotta un'ulteriore analisi con la

stessa metodologia, che è stata replicata considerando ogni volta i soli comuni di interesse per la categoria in studio.

## Risultati

Sono stati analizzati 5.648.299 decessi, avvenuti in Italia nel periodo 2006-2015 (Tabella 1) per tutte le cause. Il 39% delle morti naturali è avvenuto per cause cardiovascolari, la cui stragrande maggioranza per cause cardiache. Il contributo minore ai decessi totali è dato dalle cause disturbi mentali (2,7%) e dalle insufficienze renali (1,5%).

La Tabella 2 riporta la distribuzione dei percentili della temperatura dell'aria a livello regionale per il periodo 2006-2015. La distribuzione delle temperature ha un chiaro trend geografico, con valori più bassi nelle regioni alpine e del Nord e valori più elevati al Sud. Per il caldo, definito come l'intervallo tra il 75° e il 99° percentile della distribuzione della temperatura media giornaliera, i valori più elevati si registrano in Puglia, Sicilia e Calabria (Tabella 2). Mentre per il freddo, definito come l'intervallo tra il 25° e il 1° percentile della distribuzione della temperatura media giornaliera, le temperature più basse si registrano in Trentino-Alto Adige, Valle d'Aosta, Piemonte e Friuli Venezia-Giulia (Tabella 2).

La frazione percentuale dei decessi per causa attribuibili alla temperatura, calcolata separatamente per caldo e freddo, è riportata in Figura 1. Entrambe le esposizioni hanno un impatto significativo sui decessi per tutte le cause in studio e, a eccezione delle cause ischemiche, questo è maggiore per il caldo. Per il caldo, la frazione attribuibile è più elevata per le cause neurologiche (3,6%; IC95% 1,9-4,9), disturbi mentali (3,1%; IC95% 1,7-4,4), respiratorie (2,4%; IC95% 1,4-3,4) e endocrino-metaboliche (2,3; IC95% 1,1-3,4). Per il freddo, invece, la

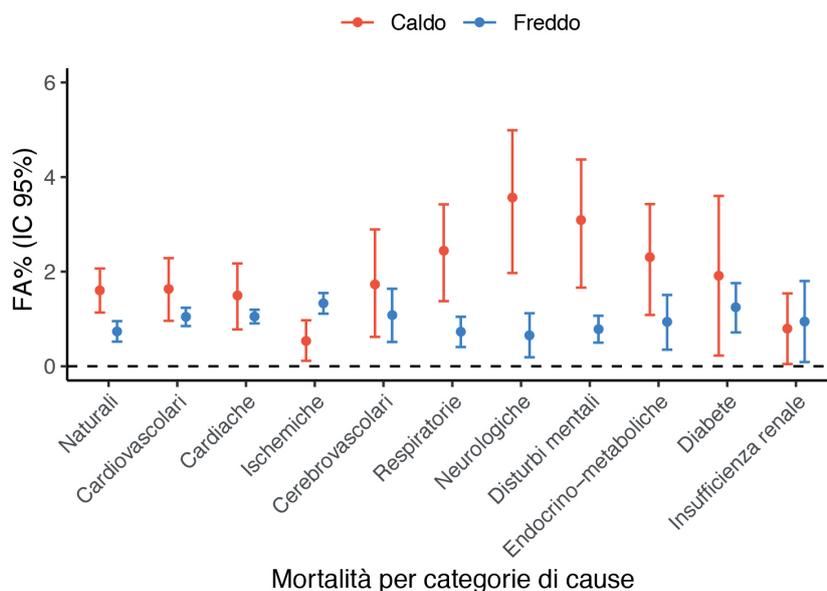
Categorie di cause di morte	Codici ICD-10	n. totali	n. medi per anno	Deviazione Standard	Percentuale rispetto ai decessi totali
Naturali	A00-R99	5.648.299	564.830	27.585	100,0%
Cardiovascolari	I00-I99	2.232.126	223.213	6.480	39,5%
Cardiache	I00-I52	1.536.240	153.624	6.480	27,2%
Ischemiche	I20-I25	302.501	30.250	2.044	5,4%
Cerebrovascolari	I60-I69	447.457	44.746	1.342	7,9%
Respiratorie	J00-J99	402.434	40.243	3.791	7,1%
Neurologiche	G00-G99	228.747	22.875	2.624	4,0%
Disturbi mentali	F00-F99	150.057	15.006	3.861	2,7%
Endocrino-metaboliche	E00-E99	259.039	25.904	1.769	4,6%
Diabete	E10-E14	47.110	4.711	576	0,8%
Insufficienza renale	N17-N19	87.340	8.734	975	1,5%

**Tabella 1.** Statistiche descrittive dei decessi per categorie di cause nel periodo 2006-2015 in Italia.

**Table 1.** Descriptive statistics of cause-specific mortality during 2006-2015 in Italy.

Regione	Percentili della temperatura media °C (2006-2015)			
	1°	25°	75°	99°
Trentino-Alto Adige	-9,4	0,7	12,9	21,2
Valle d'Aosta	-8,9	0,2	12,5	20,2
Piemonte	-5,3	4,1	16,7	25,1
Lombardia	-4,3	4,5	17,4	26,1
Veneto	-3,5	5,7	18,6	27,2
Friuli Venezia Giulia	-5,1	4,4	16,9	25,3
Liguria	0,8	8,7	20,0	26,4
Emilia-Romagna	-0,5	7,9	20,5	28,0
Toscana	0,8	9,2	20,6	27,6
Marche	0,8	8,7	20,6	28,4
Umbria	0,0	8,0	20,1	28,2
Lazio	1,2	9,2	20,6	27,9
Abruzzo	0,9	8,6	19,9	27,3
Molise	1,7	9,3	20,5	27,8
Campania	2,6	10,1	21,0	28,0
Puglia	4,3	12,5	22,7	28,9
Basilicata	2,3	9,8	21,0	28,4
Calabria	5,9	12,4	22,6	28,8
Sicilia	7,1	13,0	22,9	28,9
Sardegna	6,6	12,4	22,2	28,0

**Tabella 2.** Distribuzione regionale dei percentili (1°, 25°, 75° e 99°) della temperatura media dell'aria per il periodo 2006- 2015.  
**Table 2.** Distribution of air temperature percentiles (1°, 25°, 75° e 99°) during 2006-2015, by region.



**Figura 1.** Frazione attribuibile percentuale (e relativo IC95%) di mortalità specifica per causa per esposizioni al caldo (variazione dal 75° al 99° della temperatura) e al freddo (variazione dal 25° al 1° della temperatura) in Italia nel periodo 2006-2015.

**Figure 1.** Percent attributable fraction (and 95%CI) of cause-specific mortality to heat (increases in daily mean air temperature from 75<sup>th</sup> to 99<sup>th</sup> percentile) and to cold (decreases in daily mean air temperature from 25<sup>th</sup> to 1<sup>st</sup> percentile) in Italy during 2006-2015.

frazione attribuibile è minore rispetto al caldo e le stime sono più simili tra le varie cause di decesso considerate. Un impatto maggiore del freddo viene osservato per cause ischemiche (1,3% IC95%:1,1-1,6), diabete (1,3% IC95%: 0,7-1,8) e cerebrovascolari (1,1% IC95%: 0,5-1,6).

La Figura 2 mostra la distribuzione geografica dell'impatto del caldo e del freddo (FA%) per la mortalità totale (cause naturali). L'impatto delle temperature è eterogeneo tra le regioni, con valori per il caldo compresi tra 0,8% in Trentino-Alto Adige e 2,7% in Puglia e Marche e per il freddo tra 0,6% in Trentino-Alto Adige, Sardegna e Piemonte e 0,9% in Campania e Basilicata. Importante segnalare che, in tutte le regioni, si osservano impatti significativi sia per il caldo sia per il freddo, con intervalli di confidenza più ampi nelle regioni più piccole. Considerando il livello di urbanizzazione, si osserva un impatto sia nelle aree urbane sia sub-urbane e rurali con valori simili per le esposizioni al freddo e maggiori differenze, anche se non significativamente diverse, per il caldo, con valori più elevati per cause naturali, cardiovascolari, cerebrovascolari e neurologiche nei comuni rurali (Tabella 3).

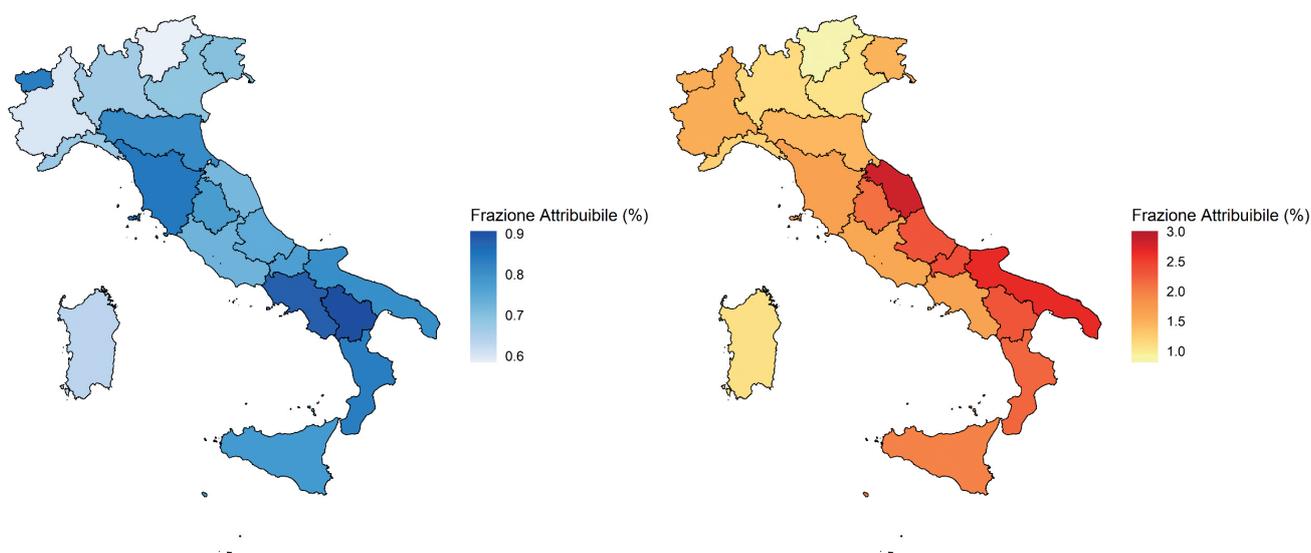
## Discussione

Diversi studi condotti a livello internazionale confermano che la mortalità associata al caldo è in aumento e parte di questo aumento è attribuibile ai cambiamenti climatici in atto.<sup>4,17,18</sup> Gli incrementi maggiori sono attesi secondo lo scenario *business as usual*, ovvero in assenza di politiche di mitiga-

zione (RCP8.5) (incremento dei decessi attribuibili al caldo del 6,4%, da 2,3% a 12,3% tra il 2010 e il 2099), con l'effetto maggiore osservato nel Sud Europa (Italia inclusa) e nel Sud-Est asiatico.<sup>4</sup> In parallelo, l'aumento delle temperature medie annue sta portando a una progressiva riduzione della mortalità associata al freddo, sebbene in modo eterogeneo tra le regioni terrestri.<sup>4,17</sup>

Il presente studio fornisce per la prima volta in Italia una stima degli impatti delle basse e delle alte temperature sulla mortalità per causa, per l'intero territorio nazionale. L'Italia si caratterizza per una elevata eterogeneità sia dal punto di vista climatico (Tabella 1) sia dal punto di vista della vulnerabilità della popolazione. Secondo gli ultimi dati ISTAT (demo ISTAT anno 2022),<sup>19</sup> la percentuale di popolazione con 65 anni e oltre varia dal 20,2% in Campania al 28,9% in Liguria e anche la vulnerabilità sociale aumenta passando dal Nord al Sud del Paese, con l'incidenza di famiglie in povertà relativa (con spesa per consumi inferiore o uguale alla spesa media per consumi pro-capite) variabile tra il 3,5% nella Provincia Autonoma di Bolzano e il 27,5% in Puglia (demo ISTAT anno 2021).<sup>19</sup>

Grazie alla disponibilità di dati a elevata risoluzione spaziale (1km x 1km), lo studio documenta un impatto del caldo e del freddo non solo nelle aree urbane italiane, ma anche nelle aree rurali e, per il caldo, suggerisce una possibile maggiore vulnerabilità di queste ultime. Risultati simili di un effetto del caldo maggiore nelle aree rurali sono stati anche riscontrati in studi condotti in Inghilterra e



**Figura 2.** Frazione attribuibile percentuale di mortalità per cause naturali per esposizioni al caldo (variazione dal 75° al 99° della temperatura) e al freddo (variazione dal 25° al 1° della temperatura) a livello regionale nel periodo 2006-2015.

**Figure 2.** Percent attributable fraction of natural-cause mortality to heat (increases in daily mean air temperature from 75<sup>th</sup> to 99<sup>th</sup> percentile) and to cold (decreases in daily mean air temperature from 25<sup>th</sup> to 1<sup>st</sup> percentile) by region during 2006-2015.

Galles,<sup>20</sup> negli Stati Uniti<sup>21</sup> e in Cina.<sup>22</sup> La maggiore vulnerabilità al caldo delle aree rurali potrebbe essere attribuibile a un maggiore disagio socio-economico, maggiori barriere all'assistenza sanitaria, una minore offerta di servizi, maggiori livelli di disoccupazione e differenze nei settori occupazionali prevalenti (per esempio maggiore quota di occupati nel settore agricoltura).<sup>23</sup> Fenomeni come l'invecchiamento della popolazione, l'effetto isola di calore urbana, la minore quota di aree verdi e i maggiori livelli degli altri inquinanti atmosferici possono invece spiegare l'effetto significativo del caldo rilevato nelle aree urbane.<sup>24</sup>

Altro valore aggiunto dello studio è l'analisi della mortalità per causa, che permette di mostrare associazioni del caldo e del freddo con specifici gruppi di cause, un aspetto cruciale per identificare i sottogruppi di popolazione maggiormente suscettibili alle temperature estreme e su cui concentrare gli interventi di prevenzione. Lo studio in particolare mette in luce un maggior impatto del caldo sulla mortalità per cause neurologiche e disturbi mentali, respiratorie e endocrino-metaboliche. Gli effetti del caldo sulla mortalità cardiovascolare sono consolidati in letteratura.<sup>25,26</sup> Nel presente studio l'impatto è maggiore sulla mortalità per cause cardiache diverse dalle ischemiche,

Cause	Livello di urbanizzazione	Freddo		Caldo	
		FA%	(IC95%)	FA%	(IC95%)
Naturali	Rurale	0,8	(0,4-1,1)	1,8	(1,0-2,6)
	Sub-urbano	0,8	(0,5-1,1)	1,7	(1,1-2,3)
	Urbano	0,7	(0,5-1,0)	1,3	(0,9-1,8)
Cardiovascolari	Rurale	1,1	(0,8-1,3)	1,7	(0,7-2,8)
	Sub-urbano	1,1	(0,8-1,4)	1,8	(0,9-2,6)
	Urbano	1,1	(0,6-1,5)	1,3	(0,7-2,0)
Cardiache	Rurale	1,1	(0,9-1,3)	1,5	(0,4-2,6)
	Sub-urbano	1,1	(0,7-1,4)	1,5	(0,7-2,4)
	Urbano	1,1	(0,8-1,4)	1,4	(0,7-2,0)
Ischemiche	Rurale	1,6	(0,4-2,7)	0,4	(0,0-1,7)
	Sub-urbano	1,4	(1,1-1,7)	0,7	(0,4-1,1)
	Urbano	1,1	(0,6-1,7)	0,4	(0,1-1,0)
Cerebrovascolari	Rurale	0,9	(0,1-1,8)	2,1	(0,6-3,6)
	Sub-urbano	1,2	(0,7-1,6)	1,9	(0,5-3,3)
	Urbano	1,2	(0,7-1,6)	1,2	(0,4-2,0)
Respiratorie	Rurale	1,0	(0,1-2,0)	2,0	(0,5-3,4)
	Sub-urbano	0,6	(0,2-0,9)	2,6	(1,2-3,8)
	Urbano	0,7	(0,1-1,6)	1,9	(1,0-2,8)
Neurologiche	Rurale	0,6	(0,0-1,4)	4,1	(2,2-5,7)
	Sub-urbano	0,6	(0,0-1,7)	3,3	(1,4-5,0)
	Urbano	0,7	(0,1-1,5)	3,2	(2,2-4,2)
Disturbi mentali	Rurale	0,6	(0,0-1,8)	2,7	(0,5-4,6)
	Sub-urbano	1,1	(0,6-1,5)	3,0	(1,2-4,6)
	Urbano	0,4	(0,0-1,0)	3,3	(2,8-3,7)
Endocrino-metaboliche	Rurale	1,0	(0,5-1,5)	1,9	(0,3-3,7)
	Sub-urbano	0,9	(0,2-1,6)	2,5	(1,7-3,2)
	Urbano	0,9	(0,5-1,4)	2,2	(1,2-3,1)
Diabete	Rurale	0,5	(0,0-2,8)	1,6	(0,0-3,8)
	Sub-urbano	1,6	(0,7-2,4)	1,7	(0,2-3,1)
	Urbano	1,0	(0,1-2,0)	1,8	(0,2-3,8)
Insufficienza renale	Rurale	0,1	(0,0-1,5)	0,7	(0,0-3,4)
	Sub-urbano	1,2	(0,5-1,8)	0,6	(0,0-2,9)
	Urbano	1,0	(0,2-1,9)	0,9	(0,1-1,7)

**Tabella 3.** Frazione attribuibile percentuale (e relativo IC95%) di mortalità specifica per causa per esposizioni al caldo (variazione dal 75° al 99° della temperatura) e al freddo (variazione dal 25° al 1° della temperatura) per livello di urbanizzazione nel periodo 2006-2015.

**Table 3.** Percent attributable fraction (and 95% CI) of cause-specific mortality to heat (increases in daily mean air temperature from 75<sup>th</sup> to 99<sup>th</sup> percentile) and to cold (decreases in daily mean air temperature from 25<sup>th</sup> to 1<sup>st</sup> percentile), by urbanization score during 2006-2015.

quali scompenso cardiaco e aritmia, e per cause cerebrovascolari. È stato ipotizzato che il caldo possa provocare rapidi cambiamenti fisiologici a livello della contrattilità cardiaca, della coagulabilità e viscosità del sangue, e della perfusione cerebrale che possono essere responsabili degli incrementi a breve termine nella mortalità per cause cardiovascolari.<sup>27</sup> Le persone con una pregressa patologia cardiovascolare o cerebrovascolare o affette da malattie polmonari croniche, quali la broncopneumopatia cronica ostruttiva, sono maggiormente suscettibili al caldo.<sup>25-28</sup> In pazienti con BPCO il caldo può provocare uno scompenso della malattia a causa dell'iperventilazione necessaria per disperdere il calore e della disidratazione che ostacola l'espettorazione.<sup>28</sup> L'associazione del caldo con la mortalità per malattie neurologiche è stata anche messa in luce in un crescente numero di studi.<sup>29</sup> Sembra esserci un effetto diretto del caldo sulla funzione cognitiva e, quindi, un peggioramento delle capacità di risposta nei pazienti con demenza. Inoltre, il caldo e le ondate di calore possono provocare esacerbazioni dei disturbi mentali, in particolare nella schizofrenia, rischio di suicidio ed episodi di autolesionismo, abuso di sostanze stupefacenti, un peggioramento dei disturbi affettivi come ansia e depressione, in particolare nei pazienti anziani con questi disturbi.<sup>29</sup>

L'impatto più contenuto osservato per malattie ischemiche del cuore, insufficienza renale e diabete non è di facile interpretazione. Sebbene le evidenze indichino un quadro coerente di effetti maggiori del caldo in termini sia di mortalità sia di morbosità<sup>25, 30,31</sup> nella popolazione in studio, che include decessi di tutte le età, potrebbe essere maggiore il carico di malattia su esiti non fatali, quali ospedalizzazioni e accessi in pronto soccorso per queste condizioni. Per quanto riguarda gli effetti del freddo, lo studio mostra un maggior impatto sulla mortalità per cause cardiovascolari, incluse ischemiche, cerebrovascolari e cardiache e diabete. I meccanismi patogenetici alla base degli effetti sanitari legati alle temperature estreme sono meglio noti per il freddo. Gli effetti del freddo sulle cause cardiovascolari sono mediati da incrementi nella pressione arteriosa, nella coagulabilità del sangue, infiammazione e vasocostrizio-

ne attivati dall'esposizione a basse temperature, ma sono possibili anche meccanismi indiretti che correlano un possibile aumento del rischio di infarto miocardico acuto come complicanza di infezioni respiratorie acute o alterazioni della funzione endoteliale che possono portare alla rottura delle placche aterosclerotiche.<sup>32,33</sup> Gli effetti delle basse temperature sulla mortalità respiratoria sono stati documentati in altri studi, per esempio durante le ondate di freddo nel nostro Paese,<sup>34</sup> e a livello internazionale.<sup>3,6,35</sup> Sembrano anche coinvolti meccanismi epigenetici attivati dalle basse temperature ambientali, che provocano cambiamenti nei *markers* della coagulazione e dell'infiammazione in pazienti con sindrome coronarica.<sup>36</sup> Studi precedenti hanno mostrato un impatto sul diabete anche delle basse temperature dovuti a una ridotta capacità di regolazione cardiovascolare in questi pazienti.<sup>31</sup> Lo studio utilizza un metodo consolidato nella stima della frazione di mortalità attribuibile al caldo e al freddo, considerando gli effetti a breve termine entro una settimana dall'esposizione (lag 0-6) e analizzando solo l'impatto delle temperature estreme entro un range minore di temperature. Questo può spiegare il fatto che gli impatti siano più contenuti rispetto a quelli stimati in letteratura,<sup>6</sup> che considerano l'intero range delle temperature al di sotto e al di sopra della soglia (temperatura associata al minimo di mortalità). Le stime sono aggiustate per il possibile confondimento associato ai principali confondenti di lungo periodo e stagionali (per esempio epidemie influenzali).

In conclusione, i risultati di questo studio sottolineano impatti significativi del caldo e del freddo sulla mortalità per diverse cause sia nelle aree urbane sia nei contesti sub-urbani e rurali. I risultati possono contribuire a chiarire il ruolo e i determinanti del livello di urbanizzazione nella vulnerabilità al caldo e al freddo e fornire evidenze utili ai decisori per migliorare i piani di adattamento in base alle aree e ai sottogruppi di popolazione più vulnerabili su cui indirizzare le risorse per la prevenzione, tenendo conto degli scenari di cambiamenti climatici e incrementi delle temperature in Italia.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

## Bibliografia

1. Benmarhnia T, Deguen S, Kaufman JS, Smargiassi A. Review Article: Vulnerability to Heat-related Mortality: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression Analysis. *Epidemiology* 2015;26(6):781-793.
2. Song X, Wang S, Hu Y, et al. Impact of ambient temperature on morbidity and mortality: An overview of reviews. *Sci Total Environ* 2017;586:241-54.
3. Masselot P, Mistry M, Vanoli J, et al. Excess mortality attributed to heat and cold: a health impact assessment study in 854 cities in Europe. *Lancet Planet Health* 2023;7(4):e271-e281.
4. Gasparrini A, Guo Y, Sera F, et al. Projections of temperature-related excess mortality under climate change scenarios. *Lancet Planet Health* 2017;1(9):e360-e367.
5. Copernicus Climate Bulletin. Seasonal review: Europe's record-breaking summer. Disponibile all'indirizzo: <https://climate.copernicus.eu/seasonal-review-europes-record-breaking-summer>
6. Gasparrini A, Guo Y, Hashizume M, et al. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study. *Lancet* 2015;386(9991):369-75.
7. de' Donato F, Scortichini M, De Sario M, de Martino A, Michelozzi P. Temporal

- variation in the effect of heat and the role of the Italian heat prevention plan. *Public Health* 2018;161:154-62.
8. D'Ippoliti D, Michelozzi P, Marino C et al. The impact of heat waves on mortality in 9 European cities: results from the EuroHEAT project. *Environ Health* 2010;9:37.
  9. WHO. Heat and health in the WHO European Region: updated evidence for effective prevention. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339462/9789289055406-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
  10. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Prevenzione degli effetti del caldo sulla salute. Linee di indirizzo per la prevenzione. 2019. Disponibile all'indirizzo: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2867\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2867_allegato.pdf)
  11. Arsal FS, Hod R, Ahmad N, et al. The Impact of Heatwaves on Mortality and Morbidity and the Associated Vulnerability Factors: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(23):16356.
  12. de' Donato FK. The use of satellite data, meteorology and land use data to define high resolution temperature exposure for the estimation of health effects in Italy. London, PhD Thesis Imperial college 2019.
  13. Gasparrini A, Armstrong B, Kenward MG. Multivariate meta-analysis for non-linear and other multi-parameter associations. *Stat Med* 2012;31(29):3821-39.
  14. Gasparrini A, Leone M. Attributable risk from distributed lag models. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:55.
  15. Istituto superiore di sanità - Sorveglianza virologica dell'influenza. Disponibile all'indirizzo: <https://www.iss.it/sorveglianza-virologica-dell-influenza-influnet>
  16. Eurostat, Statistical Office of the European Union. Methodological manual on territorial typologies. 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/9507230/KS-GQ-18-008-EN-N.pdf/a275fd66-b56b-4ace-8666-f39754ede66b?t=1573550953000>
  17. Romanello M, Di Napoli C, Drummond P, et al. The 2022 report of the Lancet Countdown on health and climate change: health at the mercy of fossil fuels. *Lancet* 2022;400(10363):1619-54. Erratum in: *Lancet* 2022 Nov 12;400(10364):1680; Erratum in: *Lancet* 2022 Nov 19;400(10365):1766.
  18. Vicedo-Cabrera AM, Scovronick N, Sera F, et al. The burden of heat-related mortality attributable to recent human-induced climate change. *Nat Clim Chang* 2021;11(6):492-500.
  19. Istat. Demo - demografia in cifre. Disponibile all'indirizzo: <https://demo.istat.it/>
  20. Bennett J E, Blangiardo M, Fecht D, Elliott P, Ezzati M. Vulnerability to the mortality effects of warm temperature in the districts of England and Wales. *Nat Clim Change* 2014;4(4):269-73
  21. Madrigano J, Jack D, Anderson GB, Bell ML, Kinney PL. Temperature, ozone, and mortality in urban and non-urban counties in the northeastern United States. *Environ Health* 2015;14:3.
  22. Chen K, Zhou L, Chen X, et al. Urbanization Level and Vulnerability to Heat-Related Mortality in Jiangsu Province, China. *Environ Health Perspect* 2016;124(12):1863-69.
  23. Istituto nazionale di economia agraria (INEA). Tipologie di aree rurali in Italia. 2000. Disponibile all'indirizzo: <http://antares.crea.gov.it:8080/documents/10179/152110/2316.pdf>
  24. Sera F, Armstrong B, Tobias A, et al. How urban characteristics affect vulnerability to heat and cold: a multi-country analysis. *Int J Epidemiol* 2019;48(4):1101-12.
  25. Cheng J, Xu Z, Bambrick H, et al. Cardiorespiratory effects of heatwaves: A systematic review and meta-analysis of global epidemiological evidence. *Environ Res* 2019;177:108610.
  26. Lian H, Ruan Y, Liang R, Liu X, Fan Z. Short-Term Effect of Ambient Temperature and the Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(8):9068-88.
  27. Crandall CG, González-Alonso J. Cardiovascular function in the heat-stressed human. *Acta Physiol (Oxf)* 2010;199(4):407-23.
  28. McCormack MC, Belli AJ, Waugh D, et al. Respiratory Effects of Indoor Heat and the Interaction with Air Pollution in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(12):2125-31.
  29. Thompson R, Hornigold R, Page L, Waite T. Associations between high ambient temperatures and heat waves with mental health outcomes: a systematic review. *Public Health* 2018;161:171-91.
  30. Liu J, Varghese BM, Hansen A, et al. Hot weather as a risk factor for kidney disease outcomes: A systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence. *Sci Total Environ* 2021;801:149806.
  31. Song X, Jiang L, Zhang D, et al. Impact of short-term exposure to extreme temperatures on diabetes mellitus morbidity and mortality? A systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2021;28(41):58035-58049.
  32. von Klot S, Zanobetti A, Schwartz J. Influenza epidemics, seasonality, and the effects of cold weather on cardiac mortality. *Environ Health* 2012;11:74.
  33. Mercer JB. Cold--an underrated risk factor for health. *Environ Res* 2003;92(1):8-13.
  34. de' Donato F, Leone M, Noce D, Davoli M, Michelozzi P. The impact of the february 2012 cold spell on health in Italy using surveillance data. *PLoS One* 2013;8(4):e61720.
  35. Rytli NR, Guo Y, Jaakkola JJ. Global Association of Cold Spells and Adverse Health Effects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect* 2016;124(1):12-22.
  36. Hampel R, Breitner S, Ruckerl R, et al. Air temperature and inflammatory and coagulation responses in men with coronary or pulmonary disease during the winter season. *Occup Environ Med* 2010;67(6):408-16.

# Effetti a breve termine del PM<sub>10</sub> sulla mortalità causa-specifica e ruolo delle pressioni ambientali di lungo periodo nelle aree industriali di Brindisi e Civitavecchia

Short-term effects of PM<sub>10</sub> on cause-specific mortality and the role of long-term environmental pressures in the industrial areas of Brindisi and Civitavecchia

Matteo Renzi,<sup>1</sup> Gianni Tinarelli,<sup>2</sup> Lisa Bauleo,<sup>1</sup> Sara Maio,<sup>3</sup> Claudio Gariazzo,<sup>4</sup> Massimo Stafoggia,<sup>1</sup> Ida Galise,<sup>5</sup> Meri Serinelli,<sup>5</sup> Angela Morabito,<sup>5</sup> Alessandra Nocioni,<sup>5</sup> Giovanni Viegi,<sup>3</sup> Paola Michelozzi,<sup>1</sup> Carla Ancona<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Epidemiologia SSR Lazio, ASL Roma1, Roma

<sup>2</sup> ARIANET SRL, Milano

<sup>3</sup> Istituto di fisiologia clinica, CNR, Pisa

<sup>4</sup> Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale, Inail, Roma

<sup>5</sup> Agenzia regionale per la prevenzione e protezione dell'ambiente della Regione Puglia, Bari

**Corrispondenza:** Matteo Renzi; m.renzi@deplazio.it

## Riassunto

**Obiettivi:** la popolazione residente in prossimità di impianti industriali risulta spesso esposta a diverse pressioni ambientali. L'obiettivo di questo studio è valutare la relazione tra PM<sub>10</sub> giornaliero e mortalità causa-specifica in una selezione di comuni in prossimità di due impianti industriali nel periodo 2006-2015.

**Disegno:** è stato utilizzato un disegno di serie temporale con regressione di Poisson aggiustata per un set di confondenti definiti a priori per quantificare l'associazione tra esposizione a breve termine, calcolata come PM<sub>10</sub> giornaliero extrapolato da modelli *machine-learning* su dati satellitari e mortalità causa-specifica.

**Setting e partecipanti:** sono stati selezionati 20 comuni in prossimità degli impianti termoelettrici di Civitavecchia e Brindisi. I comuni sono stati poi suddivisi in diverse aree di studio derivati da 3 scenari di esposizione cronica crescente sulla base di modelli SPRAY di simulazione di ricaduta al suolo degli inquinanti.

**Principali misure di outcome:** decessi giornalieri comuni-specifici per cause non-accidentali, cardiovascolari e respiratorie definiti sulla base del codice internazionale di classificazione delle patologie.

**Risultati:** sono stati osservati un totale di 41.942 decessi nell'intera area (10.503 nell'area di Civitavecchia e 31.439 nell'area di Brindisi), di cui circa il 41% è avvenuto per cause cardiovascolari, mentre l'8% per cause respiratorie. Le misure di associazione hanno mostrato un incremento degli effetti a breve termine nei comuni maggiormente esposti a livelli cronici di inquinamento, per esempio con stime di rischio riportate come incrementi percentuali per aumenti di 10 unità di PM<sub>10</sub> pari a 6,7% (IC95%: 0,9, 12,7%) nello scenario 3 (maggiormente esposto) contro un valore pari a 4,2% (-1,2, 9,9%) e 2,7% (-4,2, 10,2%) negli scenari 2 e 1 rispettivamente, nell'area in prossimità dell'impianto di Civitavecchia. Effetti simili sono stati osservati per l'area di Brindisi.

**Conclusioni:** nonostante la relazione tra inquinamento a breve termine e mortalità sia stata ben documentata, emerge che una maggiore esposizione cronica a inquinanti industriali determina un aumento degli effetti a breve termine del PM<sub>10</sub>. La ridotta numerosità degli eventi suggerisce che questo studio può rappresentare un punto di inizio per un'indagine a larga scala.

**Parole chiave:** inquinamento, industria, Civitavecchia, Brindisi, PM<sub>10</sub>

## Cosa si sapeva già

- In Italia sono presenti numerosi impianti industriali che determinano una forte pressione ambientale sulle popolazioni residenti in prossimità degli stessi.
- Gli effetti acuti di esposizioni giornaliere a inquinamento atmosferico sono stati ben documentati su diversi esiti sanitari, sia in ambito nazionale sia internazionale.
- L'esposizione cronica a inquinamento atmosferico industriale causa un incremento di rischio per mortalità e morbosità per diverse cause.

## Cosa si aggiunge di nuovo

- Valutare gli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico in modo specifico in realtà già esposte a pressioni ambientali industriali.
- Utilizzare metodologie innovative per determinare l'esposizione acuta, grazie allo sviluppo di modelli *machine learning* basati su dati satellitari, e cronica, grazie a modelli di simulazione di ricaduta al suolo degli inquinanti.
- Quantificare effetti acuti differenziali per gradienti di esposizione cronica a inquinamento industriale per cause di morte in popolazioni residenti in prossimità di due importanti impianti italiani (Civitavecchia e Brindisi).

## Abstract

**Objectives:** the health status of people living near industrial plants is often exposed to several environmental risk factors, including air pollution. The aim of this study is to assess the relationship between daily PM<sub>10</sub> levels and cause-specific mortality in a selection of municipalities near two industrial plants from 2006 to 2015.

**Design:** a time-series design with Poisson regression adjusted for a predefined set of confounders was used to quantify the association between exposure, calculated as daily PM<sub>10</sub> levels extrapolated from machine-learning models using satellite data, and cause-specific mortality.

**Setting and participants:** twenty municipalities near the thermal power plants in Civitavecchia and Brindisi were selected. The municipalities were then divided into three scenarios of chronic exposure derived from SPRAY simulation models of pollutant deposition.

**Main outcome measures:** daily cause-specific non-acci-

dental, cardiovascular, and respiratory deaths defined according to the International Classification of Diseases code at the municipality level.

**Results:** a total of 41,942 deaths were observed in the entire area (10,503 in the Civitavecchia area and 31,439 in the Brindisi area), of which approximately 41% were due to cardiovascular causes and 8% due to respiratory causes. The association showed an increase in short-term effects in municipalities with higher chronic levels of pollution exposure. For example, risk estimates reported as percentage increases per 10-unit increase in PM<sub>10</sub> were 6.7% (95% CI 0.9, 12.7%) in scenario 3 (highest ex-

posure) compared to 4.2% (-1.2, 9.9%) and 2.7% (-4.2, 10.2%) in scenarios 2 and 1, respectively, in the area near the Civitavecchia plant. Similar effects were observed for the Brindisi area.

**Conclusions:** despite the well-documented relationship between short-term pollution and mortality, it appears that greater chronic exposure to industrial pollutants leads to increased short-term effects of PM<sub>10</sub>. The limited number of events suggests that this study could serve as a starting point for a larger investigation.

**Keywords:** air pollution; industria; Civitavecchia; Brindisi; PM<sub>10</sub>

## Introduzione

L'inquinamento atmosferico è uno dei principali fattori di rischio ambientali per la salute umana.<sup>1,2</sup> L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha calcolato che circa il 99% della popolazione mondiale risulta esposta a concentrazioni di inquinanti aerodispersi più elevate dei valori da essa raccomandati nel 2021.<sup>3</sup> Il principale inquinante atmosferico è rappresentato dal materiale particolato (PM<sub>10</sub> e PM<sub>2,5</sub> - in base al diametro delle particelle) prodotto in gran percentuale da attività antropiche, come traffico veicolare e attività industriali. In Italia, l'esposizione cronica a livelli medi di PM<sub>2,5</sub> superiori a 5 µg/m<sup>3</sup>, come raccomandato dalle Linee Guida OMS del 2021 (WHO-2021), è responsabile ogni anno di più di 72.000 decessi, di cui 39.628 stimati nelle regioni della Pianura Padana e 10.232 nelle 6 città italiane con popolazione >500.000 abitanti.<sup>4</sup> Soprattutto in aree fortemente esposte a pressioni industriali, la popolazione residente mostra un aumento della suscettibilità a diversi esiti sanitari (mortalità e morbosità causa-specifica). La letteratura epidemiologica ha prodotto negli ultimi decenni numerose evidenze a supporto di questa ipotesi, sottolineando che spesso in queste aree sono molteplici le fonti di pressione ambientale e sociale<sup>5-8</sup> che determinano un peggioramento generale dello stato di salute della popolazione residente. Allo stesso modo, anche la relazione tra gli esiti sanitari ed esposizioni "acute" o giornaliere a PM è ben documentata.<sup>9-12</sup> Tuttavia, sono poche le evidenze che si sono focalizzate sul ruolo dell'esposizione acuta in contesti di aree a rischio da pressioni industriali croniche.

La modellistica ambientale permette di mappare e stimare le concentrazioni al suolo dei principali inquinanti, integrando tramite innovative tecniche geostatistiche gli esiti delle simulazioni condotte con modelli di chimica e trasporto e le misure fornite dalle reti di monitoraggio della qualità dell'aria. Negli ultimi anni, sono state raffinate metodologie basate sul *machine learning* per predire le concentrazioni giornaliere di inquinamento su tutto il territorio nazio-

nale,<sup>13,14</sup> utilizzando dati satellitari e variabili orografiche. Allo stesso tempo, modelli di simulazione dei processi di dispersione in atmosfera in grado di tener conto di sorgenti molteplici, come il codice lagrangiano a particelle 3D SPRAY,<sup>15</sup> consentono di valutare in modo fine su specifiche aree la ricaduta al suolo e la distribuzione degli inquinanti da sorgenti industriali. L'uso combinato di questi approcci permette di valutare l'esposizione giornaliera agli inquinanti, tenendo conto di esposizioni croniche da sorgenti puntuali, come gli impianti industriali.

I risultati del progetto BIGEPI mostrano l'effetto dell'esposizione acuta del PM<sub>10</sub> su diversi esiti di salute nei residenti nei comuni interessati dagli impianti industriali presenti sul territorio nazionale.<sup>10,16</sup> L'obiettivo specifico di questo lavoro è avvantaggiarsi di una metodologia modellistica di dispersione in atmosfera in grado di descrivere con dettaglio le aree di impatto di impianti industriali, allo scopo di meglio valutare se diversi livelli di esposizione cronica possano rappresentare un elemento di suscettibilità per gli effetti acuti dell'inquinamento. Sono, quindi, stati condotti due casi studio che considerano le centrali termoelettriche di Torvaldaliga Nord a Civitavecchia (Lazio) e Brindisi (Puglia).

La relazione tra PM<sub>10</sub> e mortalità causa-specifica è stata, quindi, osservata in una selezione di comuni in prossimità dei due impianti nel periodo 2006-2015. Inoltre, sono stati costruiti diversi scenari di esposizione cronica per valutare possibili effetti differenziali del PM<sub>10</sub> giornaliero sugli esiti di salute.

## Metodi

### Area in studio

Sono stati inclusi 20 comuni in prossimità dei due impianti industriali in studio. La selezione degli impianti è stata effettuata in base alle peculiarità delle due aree e alla disponibilità dei dati. La Tabella 1 mostra la lista dei comuni, sulla base della simulazione emissiva prodotta su un dominio di 26 km<sup>2</sup> per il sito di Torvaldaliga e di 30 km<sup>2</sup> per quello di Brindisi (Figura 1).

La scelta delle aree e delle loro dimensioni tiene conto sia delle caratteristiche tipiche di anemologia del sito sia della localizzazione dei principali centri abitati presenti nelle vicinanze degli stabilimenti.

All'interno delle aree specificate, è stato utilizzato il modello lagrangiano a particelle SPRAY<sup>15,17</sup> per la ricostruzione, su base annuale, delle aree di impatto delle emissioni principali degli impianti industriali. Questa classe di modelli supera i limiti teorico/pratici dei modelli più semplificati (gaussiani rettilinei e stazionari e modelli a puff), in quanto consente di seguire l'evoluzione dei pennacchi emessi seguendo in modo esplicito le caratteristiche tridimensionali della meteorologia e della turbolenza in ogni punto, non solo in corrispondenza del baricentro dei pennacchi emessi. Questo permette, per esempio, di simulare fenomeni quali la separazione verticale di porzioni del pennacchio in presenza di forti variazioni della

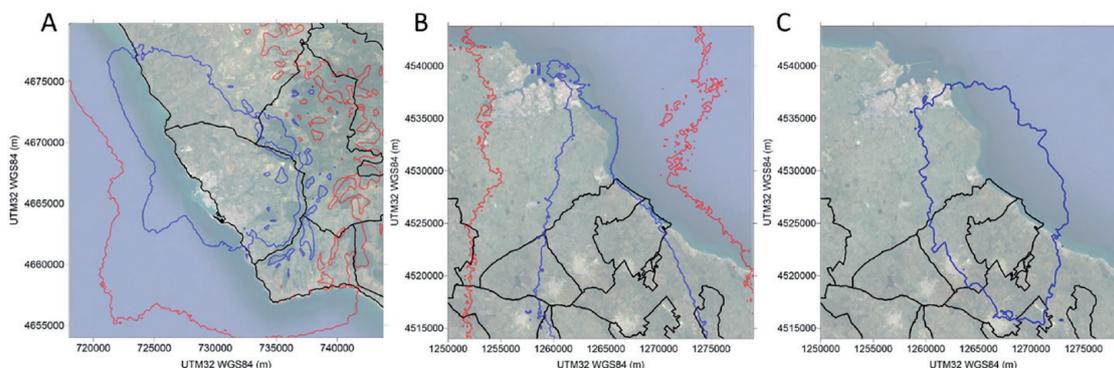
direzione del vento ("shear") o di circolazioni a regime di brezza, come quelle che vengono a determinarsi nei due siti in esame. L'informazione meteorologica su base annuale utilizzata, riferita all'anno 2015, è stata ricostruita mediante i dati prodotti dal modello meteorologico prognostico WRF sull'intero territorio nazionale a 5 km di risoluzione orizzontale, resi disponibili dal progetto BEEP (Big data in Environmental Epidemiology).<sup>18</sup> Tale informazione è stata adattata, sui domini target, alla risoluzione orizzontale di 200 m tenendo conto delle caratteristiche orografiche superficiali e di uso del suolo mediante i modelli diagnostici SWIFT19 e SURFPRO.<sup>19</sup>

Scopo delle simulazioni mediante il codice SPRAY è quello di definire in maniera il più possibile precisa l'area, o il footprint, di impatto delle emissioni degli impianti industriali, da utilizzare per ricostruire scenari di esposizione più realistici rispetto alle effettive



**Figura 1.** Rappresentazione grafica sul territorio dei domini di calcolo per le simulazioni di dispersione (quadrati in rosso) per l'area di Torrevaldaliga di 26 km<sup>2</sup> (sinistra) e per l'area di Brindisi di 30 km<sup>2</sup> (destra).

**Figure 1.** Geographical representation of the computational domains for dispersion simulations (red squares) for the Torrevaldaliga area of 26 km<sup>2</sup> (left) and the Brindisi area of 30 km<sup>2</sup> (right).



**Figura 2.** Rappresentazione grafica sul territorio delle aree superiori al 25° percentile della distribuzione di inquinante (in rosso) e superiore al 75° percentile (in blu); in nero i confini comunali. Emissioni puntuali della centrale di Torrevaldaliga Nord (pannello A) e Brindisi (pannello B) ed emissioni del carbonile della centrale di Brindisi (pannello C).

**Figure 2.** Geographical representation of areas above the 25th percentile of the pollutant distribution (in red) and above the 75th percentile (in blue); municipal boundaries are shown in black. Point source emissions from the Torrevaldaliga Nord power plant (Panel A) and Brindisi (Panel B), and carbonyl emissions from the Brindisi power plant (Panel C).

ve caratteristiche meteo-diffusive locali. Sulla base della simulazione emissiva prodotta sui due domini, sono stati costruiti 3 scenari di esposizione cronica data da PM<sub>10</sub> industriale:

■ Scenario 1: tutti i comuni del dominio con una concentrazione di inquinante superiore a 0;

■ Scenario 2: comuni con una concentrazione superiore al 25° percentile della distribuzione dell'inquinante al suolo (0,003470 µg/m<sup>3</sup> nell'area di Civitavecchia; 0,02018 µg/m<sup>3</sup> nell'area di Brindisi);

■ Scenario 3: comuni con una concentrazione superiore al 75° percentile (0,006207 µg/m<sup>3</sup> nell'area di Civitavecchia; 0,06162 µg/m<sup>3</sup> nell'area di Brindisi).

Infine, per il solo impianto di Brindisi, è stato prodotto uno scenario supplementare, considerando solo le emissioni del carbonile dell'impianto (Scenario carbonile) in virtù delle diverse caratteristiche rispetto ai camini di emissione degli scenari principali. Infatti, il carbonile determina delle emissioni di lungo periodo con livelli di concentrazione molto più elevati e presenta delle caratteristiche peculiari che sono considerate a sé stanti rispetto alle altre fonti emissive dell'impianto.

Tutti i comuni selezionati nello scenario 3 sono stati considerati anche nello scenario 2 e 1.

La Figura 2 mostra le isolinee che racchiudono le superfici di territorio contenenti i valori di concentrazione superiori al 25° e al 75° percentile (rispettivamente in rosso e in blu) della distribuzione di inquinante al suolo nei domini di Torrevaldaliga Nord (pannello A) e Brindisi (pannelli B e C). Le aree contenute entro le linee rosse rappresentano quelle relative allo scenario 2, mentre le aree contenute entro le linee blu rappresentano gli scenari 3 e carbonile. I comuni vengono assegnati agli scenari di esposizione sulla base della media ponderata di esposizione per l'area di intersezione. Complessivamente, la lista dei comuni che risultano interessati dagli scenari considerati è rappresentata in Tabella 1.

## Esposizione

L'esposizione giornaliera è stata calcolata utilizzando i dati giornalieri di PM<sub>10</sub> prodotti nell'ambito del progetto BEEP,<sup>20</sup> sulla base di modelli *machine learning* applicati a dati satellitari e meteorologici. La metodologia è descritta in dettaglio nei precedenti articoli scientifici prodotti e nei paragrafi precedenti di questo stesso contributo.<sup>21</sup>

## Esiti

Sono state raccolte informazioni aggregate dal Ministero della salute italiano sulla mortalità causa-specifica per ogni comune e giorno nel periodo 2006-2015. In particolare, gli esiti sanitari oggetto di studio (codi-

Comuni	Impianto	Scenario
Brindisi	Centrale Brindisi	1 + carbonile
Cellino San Marco	Centrale Brindisi	1+2
Mesagne	Centrale Brindisi	1
San Donaci	Centrale Brindisi	1
San Pancrazio Salentino	Centrale Brindisi	1
San Pietro Vernotico	Centrale Brindisi	1 + 2 + 3 + carbonile
Torchiarolo	Centrale Brindisi	1 + 2 + 3 + carbonile
Campi Salentina	Centrale Brindisi	1 + 2
Guagnano	Centrale Brindisi	1 + 2
Lecce	Centrale Brindisi	1 + 2
Squinzano	Centrale Brindisi	1 + 2 + 3
Surbo	Centrale Brindisi	1 + 2
Trepuzzi	Centrale Brindisi	1 + 2
Blera	Torrevaldaliga Nord	1
Monte Romano	Torrevaldaliga Nord	1
Tarquinia	Torrevaldaliga Nord	1 + 2
Allumiere	Torrevaldaliga Nord	1 + 2
Civitavecchia	Torrevaldaliga Nord	1 + 2 + 3
Santa Marinella	Torrevaldaliga Nord	1 + 2
Tolfa	Torrevaldaliga Nord	1 + 2

**Tabella 1.** Lista dei comuni presenti nell'area in studio, afferenti ai due impianti e agli scenari considerati

**Table 1.** List of municipalities included in the study area, related to the two plants, and considered scenarios.

ci della 9° versione della Classificazione internazionale delle malattie) sono stati: mortalità non accidentale (ICD-9:0-799), cardiovascolare (390-459) e respiratoria (460-519).

## Analisi statistica

Le distribuzioni delle variabili continue sono riportate come media e deviazione standard. L'analisi è stata condotta con un approccio di serie temporale a due stadi. Nel primo stadio sono state prodotte stime di effetto comune specifico, mentre nella seconda fase è stata applicata una meta-analisi a effetti fissi, considerata la bassa eterogeneità, delle stime precedentemente ottenute al fine di estrapolare una stima *pooled*. Questo approccio è stato realizzato separatamente per i due impianti in analisi. Le stime comunali sono state ottenute tramite una regressione di Poisson aggiustata per confondenti definiti *a priori* come temperatura media, giorno della settimana, vacanze nazionali, giorni di decremento estivo della popolazione, epidemie influenzali e trend temporali. Le modalità di aggiustamento sono state esplicitate in dettaglio negli articoli precedenti di questo contributo monografico. La valutazione delle stime di rischio è stata effettuata su 4 finestre temporali di esposizione a PM<sub>10</sub> (lag 0, 0-1, 2-5 e 0-5), in accordo alla metodologia già applicata in studi precedenti.<sup>9,11,22</sup> In questo modo è stato possibile indagare gli effetti immediati (lag 0, lag 0-1), ritardati (lag 2-5) e prolungati (lag 0-5) del PM<sub>10</sub> giornaliero.

Variabile	Torrevaldaliga Nord			Brindisi			
	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Carbonile
	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)	n. (%)
<b>Comuni</b>	7 (100)	5 (71)	1 (14)	13 (100)	9 (69)	3 (23)	3 (23)
<b>Mortalità</b>							
Non-accidentale	10.503 (100)	10.155 (97)	6.278 (60)	31.439 (100)	17.803 (57)	2.885 (9)	12.177 (39)
Cardiovascolare	4.269 (41)	4.116 (96)	2.421 (57)	13.010 (41)	7.778 (60)	1.223 (9)	4.740 (15)
Respiratoria	801 (8)	780 (97)	487 (61)	2.454 (8)	1.316 (54)	251 (10)	1.056 (3)
<b>Esposizioni</b>							
PM <sub>10</sub> medio	21,7 (7,4)	22,5 (7,7)	26 (8,0)	26,0 (10,3)	26,3 (10,3)	26,1 (10,3)	24,8 (9,7)

**Tabella 2.** Descrizione delle variabili di esposizione e di esito per scenario di esposizione in prossimità dei due impianti nell'area in studio dal 2006 al 2015.

**Table 2.** Description of exposure and outcome variables in the different chronic exposure scenarios near the two plants in the study area from 2006 to 2015.

Le analisi sono state condotte su software R.<sup>23</sup> I risultati sono espressi come incrementi di rischio % per 10 unità di incremento di PM<sub>10</sub> e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%).

## Risultati

In Tabella 2 vengono riportati i dati relativi al numero di decessi giornalieri osservati durante il periodo in studio (2006-2015) per gli scenari di esposizione cronica considerati in analisi e le relative distribuzioni delle variabili ambientali. Nello specifico, sono stati osservati un totale di quasi 42.000 decessi nell'intera area (10.503 nell'area di Civitavecchia e 31.439 nell'area di Brindisi). Circa il 41% dei decessi è avvenuto per cause cardiovascolari, mentre l'8% per cause respiratorie. Per quanto riguarda l'esposizione, si osserva un aumento crescente del valore medio di PM<sub>10</sub> giornaliero nei diversi scenari di esposizione cronica a Civitavecchia, mentre non si registrano differenze per gli scenari relativi all'impianto di Brindisi.

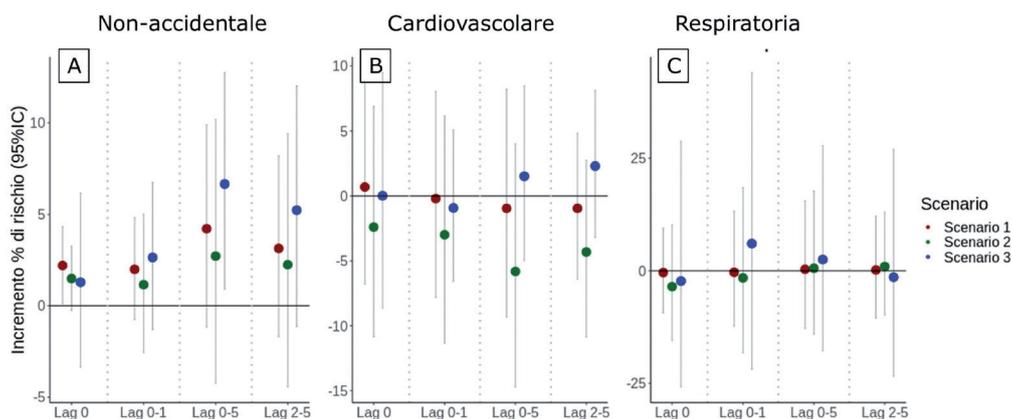
Nelle Figure 3 e 4 sono riportate le stime di associazione per la mortalità causa-specifica come incrementi di rischio percentuale (IR%) e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) per incrementi di 10 µg/m<sup>3</sup> di PM<sub>10</sub>, nei diversi scenari per entrambe le aree.

Come si può notare dalla Figura 3, si osservano stime di rischio con una variabilità molto accentuata che ne compromette la significatività statistica. Tuttavia, nel confronto tra le stime di rischio per causa per singoli lag dei diversi scenari, si sottolinea che le stime nello scenario 3 (comuni esposti a valori supe-

riori al 75° percentile delle concentrazioni di inquinanti derivati da simulazione) sono superiori rispetto alle stime degli altri scenari, specialmente nella mortalità non-accidentale e cardiovascolare. Per esempio, considerando le stime a lag 0-5 si osserva un IR% pari a 6,7% (IC95%: 0,9, 12,7%) nello scenario 3 contro un valore pari a 4,2% (-1,2, 9,9%) e 2,7% (-4,2, 10,2%) negli scenari 2 e 1 rispettivamente. Un andamento simile si osserva anche per la mortalità cardiovascolare a lag prolungati (lag 0-5), mentre nella mortalità respiratoria soltanto a lag immediati (lag 0 e lag 0-1).

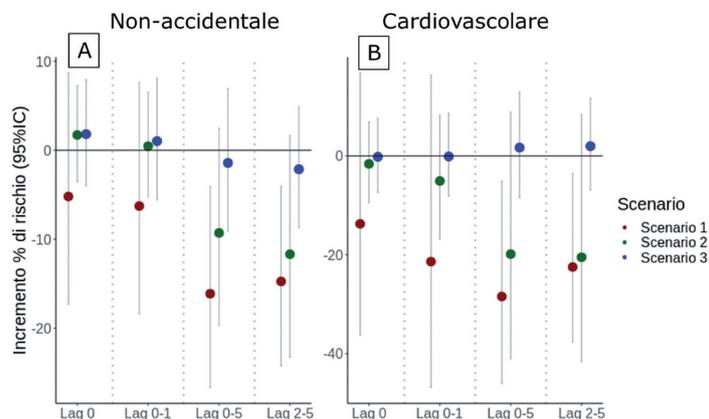
In Figura 4 vengono riportate le stime di rischio relative ai comuni in prossimità dell'impianto di Civitavecchia. A causa della scarsa numerosità di eventi per cause respiratorie, sono state riportate solo le stime di rischio per mortalità non-accidentale e cardiovascolare. Nonostante una scarsa potenza statistica che ne compromette la possibilità di fare inferenza, si osserva un chiaro trend in aumento di rischio tra i diversi scenari. Questo è evidente specialmente nella mortalità cardiovascolare a lag prolungati dove le stime negli scenari 3 assumono valori positivi, contrariamente agli altri due scenari.

Infine, in Figura 5 vengono mostrate le stime di rischio nei 3 comuni in prossimità della Centrale di Brindisi considerando le emissioni del carbonile. Si registrano stime positive con IR% fino a 13,0% (-5,9, 35,7%) per la mortalità non-accidentale a lag 2-5 e 10,5% (-1,2, 23,5%) a lag 0-5. La mortalità per cause cardiovascolari e respiratorie mostra invece un andamento opposto con stime di rischio negative, soprattutto ai lag più immediati.



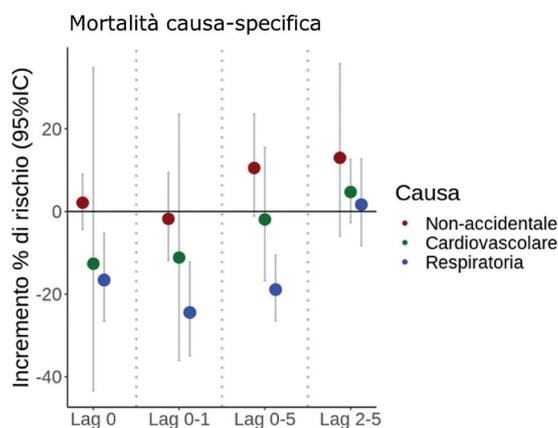
**Figura 3.** Stime di associazione tra mortalità causa-specifica (pannello A: mortalità non accidentale; B: cardiovascolare; C: respiratoria) ed esposizione a diversi lag (0, 0-1, 2-5 e 0-5) di PM<sub>10</sub> nei comuni in prossimità alla Centrale di Brindisi. Le stime sono espresse come IR% e IC95% per incrementi di 10 µg/m<sup>3</sup>.

**Figure 3.** Association between cause-specific mortality (Panel A: non-accidental mortality; B: cardiovascular mortality; C: respiratory mortality) and exposure at different lag periods (0, 0-1, 2-5, and 0-5) of PM<sub>10</sub> in the municipalities near the Brindisi Power Plant. The estimates are expressed as percentage increase (IR%) with 95% confidence intervals (CI) for a 10 µg/m<sup>3</sup> increase.



**Figura 4.** Stime di associazione tra mortalità causa-specifica (pannello A: mortalità non accidentale; B: cardiovascolare) ed esposizione a diversi lag (0, 0-1, 2-5 e 0-5) di PM<sub>10</sub> nei comuni in prossimità all'impianto Torrevaldaliga Nord di Civitavecchia. Le stime sono espresse come IR% e IC95% per incrementi di 10 µg/m<sup>3</sup>.

**Figure 4.** Association between cause-specific mortality (Panel A: non-accidental mortality; B: cardiovascular mortality) and exposure at different lag periods (0, 0-1, 2-5, and 0-5) of PM<sub>10</sub> in the municipalities near the Torrevaldaliga Nord power plant in Civitavecchia. The estimates are expressed as percentage increase (IR%) with 95% confidence intervals (CI) for a 10 µg/m<sup>3</sup> increase.



**Figura 5.** Stime di associazione tra mortalità causa-specifica ed esposizione a diversi lag (0, 0-1, 2-5 e 0-5) di PM<sub>10</sub> nei comuni in prossimità al carbonile della Centrale di Brindisi. Le stime sono espresse come IR% e IC95% per incrementi di 10 µg/m<sup>3</sup>.

**Figure 5.** Association between cause-specific mortality and exposure at different lag periods (0, 0-1, 2-5, and 0-5) of PM<sub>10</sub> in the municipalities near the Brindisi power plant's carbonyl emissions. The estimates are expressed as percentage increase (IR%) with 95% confidence intervals (CI) for a 1010 µg/m<sup>3</sup> increase.

## Discussione

In questo articolo è stato valutato l'effetto del PM<sub>10</sub> giornaliero sulla mortalità causa-specifica in una selezione di comuni, situati in prossimità di due centrali termoelettriche (Civitavecchia e Brindisi), per i quali è stato possibile stimare la ricaduta al suolo delle emissioni medie annue dei due impianti industriali. In questo modo è stato possibile valutare se esposizioni croniche più elevate (scenari) potessero rappresentare un elemento di suscettibilità per gli effetti acuti sulla mortalità per causa. Come già esplicitato in precedenza, gli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico da PM<sub>10</sub> sono stati ampiamente documentati a livello mondiale nella letteratura scientifica.<sup>2,24,25</sup> In ambito nazionale, sono stati molti i documenti che hanno messo in luce un'associazione positiva tra i livelli giornalieri di PM<sub>10</sub> e mortalità causa specifica sia nelle principali città italiane<sup>22,26</sup> sia in ambiti rurali.<sup>27</sup> Per esempio, in uno studio precedente condotto dagli stessi autori di questo contributo,<sup>27</sup> relativo agli effetti acuti del PM<sub>10</sub> sulla mortalità totale nei comuni urbani, suburbani e rurali in Italia nello stesso periodo in studio, è stato riportato un incremento percentuale di rischio tra 1,5 e 2,0 per tutte le tipologie dei comuni analizzati. Tuttavia, il focus di questo lavoro mira a due realtà industriali ben definite, per cui sono state già riportate in letteratura evidenze di effetti cronici avversi sulla popolazione residente.<sup>28-30</sup> La popolazione residente in questi comuni potrebbe essere caratterizzata da uno stato di salute più fragile rispetto alla popolazione generale, a causa di una lunga esposizione a contaminanti ambientali di origine industriale. Alcuni studi hanno infatti mostrato associazioni tra la residenza in prossimità di siti industrialmente inquinati ed esiti avversi per la salute, come risultati riproduttivi, tumori e anomalie congenite.<sup>31-33</sup> Occorre precisare che la definizione degli scenari avviene su differenze minimali di esposizione cronica agli inquinanti, come descrit-

to in precedenza, che *per se* non costituiscono un elemento sufficiente per definire la fragilità della popolazione. Questo perché i dati sono caratterizzati da una distribuzione fortemente decentrata, con molti valori a bassa concentrazione (ricadute al suolo esterne all'impatto principale) e pochi valori a media-elevata concentrazione al suolo (pennacchio principale). Questo determina la piccola differenza tra le soglie utilizzate per definire gli scenari. In questo studio tali dati non vengono usati per definire valori di esposizione, ma per identificare aree a livelli crescenti di esposizione cronica. Nonostante la bassa potenza statistica, derivante dall'inclusione di comuni con una bassa popolazione e un numero esiguo di casi, non consenta di mostrare associazioni statisticamente significative, da questo lavoro emerge che l'aumento progressivo delle concentrazioni di natura industriale determini nei residenti un aumento degli effetti acuti del PM<sub>10</sub>. In prospettiva, si potrebbero sviluppare disegni di studio alternativi per valutare gli effetti acuti, come il *case-crossover* in grado di focalizzarsi sull'individualità del dato.

## Conclusioni

Gli effetti acuti del PM<sub>10</sub> sulla mortalità non-accidentale, cardiovascolare e respiratoria sembrano aumentare in aree maggiormente esposte a livelli cronici di inquinanti industriali in due casi studio presenti sul territorio italiano. La disponibilità per ogni impianto industriale di un modello di simulazione emissiva consentirebbe di poter rilevare possibili effetti differenziali a livello acuto dell'inquinamento atmosferico sulla salute della popolazione residente.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

**Finanziamenti:** questo progetto è stato cofinanziato dall'Istituto Nazionale Assicurazione Infortuni sul Lavoro (INAIL) nell'ambito del Bando BRIC 2019 (progetto n. 46/2019).

## Bibliografia

- Shah ASV, Lee KK, McAllister DA, et al. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h1295. (Ultimo accesso: 22.06.2023).
- Boogaard H, Patton AP, Atkinson RW, et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and selected health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2022;164:107262. (Ultimo accesso: 22.06.2023).
- WHO. Air pollution. WHO report. Link available from: [https://www.who.int/health-topics/air-pollution#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/air-pollution#tab=tab_1). (Ultimo accesso: 22.06.2023).
- Stafoggia M, de' Donato F, Ancona C, Ranzi A, Michelozzi P. Health impact of air pollution and air temperature in Italy: evidence for policy actions. *Epidemiol Prev* 2023;47(3):22-31.
- Jbaily A, Zhou X, Liu J, Lee TH, Kamareddine L, Verguet S, et al. Air pollution exposure disparities across US population and income groups. *Nature* 2022;601(7892):228-33. (Ultimo accesso: 22.06.2023).
- Collins TW, Grineski SE. Racial/Ethnic Disparities in Short-Term PM<sub>2.5</sub> Air Pollution Exposures in the United States. *Environ Health Perspect* 2022;130(8):87701. (Ultimo accesso: 22.06.2023).
- Clougherty JE, Humphrey JL, Kinnee E, et al. Social Susceptibility to Multiple Air Pollutants in Cardiovascular Disease. *Res Rep Health Eff Inst* 2021;2021(206):1-71.
- Sharma R, Humphrey JL, Frueh L, Kinnee EJ, Sheffield PE, Clougherty JE. Neighborhood violence and socioeconomic deprivation influence associations between acute air pollution and temperature on childhood asthma in New York city. *Environ Res* 2023;231(Pt 3):116235. (Ultimo accesso: 22.06.2023).
- Renzi M, Stafoggia M, Faustini A, Cesaroni G, Cattani G, Forastiere F. Analysis of temporal variability in the short-term effects of ambient air pollutants on nonaccidental mortality in Rome, Italy (1998-2014). *Environ Health Perspect* 2017;125(6):067019.
- Stafoggia M, Renzi M, Forastiere F, et al. Short-term effects of particulate matter on cardiovascular morbidity in Italy: a national analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29(8):1202-11.
- Di Blasi C, Renzi M, Michelozzi P, et al. Association between air temperature, air pollution and hospital admissions for pulmonary embolism and venous thrombosis in Italy. *Eur J Intern Med* 2022;96:74-80. (Ultimo accesso: 13.01.2023).
- Gariazzo C, Renzi M, Marinaccio A, et al. Association between short-term exposure to air pollutants and cause-specific daily mortality in Italy. A nationwide analysis. *Environ Res* 2023;216(Pt 3):114676. (Ultimo accesso: 13.01.2023).
- Stafoggia M, Schwartz J, Badaloni C, et al. Estimation of daily PM<sub>10</sub> concentrations in Italy (2006-2012) using finely resolved satellite data, land use variables and meteorology. *Environ Int* 2017;99:234-44.
- Stafoggia M, Bellander T, Bucci S, et al. Estimation of daily PM<sub>10</sub> and PM<sub>2.5</sub> concentrations in Italy, 2013-2015, using a spatiotemporal land-use random-forest model. *Environ Int* 2019;124:170-9.
- Tinarelli G, Anfossi D, Trini Castelli S, Bider M, Ferrero E. A New High Performance Version of the Lagrangian Particle Dispersion Model Spray, Some Case Studies. *Air Pollut Model Its Appl XIII* 2000;499-507. (Ultimo accesso: 22.06.2023).
- Renzi M, Scortichini M, de' Donato F, et al. A nationwide study of air pollution from particulate matter and daily hospitalizations for respiratory diseases in Italy. *Sci Total Environ* 2022;807(Pt 3):151034.
- Nanni A, Tinarelli G, Solisio C, Pozzi C. Comparison between Puff and Lagrangian Particle Dispersion Models at a Complex and Coastal Site. *Atmosphere (Basel)* 2022;13(4):508. (Ultimo accesso: 22.06.2023).
- Silibello C, Bolognani A, Sozzi R, Gariazzo C. Application of a chemical transport model and optimized data assimilation methods to improve air quality assessment. *Air Qual Atmos Health* 2014;7(3):283-96.
- Finardi S, Tinarelli G, Faggian P, Brusasca G. Evaluation of different wind field modeling techniques for wind energy applications over complex topography. *J Wind Eng Ind Aerodyn* 1998;74-76:283-94.
- Stafoggia M, Bellander T, Bucci S, et al. Estimation of daily PM<sub>10</sub> and PM<sub>2.5</sub> concentrations in Italy, 2013-2015, using a spatiotemporal land-use random-forest model. *Environ Int* 2019;124:170-9.
- Stafoggia M, Schwartz J, Badaloni C, et al. Estimation of daily PM<sub>10</sub> concentrations in Italy (2006-2012) using finely resolved satellite data, land use variables and meteorology. *Environ Int* 2017;99:234-44.
- Alessandrini ER, Faustini A, Chiusolo M, et al. Inquinamento atmosferico e mortalità in venticinque città Italiane: Risultati del progetto EpiAir2. *Epidemiol Prev* 2013;37(4-5):220-9.
- R Development Core Team R. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2019.
- Mills IC, Atkinson RW, Kang S, Walton H, Anderson HR. Quantitative systematic review of the associations between short-term exposure to nitrogen dioxide and mortality and hospital admissions. *BMJ Open* 2015;5(5):e006946.
- Atkinson RW, Mills IC, Walton HA, Anderson HR. Fine particle components and health-a systematic review and meta-analysis of epidemiological time series studies of daily mortality and hospital admissions. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2015;25(2):208-14.
- Scarinci C, Alessandrini ER, Chiusolo M, et al. Inquinamento atmosferico e ricoveri ospedalieri urgenti in 25 città italiane: risultati del progetto EpiAir2. *Epidemiol Prev* 2013;37(4-5):230-41.
- Renzi M, Marchetti S, De' Donato F, et al. Acute Effects of Particulate Matter on All-Cause Mortality in Urban, Rural, and Suburban Areas, Italy. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(24):12895.
- Vrijheid M. Health effects of residence near hazardous waste landfill sites: A review of epidemiologic literature. *Environ Health Perspect* 2000;108Suppl 1(Suppl 1):101-12.
- Galise I, Serinelli M, Morabito A, et al. L'impatto ambientale e sanitario delle emissioni dell'impatto siderurgico di Taranto e della centrale termoelettrica di Brindisi. *Epidemiol Prev* 2019;43(5-6):329-37.
- Martin-Olmedo P, Sánchez-Cantalejo C, Ancona C, et al. Siti industriali contaminati e salute: risultati di un'indagine europea. *Epidemiol Prev* 2019;43(4):238-48.
- Rzymyski P, Tomczyk K, Rzymyski P, Poniedziałek B, Opala T, Wilczak M. Impact of heavy metals on the female reproductive system. *Ann Agric Environ Med* 2015;22(2):259-64.
- Cirera L, Cirarda F, Palència L, et al. Mortality due to haematological cancer in cities close to petroleum refineries in Spain. *Environ Sci Pollut Res* 2013;20(1):591-6. (Ultimo accesso: 22.10.2023).
- Brender JD, Maantay JA, Chakraborty J. Residential proximity to environmental hazards and adverse health outcomes. *Am J Public Health* 2011;101 Suppl 1(Suppl 1):37-52.

# Esposizione di lungo periodo all'inquinamento atmosferico e incidenza di malattia coronarica acuta e ictus nella rete degli studi longitudinali metropolitani: il progetto BIGEPI

Long-term exposure to air pollution and incidence of coronary heart diseases and stroke in the longitudinal metropolitan studies (LMS) network: the BIGEPI project

Elena Strippoli,<sup>1</sup> Federica Nobile,<sup>2</sup> Nicola Caranci,<sup>3</sup> Valentina Adorno,<sup>3</sup> Ida Galise,<sup>4</sup> Maria Serinelli,<sup>4</sup> Lucia Bisceglia,<sup>5</sup> Alessandra Allotta,<sup>6</sup> Claudio Rubino,<sup>6</sup> Walter Pollina Addario,<sup>6</sup> Claudio Gariazzo,<sup>7</sup> Sara Maio,<sup>8</sup> Giovanni Viegi,<sup>8</sup> Andrea Ranzi,<sup>9</sup> Paola Michelozzi,<sup>2</sup> Massimo Stafoggia,<sup>2\*</sup> Nicolás Zengarni<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Servizio sovrazonale di epidemiologia ASL TO3, Grugliasco, Torino

<sup>2</sup> Dipartimento di epidemiologia SSR Lazio/ASL Roma 1, Roma

<sup>3</sup> Settore innovazione nei servizi sanitari e sociali, Direzione generale cura della persona, salute e welfare, Regione Emilia-Romagna, Bologna

<sup>4</sup> UOS Ambiente e salute direzione scientifica - ARPA Puglia, Bari

<sup>5</sup> Agenzia regionale per la salute e il sociale della Puglia, AReSS, Bari

<sup>6</sup> Dipartimento per le attività sanitarie e Osservatorio epidemiologico, Assessorato della salute - Regione Sicilia, Palermo

<sup>7</sup> Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale di INAIL (INAIL-DIMEILA), Roma

<sup>8</sup> Istituto di fisiologia clinica (IFC-CNR), Pisa

<sup>9</sup> Agenzia regionale per la Prevenzione, l'ambiente e l'energia dell'Emilia-Romagna, Bologna

\* Da considerare entrambi come ultimo autore

**Corrispondenza:** Elena Strippoli; elena.strippoli@epi.piemonte.it

## Riassunto

**Obiettivi:** valutare la potenzialità dell'utilizzo degli studi longitudinali metropolitani (SLM) per lo studio dell'associazione tra l'esposizione cronica all'inquinamento atmosferico e l'incidenza di eventi coronarici acuti e ictus.

**Disegno:** coorte chiusa.

**Setting e partecipanti:** soggetti con età  $\geq 30$  anni, censiti e residenti nel 2011 in 5 città (Torino, Bologna, Roma, Brindisi, Taranto). Le concentrazioni annuali di particolato (PM<sub>10</sub> e PM<sub>2,5</sub>), biossido di azoto (NO<sub>2</sub>) e ozono (O<sub>3</sub>) estivo (annuale a Taranto e Brindisi), stimate attraverso modelli satellitari (Torino, Bologna, Roma) oppure fotochimici (Taranto e Brindisi) con risoluzione spaziale di 1 km<sup>2</sup>, sono state assegnate agli indirizzi di residenza al censimento.

**Principali misure di outcome:** sono state indagate l'incidenza di eventi coronarici acuti (CHD) e l'incidenza di ictus fino al 31.12.2018 (2019 a Bologna). Gli *Hazard Ratios* (HRs), stimati tramite modelli di Cox per ciascuna città, aggiustando progressivamente per covariate individuali e di area, sono stati combinati con tecniche di metanalisi a effetti casuali.

**Risultati:** sono stati osservati complessivamente 71.872 eventi di CHD e 43.884 ictus, in quasi 18 milioni di anni-persona. La metanalisi non ha messo in luce associazioni tra le esposizioni indagate e l'incidenza di CHD e ictus, se non per incrementi nell'incidenza di CHD associata all'esposizione a O<sub>3</sub> estivo (HR di 1,034 per 5 µg/m<sup>3</sup>). Alcune associazioni positive emergono in città specifiche (su entrambi gli esiti a Brindisi per PM<sub>10</sub> e a Taranto per NO<sub>2</sub>, su ictus a Roma per PM<sub>2,5</sub> e PM<sub>10</sub>), sebbene non risultino sempre significative.

**Conclusioni:** gli SLM sono uno strumento di grande potenzialità per lo studio comparativo degli effetti sulla salute a medio-lungo termine dell'inquinamento atmosferico. Il loro ulteriore sviluppo (con diverse definizioni di esposizione, esiti, caratteristiche delle aree urbane ed estensione ad altri SLM) potrà renderli strumenti ancora più validi per il monitoraggio e la programmazione di interventi di sanità pubblica.

**Parole chiave:** studi longitudinali, inquinamento atmosferico, malattie cardiovascolari, ictus, esposizione cronica

## Cosa si sapeva già

■ L'inquinamento atmosferico è responsabile di circa 4,2 milioni di decessi prematuri nel mondo, dei quali circa il 37% provocati rispettivamente da malattie ischemiche e il 18% da ictus.

■ Negli ultimi anni sono aumentate le evidenze che descrivono effetti sulla salute legati anche a esposizioni croniche per concentrazioni più basse.

■ Sebbene siano disponibili numerose evidenze riguardanti l'associazione tra inquinamento atmosferico e mortalità, ancora poche sono quelle riguardanti l'incidenza di malattie cardiovascolari.

## Cosa si aggiunge di nuovo

■ Per la prima volta in Italia si utilizzano studi longitudinali metropolitani per valutare effetti cronici dell'inquinamento atmosferico sull'incidenza di eventi cardio e cerebrovascolari.

■ Gli studi longitudinali, in particolare quelli basati su coorti cittadine, si confermano strumenti potenzialmente utili ai fini del monitoraggio e della programmazione di interventi di sanità pubblica.

■ Sono emerse nuove evidenze sull'associazione fra incidenza di eventi coronarici acuti ed esposizione cronica a O<sub>3</sub> estivo nella popolazione italiana.

## Abstract

**Objectives:** to assess the potential of using longitudinal metropolitan studies (LMS) to study the association between long-term exposure to air pollution and the incidence of acute coronary events and stroke.

**Design:** closed cohort.

**Setting and participants:** subjects aged  $\geq 30$  years, who took part in the 2011 census, residents in 5 cities (Turin, Bologna, Rome, Brindisi and Taranto). Annual concentrations of particulate matter (PM<sub>10</sub> and PM<sub>2,5</sub>), nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) and warm-season ozone (O<sub>3</sub>) (annual O<sub>3</sub> in Taranto and

## RASSEGNE E ARTICOLI

Brindisi), estimated through satellite (Turin, Bologna, Rome) or photochemical models (Taranto and Brindisi) with a spatial resolution of 1 km<sup>2</sup>, were assigned to the census address.

**Main outcome measures:** incidence of coronary heart disease (CHD) and stroke until 31.12.2018 (2019 in Bologna). Cohort-specific Hazard Ratios (HRs), estimated using Cox regression models progressively adjusting for individual and contextual covariates, were pooled with random-effect meta-analysis.

**Results:** there were 71,872 incident CHD cases and 43,884 incident cases of stroke in almost 18 million person-years. No association was observed between the exposures studied and incidence of CHD and stroke, except for an increase in the incidence of CHD associated with warm-season O<sub>3</sub> ex-

posure (HR 1.034 per 5 µg/m<sup>3</sup> increase). Some positive associations were found in specific cities (both outcomes in Brindisi with PM<sub>10</sub> exposure and in Taranto with NO<sub>2</sub> exposure, stroke in Rome with both PM<sub>10</sub> and PM<sub>2.5</sub>), although estimates were not significant in some instances.

**Conclusions:** LMS are a high potential tool for the study of comparative medium- and long-term effects of air pollution. Their further development (different definitions of exposure, outcomes, characteristics of the urban areas and extension to other LMS) may make them even more valuable tools for monitoring and planning public health interventions.

**Keywords:** longitudinal studies, air pollution, coronary heart diseases, stroke, chronic exposure.

## Introduzione

Le malattie cardiovascolari e cerebrovascolari sono una delle principali cause di morte e disabilità a livello globale.<sup>1,2</sup> In Italia sono responsabili di circa il 35% di tutti i decessi, soprattutto tra gli uomini, e tra esse la proporzione maggiore di decessi è attribuibile alle cardiopatie ischemiche e agli ictus.<sup>3</sup> Le cause sottostanti l'occorrenza di tali patologie sono molteplici e possono variare notevolmente in relazione alle condizioni di vita delle persone, delle comunità e ai fattori di pressione ambientale che le varie popolazioni subiscono.<sup>4</sup> Secondo le stime dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), nel 2019 l'inquinamento atmosferico globalmente è stato responsabile di circa 4,2 milioni di decessi prematuri, dei quali circa il 37% e il 18% provocati rispettivamente da malattie ischemiche e ictus.<sup>5</sup> In Italia, circa 52.000 decessi ogni anno sono attribuibili all'inquinamento atmosferico da particolato, secondo l'Agenzia europea dell'ambiente (European Environment Agency - EEA).<sup>2</sup> Risultano essere particolarmente critiche alcune aree, come il bacino padano, la Valle del Sacco oppure le aree industriali e portuali.<sup>6</sup> Sebbene la qualità dell'aria sia migliorata nel corso del tempo in Europa, il 96% della popolazione che vive in aree urbane è esposta a livelli di particolato superiori rispetto a quelli indicati dalle linee guida OMS.<sup>7,8</sup> Vi è un'attenzione crescente agli effetti degli inquinanti ambientali anche a livelli tendenzialmente prossimi allo zero, con il crescere delle evidenze circa effetti legati a basse esposizioni croniche, come riconosciuto dai nuovi livelli suggeriti nella proposta per una nuova direttiva europea sulla qualità dell'aria,<sup>7</sup> sulla base delle raccomandazioni OMS.<sup>8</sup>

Studi epidemiologici hanno rilevato che le esposizioni a inquinanti come particolato ( $\leq 10 \mu\text{m}$  - PM<sub>10</sub>;  $\leq 2,5 \mu\text{m}$  - PM<sub>2.5</sub>), ozono (O<sub>3</sub>) e il biossido di azoto (NO<sub>2</sub>) sono associate con esiti a breve termine su mortalità e incidenza di malattie cardiovascolari<sup>9-12</sup> e, più di recente, sono stati anche evidenziati effetti a lungo

termine.<sup>9,13,14</sup> Tuttavia, sono disponibili ancora poche evidenze riguardo all'associazione con l'incidenza di queste patologie. Tra gli studi che hanno valutato l'effetto a lungo termine dell'esposizione a inquinamento atmosferico sull'incidenza di malattie cardiovascolari, molti hanno messo in luce effetti concernenti il particolato fine,<sup>9,15-19</sup> mentre sono disponibili ancora poche evidenze riguardo agli effetti di inquinanti secondari, come NO<sub>2</sub> e O<sub>3</sub>.<sup>9,20</sup>

Nell'ambito del progetto BIGEPI (uso di BIG data per la valutazione degli Effetti sanitari acuti e cronici dell'inquinamento atmosferico nella Popolazione Italiana), uno tra gli obiettivi specifici consisteva nella valutazione degli effetti cronici dell'esposizione ambientale sull'incidenza di malattia negli studi longitudinali metropolitani (SLM). Gli SLM sono sistemi di archivi che interconnettono nel tempo informazioni anagrafiche, censuarie e sanitarie<sup>21</sup> e che, ulteriormente arricchiti con i dati di esposizione a inquinanti, permettono di valutare il loro effetto sulla salute, con la possibilità di aggiustare per informazioni socioeconomiche - a livello individuale presenti nei censimenti e tra gli archivi anagrafici - e per altre caratteristiche del contesto di residenza.

L'obiettivo di questo lavoro consiste nel valutare la potenzialità dell'utilizzo degli SLM per lo studio dell'associazione tra esposizione cronica a inquinamento atmosferico e l'incidenza di eventi coronarici acuti e ictus. Le città coinvolte nello studio sono quelle che, ad oggi, hanno un SLM attivo, in modo da rappresentare alcune realtà metropolitane eterogenee sul territorio italiano, dunque massimizzare - per quanto possibile - la variabilità nelle esposizioni a inquinanti atmosferici.

## Materiali e metodi

### Popolazione in studio e outcome

In questo lavoro sono stati coinvolti cinque studi longitudinali metropolitani (SLM): Torino, Bologna, Roma, Brindisi e Taranto.<sup>21</sup> Nell'ambito del progetto

BIGEPI era prevista l'inclusione anche della coorte di Siracusa, che è stata esclusa in queste analisi poiché le stime delle concentrazioni di inquinanti (eccessivamente variabili) non risultavano essere affidabili. Sono in corso approfondimenti attraverso modelli di esposizione alternativi per validarne le stime. Gli SLM si basano sul *record-linkage* individuale tra dati provenienti dall'anagrafe storica comunale, dal censimento 2011, dagli archivi sanitari e dai registri di mortalità. La popolazione in studio è costituita dai soggetti censiti nel 2011, residenti in ciascuna delle cinque città, con età  $\geq 30$  anni alla data del censimento: 09.10.2011. Tramite la ricostruzione della storia residenziale individuale fino alla data di censimento, sono stati esclusi i soggetti residenti da meno di un anno presso lo stesso indirizzo, oltre ai soggetti senza fissa dimora o per i quali non vi erano informazioni sull'indirizzo di residenza.

Attraverso un approccio di coorte chiusa, il *follow-up* si è svolto, usando le schede di dimissione ospedaliera e i registri di mortalità, dalla data di censimento sino alla data del primo evento tra: il primo episodio di evento coronarico acuto (CHD) o ictus (successivamente definiti), il decesso per altre cause, l'emigrazione dal comune, la fine del *follow-up* (per i soggetti ancora in vita e residenti al 31.12.2018 - 31.12.2019 a Bologna). Gli esiti studiati sono stati caratterizzati sia attraverso ospedalizzazioni per le patologie di interesse sia attraverso la mortalità per includere anche eventi che hanno comportato il decesso del paziente senza che vi siano stati ricoveri precedenti.

Nel dettaglio, gli eventi sono definiti come:

- l'incidenza di CHD, definita come prima ospedalizzazione con diagnosi principale di infarto miocardico acuto e altre forme acute o sub-acute di malattie coronariche (ICD-9 410, 411, 427.5; ICD-10 I20.0, I21-I23, I46) o il decesso per malattie ischemiche cardiache (ICD-9 410-414, 427.5; ICD-10 I20-I25, I46);

- l'incidenza di ictus, definita come prima ospedalizzazione con diagnosi principale di ictus ischemico, emorragico o non specificato (ICD-9 431, 433.x1, 434, 436; ICD-10 I61-I64) oppure il decesso per malattie cerebrovascolari (ICD-9 431-436; ICD-10 I61-I64).

La data dell'evento corrisponde alla data di occorrenza del primo ricovero oppure alla data decesso per le patologie indicate, qualora non siano stati registrati ricoveri antecedenti il decesso.<sup>20</sup> Dalla popolazione in studio sono stati esclusi i soggetti che nei 5 anni precedenti la data del censimento avevano avuto almeno un ricovero per CHD o ictus in diagnosi principale o secondaria (casi prevalenti).

## Esposizione ambientale

Ciascun indirizzo di residenza alla data del censimento 2011 nelle cinque coorti è stato georeferen-

ziato, a eccezione di Brindisi, in cui la localizzazione spaziale è data dalla sezione di censimento. Le esposizioni individuali agli inquinanti sono state ottenute attribuendo alle coordinate geografiche degli indirizzi (sezioni di censimento a Brindisi) di residenza al censimento 2011 le stime delle concentrazioni degli inquinanti rispetto a un grigliato fisso di 1x1 km. Per le coorti di Torino, Bologna e Roma, sono state assegnate le concentrazioni medie degli inquinanti messe a disposizione dal progetto BEEP (Big Data in Epidemiologia Ambientale e Occupazionale) con risoluzione 1 km<sup>2</sup>. In particolare, sono state considerate le concentrazioni medie annuali di PM<sub>10</sub> (anno 2011), PM<sub>2,5</sub> (2013) e NO<sub>2</sub> (2013) e quelle riferite alla stagione estiva (aprile-settembre 2013) per O<sub>3</sub>.<sup>22,23</sup> Per le coorti di Brindisi e Taranto sono state adottate le stime provenienti dal modello fotochimico di dispersione FARM (*Flexible Air quality Regional Model*)<sup>24</sup> con una risoluzione 1 km<sup>2</sup>, applicato da ARPA Puglia a fini istituzionali, il quale permette di rappresentare meglio la distribuzione della concentrazione di inquinanti dovuti alla matrice industriale presente nelle due città pugliesi<sup>25</sup> rispetto alle stime di BEEP. Le esposizioni ambientali, reperite tramite i modelli FARM, riguardano le concentrazioni medie annuali (anno 2016) per gli inquinanti PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub>, NO<sub>2</sub> e O<sub>3</sub>.

## Variabili di aggiustamento

L'effetto a lungo termine dell'esposizione a inquinanti è stato valutato aggiustando per genere, età e caratteristiche socioeconomiche individuali e di area. Tra le informazioni individuali di origine censuaria, sono state selezionate quelle che più direttamente si riferiscono alla disponibilità individuale di risorse, predittive di ognuna delle principali dimensioni delle disuguaglianze:

- la dimensione delle credenziali educative, misurata attraverso il livello di istruzione in tre categorie, in funzione del massimo titolo di studio conseguito (diploma di scuola superiore o laurea, diploma di scuola media o qualifica professionale, elementare o inferiore);

- la dimensione del supporto sociale, categorizzata tramite una classificazione della struttura familiare (variabile "tipologia familiare") che oppone alla struttura della coppia, con o senza figli, o alla coabitazione, una struttura che riassume le condizioni di svantaggio relazionale come il vivere solo, con o senza figli a carico;

- la posizione individuale della persona nel nucleo, descritta dallo stato civile classificato in quattro gruppi (coniugato, celibe/nubile, separato/divorziato, vedovo/a);

- la dimensione del lavoro, misurata dalla condizione occupazionale, che contrasta la disponibilità di

un'occupazione retribuita con le altre categorie: ritirati dal lavoro e non occupati (disoccupato/studente/casalinga);

■ la dimensione delle risorse materiali, rappresentata dalle condizioni abitative, definita dalla combinazione del titolo di godimento e l'affollamento abitativo in tre gruppi: non meta affollato e di proprietà, non affollato e in affitto oppure affollato e di proprietà, affollato e in affitto; l'affollamento è valutato sulla base della dimensione dell'immobile in relazione al numero di componenti che vi abitano (non affollato vs affollato), facendo riferimento a una soglia sotto la quale si considera insufficiente il rapporto tra lo spazio disponibile e le persone residenti.<sup>26</sup> La variabile sulle condizioni abitative per Taranto e Brindisi, a causa dell'indisponibilità di alcune variabili necessarie alla sua caratterizzazione, è stata sostituita con il numero di componenti del nucleo familiare.

Al fine di rappresentare il contesto socioeconomico di area, è stato incluso l'indice di deprivazione, in quintili, il quale combina cinque dimensioni di deprivazione sociale e materiale (bassa istruzione, disoccupazione, case in affitto o in uso gratuito, sovrappollamento e famiglie monogenitoriali) utilizzando le informazioni provenienti dal censimento 2011.<sup>27</sup> L'indice di deprivazione è stato calcolato e applicato: a Torino a livello di 94 zone statistiche e a Bologna a livello di 90 aree statistiche (vale a dire degli aggregati geografici più ampi che raggruppano più sezioni di censimento adiacenti); a Roma, Taranto e Brindisi, a livello di sezione di censimento. Nel solo caso di Roma, sono state incluse, a livello di zona urbanistica (155 zone), il prezzo immobiliare medio (derivato dalle stime dell'Osservatorio del Mercato Immobiliare),<sup>28</sup> la percentuale di laureati e il tasso di disoccupazione, derivati dai dati censuari.<sup>29</sup> Per Roma, l'inclusione dell'indice di deprivazione a livello di sezione e di ulteriori covariate a livello di zona statistica è giustificato sia dalla necessità di tener conto di una maggiore dimensione della città (sia territoriale sia di base di popolazione) e di una struttura spaziale complessa, sia dalla consistenza con l'approccio di aggiustamento adottato in altri progetti.<sup>29</sup>

## Analisi statistiche

Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il modello di regressione a rischi proporzionali di Cox. Ogni inquinante (PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub>, NO<sub>2</sub> e O<sub>3</sub> estivo/annuale) è stato introdotto nelle analisi singolarmente come termine lineare. Sono stati stimati tre modelli, con aggiustamento man mano più complesso, per ogni inquinante, separatamente per ciascuna delle cinque coorti e per ciascuno dei due esiti. Il primo modello (modello 1) include l'età come asse temporale e il ge-

nera come variabile di stratificazione (opzione *strata*). Il modello 2 aggiusta ulteriormente per le caratteristiche socioeconomiche individuali (titolo di studio, condizione occupazionale, stato civile, tipologia familiare e abitativa). Infine, il modello 3, che è considerato come il principale, include anche le caratteristiche socioeconomiche di area.

Le stime sono espresse con Hazard Ratios (HRs) e intervalli di confidenza al 95% (IC95%) di CHD e ictus per incrementi fissi di 5 µg/m<sup>3</sup> di PM<sub>10</sub>, di 1 µg/m<sup>3</sup> di PM<sub>2,5</sub>, di 10 µg/m<sup>3</sup> di NO<sub>2</sub> e di 5 µg/m<sup>3</sup> di O<sub>3</sub>, per rendere comparabili i risultati tra le diverse città.

I risultati delle coorti per i diversi inquinanti e per i tre modelli sono stati combinati attraverso una metanalisi, stimando l'effetto *pooled* tramite *random-effect*, applicando il metodo di DerSimonian e Laird.<sup>31</sup> L'eterogeneità delle stime tra le varie città è stata misurata tramite le statistiche Q di Cochran (con relativo test) e I<sup>2</sup>.<sup>32</sup> Le concentrazioni di O<sub>3</sub> stimate per Taranto e Brindisi si riferiscono a valori annuali, per cui non sono state incluse nella metanalisi.

Le analisi sono state condotte da ciascun centro utilizzando il software R, tramite protocolli e *script* condivisi. I risultati analitici sono successivamente stati raccolti centralmente e la metanalisi è stata condotta in STATA V17.

## Risultati

Complessivamente, la popolazione nei cinque studi longitudinali è costituita da 2.655.945 individui, di cui 63% residente a Roma, 21% a Torino, 8% a Bologna, 5% a Taranto e 2% a Brindisi. Nel corso del *follow-up*, sono stati osservati in totale 71.872 casi incidenti di CHD (su 17.815.394 anni-persona) e 43.884 casi incidenti di ictus (su 17.857.705 anni-persona). I tassi di incidenza grezzi risultano più elevati a Bologna (54,7 e 41,0 per 10.000 anni-persona, rispettivamente per CHD e ictus) e più bassi a Roma per CHD (37,3) e a Brindisi per l'ictus (19,7) (Tabella 1).

La distribuzione per genere ed età è abbastanza omogenea nelle cinque coorti, con un'età media leggermente maggiore nelle coorti di Bologna e Torino (Tabella 1). Le cinque coorti presentano una diversa distribuzione delle caratteristiche socioeconomiche: nelle città pugliesi la proporzione di coniugati, così come la proporzione di soggetti che vivono in coppia o in coabitazione, è maggiore rispetto a quella delle città del Centro-Nord. Le persone sole (con e senza figli) sono più prevalenti a Bologna e Roma e decisamente meno a Brindisi e Taranto. Le coorti di Roma e Bologna presentano una percentuale di diplomati o laureati maggiore rispetto alle altre coorti. Nelle coorti del centro-nord, la proporzione di occupati varia tra il 47 e il 51% mentre nelle coorti del sud tra 37 e 40%. Bolo-

	Torino	Bologna	Roma	Brindisi	Taranto
<b>Popolazione</b>	<b>567.215</b>	<b>225.076</b>	<b>1.681.404</b>	<b>57.503</b>	<b>124.747</b>
<b>Età media al censimento (DS)</b>	57,2 (16,1)	58,5 (16,5)	56,2 (15,8)	53,9 (15,2)	55,6 (15,4)
<b>CHD</b>	15.600	8.872	41.490	1.567	4.343
Tasso per 10.000 (IC95%)	40,6 (40,0-41,3)	54,7 (53,5-55,8)	37,3 (36,9-37,7)	39,7 (37,7-41,7)	52,1 (50,6-53,7)
<b>Ictus</b>	10.321	6.611	24.412	777	1.763
Tasso per 10.000 (IC95%)	26,8 (26,3-27,3)	41,0 (40,0-42,0)	21,9 (21,6-22,2)	19,7 (18,3-21,1)	21,0 (20,1-22,0)
<b>Variabile</b>	<b>Percentuale di colonna (%)</b>				
<b>Sesso</b>					
Maschi	45	45	45	46	46
Femmine	55	55	55	54	54
<b>Livello di istruzione</b>					
Diploma di scuola superiore e laurea	41	50	55	39	39
Media inferiore o qualifica professionale	37	28	28	33	33
Elementare o inferiore	22	22	17	28	28
<b>Caratteristiche del nucleo familiare</b>					
Coppia con e senza figli + coabitazioni	65	59	62	73	73
Solo con e senza figli	35	41	38	27	27
<b>Stato civile</b>					
Coniugato	57	54	57	65	64
Celibe/nubile	21	24	21	18	18
Separato/divorziato	10	9	10	8	7
Vedovo/a	12	13	11	9	10
<b>Condizione professionale</b>					
Occupato	47	49	51	40	37
Ritirato dal lavoro	34	39	27	24	26
Non occupati	18	13	22	37	37
<b>Condizione abitativa</b>					
Non affollati di proprietà	58	65	60		
Non affollati in affitto; affollati di proprietà	34	29	31		
Affollati in affitto	9	6	8		
<b>Numero componenti nucleo familiare</b>					
1				14	14
2				27	28
3				25	26
4				24	24
5+				9	8
<b>Caratteristiche socioeconomiche contestuali</b>					
<b>Indice di deprivazione*</b>					
Basso	22	21	21	21	21
Medio-basso	20	21	27	20	20
Medio	20	20	18	20	20
Medio-alto	20	20	15	20	20
Alto	19	18	18	19	18
<b>Prezzo medio delle case</b>					
Basso			20		
Medio-basso			20		
Medio			20		
Medio-alto			21		
Alto			19		
<b>Percentuale di laureati media (DS)</b>			39,6 (20,2)		
<b>Tasso di disoccupazione media (DS)</b>			6,5 (1,4)		

\* L'indice di deprivazione è calcolato a livello di zona statistica a Torino e Bologna, a livello di sezione di censimento nelle altre coorti.  
The deprivation index is computed at statistical area level in Turin and Bologna, at census tracts level in the other cohorts.

**Tabella 1.** Distribuzione di frequenza (assoluta e % di colonna) del numero di soggetti studiati, eventi incidenti - con tassi e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) - e statistiche descrittive delle caratteristiche sociodemografiche. Coorti SLM, 2011-2018 (2019 Bologna).  
**Table 1.** Frequency distribution of number of subjects (absolute and column percent), incidence events - with rates and their confidence intervals at 95% level (95% CI) - and descriptive statistics of sociodemographic characteristics. Cohorts of the longitudinal metropolitan studies (LMS), 2011-2018 (2019 Bologna).

Fonte di inquinamento		Torino	Bologna	Roma	Brindisi	Taranto
$\mu\text{g}/\text{m}^3$		BEEP	BEEP	BEEP	FARM	FARM
PM <sub>10</sub>	media $\pm$ DS	44,44 $\pm$ 2,65	35,49 $\pm$ 1,40	32,98 $\pm$ 2,28	14,58 $\pm$ 0,54	17,26 $\pm$ 2,11
	IQR	43,3-46,0	34,7-36,4	31,7-34,6	13,9-15,1	16,6-17,2
PM <sub>2,5</sub>	media $\pm$ DS	29,15 $\pm$ 1,88	19,22 $\pm$ 0,66	18,65 $\pm$ 1,27	11,28 $\pm$ 0,37	13,96 $\pm$ 1,14
	IQR	28,3-30,3	18,8-19,7	18,0-19,7	11,1-11,6	13,4-14,2
NO <sub>2</sub>	media $\pm$ DS	52,31 $\pm$ 6,78	39,67 $\pm$ 6,59	41,71 $\pm$ 9,05	12,43 $\pm$ 1,65	16,77 $\pm$ 3,28
	IQR	46,4-58,0	35,7-45,4	35,9-47,4	11,8-13,5	14,1-17,8
O <sub>3</sub> estivo	media $\pm$ DS	71,12 $\pm$ 2,88	74,16 $\pm$ 2,78	59,49 $\pm$ 3,31		
	IQR	69,1-72,8	72,8-76,0	57,6-61,1		
O <sub>3</sub> annuale	media $\pm$ DS				71,34 $\pm$ 1,78	67,08 $\pm$ 3,20
	IQR				70,1-72,8	65,8-68,1

**Tabella 2.** Concentrazioni medie, deviazioni standard (DS) e range interquartile (IQR) delle esposizioni agli inquinanti atmosferici nelle cinque coorti SLM.

**Table 2.** Mean concentrations, standard deviation (DS) and interquartile range (IQR) of air pollutant exposures in the five longitudinal metropolitan studies (LMS) cohorts.

Incidenza	Modello 1			Modello 2			Modello 3		
	HR (IC95%)	Q (p-value)	I <sup>2</sup> %	HR (IC95%)	Q (p-value)	I <sup>2</sup> %	HR (IC95%)	Q (p-value)	I <sup>2</sup> %
<b>CHD</b>									
PM <sub>10</sub> (per 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )*	1,022 (0,970-1,077)	21,53 (<0,001)	81	1,001 (0,961-1,043)	13,26 (0,010)	70	0,984 (0,967-1,002)	1,82 (0,769)	0
PM <sub>2,5</sub> (per 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )*	1,007 (0,995-1,019)	9,78 (0,044)	59	0,999 (0,989-1,009)	7,90 (0,095)	49	0,995 (0,989-1,001)	1,35 (0,853)	0
NO <sub>2</sub> (per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )*	0,996 (0,952-1,042)	36,79 (<0,001)	89	0,999 (0,964-1,034)	20,84 (<0,001)	81	0,992 (0,982-1,003)	3,52 (0,475)	0
O <sub>3</sub> estivo (per 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )*	1,040 (0,979-1,106)	35,03 (<0,001)	94	1,041 (1,017-1,067)	5,27 (0,072)	62	1,034 (1,020-1,048)	0,39 (0,822)	0
<b>Ictus</b>									
PM <sub>10</sub> (per 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )*	1,037 (0,986-1,091)	12,43 (0,014)	68	1,021 (0,979-1,066)	9,00 (0,061)	56	1,017 (0,987-1,047)	5,03 (0,284)	20
PM <sub>2,5</sub> (per 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )*	1,016 (0,997-1,035)	14,48 (0,006)	72	1,008 (0,991-1,026)	12,03 (0,017)	67	1,004 (0,988-1,020)	9,52 (0,049)	58
NO <sub>2</sub> (per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )*	1,018 (0,956-1,083)	43,58 (<0,001)	91	1,011 (0,960-1,065)	28,96 (<0,001)	86	1,006 (0,970-1,044)	13,67 (0,008)	71
O <sub>3</sub> estivo (per 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )*	1,010 (0,939-1,086)	32,14 (<0,001)	94	0,995 (0,947-1,045)	14,50 (0,001)	86	0,989 (0,970-1,008)	2,24 (0,326)	11

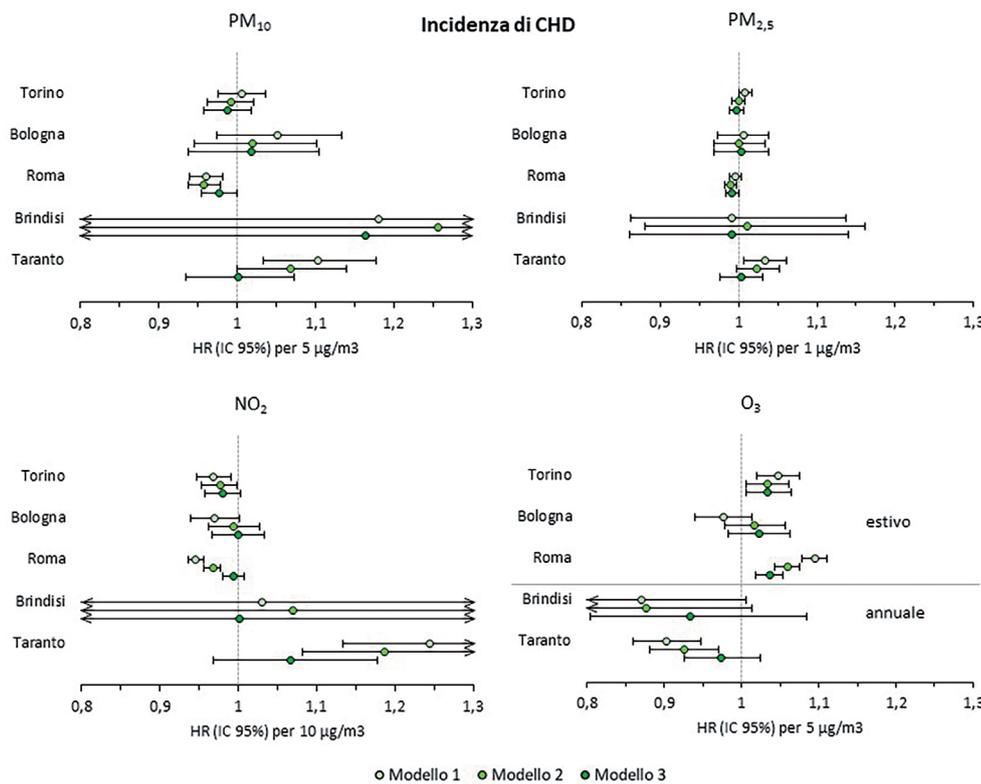
**Modello 1:** include un inquinante atmosferico (termini lineari), aggiustato per genere e età / **Model 1:** includes an air pollutant (linear terms), adjusted by gender and age

**Modello 2:** Modello 1 aggiustato ulteriormente per caratteristiche socioeconomiche individuali / **Model 2:** model 1, additionally adjusted by individual socioeconomic characteristics

**Modello 3:** Modello 2 aggiustato ulteriormente per caratteristiche socioeconomiche di area / **Model 3:** model 2, additionally adjusted by area-level socioeconomic characteristics

**Tabella 3.** Hazard Ratios (HRs) e Intervalli di Confidenza al 95% (IC95%) della metanalisi, stime a effetti casuali, delle associazioni tra le esposizioni agli inquinanti atmosferici e l'incidenza di eventi coronarici acuti (CHD) e ictus. SLM 2011-2018 (2019 Bologna).

**Table 3.** Hazard Ratios (HRs) and 95% Confidence Intervals (95% CI) of the meta-analysis, random-effect estimates, of the association between air pollutants exposures and incidence of coronary heart diseases and stroke. LMS 2011-2018 (2019 Bologna).



**Modello 1:** include un inquinante atmosferico (termini lineari), aggiustato per genere e età / **Modello 1:** includes an air pollutant (linear terms), adjusted by gender and age

**Modello 2:** Modello 1 aggiustato ulteriormente per caratteristiche socioeconomiche individuali / **Modello 2:** model 1, additionally adjusted by individual socioeconomic characteristics

**Modello 3:** Modello 2 aggiustato ulteriormente per caratteristiche socioeconomiche di area / **Modello 3:** model 2, additionally adjusted by area-level socioeconomic characteristics

**Figura 1.** Hazard Ratios (HRs) e Intervalli di Confidenza al 95% (IC95%) per le associazioni tra le esposizioni agli inquinanti atmosferici e l'incidenza di eventi coronarici acuti (CHD). SLM 2011-2018 (2019 Bologna).

**Figure 1.** Hazard Ratios (HRs) and 95% Confidence Intervals (95% CI) of the association between air pollutants exposures and incidence of coronary heart diseases (CHD). LMS 2011-2018 (2019 Bologna).

gna è la città che presenta una proporzione maggiore di soggetti che vivono in condizioni abitative agiate (65%), mentre a Torino e a Roma tale proporzione è di circa il 60%. Nelle coorti pugliesi, la metà dei soggetti vive in famiglie composte da 3-4 membri e circa il 41% in famiglie con 1-2 membri.

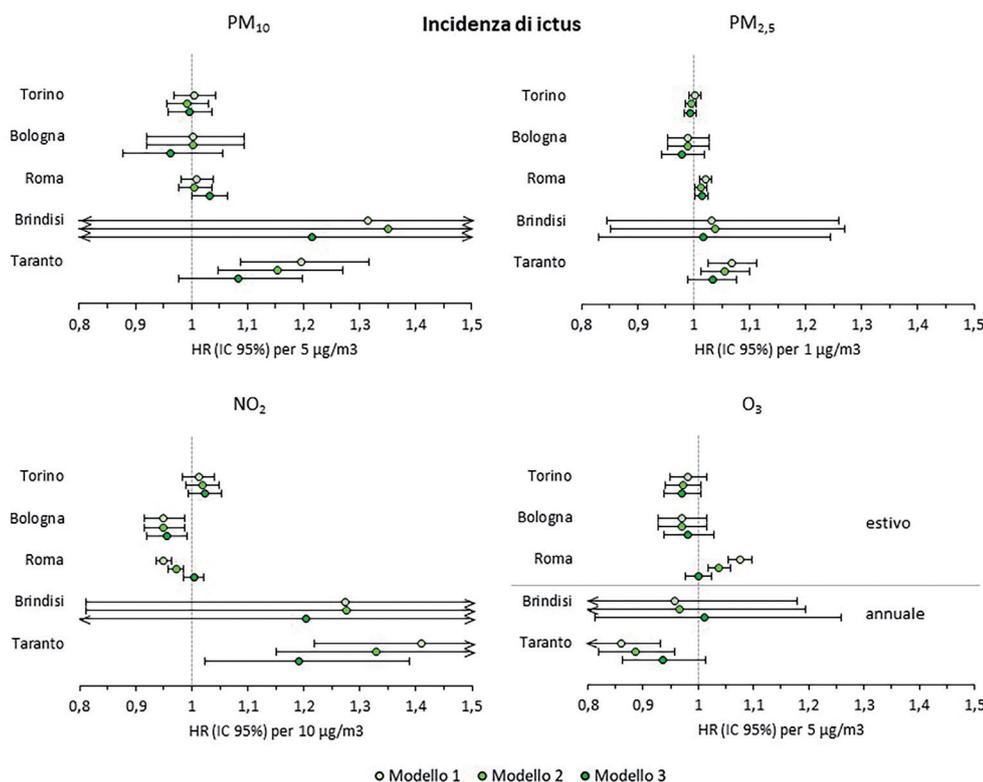
Riguardo le esposizioni ambientali, a Torino si osservano le concentrazioni medie più elevate di PM e NO<sub>2</sub>, mentre quelle più basse si osservano a Brindisi e a Taranto (Tabella 2, Figure S2-S6).

La concentrazione di O<sub>3</sub> estivo è più bassa a Roma, mentre è più elevata a Torino e a Bologna. Il range interquartile (IQR) e la deviazione standard (DS) indicano una maggiore variabilità della concentrazione stimata nelle coorti di Torino e Roma, rispetto alle altre (Tabella 2). La correlazione tra gli inquinanti atmosferici (Figura S1) è risultata essere in generale positiva tra PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub> e NO<sub>2</sub> (r di Pearson compreso tra circa 0,4 e 0,9), nulla o negativa tra O<sub>3</sub> estivo e gli altri inquinanti (r compreso tra -0,6 e 0). Le stime degli HR per l'associazione tra inquinanti e incidenza di CHD tendono in generale a convergere verso l'unità e a far emergere una minore eterogeneità tra le città adottando modelli con maggiori aggiustamenti per caratteristiche socioeconomiche individuali e di area, come mostrato anche dalle statistiche I<sup>2</sup> e Q (Figura 1, Tabella S1 e Tabella 3). I risultati della metanalisi non mettono in luce complessivamente eccessi di rischio di CHD associati a

incrementi di PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub> e NO<sub>2</sub> per nessuno dei tre modelli stimati. D'altro canto, nonostante non si riscontrino un'indicazione di eterogeneità delle stime tra le città (*p*-value per Q test >0,1 modello 3) e non venga raggiunta la significatività statistica, i valori puntuali delle stime nelle coorti di Brindisi per PM<sub>10</sub> (HR 1,164 IC95% 0,726-1,865 per incrementi di 5 µg/m<sup>3</sup>) e di Taranto per NO<sub>2</sub> (HR 1,067 IC95% 0,968-1,177 per incrementi di 10 µg/m<sup>3</sup>) tenderebbero a indicare un'associazione positiva, le cui variabilità delle stime sono ascrivibili alla bassa numerosità della popolazione. Invece, l'esposizione a O<sub>3</sub> estivo sembra essere associata a un maggiore rischio di CHD (HR 1,034 IC95% 1,020-1,048 per incrementi di 5 µg/m<sup>3</sup>).

Riguardo all'incidenza di ictus, gli HR stimati risultano essere eterogenei nelle cinque coorti per l'associazione con PM<sub>2,5</sub> e NO<sub>2</sub> (I<sup>2</sup> superiori al 58% nei modelli 3 e *p*-values del Q test <0,05) e più omogenei rispetto all'esposizione a PM<sub>10</sub> e O<sub>3</sub> estivo (Figura 2, Tabella S2 e Tabella 3).

Benché a livello metanalitico non emergano associazioni riguardo agli inquinanti atmosferici analizzati (solo deboli associazioni positive per particolato e NO<sub>2</sub> nei vari modelli, che comunque non risultano significative a un livello del 5%), anche a causa della spiccata eterogeneità delle stime città-specifiche, sono presenti, invece, risultati interessanti in alcune città (modello 3): le concentrazio-



**Modello 1:** include un inquinante atmosferico (termini lineari), aggiustato per genere e età / **Model 1:** includes an air pollutant (linear terms), adjusted by gender and age

**Modello 2:** Modello 1 aggiustato ulteriormente per caratteristiche socioeconomiche individuali / **Model 2:** model 1, additionally adjusted by individual socioeconomic characteristics

**Modello 3:** Modello 2 aggiustato ulteriormente per caratteristiche socioeconomiche di area / **Model 3:** model 2, additionally adjusted by area-level socioeconomic characteristics

**Figura 2.** Hazard Ratios (HRs) e Intervalli di Confidenza al 95% (IC95%) per le associazioni tra le esposizioni agli inquinanti atmosferici e l'incidenza di ictus. SLM 2011-2018 (2019 Bologna) **Figure 2.** Hazard Ratios (HRs) and 95% Confidence Intervals (95% CI) of the association between air pollutants exposures and incidence of stroke. LMS 2011-2018 (2019 Bologna)

ni di PM<sub>10</sub> e PM<sub>2,5</sub> risultano positivamente associate all'incidenza di ictus nelle coorti di Roma, Brindisi e Taranto, sebbene in maniera significativa solo a Roma per PM<sub>2,5</sub> (HR 1,014 per l'incremento di 1 µg/m<sup>3</sup> IC95% 1,003-1,025); a Taranto, l'esposizione a NO<sub>2</sub> risulta associata a un maggiore rischio di ictus (HR 1,192 IC95% 1,023-1,388 per 10 µg/m<sup>3</sup>). Per quanto concerne la concentrazione di O<sub>3</sub> a livello annuale, nelle coorti di Brindisi e Taranto non emergono associazioni positive.

## Discussione

Nell'ambito delle cinque coorti incluse in questa analisi, riguardo alle concentrazioni di PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub> e NO<sub>2</sub> non emergono chiare associazioni positive a livello complessivo; tuttavia, si osservano eccessi di rischio in alcune città (su entrambi gli esiti a Brindisi per PM<sub>10</sub> e a Taranto per NO<sub>2</sub>, su ictus a Roma per PM<sub>2,5</sub> e PM<sub>10</sub>), sebbene in alcuni casi le stime risultino essere non statisticamente differenti dal valore nullo. Sono stati, inoltre, osservati aumenti dell'incidenza di CHD all'aumentare della concentrazione di O<sub>3</sub> estivo (HR di 1,034 per incrementi di 5 µg/m<sup>3</sup> analizzando le coorti di Torino, Bologna e Roma). In letteratura sono presenti studi che mettono in luce un'associazione tra inquinanti atmosferici con l'incidenza di malattie cardiovascolari e ictus.<sup>15,20,33-35</sup> Per esempio, nell'ambito dello studio ELAPSE, che ha coinvolto sei grandi coorti europee

con un follow-up medio di circa 17 anni, sono stati sottolineati incrementi nell'incidenza di ictus del 10% (HR con IC95% 1,01-1,21) e dell'8% (HR con IC 95% 1,04-1,12) per incrementi di 5 µg/m<sup>3</sup> di PM<sub>2,5</sub> e di 10 µg/m<sup>3</sup> di NO<sub>2</sub> rispettivamente, e nell'incidenza di CHD del 4% (HR con IC95% 1,01-1,07) per incrementi 10 µg/m<sup>3</sup> di NO<sub>2</sub>.<sup>20</sup> Il progetto ESCAPE, condotto in Europa con 11 coorti, alcune delle quali successivamente coinvolte in ELAPSE, ha evidenziato anche eccessi di CHD associati a incrementi della concentrazione di PM<sub>10</sub> (HR 1,12 per incrementi di 10 µg/m<sup>3</sup>, IC95% 1,01-1,25).<sup>33</sup> Una metanalisi di 16 studi di coorte (2,2 milioni di soggetti in totale) ha indicato un incremento dell'incidenza di ictus dell'11% (HR 1,11 con IC95% 1,05-1,17) per incrementi di 5 µg/m<sup>3</sup> di PM<sub>2,5</sub>.<sup>34</sup> Questi risultati trovano anche conferma in una recente *umbrella-review* che ha analizzato 33 metanalisi riguardanti gli effetti a lungo termine di inquinanti ambientali (PM e NO<sub>x</sub>) su incidenza e mortalità per malattie cardiovascolari, individuando 3 studi che confermano eccessi di rischio di malattie ischemiche cardiache e infarto del miocardio associate all'esposizione a PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub> e NO<sub>2</sub>.<sup>9</sup> Per quanto concerne l'effetto a lungo termine dell'esposizione a O<sub>3</sub> sull'incidenza di malattie cardio o cerebrovascolari, sono riportate evidenze miste in letteratura, con alcuni studi che non mettono in luce incrementi nell'incidenza.<sup>20,36</sup> Invece, i risultati del presente lavoro, in coerenza con quel-

li di altri studi,<sup>37-39</sup> confermano il ruolo di O<sub>3</sub> estivo come fattore di rischio associato all'occorrenza di CHD. Uno studio condotto in Cina, tra il 2010 e il 2018, che coinvolge 96mila partecipanti, ha evidenziato incrementi della mortalità per malattie cardiovascolari in generale (HR 1,09 e IC95% 1,05-1,14), malattie ischemiche cardiache (HR 1,18 con IC 95% 1,10-1,28) e ictus (HR 1,06 con IC95% 1,00-1,13) per incrementi di 10 µg/m<sup>3</sup> di O<sub>3</sub>.<sup>37</sup> Un altro studio, condotto in Canada, ha stimato eccessi del 6% sia nell'incidenza di infarto del miocardio acuto sia per ictus associati a incrementi del range interquartile (corrispondente a circa 19,54 µg/m<sup>3</sup>) di O<sub>3</sub>.<sup>38</sup>

Sono stati, inoltre, descritti alcuni meccanismi biologici che posso spiegare gli effetti dell'inquinamento atmosferico sulle malattie cardiovascolari. L'inquinamento atmosferico è associato a reazioni di stress ossidativo, inclusi squilibri nel sistema nervoso autonomo e infiammazioni sistemiche, che provocano diminuzione della regolazione del flusso sanguigno e sviluppo dell'aterosclerosi: entrambi sono noti fattori di rischio per lo sviluppo di malattie cardiache e ictus.<sup>11,40</sup>

L'assenza di associazione tra l'esposizione cronica a PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub> e NO<sub>2</sub> nel nostro studio non è concordante con le evidenze sopradescritte. Alcuni fattori possono spiegare almeno parzialmente i risultati ottenuti. Il range di variazione nella concentrazione degli inquinanti nel presente studio potrebbe essere stato meno ampio rispetto a quello di studi condotti su scala nazionale e ciò potrebbe aver contribuito a ridurre la precisione nelle nostre stime (specialmente per l'incidenza di ictus). Per esempio, la concentrazione di particolato PM<sub>10</sub> e PM<sub>2,5</sub> nei nostri dati sembra essere meno variabile rispetto a quella osservata sia nello studio ESCAPE sia in ELAPSE. In ESCAPE, il range tra il 5° e il 95° percentile, nella maggior parte delle coorti era almeno pari a 13 µg/m<sup>3</sup> per PM<sub>10</sub>; invece, nella maggior parte delle coorti qui studiate è inferiore a 7 µg/m<sup>3</sup>.<sup>33</sup> Anche rispetto a ELAPSE, il range IQR sembra essere più stretto rispetto a quello riportato in Wolf, et al.<sup>20</sup> (in base alla rappresentazione grafica sembrano variare tra 1 e 5 µg/m<sup>3</sup> per PM<sub>2,5</sub>, tra 10 e 25 µg/m<sup>3</sup> per NO<sub>2</sub>). In secondo luogo, sono stati riportati effetti maggiori sull'incidenza di CHD e ictus a livelli di concentrazione più bassi degli inquinanti PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub> e NO<sub>2</sub>. Nello studio ELAPSE, restringendo l'analisi a livelli di concentrazione <10 µg/m<sup>3</sup> di PM<sub>2,5</sub>, gli HR (per incrementi di 5 µg/m<sup>3</sup>) delle incidenze di CHD e ictus erano pari a 1,15 e 1,19 rispettivamente, mentre, nell'analisi sul range di variazione completo, erano pari a 1,02 e 1,10 rispettivamente. Similmente per NO<sub>2</sub>, la stima dell'HR (per incrementi di 10 µg/m<sup>3</sup>) dell'incidenza di ictus associato a una concen-

trazione <20 µg/m<sup>3</sup> era di 1,16, mentre, considerando anche i valori più elevati si riduce a 1,08. Andamenti simili sono descritti anche in altri studi<sup>15,16</sup> ed è osservato anche nello studio ESCAPE in merito alla concentrazione di PM<sub>10</sub> <20 µg/m<sup>3</sup>.<sup>33</sup> A eccezione delle coorti di Taranto e Brindisi, i livelli di inquinanti atmosferici osservati nel presente studio tendono a essere più alti rispetto ai livelli indicati dagli studi sopracitati (Tabella 2).

## Punti di forza e limiti

Il principale punto di forza è la grande dimensione della popolazione coinvolta, che permette una maggiore potenza nelle analisi, e la lunghezza del *follow-up* (dal 2011 al 2018), utile a far emergere effetti a medio-lungo termine. Inoltre, le analisi sono state condotte con metodologie concordate tra i centri e omogenee, dunque con stime tendenzialmente confrontabili. Un altro punto di forza è l'utilizzo di comuni modelli di esposizione spazio-temporale a elevata risoluzione, che hanno consentito di minimizzare l'errore di misclassificazione della stessa. Infine, questo rappresenta il primo esempio di studio multicentrico italiano sugli effetti a lungo termine dell'inquinamento atmosferico, nonché uno studio pilota per prossime applicazioni in altri SLM che via via si renderanno disponibili nel territorio nazionale.

Ciò nonostante, sono presenti alcuni limiti. In primo luogo, l'esposizione è stata attribuita a livello micro-ecologico della persona, ottenuta tramite l'indirizzo di residenza, unicamente quello rilevato al momento del censimento 2011, intersecato con un grigliato a risoluzione di 1x1 km. Questa risoluzione è più fine rispetto a quella utilizzata in altri studi, ma potrebbe non caratterizzare in maniera più precisa la concentrazione degli inquinanti atmosferici rispetto alla dimensione di alcune città, come piuttosto accadrebbe con stime a una maggior risoluzione (i.e., 200x200 m). È, altresì, vero che l'individuo si sposta quotidianamente nel territorio e l'esposizione a 1 km<sup>2</sup> potrebbe meglio rappresentare l'area di afferenza individuale, piuttosto che l'esatto indirizzo di residenza. Sempre sul tema dell'esposizione, essa è stata attribuita sulla base dell'indirizzo di residenza unicamente al 2011, perciò non si tiene debitamente conto di come è variato l'inquinamento nell'area di residenza, ma ci si è basati sull'assunto che, in termini di contrasti spaziali, essi sono rimasti inalterati nel tempo. A questo proposito, occorre tuttavia sottolineare che nello studio europeo ELAPSE, in un'analisi di sensibilità in cui l'esposizione a inquinanti è stata trattata come variabile tempo-dipendente, sono state stimate solo leggere differenze nelle stime degli HRs, a dimostrazione che la suddetta ipotesi, almeno in quello

studio, era plausibile.<sup>20</sup> Inoltre, studi precedenti hanno dimostrato che i *pattern* spaziali all'interno delle città rimangono costanti nel corso degli anni, anche quando le concentrazioni medie di inquinanti atmosferici cambiano nel tempo.<sup>41,42</sup>

Nel presente studio, a differenza di altri,<sup>14,19,20,33,36,37</sup> non si è aggiustato per indicatori diretti di stili di vita (in primis, le abitudini al fumo), per *Body Mass Index* e per presenza di comorbidità. È risaputo che tali determinanti sono fortemente correlati con lo svantaggio socioeconomico.<sup>43,44</sup> In più, gli studi citati sono spesso basati su coorti campionarie. Nelle coorti longitudinali oggetto di questo studio, costruite su base censuaria, e quindi di copertura di tutta la popolazione, è stato possibile utilizzare indicatori di posizione socioeconomica attribuiti a livello individuale che permettono anche di aggiustare parzialmente per i determinanti a essi correlati. Le caratteristiche socioeconomiche sono state rilevate unicamente al censimento 2011, ma potrebbero essere cambiate nel corso del tempo (specie quelle abitative e di rete o supporto familiare); altre, come il titolo di studio, tendono a essere maggiormente stabili nel tempo, in particolare nella fascia di età studiata, dai 30 anni in su. Dall'informazione censuaria derivano anche le informazioni che costituiscono l'indice di deprivazione, utilizzato nelle presenti analisi per tenere conto dei determinanti socioeconomici di salute a livello contestuale, potenzialmente associati con la distribuzione dell'inquinamento atmosferico (modello 3). Queste informazioni sono in parte considerate anche tra i determinanti individuali, già inclusi nel modello 2. Pertanto, quando possibile, il livello di area adottato è stato più ampio rispetto a quello della sezione di censimento, considerato ancora troppo vicino a quello dell'individuo. In altri casi non erano disponibili aggregazioni geografiche pertinenti ed è stata comunque utilizzata la sezione di censimento. Per valutare l'associazione tra le variabili individuali e contestuali ed esaminare il rischio di inflazione degli standard error delle stime dovuto a eventuali problemi di collinearità, è stata effettuata una analisi tramite *V* di Cramer e il *Variance Inflation Factor* (VIF) circoscritta alla coorte di Torino, considerandola rappresentativa del fenomeno anche delle altre coorti. Queste analisi indicano che nei modelli non sono presenti effetti particolarmente rilevanti dovuti alla collinearità: non si riscontrano forti associazioni tra le variabili socioeconomiche individuali e di contesto (in ge-

nerale *V* di Cramer inferiore a 0,2) e neppure un'eccessiva inflazione degli errori standard delle stime a seguito dell'introduzione dell'indice di deprivazione nei modelli (VIF <10).

In sintesi, nonostante i limiti sopracitati, questo studio suggerisce la presenza di associazioni tra inquinamento atmosferico e incidenza di eventi coronarici acuti e ictus a medio-lungo termine. Una definizione più omogenea tra le città delle stime sulla concentrazione degli inquinanti, l'aggiornamento nel tempo dell'esposizione cumulativa, l'aggiustamento per stili di vita, BMI e comorbidità potrebbero portare a risultati più accurati.

## Conclusioni

Nell'ambito del progetto BIGEPI, è stato realizzato uno studio che ha coinvolto cinque grandi coorti amministrative, seguite dal 2011 al 2018, per analizzare gli effetti a lungo termine delle esposizioni a PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub>, NO<sub>2</sub> e O<sub>3</sub> sull'incidenza di eventi coronarici acuti e ictus. I risultati dello studio mostrano un maggiore rischio di eventi coronarici acuti in relazione all'esposizione a lungo termine a O<sub>3</sub> estivo (aprile-settembre), mentre non emergono chiare associazioni positive per gli altri inquinanti, se non segnali di associazioni avverse con l'incidenza di ictus. Gli studi longitudinali, in particolare quelli basati su coorti cittadine e con ampia eterogeneità entro e tra le stesse, si confermano strumenti potenzialmente utili a far emergere nuove evidenze epidemiologiche. In particolare, sulla stima degli effetti a lungo termine - come l'incidenza di malattie croniche - si potranno ulteriormente rivelare utili per comprendere se esposizioni a bassi livelli per lungo tempo, oppure esposizioni differenti per composizione degli inquinanti (più nello specifico delle polveri) per tipologia di città (per esempio: continentale vs costiera; urbana vs industriale) tendano a far emergere esiti e loro intensità non noti. Continuare a svilupparne le potenzialità, per puntualizzare la stima dell'esposizione, del tempo e del luogo di esposizione e degli esiti, potrà renderli strumenti ancora più validi ai fini del monitoraggio e della programmazione di interventi di sanità pubblica.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

**Finanziamenti:** questo progetto è stato cofinanziato dall'Istituto Nazionale Assicurazione Infortuni sul Lavoro (INAIL) nell'ambito del Bando BRIC 2019 (progetto n. 46/2019).

## Bibliografia

- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396(10258):1204-22.
- European Environment Agency. Health impacts of air pollution in Europe, 2022. Disponibile all'indirizzo: <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2022/health-impacts-of-air-pollution> (Ultimo accesso: 20.06.2023).
- Ministero della Salute. Salute della donna, Malattie cardiovascolari. 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://www.salute.gov.it/portale/donna/dettaglioContenutiDonna.jsp?area=Salute%20donna&id=4490&menu=patologie> (Ultimo accesso: 20.06.2023).
- Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease (GBD) Compare 2019. 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> (Ultimo accesso: 20.06.2023).
- World Health Organization (WHO). Ambient (outdoor) air pollution. 2022. Disponibile all'indirizzo: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health) (Ultimo accesso: 20.06.2023).
- De Corso S, De Benedetti AA, Di Leginio M, Munafò M. Atlante dei dati ambientali. Edizione 2023. Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale (ISPRA). 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://www.isprambiente.gov.it/files/2023/publicazioni/publicazioni-di-pregio/atlante-dei-dati-ambientali-versione-digitale-01-2.pdf>
- European Parliament. European Parliamentary Research Service. Revision of EU air quality legislation. Setting a zero pollution objective for air (1st edition), 2023. Disponibile all'indirizzo: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2023/747087/EPRS\\_BRI\(2023\)747087\\_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2023/747087/EPRS_BRI(2023)747087_EN.pdf)
- World Health Organization. WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub>), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. World Health Organization 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345329/9789240034228-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- de Bont J, Jaganathan S, Dahlquist M, Persson Å, Stafoggia M, Ljungman P. Ambient air pollution and cardiovascular diseases: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *J Intern Med* 2022;291(6):779-800.
- Forastiere F, Stafoggia M, Picciotto S, et al. A case-crossover analysis of out-of-hospital coronary deaths and air pollution in Rome, Italy. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(12):1549-55.
- Bourdrel T, Bind MA, Béjot Y, Morel O, Argacha JF. Cardiovascular effects of air pollution. *Arch Cardiovasc Dis* 2017;110(11):634-42.
- Atkinson RW, Kang S, Anderson HR, Mills IC, Walton HA. Epidemiological time series studies of PM<sub>2.5</sub> and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2014;69(7):660-5.
- Stafoggia M, Oftedal B, Chen J, et al. Long-term exposure to low ambient air pollution concentrations and mortality among 28 million people: results from seven large European cohorts within the ELAPSE project. *Lancet Planet Health* 2022;6(1):e9-e18.
- Beelen R, Stafoggia M, Raaschou-Nielsen O, et al. Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: an analysis of 22 European cohorts. *Epidemiology* 2014;25(3):368-78.
- Bai L, Shin S, Burnett RT, et al. Exposure to ambient air pollution and the incidence of congestive heart failure and acute myocardial infarction: A population-based study of 5.1 million Canadian adults living in Ontario. *Environ Int* 2019;132:105004.
- Danesh Yazdi M, Wang Y, Di Q, Zanobetti A, Schwartz J. Long-term exposure to PM<sub>2.5</sub> and ozone and hospital admissions of Medicare participants in the Southeast USA. *Environ Int* 2019;130:104879.
- Cai Y, Hodgson S, Blangiardo M, et al. Road traffic noise, air pollution and incident cardiovascular disease: A joint analysis of the HUNT, EPIC-Oxford and UK Biobank cohorts. *Environ Int* 2018;114:191-201.
- Gandini M, Scarinzi C, Bande S, et al. Long term effect of air pollution on incident hospital admissions: Results from the Italian Longitudinal Study within LIFE MED HISS project. *Environ Int* 2018;121(Pt 2):1087-97.
- Lipsett MJ, Ostro BD, Reynolds P, et al. Long-term exposure to air pollution and cardiorespiratory disease in the California teachers study cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(7):828-35.
- Wolf K, Hoffmann B, Andersen ZJ, et al. Long-term exposure to low-level ambient air pollution and incidence of stroke and coronary heart disease: a pooled analysis of six European cohorts within the ELAPSE project. *Lancet Planet Health* 2021;5(9):e620-e632.
- Caranci N, Di Girolamo C, Giorgi Rossi P, et al. Cohort profile: the Italian Network of Longitudinal Metropolitan Studies (IN-LiMeS), a multicentre cohort for socioeconomic inequalities in health monitoring. *BMJ Open* 2018;8(4):e020572.
- Stafoggia M, Schwartz J, Badaloni C, et al. Estimation of daily PM<sub>10</sub> concentrations in Italy (2006-2012) using finely resolved satellite data, land use variables and meteorology. *Environ Int* 2017;99:234-44.
- Stafoggia M, Bellander T, Bucci S, et al. Estimation of daily PM<sub>10</sub> and PM<sub>2.5</sub> concentrations in Italy, 2013-2015, using a spatiotemporal land-use random-forest model. *Environ Int* 2019;124:170-79.
- Gariazzo C, Silibello C, Finardi S, et al. A gas/aerosol air pollutants study over the urban area of Rome using a comprehensive chemical transport model. *Atmos Environ* 2007;41(34):7286-7303.
- Tanzarella A, Schipa I, Morabito A, Silibello C, Giua R, Assennato G. Application of a photochemical model to the assessment of regional air quality levels in Southern Italy: procedures and results. *Int J Environ Pollut* 2018;62(2-4):102-126.
- Commissione d'indagine sulla povertà e l'emarginazione. Povertà abitativa in Italia 1989-1993. Roma, Presidenza del Consiglio dei ministri. Dipartimento per l'informazione e l'editoria, 1997.
- Rosano A, Pacelli B, Zengarini N, Costa G, Cislaghi C, Caranci N. Aggiornamento e revisione dell'indice di deprivazione italiano 2011 a livello di sezione di censimento. *Epidemiol Prev* 2020;44(2-3):162-70.
- Lelo K, Monni S, Tomassi F. #mapparoma8 - La città che si espande e il boom dei prezzi immobiliari. Mapparoma 2016. Disponibile all'indirizzo: <https://www.mapparoma.info/mappe/mapparoma8-citta-si-espande-boom-prezzi-immobiliari/> (Ultimo accesso: 20.06.2023).
- Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Glossario Nota - Metodologica. 2011. Disponibile all'indirizzo: [https://www.istat.it/it/files/2011/08/nota\\_occupati-disoccupati-Giu2011.pdf](https://www.istat.it/it/files/2011/08/nota_occupati-disoccupati-Giu2011.pdf) (Ultimo accesso: 20.06.2023).
- Cesaroni G, Venturini G, Paglione L, et al. Differenziali di mortalità a Roma: il ruolo dell'istruzione e dei prezzi immobiliari del quartiere di residenza. *Epidemiol Prev* 2020;44(5-6 Suppl 1):31-37.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986 Sep;7(3):177-88.
- Ahlbom A. Modern Epidemiology 4th edition. TL Lash, TJ VanderWeele, S Haneuse, KJ Rothman. Wolters Kluwer, 2021. *Eur J Epidemiol* 2021;36(8):767-68.
- Cesaroni G, Forastiere F, Stafoggia M, et al. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ* 2014;348:f7412.
- Yuan S, Wang J, Jiang Q, et al. Long-term exposure to PM<sub>2.5</sub> and stroke: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Res* 2019;177:108587.
- Atkinson RW, Carey IM, Kent AJ, van Staa TP, Anderson HR, Cook DG. Long-term exposure to outdoor air pollution and incidence of cardiovascular diseases. *Epidemiology* 2013;24(1):44-53.
- Hvidtfeldt UA, Sørensen M, Geels C, et al. Long-term residential exposure to PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, black carbon, NO<sub>2</sub>, and ozone and mortality in a Danish cohort. *Environ Int* 2019 Feb;123:265-72.
- Niu Y, Zhou Y, Chen R, et al. Long-term exposure to ozone and cardiovascular mortality in China: a nationwide cohort study. *Lancet Planet Health* 2022;6(6):e496-e503.
- Olaniyan T, Pinault L, Li C, et al. Ambient air pollution and the risk of acute myocardial infarction and stroke: A national cohort study. *Environ Res* 2022;204(Pt A):111975.
- Shin S, Burnett RT, Kwong JC, et al. Ambient Air Pollution and the Risk of Atrial Fibrillation and Stroke: A Population-Based Cohort Study. *Environ Health Perspect* 2019;127(8):87009.
- Rajagopalan S, Al-Kindi SG, Brook RD. Air Pollution and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(17):2054-70.
- Fasola S, Maio S, Baldacci S, et al. Effects of Particulate Matter on the Incidence of Respiratory Diseases in the Pisan Longitudinal Study. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(7):2540.
- Jacquemin B, Kauffmann F, Pin I, et al. Air pollution and asthma control in the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *J Epidemiol Community Health* 2012;66(9):796-802.
- Schuit AJ, van Loon AJM, Tjhuis M, Ocké MC. Clustering of lifestyle risk factors in a general adult population. *Prev Med* 2002;35(3):219-24.
- Pronk NP, Anderson LH, Crain AL, et al. Meeting recommendations for multiple healthy lifestyle factors: prevalence, clustering, and predictors among adolescent, adult, and senior health plan members. *Am J Prev Med* 2004;27(2 Suppl):25-33.
- Bauleo L, Fabri A, De Santis M, Soggiu ME, Ancona C. [SENTIERI Project: air pollution and health impact of population living in industrial areas in Italy]. *Epidemiol Prev* 2023;47(1-2 Suppl 1):338-353. doi:10.19191/EP23.1-2-S1.007
- Chen J, Rodopoulou S, de Hoogh K, et al. Long-Term Exposure to Fine Particle Elemental Components and Natural and Cause-Specific Mortality: a Pooled Analysis of Eight European Cohorts within the ELAPSE Project. *Environ Health Perspect* 2021;129(4):47009. doi:10.1289/EHP8368
- Hvidtfeldt UA, Chen J, Andersen ZJ, et al. Long-term exposure to fine particle elemental components and lung cancer incidence in the ELAPSE pooled cohort. *Environ Res* 2021;193:110568. doi:10.1016/j.envres.2020.110568

# Esposizione di lungo periodo all'inquinamento atmosferico e mortalità naturale: variazioni legate all'utilizzo di diversi indicatori di esposizione nelle coorti del progetto BIGEPI

Long-term exposure to air pollution and natural mortality: variations related to the use of different exposure indicators in the cohorts of BIGEPI project

Andrea Ranzi,<sup>1</sup> Simone Giannini,<sup>1</sup> Federica Nobile,<sup>2</sup> Nicola Caranci,<sup>3</sup> Valentina Adorno,<sup>3</sup> Claudio Gariazzo,<sup>4</sup> Sara Maio,<sup>5</sup> Giovanni Viegi,<sup>5</sup> Nicolas Zengarini,<sup>6</sup> Elena Strippoli,<sup>6</sup> Maria Serinelli,<sup>7</sup> Ida Galise,<sup>7</sup> Lucia Bisceglia,<sup>7</sup> Paola Michelozzi,<sup>2</sup> Massimo Stafoggia,<sup>2</sup> a nome del Gruppo Collaborativo BIGEPI \*

<sup>1</sup> Struttura tematica ambiente prevenzione e salute, Arpae Emilia-Romagna, Modena

<sup>2</sup> Dipartimento di epidemiologia del servizio sanitario regionale, Regione Lazio / ASL Roma 1, Roma

<sup>3</sup> Settore innovazione nei servizi sanitari e sociali, Direzione generale cura della persona, salute e welfare, Regione Emilia-Romagna, Bologna

<sup>4</sup> Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale (INAIL-DIMEILA), Roma

<sup>5</sup> Istituto di fisiologia clinica del Consiglio nazionale delle ricerche (IFC-CNR), Pisa

<sup>6</sup> Servizio sovrazonale di epidemiologia, ASL TO3, Grugliasco, Torino

<sup>7</sup> UOS Ambiente e salute, Direzione scientifica, Arpa Puglia, Bari

\* Gruppo collaborativo BIGEPI: vedi p. 2 di questo volume

**Corrispondenza:** Andrea Ranzi; aranzi@arpae.it

## Riassunto

**Obiettivi:** la corretta valutazione dell'esposizione a inquinamento atmosferico è determinante nella stima degli effetti avversi sulla salute umana, sia a breve sia a lungo termine. Nell'ambito del progetto BIGEPI, sono stati testati diversi indicatori di esposizione di lungo periodo a inquinamento atmosferico, in associazione con la mortalità per causa, negli studi longitudinali metropolitani (SLM) italiani. Questo ha permesso una valutazione delle differenze nelle stime di effetto utilizzando i diversi indicatori di esposizione.

**Disegno:** coorte chiusa.

**Setting e partecipanti:** soggetti con età  $\geq 30$  anni, censiti e residenti al 2011 in 5 città (Torino, Bologna, Roma, Brindisi, Taranto).

**Principali misure di outcome:** i livelli di esposizione residenziale al particolato  $\leq 10 \mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{10}$ ),  $\text{PM} \leq 2,5 \mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{2,5}$ ), biossido di azoto ( $\text{NO}_2$ ) e ozono ( $\text{O}_3$ ) per il periodo aprile-settembre ( $\text{O}_3$  stagione calda) sono stati ricavati da modelli di stima degli inquinanti a diversa risoluzione spaziale, da  $1 \times 1 \text{ km}$  a  $200 \times 200 \text{ m}$  (ricavati dal progetto BEEP) fino a  $100 \times 100 \text{ m}$  (progetto ELAPSE); inoltre, in ogni realtà sono stati utilizzati modelli sviluppati a livello locale (modello fotochimico FARM a  $1 \times 1 \text{ km}$  per le città di Roma, Taranto e Brindisi, modello *Land-Use Regression* (LUR) per la città di Torino, modello PESCO per Bologna). Sono stati applicati modelli a rischi proporzionali di Cox per valutare l'associazione tra esposizione a inquinamento atmosferico (valutata con i diversi indicatori di esposizione) e mortalità naturale,aggiustando le stime per covariate sia individuali sia di area.

**Risultati:** i livelli di esposizione ottenuti dai diversi modelli variano, fra gli inquinanti considerati, con differenze tra le medie comprese tra 3 e 20% per il  $\text{PM}_{10}$ , tra 1 e 23% per il  $\text{PM}_{2,5}$ , tra 3 e 28% per l' $\text{NO}_2$ ; per l' $\text{O}_3$  i risultati sono più eterogenei.

Sono stati osservati 267.350 decessi per cause naturali. Le stime di effetto calcolate a partire da diversi modelli ambientali presentano una bassa eterogeneità per inquinante e città, a fronte di una variabilità maggiore nei valori medi di esposizione. Le differenze sono più marcate laddove i fattori di rischio locali sono rilevanti, per esempio nelle città industriali, suggerendo quindi la necessità di considerare l'esposizione industriale a parte rispetto alle concentrazioni complessive.

## Cosa si sapeva già

- Secondo le stime più recenti, in Italia oltre 72.000 decessi sono ascrivibili ogni anno a livelli medi di  $\text{PM}_{2,5}$  superiori a 5 microgrammi/ $\text{m}^3$ .
- La valutazione dell'esposizione è una fase determinante per la corretta stima degli effetti sulla salute dell'inquinamento atmosferico.
- Esistono diversi approcci alla stima dell'esposizione della popolazione residente nelle aree urbane.

## Cosa si aggiunge di nuovo

- Sono stati valutati diversi indicatori di esposizione su popolazioni ricavate dagli studi longitudinali metropolitani.
- Le stime di effetto risentono in maniera minore del diverso modello ambientale utilizzato, rispetto alla distribuzione dell'esposizione della popolazione.
- Il contesto di indagine è rilevante per la determinazione del metodo più adatto per la stima di esposizione. Modelli locali, affiancati a stime nazionali, sono consigliati laddove i fattori di pressione ambientale sono particolarmente rilevanti (per esempio esposizioni industriali).

**Conclusioni:** le numerose eterogeneità nei dati utilizzati rendono difficili le conclusioni sui confronti indagati. Questo studio suggerisce di valutare approcci differenti per la valutazione dell'esposizione ambientale, a seconda che si voglia indagare il livello nazionale o soffermarsi su un livello locale, anche in funzione delle peculiarità delle aree indagate.

**Parole chiave:** valutazione dell'esposizione, inquinamento atmosferico, effetti a lungo termine, studi longitudinali

## Abstract

**Objectives:** appropriate assessment of exposure to air pollution is crucial for the estimation of adverse effects on human health, both in the short and long term. Within the BIGEPI project, different indicators of long-term exposure to air pollution, in association with mortality by cause, were tested

within the Italian longitudinal metropolitan studies (LMS). This allowed an evaluation of differences in effect estimates using the different exposure indicators.

**Design:** closed cohort.

**Setting and participants:** subjects aged  $\geq 30$ , who took part in the 2011 census, residents in 5 cities (Turin, Bologna, Rome, Brindisi and Taranto).

**Main outcome measures:** at the time of enrolment, residential exposure levels to particulate matter  $\leq 10 \mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{10}$ ),  $\text{PM} \leq 2.5 \mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{2.5}$ ), nitrogen dioxide ( $\text{NO}_2$ ) and ozone ( $\text{O}_3$ ) for the period April-September ( $\text{O}_3$  warm season) were obtained from models at different spatial resolutions, from  $1 \times 1 \text{ km}$  to  $200 \times 200 \text{ m}$  (from the BEEP project) to  $100 \times 100 \text{ m}$  (ELAPSE project). In addition, locally developed models were used in each area (FARM photochemical model at  $1 \times 1 \text{ km}$  for the cities of Rome, Taranto and Brindisi, Land-Use Regression (LUR) model for the city of Turin, PESCO model for Bologna). Cox proportional hazards models were applied to assess the association between exposure to air pollution (assessed using different exposure indicators) and natural mortality, adjusting for both individual and area covariates.

**Results:** the exposure levels derived by the different models varied between pollutants, with differences between the

averages ranging from 3 to 20% for  $\text{PM}_{10}$ , from 1 to 23% for  $\text{PM}_{2.5}$ , and from 3 to 28% for  $\text{NO}_2$ ; the results for  $\text{O}_3$  were more heterogeneous.

A total of 267,350 deaths from natural causes were observed. There is low heterogeneity in the effect estimates calculated from different environmental models, while there is greater variability in average exposure values, with different behaviour depending on the model and the characteristics of the area investigated. Differences are more pronounced where local risk factors are relevant, e.g., in industrial cities, thus suggesting the need of considering industrial exposure separately from other sources.

**Conclusions:** the numerous heterogeneities in the data used make it difficult to draw conclusions about the comparisons studied. Nevertheless, this study suggests that different approaches to the assessment of environmental exposure should be evaluated depending on the national or local level of interest, also according to the specificities of the investigated areas.

**Keywords:** exposure assessment, air pollution, long-term effects, longitudinal studies

## Introduzione

Un elevato numero di studi epidemiologici ha dimostrato una chiara associazione tra esposizione a inquinamento atmosferico a lungo termine ed effetti negativi sulla salute. Sebbene la qualità dell'aria sia migliorata nel corso del tempo in Europa, il 96% della popolazione europea che vive in aree urbane è esposta a livelli di particolato superiori rispetto a quelli indicati dalle linee guida dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS).<sup>1,2</sup> L'OMS stima che circa sette milioni di morti premature ogni anno siano attribuibili all'effetto congiunto dell'inquinamento dell'aria ambiente *outdoor* e *indoor*, con il maggior carico nei paesi a basso e medio reddito. Secondo le stime più recenti,<sup>3</sup> in Italia più di 72.000 decessi sono ascrivibili ogni anno a livelli medi di  $\text{PM}_{2.5}$  superiori a 5 microgrammi/ $\text{m}^3$ .

I progressi nella disponibilità di dati da diverse fonti e metodi di analisi sempre più sofisticati hanno permesso di disporre di una stima dell'esposizione distribuita sul territorio. Questi metodi forniscono stime delle differenze spaziali su larga scala nelle concentrazioni di inquinamento atmosferico, e sono sempre più efficaci nel valutare le variazioni intra-urbane. La centralità dell'utilizzo delle mappe di concentrazione per stimare l'esposizione su base residenziale della popolazione indagata ha posto il problema di una valutazione del ruolo di questi approcci modellistici nella stima degli effetti sulla salute. Diversi lavori hanno valutato potenzialità e limiti dei diversi approcci modellistici e il loro utilizzo negli studi di epidemiologia ambientale.<sup>4</sup>

Negli ultimi anni si sono affermati, accanto ai classi-

ci modelli deterministici di dispersione degli inquinanti basati su approcci di tipo chimico-fisico, modelli stocastici che utilizzano grandi basi di dati e metodi di intelligenza artificiale per la stima dell'esposizione spazio-temporale della popolazione a inquinamento atmosferico.

All'interno del progetto BEEP ("Big Data in Epidemiologia Ambientale e Occupazionale"), è stato implementato un approccio basato sui big data per stimare gli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla salute della popolazione italiana. Sono state costruite mappe di concentrazione degli inquinanti atmosferici su scala nazionale, regionale, metropolitana e sub-urbana.<sup>5,6</sup> Il progetto BIGEPI ("Uso di BIG data per la valutazione degli Effetti sanitari acuti e cronici dell'inquinamento atmosferico nella Popolazione Italiana") ha utilizzato il lavoro svolto in BEEP per caratterizzare l'esposizione e stimare i rischi sulla salute della popolazione italiana legati all'esposizione di breve e lungo periodo all'inquinamento atmosferico.<sup>7,8</sup>

Nell'ambito di tale progetto, una delle finalità dell'obiettivo specifico 3 consisteva nella valutazione delle differenze che si osservano nell'esposizione della popolazione per quanto riguarda le stime di esposizione e di effetto dell'inquinamento negli studi longitudinali metropolitani (SLM), utilizzando diversi approcci modellistici. Sono state quindi effettuate una serie di analisi di sensibilità per le stime di effetto sulla mortalità dovuta all'esposizione di lungo periodo all'inquinamento ambientale, utilizzando diverse modellizzazioni della distribuzione spaziale degli inquinanti nei territori studiati.

Città (inquinante)	BEEP (0,2 km)	BEEP (1 km)	ELAPSE (0,1 km)	LUR (ESCAPE)	NINFA-PESCO (1 km)	FARM (1 km)
<b>Torino</b>						
PM <sub>2,5</sub>	X	X	X	X		
PM <sub>10</sub>	X	X		X		
NO <sub>2</sub>	X	X	X	X		
O <sub>3</sub>	X	X	X			
<b>Torino</b>						
PM <sub>2,5</sub>	X	X	X		X	
PM <sub>10</sub>	X	X			X	
NO <sub>2</sub>	X	X	X		X	
O <sub>3</sub>	X	X	X			
<b>Roma</b>						
PM <sub>2,5</sub>	X	X	X			X
PM <sub>10</sub>	X	X				X
NO <sub>2</sub>	X	X	X			X
O <sub>3</sub>	X	X	X			X
<b>Brindisi</b>						
PM <sub>2,5</sub>		X	X			X
PM <sub>10</sub>		X				X
NO <sub>2</sub>		X	X			X
O <sub>3</sub>		X	X			X
<b>Torino</b>						
PM <sub>2,5</sub>		X	X			X
PM <sub>10</sub>		X				X
NO <sub>2</sub>		X	X			X
O <sub>3</sub>		X	X			X

**Tabella 1.** Elenco dei modelli utilizzati nelle aree indagate e suddivisi per inquinante.

**Table 1.** List of models used in the areas investigated and divided by pollutant.

In questo lavoro vengono presentati i risultati relativi all'uso di diversi indicatori di esposizione di lungo periodo all'inquinamento atmosferico, in associazione con la mortalità per causa, in cinque città tra quelle che ad oggi hanno un SLM attivo (Torino, Bologna, Roma, Brindisi, Taranto). Obiettivo dell'indagine è stato valutare quanto i diversi approcci modellistici comportano diverse distribuzioni delle esposizioni, e come queste differenze si riflettono sulle stime di effetto. Obiettivo secondario è stato valutare le differenze nelle stime di esposizione e di effetto sulla salute derivanti da modelli a diversa risoluzione spaziale e modelli prodotti su base nazionale rispetto ad altri disponibili localmente.

## Materiali e metodi

### Popolazione in studio e outcome

Sono stati utilizzati i dati relativi a cinque studi longitudinali metropolitani (SLM): Torino, Bologna, Roma, Brindisi e Taranto. Gli SLM sono stati costruiti a partire dal *record-linkage* individuale tra i dati provenienti dall'anagrafe comunale (dal censimento 2011), dagli archivi sanitari e dai registri di mortalità.<sup>10</sup> Per maggiori informazioni sulla costruzione della coorte, i cri-

teri di inclusione ed esclusione e il *linkage* con i dati sanitari si rimanda a Strippoli et al. in questa stessa monografia. L'esito indagato nelle analisi è la mortalità per cause non accidentale (ICD-9: 0-799).

## Modelli di stima delle concentrazioni degli inquinanti

Per ogni area indagata, sono stati utilizzati modelli di stima nazionali, basati su tecniche di *Machine Learning* (ML), già applicati nelle analisi principali del progetto BIGEPI, in comparazione con metodi di stima alternativi a diversa risoluzione (modelli di dispersione accoppiati con ML, Land Use Regression (LUR)), e modelli sviluppati a livello locale, ovvero modelli già disponibili nell'ambito di altri progetti e non vincolati all'utilizzo di informazioni e basi dati comuni a tutto il territorio nazionale.

I modelli su scala nazionale utilizzati nelle analisi sono stati quelli messi a disposizione dal progetto BEEP con risoluzione 1x1km e 200x200m. In particolare, sono state considerate le concentrazioni medie annuali di PM<sub>10</sub> (anno 2011), PM<sub>2,5</sub> (2013) e NO<sub>2</sub> (2013) e quelle riferite alla stagione calda (aprile-settembre 2013) per O<sub>3</sub> (per Taranto e Brindisi è stata conside-

Città	Popolazione (Istat 2011)	Esposizione media annuale (media ± DS) #			
		PM <sub>2,5</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	PM <sub>10</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	NO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	O <sub>3</sub> (µg/m <sup>3</sup> )
Torino	872.367	29,15±1,88	44,44±2,65	52,31±6,78	71,12±2,88 ç
Bologna	371.337	19,22±0,66	35,49±1,40	39,67±6,59	74,16±2,78 ç
Roma	2.617.175	18,65±1,27	32,98±2,28	41,71±9,05	59,49±3,31 ç
Taranto	200.154	13,96±1,14	17,26±2,11	16,77±3,28	67,08±3,20
Brindisi	88.812	11,28±0,37	14,58±0,54	12,43±1,65	71,34±1,78

# Modello BEEP 1 km per Torino, Bologna, Roma; FARM per Brindisi e Taranto; ç stagione calda

**Tabella 2.** Popolazione ed esposizione media agli inquinanti indagati per le 5 città considerate nelle analisi.

**Table 2.** Population and mean exposure to considered pollutants in the 5 cities included in the analyses.

rata la media annua).<sup>6,11,12</sup> In aggiunta a questi è stato utilizzato anche il modello LUR derivato dal progetto ELAPSE (Effects of Low-Level Air Pollution: A Study in Europe), partendo da misurazioni riferite all'anno 2010 e con risoluzione spaziale di 100x100m.<sup>9</sup>

Per quanto riguarda i modelli sviluppati a livello locale, per le coorti di Roma, Brindisi e Taranto sono state adottate le stime provenienti dai modelli fotochimici di dispersione FARM (Flexible Air quality Regional Model) con una risoluzione 1x1km (anno 2016); per la città di Torino, è stato utilizzato un modello LUR sviluppato all'interno del progetto ESCAPE e riferito all'anno 2011, mentre, per la città di Bologna, sono stati utilizzati i modelli sviluppati da Arpa, ovvero il modello Ninfa-PESCO a risoluzione 1x1km, riferito agli anni 2011-2013.<sup>14</sup>

I modelli locali utilizzati sono molto differenti per tipologia e approccio. Da sottolineare come i modelli di dispersione (come il FARM) sono più adatti per considerare opportunamente la distribuzione della concentrazione di inquinanti dovuti a fattori di pressione locale puntale, quali per esempio la componente industriale presente nelle due coorti pugliesi.<sup>13</sup>

La Tabella 1 riporta tutti i modelli utilizzati nelle diverse aree indagate.

## Valutazione dell'esposizione

L'indirizzo di residenza alla data di arruolamento è stato georeferenziato per tutti i soggetti, a eccezione dei residenti a Brindisi in cui la localizzazione spaziale è data dalla sezione di censimento. Le esposizioni individuali ai diversi inquinanti sono state ottenute attribuendo alle coordinate geografiche degli indirizzi di residenza (sezione di censimento per Brindisi), alla data del censimento 2011, le stime delle concentrazioni degli inquinanti ricavate dai diversi modelli di stima utilizzati.

## Analisi statistiche

Le analisi sono state condotte utilizzando il protocollo di studio del progetto BIGEPI. Per i dettagli si

rimanda all'articolo di Strippoli et al. in questa stessa monografia.

Brevemente, è stato utilizzato un modello di regressione a rischi proporzionali di Cox, seguendo ogni soggetto dall'inizio del *follow-up* sino al decesso o alla data di fine *follow-up*. Le analisi effettuate fanno riferimento al *main model* adottato nell'ambito del progetto BIGEPI: ogni modello, stimato separatamente per ciascuna delle 5 coorti e per ogni modello di stima delle concentrazioni di inquinanti, include ciascun inquinante singolarmente come termine lineare ed è aggiustato per sesso (come variabile di stratificazione), età (come asse temporale) e per caratteristiche socioeconomiche individuali (titolo di studio, condizione occupazionale, stato civile, tipologia familiare e abitativa) e di area (indice di deprivazione). Gli Hazard Ratio (HR) sono espressi per incrementi di 1 µg/m<sup>3</sup> per il PM<sub>2,5</sub>, di 5 µg/m<sup>3</sup> per il PM<sub>10</sub> e O<sub>3</sub>, di 10 µg/m<sup>3</sup> per l'NO<sub>2</sub>.

Le analisi sono state condotte da ciascun centro utilizzando il software R, tramite protocolli e *script* condivisi. Le correlazioni fra le distribuzioni dei valori di esposizione sono state valutate tramite coefficiente di correlazione di Pearson. L'eterogeneità delle stime di effetto derivanti dai diversi approcci modellistici sono state quantificate tramite il test Q di Cochran.

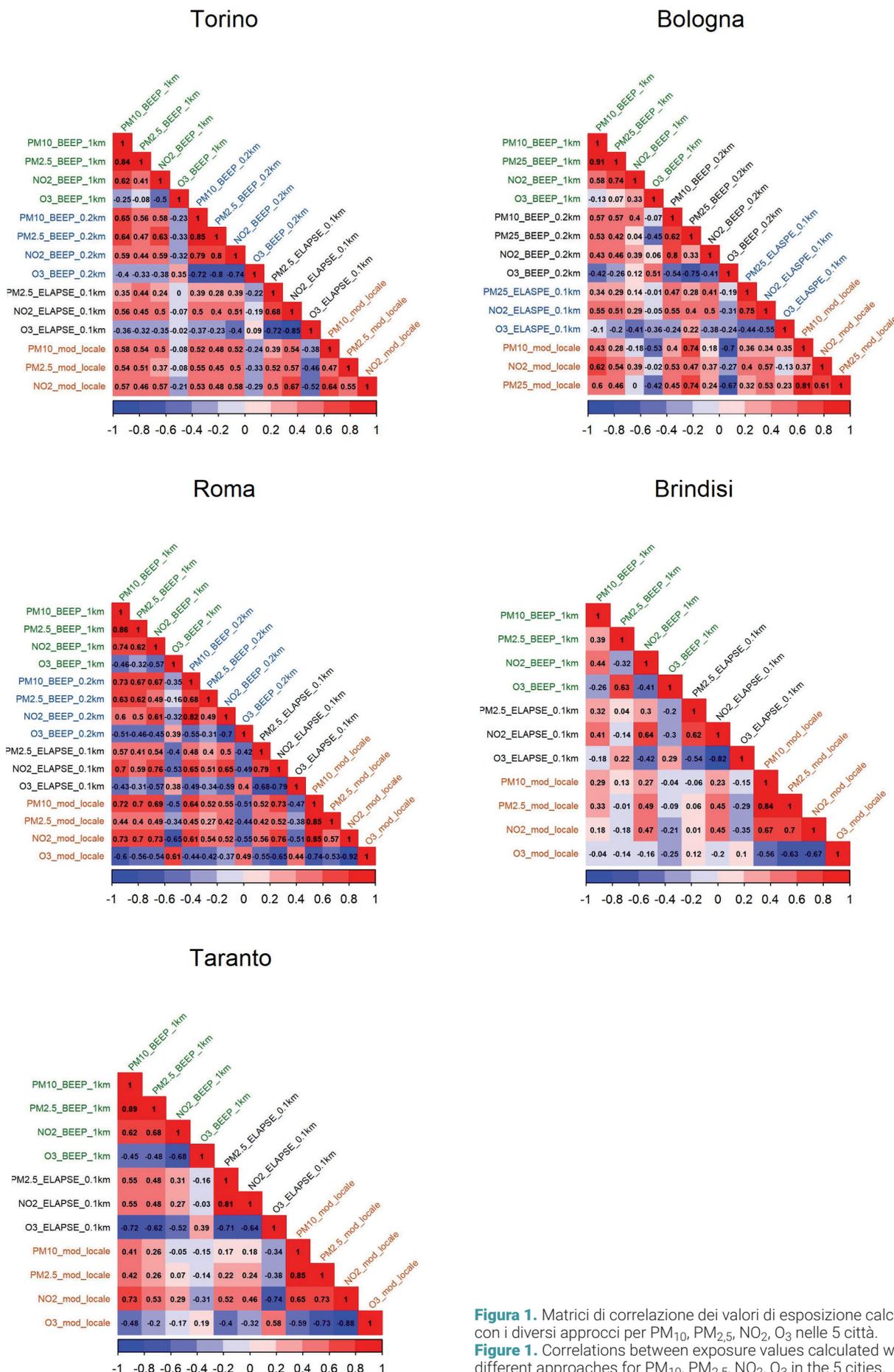
## Risultati

### Popolazione in studio

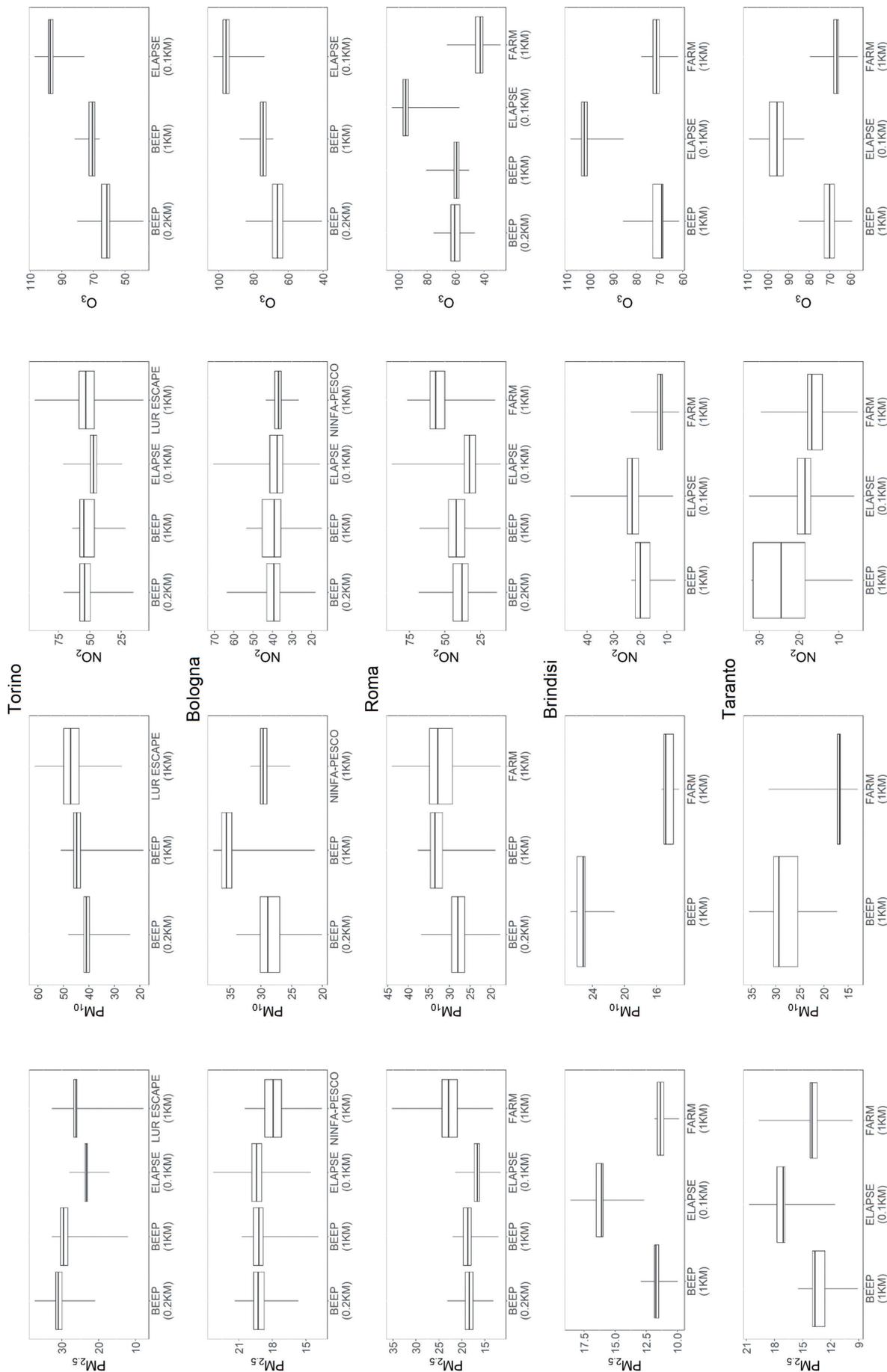
La popolazione in studio è stata la medesima indagata all'interno delle analisi del progetto BIGEPI, ovvero 4 milioni di abitanti nelle diverse aree, distribuiti secondo i dati riportati in Tabella 2. Nella tabella vengono anche riportati i valori medi di esposizione agli inquinanti considerati, calcolati utilizzando il modello principale di stima degli inquinanti scelto per le analisi del progetto BIGEPI.

### Confronto degli indicatori di esposizione

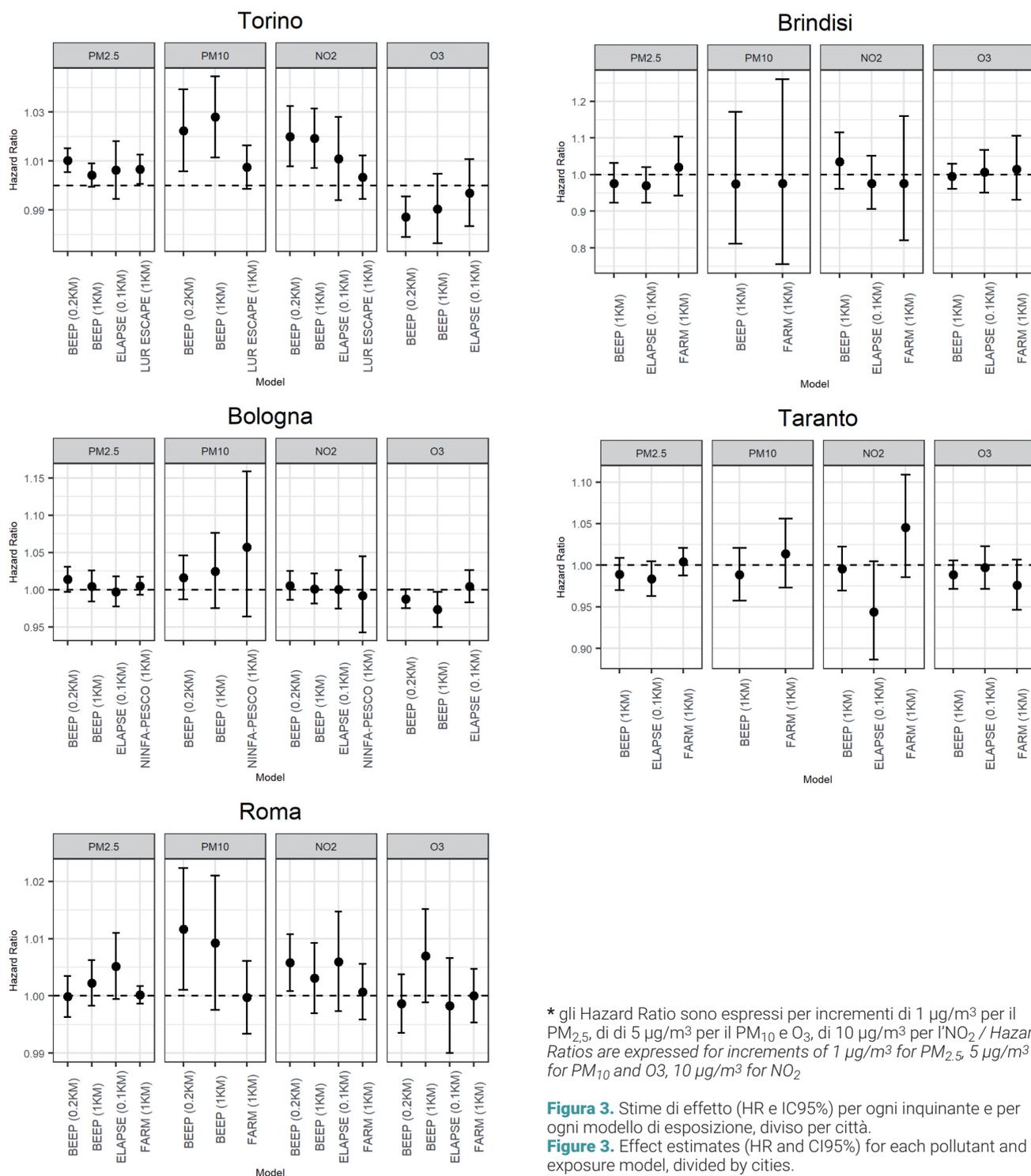
Gli indicatori di esposizione sono stati indagati a livello di singola città, vista anche la grande eteroge-



**Figura 1.** Matrici di correlazione dei valori di esposizione calcolati con i diversi approcci per PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> nelle 5 città.  
**Figure 1.** Correlations between exposure values calculated with different approaches for PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> in the 5 cities.



**Figura 2.** Distribuzione dei livelli di esposizione per il particolato ( $PM_{2.5}$  e  $PM_{10}$ ), biossidi di azoto ( $NO_2$ ) e ozono ( $O_3$ ) per le diverse città.  
**Figure 2.** Distribution of exposure levels for particulate matter ( $PM_{2.5}$  and  $PM_{10}$ ), nitrogen dioxide ( $NO_2$ ) and ozone ( $O_3$ ) for each city area.



**Figura 3.** Stime di effetto (HR e IC95%) per ogni inquinante e per ogni modello di esposizione, diviso per città.  
**Figure 3.** Effect estimates (HR and CI95%) for each pollutant and exposure model, divided by cities.

neità delle informazioni riguardanti in particolare i modelli locali.

I grafici riportati nella Figura 1 mostrano le correlazioni tra le esposizioni della popolazione ai diversi inquinanti stimati con i modelli sopra descritti. Le correlazioni risultano più alte fra diversi inquinanti all'interno dello stesso modello che fra diversi model-

li per lo stesso inquinante. Inoltre, dipendono molto dall'inquinante considerato. Si osservano minori incoerenze per PM<sub>2.5</sub> e NO<sub>2</sub>.

La Figura 2 riporta, invece, i box-plot della distribuzione dei livelli di esposizione per ciascun inquinante. Complessivamente, le differenze fra i livelli di esposizione dei modelli variano fra le città, con differenze

tra le medie comprese tra 3 e 20% per il PM<sub>10</sub>, tra 1 e 23% per il PM<sub>2,5</sub>, tra 3 e 28% per l'NO<sub>2</sub>. Per l'O<sub>3</sub> vi sono risultati più eterogenei, ma le comparazioni sono più difficili in quanto sono stati considerati periodi temporali diversi a seconda del modello utilizzato, come indicato in Tabella 2.

## Stime di effetto

Ai fini della verifica delle differenze tra le stime di effetto, sono state condotte analisi sulle 5 coorti in relazione alla mortalità naturale. Sono stati osservati 267.350 decessi per cause naturali.

In Figura 3 si riportano le stime di effetto ottenute con i diversi approcci nelle città considerate, applicando il *main model*.

I test sull'eterogeneità delle stime di effetto sono stati fatti per inquinante e per città. I coefficienti del test *q* di Cochrane mettono in luce differenze significative ( $p < 0,1$ ) solo su Torino (per NO<sub>2</sub> e PM<sub>10</sub>) e su Taranto (NO<sub>2</sub>). I risultati del test di Cochrane (Tabella S1 nei Materiale Supplementari) supportano la considerazione qualitativa di differenze più attenuate sulle stime di effetto rispetto a quelle riscontrate nelle distribuzioni delle esposizioni.

Passando alla valutazione dell'effetto a partire da modelli a maggiore risoluzione spaziale, questa analisi su tutte le città è possibile solo per i modelli BEEP a 1 km e ELAPSE a 0,1 km (il modello BEEP a 0,2 km è infatti disponibile su 3 città).

Dai risultati riportati in Figura 3, si possono trarre le seguenti considerazioni:

- per il PM<sub>2,5</sub> il modello ad alta risoluzione porta a un aumento delle stime (e degli IC) a Torino e soprattutto a Roma, mentre nelle rimanenti 3 città le stime (e gli IC) non si modificano o presentano lievi diminuzioni;
- per NO<sub>2</sub>, il modello ad alta risoluzione riduce le stime in 3 città, nelle rimanenti non li modifica o li aumenta, con IC tendenzialmente in aumento;
- per l'O<sub>3</sub>, in tutte le città tranne Roma le stime aumentano (nonostante Taranto e Brindisi utilizzino una metrica annuale).

L'ulteriore confronto riguardava la comparazione delle stime utilizzando i modelli locali rispetto a un modello nazionale come il modello BEEP a 1 km (modello utilizzato nel progetto BIGEPI). Questo confronto è molto difficile e ricco di possibili distorsioni, data la natura differente dei modelli locali, per cui le indicazioni che si possono trarre sono puramente indicative e qualitative. In linea generale la relazione tra i livelli stimati di esposizione e di effetto risulta spesso inversa, ovvero il modello di esposizione produce stime di esposizione che vanno nella direzione opposta rispetto alle variazioni nelle stime di effetto. Questo aspetto apre un discorso importante sul problema della misclassificazione dell'esposizione a seconda

del modello utilizzato, che merita ulteriori approfondimenti futuri.

Continuando il confronto fra i modelli locali e quello nazionale utilizzato in BIGEPI, si possono trarre le seguenti considerazioni:

- per il PM<sub>2,5</sub> il modello locale produce stime di esposizione uguali o inferiori, ma HR uguali o maggiori. A questo fa eccezione il modello su Roma;
- per PM<sub>10</sub>, il modello locale riduce le esposizioni con l'eccezione di Torino, mentre non si osserva un chiaro pattern per le stime di HR (in due città aumentano, in due città si riducono, in una città sono invariate);
- per NO<sub>2</sub>, il modello locale produce stime di esposizione uguali o inferiori (ancora con la sola eccezione di Roma), mentre le stime di HR si riducono sempre eccetto che a Taranto;
- per O<sub>3</sub>, nelle tre città con modelli simili, il modello locale produce stime di esposizione uguali o inferiori, così come HR inferiori in due città e maggiori solo a Brindisi.

## Discussione

È stata effettuata una comparazione di diversi approcci alla modellizzazione delle concentrazioni degli inquinanti in area urbana, e del loro utilizzo per la valutazione dell'esposizione in studi epidemiologici di popolazione.

I modelli utilizzati differiscono per tipologia, copertura territoriale, periodo di simulazione, e ciò influenza sicuramente i risultati e le considerazioni relative alle differenze riscontrate, in assenza, come noto, di un *gold standard* che permetta di definire il modello più adatto.

Le differenze osservate fra i livelli di esposizione dei diversi modelli variano fra gli inquinanti; l'ozono presenta i risultati più eterogenei, ma ciò potrebbe essere dovuto all'utilizzo di modelli a diversa copertura temporale (medie annuali ed estive), quindi di difficile comparazione. Per questo motivo le considerazioni riportate saranno legate soprattutto alle polveri e agli ossidi di azoto.

Il primo confronto, quantitativo, aveva come obiettivo la valutazione dell'impatto di modelli diversi sui valori di esposizione della popolazione e sulle stime di effetto epidemiologiche.

Le Figure 2 e 3 mostravano, qualitativamente, che l'utilizzo di diversi modelli provocava differenze rilevanti nei valori di esposizione, che sembravano attenuarsi quando venivano indagati gli effetti degli inquinanti sulla mortalità naturale. I risultati dei test effettuati, riportati in Tabella 3, confermano quantitativamente questa impressione. Non vi sono elementi per poter generalizzare questo risultato ad altri outcome di salute (mortalità causa-specifica o out come non fatali). Un secondo confronto è legato alla risoluzione spa-

ziale del modello. Questo aspetto è importante, vista la corretta tendenza a considerare più affidabili i modelli a più alta risoluzione spaziale, nella ipotesi che colgano con maggiore precisione le variazioni su piccola scala.

Questo è teoricamente vero, anche se dipendente dal modello utilizzato e dal suo “carico” di incertezza strutturale. A questo si aggiunge la precisione nella georeferenziazione dei soggetti della coorte, la cui incertezza può rendere vana o addirittura problematica l'alta risoluzione spaziale del modello di stima delle concentrazioni ambientali. Nelle città maggiormente popolate, le stime di effetto calcolate coi diversi indicatori di esposizione forniscono valori tendenzialmente più alti all'aumentare della risoluzione spaziale del modello utilizzato. Unica eccezione a questa situazione è il modello BEEP a 0.2 km nella città di Roma che annulla le stime di effetto viste col modello a 1 km o con il modello ELAPSE.

Passando a considerazioni sulle 2 città industriali di Brindisi e Taranto, il PM<sub>2,5</sub> presenta aumenti rilevanti nei valori di esposizione, con stime di effetto variabili. Per il PM<sub>2,5</sub> sembra quindi che un inquinamento di tipo “urbano” produce stime di effetto abbastanza simili nei vari modelli, mentre nelle città a forte impatto industriale l'utilizzo di un modello che tenga in dovuta considerazione questo tipo di inquinamento produce stime di effetto più alte. Per le città industriali di Taranto e Brindisi, a fronte di una grande differenza nei valori di esposizione utilizzando il modello a maggiore risoluzione spaziale (ELAPSE), non si osservano analoghe macroscopiche differenze sulle stime di effetto, dove le associazioni maggiori si riscontrano con il modello locale.

Passando ad analizzare gli ossidi di azoto, la situazione è ancora più eterogenea: si osserva una diminuzione delle stime a Torino e Bologna e un aumento a Roma, a fronte di variazioni minime nei valori medi di esposizione. Le due città della Puglia hanno le variazioni più rilevanti nella diminuzione delle stime di effetto utilizzando i modelli ad alta risoluzione.

Per gli ossidi di azoto, le differenze nei valori di esposizione sono meno marcate. Si osserva ancora sulla città di Roma un'esposizione media più alta utilizzando il modello FARM rispetto agli altri modelli. Le stime di effetto sono generalmente più basse utilizzando i modelli locali, con la sola eccezione di Taranto. Gli ossidi di azoto hanno una eterogeneità spaziale più marcata rispetto alla distribuzione delle polveri, e molto più influenzata dagli hotspot urbani, quali le sorgenti lineari di traffico. È possibile quindi una migliore valutazione dell'esposizione utilizzando modelli adatti a cogliere queste variazioni su microscala (modelli ad alta risoluzione o modelli LUR), che può non essere messo in luce dal dato medio di esposizione.

Le differenze riscontrate nei diversi approcci modellistici hanno alcuni riscontri in letteratura. De Hoogh et al.<sup>15</sup> hanno confrontato modelli di dispersione e modelli LUR per la stima dell'esposizione della popolazione in studi epidemiologici, applicando entrambi i modelli a diverse coorti in Europa, trovando migliori correlazioni per l'NO<sub>2</sub> che per le polveri. Uno studio effettuato su coorti tedesche del bacino della Ruhr<sup>16</sup> ha valutato i 2 approcci modellistici (modello statistico LUR e modelli di dispersione), riscontrando deboli associazioni e suggerendo approcci misti per cogliere le peculiarità e i vantaggi dei diversi approcci.

Klopmaker et al.<sup>4</sup> hanno sottolineato che i diversi approcci modellistici si riflettono sulle stime di effetto in una coorte olandese di circa 10 milioni di adulti, trovando differenze fra i diversi approcci (modelli ibridi, LUR e modelli di dispersione), con associazioni più deboli utilizzando il modello LUR.

Più recentemente, e non in linea coi nostri risultati, Gariazzo et al.<sup>17</sup> hanno individuato una tendenza non significativa verso stime di effetto più grandi al diminuire della risoluzione del modello di esposizione, studiando con modelli di esposizione a diverse risoluzioni la variazione delle stime di effetto a lungo termine nella popolazione arruolata nella coorte di Roma, per mortalità per cause naturali, cardiovascolari e respiratorie. La mancata coincidenza del periodo di simulazione, particolarmente evidente per il modello locale sviluppato per le aree di Taranto e Brindisi (2016) ma presente anche per le altre simulazioni, è un aspetto rilevante che può inficiare un'adeguata comparazione di diversi modelli di esposizione.

Un discorso a parte, meritevole di ulteriori approfondimenti, è quello legato a situazioni locali con elevata importanza di fonti di inquinamento puntuali, quali le sorgenti industriali. Gli approcci modellistici che fanno uso di dati misurati per la calibrazione in post-processamento del modello (i modelli *random forest* utilizzati nel progetto BEEP, ma anche la catena modellistica costituita dal modello fotochimico Ninfa e il sistema di post-processamento Pesco) rischiano di cogliere meno facilmente fonti di inquinamento puntuali, laddove queste non siano opportunamente “catturate” dai dati delle centraline fisse di monitoraggio della qualità dell'aria.

Per questo motivo, in realtà a forte impronta industriale come Taranto e Brindisi sono stati utilizzati i modelli FARM come modello principale di esposizione della popolazione. Questo aspetto è anche legato alla presumibilmente diversa composizione del particolato di tipo industriale (ovvero tossicità), che può portare a stime di effetto differenti, a parità di massa del particolato.

Le considerazioni riportate descrivono il contributo informativo, i limiti e le potenzialità di un confronto

dei diversi approcci alla valutazione dell'esposizione della popolazione in studi di epidemiologia ambientale. L'esperienza effettuata non risponde sicuramente a tutte le domande sulla comparabilità dei modelli da utilizzare, ma fornisce un contributo aggiuntivo utile per successivi approfondimenti.

Il presente studio fornisce una serie di spunti di riflessione, in linea con i ragionamenti a livello di revisione della normativa UE dove, oltre alla discussione sui limiti quantitativi dei livelli di concentrazione degli inquinanti, si stanno introducendo anche questioni legate ai supersiti (per la misura della composizione del particolato) e al concetto di esposizione della popolazione da affiancare ai valori di concentrazione delle centraline di monitoraggio.

Considerazioni, quindi, che si basano su come valutare nel modo più appropriato l'esposizione della popolazione e che valutano gli aspetti legati alla composizione del particolato (compresa la sua differente tossicità a parità di massa totale) possono aiutare nella discussione tuttora in corso a livello comunitario. In conclusione, è stato affrontato un aspetto rilevante degli studi di epidemiologia ambientale, ovvero l'approccio più adatto alla valutazione dell'esposizione residenziale.

Le indicazioni emerse suggeriscono di stimolare la valutazione comparativa di diversi approcci modellistici al fine di ridurre al minimo la misclassificazione dell'esposizione negli studi di epidemiologia ambien-

tale. Questa attività dovrebbe portare a indicazioni sul migliore approccio (o approcci) da utilizzare a seconda che si voglia indagare il livello nazionale o soffermarsi su un livello locale, anche in funzione delle peculiarità delle aree indagate.

tri inquinanti, se non segnali di associazioni avverse con l'incidenza di ictus.

Gli studi longitudinali, in particolare quelli basati su coorti cittadine e con ampia eterogeneità entro e tra le stesse, si confermano strumenti potenzialmente utili a far emergere nuove evidenze epidemiologiche. In particolare, sulla stima degli effetti a lungo termine - come l'incidenza di malattie croniche - si potranno ulteriormente rivelare utili per comprendere se esposizioni a bassi livelli per lungo tempo, oppure esposizioni differenti per composizione degli inquinanti (più nello specifico delle polveri) per tipologia di città (per esempio: continentale vs costiera; urbana vs industriale) tendano a far emergere esiti e loro intensità non noti. Continuare a svilupparne le potenzialità, per puntualizzare la stima dell'esposizione, del tempo e del luogo di esposizione e degli esiti, potrà renderli strumenti ancora più validi ai fini del monitoraggio e della programmazione di interventi di sanità pubblica.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

**Finanziamenti:** questo progetto è stato cofinanziato dall'Istituto Nazionale Assicurazione Infortuni sul Lavoro (INAIL) nell'ambito del Bando BRIC 2019 (progetto n. 46/2019).

## Bibliografia

- WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. World Health Organization, Geneva (2021). Available from the link: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345329>.
- European Environmental Agency - Europe's air quality status 2023. Available from the link: <https://www.eea.europa.eu/publications/europes-air-quality-status-2023>
- Massimo Stafoggia M, De' Donato F, Ancona C, Ranzi A, Michelozzi P. Health impact of air pollution and air temperature in Italy: evidence for policy actions. *Epidemiol Prev* 2023;47(3 Suppl 1):22-31.
- Klompmaaker OJ, Janssen N, Andersen ZJ, et al. Comparison of associations between mortality and air pollution exposure estimated with a hybrid, a land-use regression and a dispersion model. *Environ Int* 2021;146:106306.
- Gariazzo C, Carlino G, Silibello C, et al. A multi-city air pollution population exposure study: Combined use of chemical-transport and random-forest models with dynamic population data. *Sci Total Environ* 2020;724:138102.
- Stafoggia M, Bellander T, Bucci S, et al. Estimation of daily PM10 and PM2.5 concentrations in Italy, 2013-2015, using a spatiotemporal land-use random-forest model. *Environ Int* 2019;124:170-79.
- Gariazzo C, Renzi M, Marinaccio A, et al. Association between short-term exposure to air pollutants and cause-specific daily mortality in Italy. A nationwide analysis. *Environ Res* 2023;216(Pt 3):114676.
- Maio S, Fasola S, Marcon A, et al. Relationship of long-term air pollution exposure with asthma and rhinitis in Italy: an innovative multipollutant approach. *Environ Res* 2023;224:115455.
- Stafoggia M, Oftedal B, Chen J, et al. Long-term exposure to low ambient air pollution concentrations and mortality among 28 million people: results from seven large European cohorts within the ELAPSE project. *Lancet Planet Health* 2022;6(1):e9-e18.
- Caranci N, Di Girolamo C, Giorgi Rossi P, et al. Cohort profile: the Italian Network of Longitudinal Metropolitan Studies (IN-LiMeS), a multicentre cohort for socioeconomic inequalities in health monitoring. *BMJ Open* 2018;8(4):e020572.
- Silibello C, Carlino G, Stafoggia M, et al. Spatial-temporal prediction of ambient nitrogen dioxide and ozone levels over Italy using a Random Forest model for population exposure assessment. *Air Qual Atmos Health* 2021;14:817-29.
- Gariazzo C, Carlino G, Silibello C, et al. A Multi-City Air Pollution Population Exposure Study: Combined Use of Chemical-Transport and Random-Forest Models with Dynamic Population Data. *Sci Total Environ* 2020;724:138102.
- Tanzarella A, Schipa I, Morabito A, Silibello C, Giua R, Assennato G. Application of a photochemical model to the assessment of regional air quality levels in Southern Italy: procedures and results. *Int J Environ Pollut* 2018;62(2-4):102-26.
- Bonafè G, Stortini M, Minguzzi E, Deserti M. Postprocessing of a CTM with observed data: downscaling, unbiasing and estimation of the Subgrid scale pollution variability. In: Syrakos A, Bartzis JG, Andronopoulos S. (eds.). *Proceedings of the 14th International Conference on Harmonisation within Atmospheric Dispersion Modelling for Regulatory Purposes*. Kos (Greece), 2011;302-06. Link available from: <http://goo.gl/o8je4> poster. (Last access: 02.07.2023). <http://goo.gl/4Fjbm>.
- de Hoogh K, Korek M, Vienneau D, et al. Comparing land use regression and dispersion modelling to assess residential exposure to ambient air pollution for epidemiological studies. *Environ Int* 2014;73:382-92.
- Hennig F, Sugiri D, Tzivian L, et al. Comparison of Land-Use Regression Modeling with Dispersion and Chemistry Transport Modeling to Assign Air Pollution Concentrations within the Ruhr Area. *Atmosphere* 2016;7(3):48.
- Gariazzo C, Carlino G, Silibello C, et al. Impact of different exposure models and spatial resolution on the long-term effects of air pollution, *Environ Res* 2021;192:110351.

# Il ruolo dell'esposizione a inquinanti aerodispersi nel luogo di lavoro sulla prevalenza e gravità della malattia respiratoria cronica in Italia

The role of exposure to airborne pollutants in the workplace on the prevalence and severity of chronic respiratory disease in Italy

Francesca Locatelli,<sup>1§</sup> Nicola Murgia,<sup>2§</sup> Sandra Baldacci,<sup>3</sup> Salvatore Battaglia,<sup>4</sup> Maria Beatrice Bilò,<sup>5,6</sup> Lucia Calciano,<sup>1</sup> Giulia Squillacioti,<sup>7</sup> Angelo Corsico,<sup>8,9</sup> Claudio Gariazzo,<sup>10</sup> Pierpaolo Marchetti,<sup>1</sup> Stefania Massari,<sup>10</sup> Pietro Pirina,<sup>11</sup> Gianluca Spiteri,<sup>12</sup> Lorena Torroni,<sup>1</sup> Giovanni Viegi,<sup>3</sup> Giuseppe Verlati,<sup>1</sup> Alessandro Marcon,<sup>1^</sup> Sara Maio,<sup>3^</sup> a nome del Gruppo Collaborativo BIGEPI \*

<sup>1</sup> Sezione di epidemiologia e statistica medica, Dipartimento di diagnostica e sanità pubblica, Università di Verona, Verona

<sup>2</sup> Dipartimento di scienze dell'ambiente e della prevenzione, Università di Ferrara, Ferrara

<sup>3</sup> Istituto di fisiologia clinica, Consiglio nazionale delle ricerche (CNR), Pisa

<sup>4</sup> Dipartimento di promozione della salute, materno-infantile, di medicina interna e specialistica di eccellenza "G. D'Alessandro" (PROMISE), Università di Palermo, Palermo

<sup>5</sup> Dipartimento di scienze cliniche e molecolari (DISCLIMO), Università Politecnica delle Marche, Ancona

<sup>6</sup> Struttura organizzativa semplice dipartimentale (SOSD), Allergologia, Azienda Ospedaliero-universitaria delle Marche, Ancona

<sup>7</sup> Dipartimento di scienze della sanità pubblica e pediatriche, Università di Torino, Torino

<sup>8</sup> Dipartimento di medicina interna e terapia medica, Università di Pavia

<sup>9</sup> Struttura complessa di pneumologia, IRCSS S. Matteo di Pavia, Università di Pavia, Pavia

<sup>10</sup> Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale (INAIL), Roma

<sup>11</sup> Pneumologia clinica e interventistica, AOU Sassari, Università di Sassari, Sassari

<sup>12</sup> Unità operativa complessa di medicina del lavoro, Azienda ospedaliera universitaria integrata Verona, Verona

\* Gruppo collaborativo BIGEPI: vedi p. 2 di questo volume

§ Da considerare entrambi come primo autore

^ Da considerare entrambi come ultimo autore

Corrispondenza: Francesca Locatelli; francesca.locatelli@univr.it

## Riassunto

**Obiettivi:** valutare l'eventuale associazione tra esposizione professionale a inquinanti aerodispersi e la presenza di malattie respiratorie croniche in un campione della popolazione italiana.

**Disegno:** multicaso-controllo.

**Setting e partecipanti:** casi di patologie respiratorie croniche e controlli dello studio multicentrico italiano *Gene Environment Interaction in Respiratory Diseases* (GEIRD).

**Principali misure di outcome:** è stata valutata la presenza di rinite, asma, bronchite cronica/broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), gravità dell'asma, parametri della spirometria e il test dell'ossido nitrico esalato (FeNO) in relazione alla presenza di un'esposizione professionale cronica o acuta a inquinanti aerodispersi attraverso modelli di regressione multipla.

**Risultati:** sono stati analizzati 2.943 soggetti. L'esposizione regolare a vapori, gas, polveri e fumi nel luogo di lavoro è risultata associata a un incremento nella prevalenza di bronchite cronica/BPCO (OR 1,40, IC95%: 0,98-1,99), in particolare bronchite cronica/BPCO associata all'asma (OR 1,80, IC95%: 1,14-2,85), a una minore prevalenza di asma inattivo (OR 0,53, IC95%: 0,29-0,96) e, nei soggetti che hanno riferito asma nella vita, a un aumento dell'attività della malattia (score di gravità) (OR 1,77, 95% IC 1,20-2,60). Non sono emerse associazioni con la prevalenza di rinite, con i parametri della spirometria e il FeNO. Si è infine riscontrata un'associazione tra esposizioni acute a inquinanti aerodispersi (in contesto professionale e non) e le patologie respiratorie considerate, in particolare asma attivo e bronchite cronica/BPCO associata all'asma.

**Conclusioni:** queste analisi confermano un importante effetto dell'esposizione occupazionale sulla salute respiratoria, sottolineando la rilevanza della prevenzione delle esposizioni a inquinanti aerodispersi nei luoghi di lavoro, in modo particolare nei soggetti più suscettibili, quali quelli affetti da malattie respiratorie.

**Parole chiave:** asma, BPCO, bronchite cronica, esposizione professionale

## Cosa si sapeva già

- L'esposizione cronica a inquinanti aerodispersi nei luoghi di lavoro è associata a numerose malattie respiratorie croniche, come per esempio asma, BPCO e rinite.
- L'esposizione a eventi inalatori acuti nei luoghi di lavoro può aumentare il rischio di asma bronchiale.
- L'esposizione cronica e acuta a inquinanti aerodispersi nei luoghi di lavoro può influire sulla gravità delle malattie respiratorie.

## Cosa si aggiunge di nuovo

- L'esposizione cronica a vapori, gas, polveri e fumi nei luoghi di lavoro aumenta il rischio di bronchite cronica, in particolare quando questa è associata ad asma bronchiale.
- Anche nella popolazione italiana l'esposizione regolare a vapori, gas, polveri e fumi nei luoghi di lavoro aumenta la gravità dell'asma.

## Abstract

**Objectives:** occupational exposure to vapours, gases, dusts and fumes (VGDF) plays an important role in the development and exacerbation of respiratory diseases. The aim of this study is to evaluate the possible association of occupational exposure to airborne pollutants and chronic respiratory diseases.

**Design:** multicase-control study.

**Setting and participants:** cases of chronic respiratory diseases and controls from the Italian multicentric study *Gene Environment Interaction in Respiratory Diseases* (GEIRD).

**Main outcome measures:** the occurrence of rhinitis, asthma, chronic bronchitis/chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma severity, spirometry data, exhaled

nitric oxide (FeNO) were examined in relation to chronic and acute occupational exposures to airborne pollutants using multiple regression models.

**Results:** 2,943 subjects were enrolled in the study. Regular exposure to VGDF was associated with a higher prevalence of chronic bronchitis/COPD (OR 1.40, 95%CI 0.98-1.99), especially in those also having asthma (OR 1.80, 95%CI 1.14-2.85), a lower prevalence of remittent asthma (OR 0.53, 95%CI 0.29-0.96) and, in those with asthma, an increased activity of the disease (severity score) (OR 1.77, 95%CI 1.20-2.60). No associations were observed between occupational exposure and prevalence of rhinitis, spirometry and FeNO data. Finally, an

association was found between acute exposure to airborne pollutants (occupational and non-occupational) and the respiratory diseases investigated, in particular active asthma and asthma-associated chronic bronchitis/BPCO.

**Conclusions:** these data confirm a significant role of occupational exposure to airborne pollutants on respiratory health, underlying the importance of workplace exposure prevention, in particular for more susceptible subjects, as those with respiratory diseases.

**Keywords:** asthma, COPD, chronic bronchitis, occupational exposure

## Introduzione

Le malattie respiratorie croniche sono uno dei principali problemi di salute in termini di frequenza e di impatto sanitario, sociale ed economico a livello mondiale.<sup>1</sup> Tra queste, quelle più rilevanti in Italia sono l'asma, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e la rinite. Studi epidemiologici analitici hanno mostrato un trend in crescita nella prevalenza di queste malattie in Italia, raggiungendo valori del 37% per rinite allergica, 7% per BPCO e 7-8% per asma nella prima decade degli anni 2000.<sup>2,3</sup> Tali malattie hanno inoltre un sostanziale impatto sui ricoveri e le limitazioni delle attività quotidiane negli adulti italiani;<sup>4</sup> il rischio di ricovero per tutte le cause sale dal 6% tra i soggetti senza patologie respiratorie al 9-12% tra i soggetti con rinite allergica o sintomi simil asmatici, raggiungendo un picco del 15-18% tra gli asmatici con bronchite cronica.<sup>4</sup>

Numerosi sono i fattori di rischio ambientali che possono avere un ruolo sulla genesi di tali patologie. Tra i fattori più importanti nel contribuire all'insorgenza e al livello di gravità di asma e BPCO rientrano le esposizioni a vapori, gas, polveri e fumi durante l'attività lavorativa; nella popolazione generale la stima della frazione attribuibile alle esposizioni professionali, per quanto riguarda l'asma, è pari al 16%, mentre per la BPCO è del 14%.<sup>5</sup> Anche la rinite riconosce rilevanti cause professionali e, quando correlata al lavoro, è maggiormente soggetta a ricadute negative sulla qualità della vita dei pazienti.<sup>6</sup>

L'esposizione prolungata a inquinanti professionali è in grado di determinare patologie respiratorie croniche, ma anche la singola esposizione acuta, in particolare a broncoirritanti presenti sul luogo di lavoro, sembra aumentare il rischio di asma bronchiale e di disabilità lavorativa correlata all'asma.<sup>7,8</sup> Negli studi di popolazione le malattie respiratorie croniche sono state studiate attraverso questionari standardizzati, test di funzionalità respiratoria ed esami

volti a indagare biomarcatori della flogosi bronchiale, come per esempio la frazione esalata di Ossido Nitrico (FeNO).<sup>9</sup> In Italia non sono molti gli studi epidemiologici di popolazione che hanno valutato l'impatto delle esposizioni professionali sulle malattie respiratorie croniche. Tra questi vanno ricordati lo studio sulla popolazione generale del delta del Po<sup>10,11</sup> e di Pisa<sup>2,12</sup> e il contributo dato dall'Italia allo studio europeo ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*).<sup>5</sup> Questi studi hanno messo in luce l'impatto dell'esposizione occupazionale in singoli contesti geografici (per esempio Pisa o delta del Po)<sup>2,10-12</sup> o su singoli outcome (per esempio incidenza d'asma).<sup>7</sup>

Nel presente articolo, utilizzando i dati dello studio GEIRD (*Gene-Environment Interaction in Respiratory Diseases*),<sup>13</sup> uno tra gli studi epidemiologici più recenti sulle malattie respiratorie croniche in Italia, è stato stimato l'impatto delle esposizioni occupazionali su diversi outcome sanitari, ottenuti con questionari e test strumentali standardizzati, in un ampio contesto geografico.

L'obiettivo di questo articolo è infatti valutare gli effetti delle esposizioni professionali croniche e acute a vapori, gas, polveri e fumi sul rischio di asma bronchiale, bronchite cronica/BPCO, rinite e sulla gravità dell'asma bronchiale nei partecipanti allo studio GEIRD, all'interno del progetto BIGEPI ("Uso di BIG data per la valutazione degli Effetti sanitari acuti e cronici dell'inquinamento atmosferico nella Popolazione Italiana").

## Materiali e metodi Disegno dello studio

GEIRD è uno studio multicentrico sulla salute respiratoria della popolazione italiana che si è svolto in due fasi.<sup>14</sup> Nella prima fase (2007-2010) è stato inviato un questionario di screening sui sintomi respiratori a soggetti adulti (20-64 anni) e anziani (65-85 anni)

provenienti da coorti preesistenti o da nuovi campioni casuali della popolazione generale residenti in cinque città (Pavia, Torino, Verona, Ancona, Sassari).<sup>3</sup> Le coorti preesistenti sono costituite dai partecipanti allo studio ISAYA (*Italian Study on Asthma in Young Adults*),<sup>15</sup> alle coorti italiane dell'indagine *European Community Respiratory Health Survey - ECRHS*<sup>16</sup> e alla fase clinica di ECRHS. Complessivamente, hanno risposto al questionario 16.081 persone (tasso di risposta: 58,7%).

Nella seconda fase (2008-2016) è stato implementato uno studio multicaso-controllo (selezione di casi di asma, rinite e bronchite cronica (BC) o BPCO e di controlli non affetti da nessuna delle tre patologie). In particolare, sono stati invitati a sottoporsi a una visita medica tutti i soggetti che nello screening riportavano sintomi indicativi di asma, BC o BPCO, un campione casuale del 30% di soggetti con sintomi di rinite e un campione casuale del 40% di soggetti senza sintomi respiratori (probabili controlli); è stato inoltre invitato alla visita un campione di 439 soggetti provenienti da Palermo per i quali non erano disponibili dati del questionario di screening.<sup>17</sup>

Complessivamente, hanno partecipato alla fase clinica 3.089 soggetti (40% dei 7.647 soggetti invitati) provenienti da 11 coorti in sei città (Tabella S1).

## Definizioni

Le informazioni cliniche sono state raccolte mediante un'intervista strutturata, condotta in modalità standardizzata presso i centri clinici da personale medico e ricercatori, utilizzando un questionario derivato principalmente da quello dell'indagine ECRHS.<sup>18</sup>

È stato definito lo stato caso/controllo come segue, in analogia a un precedente lavoro pubblicato nel progetto BIGEPI:<sup>13</sup>

- Caso di rinite: avere allergie nasali, inclusa la “febbre da fieno”, oppure avere avuto sintomi di starnuti, naso che cola o naso chiuso (senza raffreddore/influenza) negli ultimi 12 mesi;
- Caso di asma attivo: aver riferito asma nella vita in combinazione con uno o più sintomi asmatici negli ultimi 12 mesi (respiro sibilante, attacco notturno di mancanza di respiro, attacchi d'asma) oppure uso di farmaci per l'asma (inalati, orali o iniettivi) negli ultimi 12 mesi;
- Caso di asma inattivo: aver riferito asma nella vita ma non aver riferito, negli ultimi 12 mesi, alcuno dei sintomi asmatici né l'uso dei farmaci sopra menzionati;
- Caso di BC/BPCO: presenza di tosse o catarro cronici (per più di 3 mesi/anno e da almeno 2 anni) oppure diagnosi medica riferita di BC, BPCO o enfisema;
- Caso di asma con BC/BPCO: soddisfare sia la defi-

nizione di caso d'asma (attivo o inattivo) sia quella di BC/BPCO;

- Controllo: non soddisfare alcuna delle definizioni di caso.

Per i casi di asma attivo o inattivo, è stato definito il punteggio di gravità della malattia sulla base della metodologia proposta da Calciano et al.<sup>19</sup> Sono stati considerati solo i soggetti di età 20-64 anni, in quanto il punteggio non è stato validato nei soggetti più anziani, portando a includere solo 8 delle 11 coorti iniziali (Tabella S1). In sintesi, il punteggio di gravità dell'asma è stato ricavato da informazioni relative agli ultimi 12 mesi precedenti l'intervista:

- frequenza di sintomi asmatici e bronchite cronica;
- intensità del trattamento farmacologico;
- frequenza di episodi di esacerbazione dei sintomi;
- visite al pronto soccorso e ricoveri per problemi respiratori.

Il punteggio assume valori da un minimo di 0 (assenza di sintomi e/o farmaci) a un massimo di 10 (intensità massima di sintomi e/o farmaci).

Sono stati definiti i seguenti indicatori di esposizione a inquinanti aerodispersi professionali:

- Esposizione regolare nel luogo di lavoro, come risposta positiva alla domanda: “È mai stato esposto regolarmente a vapori, gas, polvere o fumi nel luogo di lavoro?”
- Esposizione acuta (in contesto professionale e non), come risposta positiva alla domanda: “Ha mai avuto un incidente in casa, sul lavoro o in qualunque altro luogo che ha causato un'esposizione a quantità elevate di vapori, gas, polvere o fumi?”. È stata anche ricavata la data in cui l'esposizione acuta si è verificata. Per i casi sono state ricavate le date in cui i sintomi utilizzati nelle relative definizioni si sono presentati per la prima volta, in modo da poterle confrontare con le date in cui sono state riferite le esposizioni acute. Sono state raccolte le seguenti informazioni: sesso, età (18-39, 40-49, 50-64, ≥65 anni), anni di istruzione (0-8, 9-13, ≥14 anni), abitudine al fumo (non fumatore, ex-fumatore, fumatore). Sono stati calcolati i pacchetti-anno e combinati con lo stato di fumatore, ottenendo una variabile a cinque livelli: non fumatore, ex fumatore con <15 o ≥15 pacchetti-anno, fumatore attuale con <15 o ≥15 pacchetti-anno. L'indice climatico di ciascun centro è stato ottenuto da uno studio precedente.<sup>20</sup> Questo indice è stato sviluppato mediante l'analisi delle componenti principali delle caratteristiche geografiche e climatiche dei 110 capoluoghi di provincia italiani. L'indice assume valori minimi nei centri subcontinentali del Nord Italia (clima freddo e piovoso, ampia escursione termica annua) e valori massimi nei centri mediterranei del Sud Italia (clima caldo e secco, poca escursione termica annua).

## Visita clinica

Sono stati misurati il peso e l'altezza ed è stato calcolato l'indice di massa corporea (BMI); i soggetti sono stati classificati in sottopeso (<18,5 kg/m<sup>2</sup>), normopeso (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), sovrappeso (25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) e obeso (≥30 kg/m<sup>2</sup>). Ogni soggetto è stato sottoposto a spirometria forzata basale. I valori massimi di FEV<sub>1</sub> (volume massimo espiratorio forzato in 1 s) e FVC (capacità vitale forzata), ottenuti con almeno due manovre tecnicamente soddisfacenti, sono stati misurati secondo i criteri previsti dalle linee guida ATS/ERS.<sup>21</sup> La funzione polmonare è stata misurata come rapporto tra FEV<sub>1</sub> e FVC (FEV<sub>1</sub>/FVC). Sono stati calcolati FEV<sub>1</sub> % predetto e FVC % predetto sulla base delle equazioni di Quanier 2012.<sup>22</sup>

Il FeNO è stato misurato nel solo centro di Verona (soggetti d'età 20-64 anni) prima della spirometria, utilizzando un analizzatore a chemiluminescenza (CLD88; Ecomedics) a un flusso di 50 mL/s, in conformità con le linee guida internazionali.<sup>23</sup> L'influenza dei livelli di NO ambientali è stata esclusa posizionando un filtro con la funzione di eliminare l'NO nell'atto inspiratorio dell'apparecchio.

È stata registrata la data della visita clinica; il giorno dell'anno solare è stato utilizzato per correggere l'effetto della stagionalità nell'analisi del FeNO.

La presenza di atopia è stata definita come positività ad almeno un *prick test* cutaneo di 14 allergeni inalati (*Phleum pratense*, *Cupressus arizonica*, *Artemisia vulgaris*, *Ambrosia artemisifolia*, *Alternaria tenuis*, *Parietaria judaica*, *Corylus avellana*, *Olea europea*, *Betula verrucosa*, *Cladosporium herbarum*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, forfora di cane, pelo di gatto).<sup>24</sup> Ciascun test allergologico è stato considerato positivo se, dopo venti minuti, il diametro medio del ponfo era superiore di 3 mm rispetto al controllo negativo.<sup>24</sup>

## Analisi statistica

Per le analisi statistiche è stato utilizzato il software STATA versione 17.1.

Le associazioni fra le esposizioni regolari e acute sono state analizzate separatamente per tutti gli *outcome* considerati. L'associazione tra esposizioni agli inquinanti e rischio di avere rinite (nessuna coesistenza con asma o CB/BPCO), asma attivo o inattivo con/senza rinite (senza coesistenza con CB/BPCO), BC/BPCO con/senza rinite (senza coesistenza con asma), asma con BC/BPCO con/senza rinite è stata stimata utilizzando cinque modelli di regressione logistica separati, considerando i controlli come categoria di riferimento.

Per l'analisi sulla gravità dell'asma è stato utilizzato un modello di regressione in due parti (*two-part regression model*): la prima parte stima la probabilità di ave-

re un punteggio di gravità positivo ("punteggio >0" vs "punteggio =0") mediante una regressione logistica; la seconda parte stima il livello di gravità (su scala continua) tra i soggetti con punteggio di gravità positivo mediante una regressione gamma (link=log). Per ogni variabile indipendente la presenza di associazione è valutata mediante il test complessivo di Wald.

L'associazione con gli indicatori di funzionalità respiratoria (FEV<sub>1</sub>% predetto, FVC% predetto, FEV<sub>1</sub>/FVC) e le concentrazioni di FeNO log-trasformate è stata stimata mediante modelli di regressione lineare. I coefficienti di regressione per il FeNO sono stati poi trasformati mediante funzione esponenziale per ottenere rapporti tra medie geometriche (RMG).

Sono stati stimati modelli con due set di variabili di aggiustamento, denominati "modello 1" e "modello 2". Nel modello 1 sono state incluse la coorte di appartenenza e, dove opportuno, un indicatore caso/controllo gerarchico. La coorte di appartenenza è stata considerata come intercetta casuale in modelli a effetti misti (per tenere conto della struttura gerarchica dei dati),<sup>25</sup> con l'eccezione delle analisi monocentriche sul FeNO e di quelle sulla gravità dell'asma. Per quest'ultime, sono stati stimati errori standard robusti per la correlazione tra osservazioni entro coorte, non essendo implementato nel software un modello *two-part* a effetti misti. Le analisi sulla funzionalità respiratoria e sul FeNO sono state corrette anche per un indicatore caso/controllo gerarchico così costruito:

- rinite (da sola);
- BC/BPCO con/senza rinite (ma senza asma);
- asma attivo con/senza rinite (ma senza BC/BPCO);
- asma inattivo con/senza rinite (ma senza BC/BPCO);
- asma attivo/inattivo con BC/BPCO con/senza rinite;
- controlli.

Tale indicatore è stato incluso per tener conto della diversa distribuzione degli *outcome* nei vari gruppi.

Nel modello 2 sono state incluse sia le variabili del modello 1 sia variabili di potenziale confondimento selezionate sulla base delle conoscenze di letteratura. Per le analisi sulle patologie respiratorie croniche: sesso, età, livello di istruzione, BMI, presenza di atopia, abitudine al fumo, indice climatico; per la gravità dell'asma: sesso, età, BMI, abitudine al fumo, indice climatico; per la funzionalità respiratoria: stato di caso/controllo, livello di istruzione, BMI, BMI<sup>2</sup>, abitudine al fumo, indice climatico (l'analisi del FEV<sub>1</sub>/FVC è corretta anche per sesso, età ed età<sup>2</sup>); per il FeNO: sesso, età, BMI, abitudine al fumo, atopia, stagionalità (giorno della misurazione, giorno<sup>2</sup>), indice climatico.

Il rationale per l'inclusione dell'atopia nell'analisi

della prevalenza di patologie respiratorie croniche è che questa potrebbe comportarsi da confondente. Infatti i soggetti atopici, che sono a maggior rischio di patologie respiratorie su base allergica, potrebbero auto-selezionarsi per occupazioni a bassa esposizione.

## Risultati

### Descrizione dei partecipanti

La fase clinica di GEIRD ha visto la partecipazione di 3.089 soggetti, reclutati in sei centri, appartenenti a un totale di 11 coorti (Tabella S1).

Sono stati esclusi dalle analisi i soggetti che non avevano risposto alle domande sulle esposizioni a inquinanti aerodispersi professionali (n. 113) o per i quali non è stato possibile definire lo status caso/controllo per la mancanza di alcune informazioni sullo stato di malattia (n. 33), come si vede in Figura 1.

I soggetti considerati per le analisi sono in totale 2.943, le cui caratteristiche sono illustrate in Tabella 1, con una suddivisione di convenienza tra casi (rinite, asma attivo/inattivo e/o BC/BPCO) e controlli. Di questi, 448 sono stati inclusi nell'analisi sulla gravità dell'asma, 1.003 nell'analisi del FeNO e 2.795 nell'analisi della funzionalità respiratoria (Figura 1).

La maggior parte dei soggetti è stata reclutata dal centro di Verona. I casi sono risultati mediamente più giovani ( $50,7 \pm 13,8$  vs  $52,9 \pm 13,5$  anni) e più istruiti rispetto ai controlli ( $61,2$  vs  $57,0\%$  con istruzione superiore ai 13 anni). Non sono emerse differenze nell'esposizione regolare a inquinanti nel luogo di lavoro fra i casi e i controlli ( $26,2$  vs  $24,7\%$ ), mentre l'esposizione acuta a inquinanti è risultata più frequente nei casi ( $3,4$  vs  $1,9\%$ ). Gli indici di funzionalità respiratoria sono risultati lievemente inferiori nei casi (per esempio  $FEV_1/FVC\% 79 \pm 8$  vs  $81 \pm 6$ ). L'atopia era molto più frequente nei casi ( $69,4$  vs  $29,8\%$ ), come si vede nella Tabella 1.

### Esposizioni agli inquinanti e patologie respiratorie croniche

Sono stati identificati 1.553 controlli, 574 casi di sola rinite, 279 casi di BC/BPCO senza asma, 248 casi di asma attivo senza BC/BPCO, 146 casi di asma inattivo senza BC/BPCO e 143 casi di asma con BC/BPCO. La coesistenza di diverse patologie respiratorie nei casi è illustrata nella Figura 2.

Correggendo per confondenti individuali e per l'indice climatico (Tabella 2, modello 2), l'esposizione regolare a inquinanti aerodispersi nel luogo di lavoro è risultata associata a una riduzione del 47% dell'odds di asma inattivo (OR 0,53, IC95%: 0,29-0,96) e a un aumento del 80% di asma con BC/BPCO (OR 1,80, IC95%: 1,14-2,85) e a un aumento del 40% di BC/BPCO (OR 1,40, IC95%: 0,98-1,99).

L'esposizione acuta a inquinanti aerodispersi professionali è stata riferita da 29 controlli e da 47 casi (rinite =15, asma attivo =12, asma inattivo =6, BC/BPCO =6, asma + BC/BPCO =8). Tale esposizione è risultata associata in modo positivo con il rischio di tutte le malattie considerate (Tabella 2), con un incremento dell'odds, nel modello 2, del 160% per l'asma con BC/BPCO (OR 2,60; IC95% 0,94-7,17) e del 204% per l'asma attivo (OR 3,04; IC95% 1,18-7,86).

Tra i 47 casi che hanno riferito l'esposizione acuta, 37 avevano l'informazione necessaria per valutare l'antecedenza temporale dell'esposizione stessa rispetto all'incidenza di malattia, che con l'eccezione della rinite (3 soggetti su 6, 50%) si è verificata solo per una minoranza dei soggetti: 4 su 12 casi di asma attivo (33%), 1 su 6 casi di asma inattivo (17%), 0 su 6 casi di BC/BPCO (0%), e 1 su 8 casi di asma con BC/BPCO (12%).

### Esposizioni agli inquinanti e gravità dell'asma

Complessivamente, sono stati inclusi 448 soggetti di età 20-64 anni (Figura 1), di cui 290 (64,7%) con asma attivo e 158 (35,3%) con asma inattivo. La distribuzione del punteggio di gravità della malattia è illustrata in Figura S1 (vedi Materiali Supplementari).

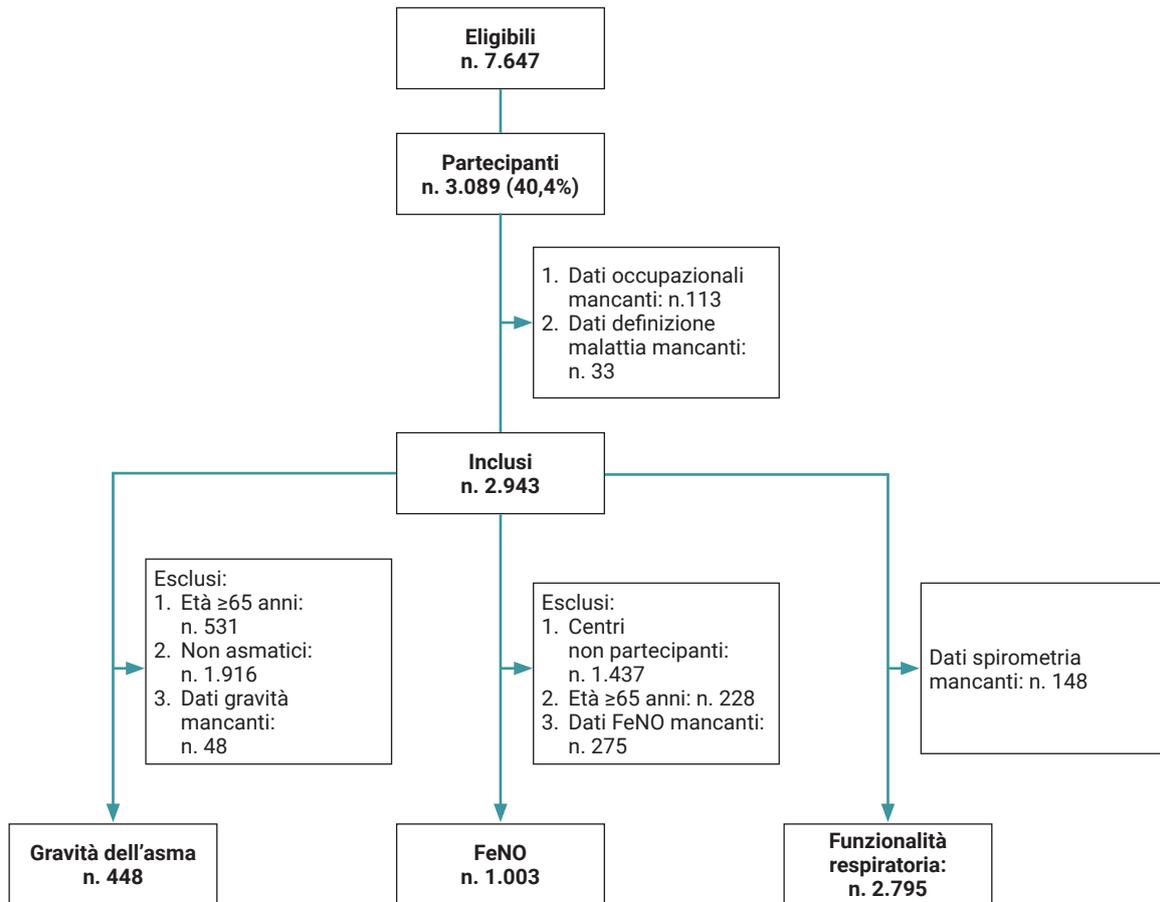
Il punteggio di gravità è risultato più alto nei soggetti con asma che hanno riferito un'esposizione regolare agli inquinanti aerodispersi nel luogo di lavoro, rispetto ai non esposti ( $2,8$  vs  $1,5$  punti) (Tabella 3). Nell'analisi corretta per tutti i potenziali confondenti (modello 2), l'esposizione era associata a un aumento del 77% dell'odds di avere un punteggio superiore a zero (prima parte del *two-part regression model*: OR 1,77, IC95%: 1,20-2,60), indicativo di una maggiore probabilità di avere asma con sintomi o che richiede l'uso di farmaci; tra i soggetti con punteggio superiore a zero, si è osservato un punteggio dell'8% più alto, in media geometrica, per chi riferiva un'esposizione regolare nel luogo di lavoro, rispetto ai non esposti (seconda parte: RMG 1,08, IC95% 0,98-1,20).

Il punteggio di gravità è risultato più alto nei soggetti con asma che hanno riferito un'esposizione acuta agli inquinanti aerodispersi, rispetto ai non esposti ( $2,5$  vs  $1,7$  punti). Non si sono tuttavia osservate associazioni nei 2 modelli considerati (Tabella 3).

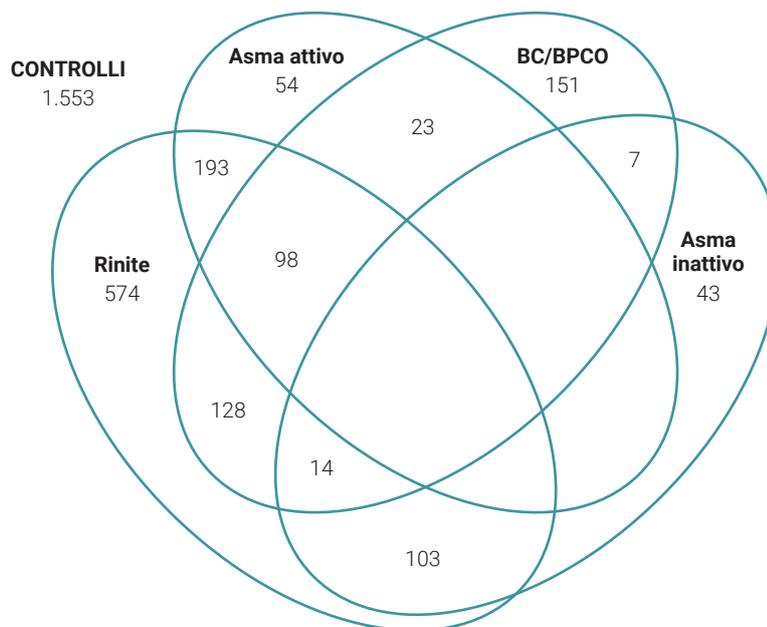
### Esposizioni agli inquinanti e funzionalità respiratoria

Dopo aver escluso 148 soggetti che non avevano misurazioni di funzionalità respiratoria, l'analisi ha incluso un totale di 2.795 soggetti appartenenti a 11 coorti (Figura 1).

Non si sono osservate associazioni consistenti tra esposizioni agli inquinanti aerodispersi e indicatori di funzionalità polmonare (Tabella 4). L'analisi ri-



**Figura 1.** Selezione dei soggetti inclusi nelle diverse analisi.  
**Figure 1.** Selection of subjects included in the different analyses.



**Figura 2.** Rappresentazione grafica della distribuzione delle patologie respiratorie croniche come definite da questionario (n. 2.941).  
**Figure 2.** Graphical representation of the distribution of chronic respiratory diseases defined by the questionnaire (No. 2,941).\*

\* Il grafico esclude per semplicit  di rappresentazione due soggetti: 1 soggetto con asma attivo e 1 soggetto con asma attivo con BC/BPCO, entrambi senza informazioni su presenza/assenza di rinite / For simplicity of representation, two subjects were excluded from the diagram: 1 subject with active asthma and 1 subject with active asthma with BC/BPCO, both without information on presence/absence of rhinitis

	Controlli n. 1.553	Casi* n. 1.390	Dati mancanti	p-value
	n. (% di colonna)	n. (% di colonna)	n.	
<b>Centro</b>				
Pavia	194 (12,5)	138 (9,9)		<0,001
Torino	176 (11,3)	216 (15,5)		
Verona	863 (55,6)	643 (46,3)		
Ancona	28 (1,8)	65 (4,7)		
Palermo	25 (1,6)	42 (3,0)		
Sassari	267 (17,2)	286 (20,6)		
<b>Età</b>				
18-39 anni	285 (18,4)	318 (22,9)		<0,001
40-49 anni	426 (27,4)	458 (33,0)		
50-64 anni	488 (31,4)	355 (25,5)		
≥65 anni	354 (22,8)	259 (18,6)		
<b>Anni di istruzione</b>				
0-8 anni	131 (8,5)	116 (8,4)	20	0,055
9-13 anni	531 (34,5)	421 (30,4)		
>13 anni	878 (57,0)	846 (61,2)		
<b>Abitudine al fumo</b>				
Non fumatore	728 (47,8)	650 (47,9)	62	0,255
Ex-fumatore (<15 pacchetti-anno)	266 (17,4)	247 (18,2)		
Ex-fumatore (≥15 pacchetti-anno)	129 (8,5)	121 (8,9)		
Fumatore (<15 pacchetti-anno)	238 (15,6)	175 (12,9)		
Fumatore (≥15 pacchetti-anno)	163 (10,7)	164 (12,1)		
<b>BMI</b>				
	n. (%)	n. (%)	97	
Sottopeso	25 (1,7)	31 (2,3)		0,287
Normopeso	722 (47,9)	672 (50,2)		
Sovrappeso	547 (36,3)	450 (33,6)		
Obeso	212 (14,1)	187 (14,0)		
<b>Sesso femminile</b> n. (%)				
	740 (47,6)	673 (48,4)		0,677
<b>Età in anni</b> media (DS)				
	52,9 (13,5)	50,7 (13,8)		<0,001
<b>Esposizione regolare a inquinanti nel luogo di lavoro</b> n. (%)				
	384 (24,7)	364 (26,2)		0,364
<b>Esposizione acuta a inquinanti</b> n. (%)				
	29 (1,9)	47 (3,4)		0,010
<b>Atopia</b> n. (%)				
	399 (29,8)	830 (69,4)	406	<0,001
<b>FEV<sub>1</sub>% predetto</b> media (DS)				
	101 (14)	97 (16)	161	<0,001
<b>FVC% predetto</b> media (DS)				
	99 (13)	98 (14)	164	0,0562
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC in %</b> media (DS)				
	81 (6)	79 (8)	153	<0,001

\* casi di rinite, asma attivo/inattivo o BC/BPCO / cases of rhinitis, active/inactive asthma or BC/BPCO

**Tabella 1.** Descrizione dei partecipanti inclusi nello studio (n. 2.943).  
**Table 1.** Description of participants included in the study (No. 2,943).

petuta separatamente per i controlli (n. 1.475) e i casi (n. 1.332) non ha portato a conclusioni differenti (dati non riportati).

## Esposizioni agli inquinanti e FeNO

La misura del FeNO è stata effettuata su 1.003 soggetti del centro di Verona, di età compresa tra i 20 e i 64 anni (Figura 1). La concentrazione mediana del FeNO è risultata più alta per i casi (19,4 ppb; Q1-Q3: 10,6-35,7) rispetto ai controlli (15,3 ppb; Q1-Q3: 10,2-23,2)

( $p < 0,001$ ). I risultati dei modelli di regressione non hanno mostrato associazioni tra esposizioni regolari nel luogo di lavoro e FeNO (modello 1: RMG 1,02, IC 95% 0,91-1,14; modello 2: RMG 0,98, IC95% 0,87-1,09). Non si sono riscontrate associazioni neppure con le esposizioni acute (modello 1: RMG 1,00, IC95% 0,75-1,33; modello 2: RMG 0,96, IC95% 0,72-1,28). I risultati di queste analisi sono rimasti invariati dopo aver escluso dall'analisi 218 fumatori correnti (dati non riportati).

Outcome	Esposizione regolare			Esposizione acuta		
	n. (%)	Modello 1 OR (IC95%)	Modello 2 OR (IC95%)	n. (%)	Modello 1 OR (IC95%)	Modello 2 OR (IC95%)
Controlli n. 1.553	384 (24,7)	1	1	29 (98,1)	1	1
Rinite n. 574	137 (23,9)	0,93 (0,74-1,17)	0,99 (0,74-1,31)	15 (2,6)	1,38 (0,73-2,61)	1,68 (0,78-3,62)
Asma attivo n. 248	61 (24,6)	1,01 (0,73-1,39)	0,91 (0,60-1,38)	12 (4,8)	2,56 (1,26-5,19)**	3,04 (1,18-7,86)*
Asma inattivo n. 146	21 (14,4)	0,54 (0,34-0,90)*	0,53 (0,29-0,96)*	6 (4,1)	2,26 (0,89-5,74)	2,48 (0,74-8,35)
BC/BPCO n. 279	95 (34,1)	1,46 (1,10-1,93)**	1,40 (0,98-1,99)	6 (2,2)	1,20 (0,48-2,96)	1,37 (0,48-3,87)
Asma con BC/BPCO n. 143	50 (35,0)	1,67 (1,15-2,43)**	1,80 (1,14-2,85)*	8 (5,6)	1,55 (1,03-2,33)*	2,60 (0,94-7,17)

**Modello 1:** modello di regressione logistica con intercetta casuale per la coorte / *logistic regression model with random intercept for cohort*

**Modello 2:** in aggiunta al modello 1, corretto per sesso, età, livello di istruzione, BMI, presenza di atopia, abitudine al fumo, indice climatico / *in addition to model 1, adjusted for sex, age, education level, BMI, presence of atopy, smoking habit, climate index*

OR: odds ratio / *odds ratio*

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

**Tabella 2.** Associazione tra esposizioni professionali a inquinanti aerodispersi e occorrenza di patologie respiratorie croniche (n. 2.943).

**Table 2.** Association between occupational exposure to air pollutants and chronic respiratory disease occurrence (No. 2,943).

## Discussione

### Associazione tra esposizione professionale a inquinanti e patologie respiratorie croniche

Il presente studio ha mostrato un'associazione tra l'esposizione regolare a vapori, gas, polveri o fumi nel luogo di lavoro e una maggiore prevalenza di bronchite cronica/BPCO anamnestiche. Questo dato è in accordo con la letteratura internazionale e con una recente revisione che mostra un sostanziale contributo delle esposizioni professionali alle malattie bronchitiche (frazione attribuibile alle esposizioni professionali per la BPCO 14% e per la bronchite cronica 13%).<sup>5,26</sup> In alcuni studi di follow-up recenti l'aumento dell'incidenza di bronchite cronica è risultato associato a specifiche esposizioni di natura occupazionale, come per esempio le polveri organiche nei Paesi Bassi e le polveri metalliche in un campione della popolazione europea.<sup>27,28</sup>

Tali approfondimenti sull'associazione fra specifiche esposizioni occupazionali e rischio di malattia sono stati possibili grazie all'utilizzo di una matrice esposizione-occupazione, non disponibile nel presente studio. Inoltre, questi dati si riferiscono all'incidenza e non alla prevalenza, misure non sovrapponibili concettualmente e in termini numerici. Nonostante ciò questi risultati, insieme alle evidenze di letteratura, forniscono un riscontro dell'importante relazione fra esposizione professionale e sviluppo/presenza di malattia bronchitica.<sup>27,28</sup>

Nei partecipanti al presente studio l'esposizione regolare a inquinanti professionali era associata più frequentemente ad asma bronchiale non perfettamente controllata (punteggio di gravità dell'asma). Dalla letteratura non mancano esempi significativi di come l'esposizione professionale possa contribuire alla gravità dell'asma<sup>29,30</sup> e della BPCO.<sup>31</sup> In particolare, la presenza di esposizione regolare a inquinanti professionali sembrerebbe "attivare" le manifestazioni dell'asma, scatenando sintomi o rendendo necessario l'utilizzo di farmaci (OR 1,77, IC95% 1,20-2,60 per un punteggio >0). L'esposizione risulterebbe invece meno associata a un aumento dei sintomi nei soggetti con asma "attiva" (RMG 1,08, IC95% 0,98-1,20 per un aumento del punteggio continuo); questo risultato potrebbe dipendere dal numero limitato di soggetti considerati nella seconda parte del *two-part regression model* (soggetti con score >0).

Nei partecipanti allo studio, l'aver riportato un'esposizione inalatoria acuta nella vita (cioè un'esposizione a quantità elevate di vapori, gas, polvere o fumi dovuta a un incidente in casa, sul lavoro o in qualunque altro luogo) è associato a una più elevata prevalenza di tutte le patologie considerate, soprattutto di asma attivo, caratterizzato da sintomatologia o uso di farmaci antiasmatici nell'ultimo anno, ma anche di asma bronchiale associato a bronchite cronica/BPCO. Questo dato conferma quanto già presente in altri studi sulla popolazione europea e potrebbe configurare un quadro suggestivo di asma da irritanti correlato con

		Modello 1			Modello 2		
		Punteggio >0 n. 448	Punteggio continuo n.320	Test di Wald	Punteggio >0 n. 448	Punteggio continuo n.320	Test di Wald
	Mediana (Q1-Q3)	Odds Ratio (IC95%)	RMG (IC95%)	p-value	Odds Ratio (IC95%)	RMG (IC95%)	p-value
<b>Esposizione regolare</b>							
<b>No</b> n. 341	1,5 (0,0-4,1)	1	1		1	1	
<b>Sì</b> n. 107	2,8 (1,0-4,4)	1,84 (1,31-2,59) **	1,06 (0,93-1,21)	0,001	1,77 (1,20-2,60) *	1,08 (0,98-1,20)	0,005
<b>Esposizione acuta</b>							
<b>No</b> n. 427	1,7 (0,0-4,2)	1	1		1	1	
<b>Sì</b> n. 21	2,5 (0,8-4,4)	0,91 (0,49-1,69)	1,12 (0,82-1,53)	0,73	0,98 (0,50-1,95)	1,13 (0,79-1,63)	0,79

**Modello 1:** modello di regressione logistica/gamma con errori standard robusti per la correlazione entro coorte / *logistic regression/gamma model with robust standard errors for intra-cohort correlation*

**Modello 2:** in aggiunta al modello 1, corretto per sesso, età, livello di istruzione, BMI, presenza di atopìa, abitudine al fumo, indice climatico / *in addition to model 1, adjusted for sex, age, education level, BMI, smoking habits, climate index*

**Q1:** primo quartile / *first quartile*; **Q3** terzo quartile / *third quartile*; **RMG:** rapporti tra medie geometriche / *ratios between geometric means*  
\* p<0,01; \*\*p<0,001

**Tabella 3.** Associazione tra esposizioni professionale a inquinanti aerodispersi e gravità dell'asma nei casi di asma attivo/inattivo (n. 448).  
**Table 3.** Association between occupational exposure to air pollutants and asthma severity in active/inactive asthma cases (No. 448).

Outcome	Esposizione regolare		Esposizione acuta	
	Modello 1 β (IC95%)	Modello 2 β (IC95%)	Modello 1 β (IC95%)	Modello 2 β (IC95%)
FEV <sub>1</sub> % predetto	-0,13 (-1,37; 1,10)	0,23 (-1,05; 1,50)	1,02 (-2,36; 4,39)	1,34 (-2,07; 4,76)
FVC % predetto	0,23 (-0,95; 1,41)	0,39 (-0,83; 1,61)	2,39 (-0,84; 5,61)	2,90 (-0,36; 6,16)
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	-0,62 (-1,21; -0,03)*	-0,12 (-0,72; 0,48)	-1,24 (-2,84; 0,35)	-1,23 (-2,81; 0,34)

**Modello 1:** modello di regressione lineare con intercetta casuale per la coorte / *linear regression model with random intercept for cohort*  
**Modello 2:** in aggiunta al modello 1, corretto per stato di caso/controllo, livello di istruzione, BMI, BMI<sup>2</sup>, abitudine al fumo, indice climatico; l'analisi del FEV<sub>1</sub>/FVC è corretta anche per sesso, età ed età<sup>2</sup> / *in addition to model 1, adjusted for case/control status, education level, BMI, BMI<sup>2</sup>, smoking habits, climate index*

**FEV<sub>1</sub>:** volume massimo espiratorio forzato in 1 s / *forced expiratory volume in 1 s*; **FVC:** capacità vitale forzata / *forced vital capacity*  
\* p<0,05; \*\*p<0,01

**Tabella 4.** Associazione tra esposizioni professionali a inquinanti aerodispersi e indicatori di funzionalità respiratoria (n. 2.795).  
**Table 4.** Association between occupational exposure to air pollutants and respiratory function parameters (No. 2,795).

il lavoro, che abitualmente risulta essere poco controllato, se non proprio un quadro di *reactive airways dysfunction syndrome (RADS)*.<sup>7,32</sup>

È tuttavia opportuno sottolineare che, data la natura trasversale dello studio e il fatto che le esposizioni acute sono state generalmente riferite a periodi successivi all'insorgenza delle malattie considerate, l'analisi degli effetti acuti non mostra verosimilmente una relazione causale. È infatti plausibile che i soggetti affetti da patologie respiratorie ricordino con maggiore chiarezza gli episodi di esposizione acuta agli inqui-

nanti, rispetto ai controlli sani, anche perché in alcuni di questi soggetti le esposizioni acute potrebbero aver dato luogo alla comparsa di sintomi acuti o esacerbazioni di malattia.

La rinite, definita sia come sospetta rinite allergica sia rinite persistente, non sembra essere associata alle esposizioni professionali a inquinanti aerodispersi. Questo risultato potrebbe dipendere da un "effetto lavoratore sano", che potrebbe aver inciso anche sui soggetti che presentavano asma bronchiale attualmente inattivo, portandoli a preferire oc-

cupazioni a minor rischio di esposizione.<sup>33</sup> Inoltre, non è possibile escludere che alcuni soggetti affetti da asma bronchiale attivo nelle fasi più precoci della loro attività lavorativa possano aver cambiato rapidamente lavoro, passando a un lavoro non a rischio di esposizioni professionali, con una conseguente riduzione dei sintomi e un quadro di asma bronchiale “inattivo” al momento dello studio. L’ “effetto lavoratore sano” è ritenuto meno probabile in coloro che riportavano bronchite cronica/BPCO in quanto la latenza tra esposizione e sintomi è generalmente molto più lunga rispetto ad asma e rinite e spesso sintomi e diagnosi compaiono in età avanzata dopo la fine dell’attività lavorativa.

### **Effetto dell'esposizione professionale a inquinanti e prove di funzionalità respiratoria e biomarcatori di flogosi delle vie aeree**

L'analisi delle prove di funzionalità respiratoria non ha messo in luce differenze tra coloro che riferivano un'esposizione professionale a inquinanti aerodispersi e i non esposti. Questo dato, sebbene non in linea con la maggior parte degli studi internazionali,<sup>5</sup> non è completamente inatteso; infatti, questa associazione non è stata riscontrata in nessuno degli studi recenti che analizzava popolazioni con un'età media vicina alla nostra,<sup>34</sup> mentre in altre popolazioni con età media più bassa, l'esposizione professionale, anche se con un contributo rilevante della co-esposizione a fumo di tabacco, giocava un ruolo ancora significativo.<sup>35</sup> Il dato della funzionalità respiratoria sembra essere in contrasto con l'associazione tra bronchite cronica/BPCO, ma bisogna considerare che non sempre i soggetti che riferiscono bronchite cronica o BPCO presentano ostruzione bronchiale nelle prove di funzionalità respiratoria.<sup>17,36</sup>

In questo studio l'esposizione professionale a inquinanti aerodispersi non sembra determinare effetti significativi sui livelli di FeNO, in accordo con i risultati di altri studi analoghi,<sup>37</sup> ma anche in accordo con l'assenza di associazione fra le esposizioni professionali e asma attivo e rinite, patologie nelle quali il FeNO è generalmente più elevato rispetto alla popolazione generale.<sup>9</sup>

### **Limiti dello studio**

Questo studio presenta alcuni limiti che devono essere riportati. La stima delle esposizioni croniche e acute agli inquinanti professionali non è oggettiva, ma basata sulle risposte affermative alle domande poste durante l'intervista. Questo può aver introdotto un *recall bias*, aumentando la probabilità di riferire tali esposizioni tra coloro che hanno riferito sintomatologia respiratoria. Tuttavia, è plausibile che le alterazio-

ni subcliniche delle prove di funzionalità respiratoria e del FeNO abbiano avuto un effetto molto minore sulla propensione dei soggetti a riportare esposizioni professionali, proprio perché non percepite dal punto di vista sintomatologico. Purtroppo, non erano a nostra disposizione dati completi sulle mansioni svolte dai partecipanti utili a creare una matrice occupazione-esposizione che avrebbe potuto ridurre il rischio di *recall bias*. Bisogna sottolineare che domande dirette come quella utilizzata in questo questionario sono considerate a minor rischio di *recall bias* rispetto a domande aperte sulle esposizioni occupazionali.<sup>38</sup> Il disegno trasversale dello studio e i dati a disposizione non hanno permesso l'acquisizione di dati di incidenza delle malattie respiratorie croniche e di stabilire esattamente quando l'esposizione professionale cronica a inquinanti aerodispersi sia realmente iniziata. Non hanno inoltre consentito la stima della durata dell'esposizione, che avrebbe fornito informazioni utili, in particolare, a ricostruire l'esposizione cumulativa, presumibilmente in grado di determinare effetti evidenti anche sulle prove di funzionalità respiratoria. Infatti, in altri studi di popolazione, il rischio di avere un'ostruzione bronchiale significativa cresceva all'aumentare degli anni di esposizione.<sup>34</sup> La mancanza di dati longitudinali non ha permesso inoltre la valutazione del declino dei parametri di funzionalità respiratoria che in altri studi analoghi risultava maggiore nei soggetti esposti professionalmente a inquinanti ambientali.<sup>39</sup>

Un ultimo aspetto da considerare è il fatto di non aver preso in considerazione nelle analisi il contributo dell'esposizione a inquinanti aerodispersi di origine non strettamente professionale, come quelli da traffico veicolare. Evidenze recenti mostrano infatti una stretta associazione fra esposizione a inquinamento *outdoor* e malattie respiratorie croniche.<sup>1</sup> In uno studio precedente svolto sulla medesima popolazione, l'esposizione ambientale cronica non professionale a biossido di azoto è risultata associata a una aumentata prevalenza di bronchite cronica/BPCO,<sup>13</sup> senza evidenza di interferenze rilevanti tra inquinamento ambientale ed esposizione a inquinanti professionali.<sup>13</sup> Per questo motivo nel presente studio si è deciso di non prendere in considerazione l'inquinamento ambientale *outdoor* tra i vari fattori di confondimento.

### **Conclusioni**

In questo studio, che ha coinvolto un numero rilevante di soggetti affetti dalle più frequenti malattie respiratorie croniche in Italia, confrontati con controlli sani, l'esposizione regolare a vapori, gas, polveri e fumi nei luoghi di lavoro era associata a una maggior frequenza di bronchite cronica/BPCO, in particolare se associata ad asma bronchiale, e alle forme più attive

di asma bronchiale. Inoltre, essere stati esposti nella propria vita per un incidente a elevate concentrazioni di vapori, gas polveri o fumi (in contesto professionale e non) era associato a una maggiore prevalenza di patologie respiratorie, in particolare di asma bronchiale persistente. Le percentuali di soggetti esposti agli inquinanti professionali e le associazioni con la presenza di bronchite cronica e la gravità dell'asma emerse da questo studio sono sovrapponibili a quelle presenti in letteratura e molto vicine a quelle di studi di popolazione di oltre 30 anni fa.<sup>5,10</sup>

Questo studio rimarca la presenza di un rischio per la salute respiratoria, che il miglioramento delle con-

dizioni di salute e sicurezza nei luoghi di lavoro non ha ancora purtroppo eliminato. I risultati confermano l'importanza delle esposizioni occupazionali nell'eziopatogenesi e nella gravità delle malattie respiratorie croniche e ribadiscono l'importanza, anche per i livelli di esposizione attuali, di adottare misure di salute pubblica efficaci per la prevenzione dell'esposizione a inquinanti aerodispersi nei luoghi di lavoro.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

**Finanziamenti:** questo progetto è stato cofinanziato dall'Istituto Nazionale Assicurazione Infortuni sul Lavoro (INAIL) nell'ambito del Bando BRIC 2019 (progetto n. 46/2019).

## Bibliografia

- GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990-2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *EclinicalMedicine* 2023;59:101936.
- Maio S, Baldacci S, Carrozzi L, et al. Respiratory symptoms/diseases prevalence is still increasing: a 25-yr population study. *Respir Med* 2016;110:58-65.
- de Marco R, Cappa V, Accordini S, et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J* 2012;39(4):883-92.
- Accordini S, Corsico AG, Calciano L, et al. The impact of asthma, chronic bronchitis and allergic rhinitis on all-cause hospitalizations and limitations in daily activities: a population-based observational study. *BMC Pulm Med* 2015;15:10.
- Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199(11):1312-34.
- Vandenplas O, Suartha E, Riffart C, Lemièrre C, Le Moual N, Bousquet J. The Impact of Work-Related Rhinitis on Quality of Life and Work Productivity: A General Workforce-Based Survey. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(5):1583-91.e5.
- Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007;370(9584):336-41.
- Murgia N, Torén K, Kim JL, Andersson E. Risk factors for respiratory work disability in a cohort of pulp mill workers exposed to irritant gases. *BMC Public Health* 2011;11:689.
- Krantz C, Accordini S, Alving K, et al. European Community Respiratory Health Survey III, Cross-sectional study on exhaled nitric oxide in relation to upper airway inflammatory disorders with regard to asthma and perennial sensitization. *Clin Exp Allergy* 2022;52(2):297-311.
- Viegi G, Prediletto R, Paoletti P, et al. Respiratory effects of occupational exposure in a general population sample in north Italy. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(3):510-5.
- Viegi G, Carrozzi L, Di Pede F, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a north Italian rural area. *Eur J Epidemiol* 1994;10(6):725-31.
- Maio S, Baldacci S, Carrozzi L, et al. 18-yr cumulative incidence of respiratory/allergic symptoms/diseases and risk factors in the Pisa epidemiological study. *Respir Med* 2019;158:33-41.
- Marchetti P, Miotti J, Locatelli F, et al. BIGEPI group, Long-term residential exposure to air pollution and risk of chronic respiratory diseases in Italy: The BIGEPI study. *Sci Total Environ* 2023;884:163802.
- de Marco R, Accordini S, Antonicelli L, et al. The Gene-Environment Interactions in Respiratory Diseases (GEIRD) Project. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152(3):255-63.
- de Marco R, Poli, Ferrari et al. The impact of climate and traffic-related NO<sub>2</sub> on the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1405-12.
- de Marco R, Verlato, Zanolin et al. Nonresponse bias in EC Respiratory Health Survey in Italy. *Eur Respir J* 1994;7:2139-45.
- Ferrari M, Piccinno E, Marcon A, et al. Chronic bronchitis without airflow obstruction, asthma and rhinitis are differently associated with cardiovascular risk factors and diseases. *PLoS One* 2019;14(11):e0224999.
- Marcon A, Girardi P, Ferrari M, et al. Mild asthma and chronic bronchitis seem to influence functional exercise capacity: a multi-case control study. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161(2):181-8.
- Calciano L, Corsico AG, Pirina P, et al. Assessment of asthma severity in adults with ever asthma: A continuous score. *PLoS One* 2017;12(5):e0177538.
- Pesce G, Bugiani M, Marcon A, et al. Geo-climatic heterogeneity in self-reported asthma, allergic rhinitis and chronic bronchitis in Italy. *Sci Total Environ* 2016;544:645-52.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26(2):319-38.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40(6):1324-43.
- Olivieri M, Marchetti P, Murgia N, et al. Natural pollen exposure increases in a dose-dependent way Fraction of exhaled Nitric Oxide (FeNO) levels in patients sensitized to one or more pollen species. *Clin Transl Allergy* 2022;12(2):e12096.
- Dreborg S. The skin prick test in the diagnosis of atopic allergy. *J Am Acad Dermatol* 1989;21(4):820-21.
- Basagaña X, Pedersen M, Barrera-Gomez J, et al. Analysis of Multicentre Epidemiological Studies: Contrasting Fixed or Random Effects Modelling and Meta-Analysis. *Int J Epidemiol* 2018;47:1343-54.
- Skaaby S, Flachs EM, Lange P, et al. Chronic productive cough and inhalant occupational exposure—a study of the general population. *Int Arch Occup Environ Health* 2021;94(5):1033-40.
- Faruque MO, Boezen HM, Kromhout H, Vermeulen R, Bültmann U, Vonk JM. Airborne occupational exposures and the risk of developing respiratory symptoms and airway obstruction in the Lifelines Cohort Study. *Thorax* 2021;76(8):790-7.
- Lytras T, Kogevinas M, Kromhout H, et al. Occupational exposures and incidence of chronic bronchitis and related symptoms over two decades: the European Community Respiratory Health Survey. *Occup Environ Med* 2019;76(4):222-29.
- Le Moual N, Siroux V, Pin I, Kauffmann F, Kennedy SM. Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, Asthma severity and exposure to occupational asthrogens. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(4):440-5.
- Talini D, Ciberti A, Bartoli D, et al. Work-related asthma in a sample of subjects with established asthma. *Respir Med* 2017;130:85-91.
- Nguyen TC, Tran HVT, Nguyen TH, Vo DC, Godin I, Michel O. Identification of Modifiable Risk Factors of Exacerbations Chronic Respiratory Diseases with Airways Obstruction, in Vietnam. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(17):11088.
- Ronsmans S, Le Moual N, Dumas O. Update on irritant-induced occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2023;23(2):63-9.
- Olivieri M, Mirabelli MC, Plana E, et al. Healthy hire effect, job selection and inhalation exposure among young adults with asthma. *Eur Respir J* 2010;36(3):517-23.
- Ratanachina J, Amaral AFS, De Matteis S, et al. BOLD Collaborative Research Group, Association of respiratory symptoms and lung function with occupation in the multinational Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study. *Eur Respir J* 2023;61(1):2200469.
- Murgia N, Brisman J, Olin AC, Dahlman-Hoglund A, Andersson E, Torén K. Occupational risk factors for airway obstruction in a population-based study in Northern Europe. *Am J Ind Med* 2021;64(7):576-84.
- Murgia N, Brisman J, Claesson A, Muzi G, Olin A-C, Torén K. Validity of a questionnaire-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a general population-based study. *BMC Pulm Med* 2014;14:49.
- Jalasto J, Lassmann-Klee P, Schyllert C, et al. Occupation, socioeconomic status and chronic obstructive respiratory diseases - The EpiLung study in Finland, Estonia and Sweden. *Respir Med* 2022;191:106403.
- Teschke K, Smith JC, Olshan AF. Evidence of recall bias in volunteered vs. prompted responses about occupational exposures. *Am J Ind Med* 2000;38(4):385-8.
- Rabbanì G, Nimmi N, Benke GP, et al. Ever and cumulative occupational exposure and lung function decline in longitudinal population-based studies: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med* 2023;80(1):51-60.

# Settore occupazionale e mortalità respiratoria negli studi longitudinali metropolitani di Roma e Torino

Employment sector and respiratory mortality in Rome and Turin longitudinal metropolitan studies

Giulia Cesaroni,<sup>1</sup> Lisa Bauleo,<sup>1</sup> Nicolás Zengarini,<sup>2</sup> Elena Strippoli,<sup>2</sup> Claudio Gariazzo,<sup>3</sup> Alessandro Marinaccio,<sup>3</sup> Sara Maio,<sup>4</sup> Nicola Murgia,<sup>5</sup> Paola Michelozzi,<sup>1</sup> Giovanni Viegi,<sup>4</sup> Stefania Massari<sup>3</sup> a nome del Gruppo Collaborativo BIGEPI \*

<sup>1</sup> Dipartimento di epidemiologia del servizio sanitario regionale del Lazio, ASL Roma 1, Roma

<sup>2</sup> Servizio sovrazonale di epidemiologia ASL TO3, Grugliasco, Torino

<sup>3</sup> Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale, INAIL, Roma

<sup>4</sup> Istituto di fisiologia clinica del Consiglio nazionale delle ricerche, Pisa

<sup>5</sup> Dipartimento di scienze dell'ambiente e della prevenzione, Università di Ferrara

\* Gruppo collaborativo BIGEPI: vedi p. 2 di questo volume

**Corrispondenza:** Lisa Bauleo; l.bauleo@deplazio.it

## Riassunto

**Obiettivi:** valutare l'associazione tra settore occupazionale e mortalità respiratoria nello studio longitudinale metropolitano romano e torinese.

**Disegno:** studio di coorte retrospettivo.

**Setting e partecipanti:** è stata analizzata la coorte censuaria del 2011 dei residenti a Roma e a Torino, di età maggiore o uguale a 30 anni, che dagli anni Settanta al 2011 hanno lavorato per almeno un anno nel settore privato. Gli individui inclusi nello studio sono stati seguiti dal 9 ottobre 2011 al 31 dicembre 2018. La storia occupazionale è stata ricavata dagli archivi INPS delle contribuzioni del settore privato mediante un *record linkage* con i dati degli studi longitudinali.

**Principali misure di outcome:** l'esito in studio è la mortalità per malattie respiratorie non maligne. L'esposizione è stata definita come l'aver lavorato in uno dei 25 settori occupazionali considerati (agricoltura e pesca, industria siderurgica, della carta e stampa, farmaceutica, manifatturiera, tessile, energia e acqua, industria alimentare e del tabacco, mineraria non dei metalli, del vetro e cemento, del trattamento dei metalli, delle costruzioni elettriche, delle calzature e legno, edilizia, commercio, settore alberghiero e della ristorazione, trasporti, assicurazioni, sanità, servizi, lavanderie, trattamento dei rifiuti, parrucchieri, pulizie e benzinai). È stata stimata l'associazione tra settore occupazionale e mortalità respiratoria, aggiustata per possibili confondenti (età, stato civile, luogo di nascita, titolo di studio) con modelli di Cox. Tutte le analisi sono state stratificate per sesso e città.

**Risultati:** sono state analizzate 910.559 persone a Roma e 391.541 persone a Torino. Durante gli otto anni di follow-up sono decedute per cause respiratorie 4.133 persone a Roma e 2.772 persone a Torino. I settori associati a un'elevata mortalità respiratoria in entrambe le città per gli uomini sono quello delle calzature e legno (HR aggiustati per età: 1,37; IC95% 1,07-1,76 e 1,48; IC95% 1,08-2,03 a Roma e Torino, rispettivamente), dell'edilizia (HR: 1,31; IC95% 1,20-1,44 a Roma e 1,51; IC95% 1,31-1,74 a Torino), l'alberghiero (HR: 1,25; IC95% 1,07-1,46 a Roma e 1,68; IC95% 1,20-2,33 a Torino) e quello delle pulizie (HR: 1,57; IC95% 1,19-2,06 a Roma e 1,97; IC95% 1,51-2,58 a Torino). Alcuni settori hanno un'elevata mortalità respiratoria solo in una delle due città: a Roma l'industria alimentare e del tabacco, e i benzinai, mentre a Torino l'industria manifatturiera e quella metallur-

## Cosa si sapeva già

- Diversi settori occupazionali sono associati a una più alta mortalità causa-specifica per tutte le cause.
- Alcuni settori, come per esempio l'edilizia, il settore delle pulizie e quello degli alberghi e ristoranti, sono caratterizzati da esposizioni a fumi, vapori, gas e polveri dannosi per l'apparato respiratorio.
- La maggior parte degli studi sull'esposizione occupazionale è effettuata su coorti di lavoratori o con un disegno caso-controllo.

## Cosa si aggiunge di nuovo

- Questo studio presenta per la prima volta i risultati di un'analisi epidemiologica di tipo occupazionale condotta su due studi longitudinali metropolitani (quello di Torino e di Roma) con l'utilizzo di dati amministrativi correnti provenienti dalle storie contributive dell'INPS.
- L'associazione tra settore occupazionale e mortalità respiratoria è valutata in due popolazioni molto estese, consentendo l'analisi sia dei lavoratori sia delle lavoratrici, che sono generalmente poco contemplate negli studi di epidemiologia occupazionale.
- I risultati mostrano i settori dove sono più necessarie campagne di prevenzione e di promozione della salute, come per esempio il settore dell'edilizia, delle pulizie e della ristorazione.

gica. Nelle lavoratrici il settore delle pulizie è risultato essere associato a una più alta mortalità respiratoria sia a Roma sia a Torino (HR: 1,52; IC95% 1,27-1,82 e 1,58; IC95% 1,17-2,12, rispettivamente).

**Conclusioni:** i dati confermano le già note associazioni tra alcuni settori occupazionali e la mortalità respiratoria, tra i quali l'edilizia, il settore alberghiero, la lavorazione delle calzature e del legno e il settore delle pulizie. Le differenze riportate tra le due città riflettono la diversa composizione della forza lavoro e la numerosità delle due popolazioni in studio. I dati amministrativi da fonti INPS possono fornire utili informazioni per studi epidemiologici che tengano conto dell'esposizione professionale.

**Parole chiave:** mortalità respiratoria, studio longitudinale, settore occupazionale

## Abstract

**Objectives:** to assess the association between the occupational sector and respiratory mortality in the metropolitan longitudinal studies of Rome and Turin.

**Design:** retrospective cohort study.

**Setting and participants:** the 2011 census cohorts of residents of Rome and Turin aged 30 years and older who had worked for at least one year in the private sector between 1970s and 2011 was analysed. The individuals included in the study were followed from 9 October 2011 to 31 December 2018. Occupational history was obtained from archives of private sector contributions at the National Social Insurance Agency (INPS) and then was linked to data from the longitudinal studies.

**Main outcome measures:** the study outcome was non-malignant respiratory mortality. The exposure of interest was whether or not individuals had worked in one of the 25 occupational sectors considered (agriculture and fishing, steel industry, paper and printing, pharmaceuticals, manufacturing, textile, energy and water, food and tobacco industry, non-metal mining, glass & cement industry, metal processing, electrical construction, footwear and wood industry, construction, trade, hotel and restaurants, transportation, insurance, healthcare, services, laundries, waste management, hairdressing, cleaning services, and gas stations). The association between the occupational sector and respiratory mortality, adjusted for potential confounders (age, marital status, place of birth, educational level), was estimated using Cox models. All analyses were stratified by sex and city.

**Results:** a total of 910,559 people were analysed in Rome and 391,541 in Turin. During the eight years of follow-up, 4,133 people in Rome and 2,772 people in Turin died from respiratory causes. The sectors associated with high respiratory mortality in both cities among men were footwear and wood industry (adjusted HR for age: 1.37 (95%CI 1.07-1.76) and 1.48 (95%CI 1.08-2.03) in Rome and Turin, respectively), construction (HR: 1.31 (95%CI 1.20-1.44) in Rome and 1.51 (95%CI 1.31-1.74) in Turin), hotel and restaurant sector (HR: 1.25 (95%CI 1.07-1.46) in Rome and 1.68 (95%CI 1.20-2.33) in Turin), and cleaning services (HR: 1.57 (95%CI 1.19-2.06) in Rome and 1.97 (95%CI 1.51-2.58) in Turin). Some sectors had high respiratory mortality only in one of the two cities: in Rome, the food & tobacco industry, and gas stations, while in Turin, the metal processing industry. Among female workers, the cleaning services sector was associated with higher respiratory mortality in both Rome and Turin (HR: 1.52, 95%CI 1.27-1.82, e 1.58, 95%CI 1.17-2.12, respectively).

**Conclusions:** the data confirm the previously known associations between occupational sectors and respiratory mortality for exposures characteristic of specific sectors, such as construction, hotel and restaurant sector, and cleaning services. The differences reported between the two cities reflect the different composition of the workforce and the size of the two study populations. Administrative social insurance data can provide helpful information for epidemiological studies of occupational exposure.

**Keywords:** respiratory mortality, cohort study, employment sector.

## Introduzione

Le cause respiratorie costituiscono la terza causa di morte più diffusa, dopo le malattie circolatorie e i tumori, in Italia e in Europa.<sup>1</sup> Nel Lazio le malattie respiratorie sono state causa del 12,7% dei ricoveri ospedalieri nel 2021 e del 9% dei decessi nel 2019.<sup>2</sup> A livello globale, il *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* (GBD) ha mostrato un aumento del numero di casi di BPCO negli ultimi 30 anni (anche se il tasso standardizzato per età è diminuito), e un aumento dei casi e dei tassi standardizzati per asma e per le altre malattie respiratorie.<sup>3</sup> Secondo i dati PASSI, in Italia la prevalenza di malattie respiratorie, nella popolazione di età compresa tra i 18 e i 69 anni, è del 7% e aumenta all'aumentare dell'età e al peggiorare della posizione socioeconomica.<sup>4</sup>

A livello nazionale e globale, l'esposizione a inquinanti aerodispersi sul luogo di lavoro è stata riconosciuta come un fattore di rischio significativo per le malattie respiratorie croniche.<sup>5</sup> Un recente rapporto congiunto dell'*American Thoracic Society* e della *European Respiratory Society*, le due principali società scientifiche di malattie dell'apparato respiratorio, ha quantificato il contributo dell'esposizione lavorativa a carico di tali malattie: il 16% per l'asma, il 14% per la BPCO, il 13%

per la bronchite cronica, il 26% per la fibrosi polmonare idiopatica, il 30% per le malattie granulomatose, tra cui la sarcoidosi, il 29% per la proteinosi alveolare polmonare, il 10% per la polmonite di comunità negli adulti in età lavorativa e percentuali inferiori per la tubercolosi (2,3% nei lavoratori esposti alla silice e 1% nei lavoratori sanitari).<sup>6</sup>

La maggior parte degli studi che hanno messo in relazione l'occupazione e gli esiti di salute sono implementati su particolari categorie di lavoratori, in genere basati su coorti di lavoratori o su studi caso-controllo. In Italia diversi studi caso-controllo che analizzano i tumori occupazionali sono stati prodotti utilizzando procedure di *record-linkage* con gli archivi contributivi.<sup>7-9</sup> In alcuni paesi, dove sono disponibili coorti amministrative di tutta la popolazione residente, sono stati studiati gli eccessi di mortalità per settore lavorativo.<sup>10-12</sup> L'utilizzo di coorti amministrative per studi di epidemiologia occupazionale dipende dalla disponibilità di dati sulla storia lavorativa dei soggetti inclusi. Il progetto BIGEPI "Uso di BIG data per la valutazione degli Effetti sanitari acuti e cronici dell'inquinamento atmosferico nella Popolazione Italiana" ha utilizzato la rete di studi longitudinali metropolitani.<sup>13,14</sup> Le coorti censuarie, che vengono

seguite attraverso i dati amministrativi (anagrafi comunali e sistemi informativi sanitari), sono presenti nel Programma Statistico Nazionale e, nel caso di Roma e Torino, prevedono l'integrazione con le storie contributive dell'Istituto Nazionale per la Previdenza Sociale (INPS).<sup>15</sup>

L'obiettivo di questo studio è analizzare l'associazione tra settore occupazionale e mortalità per malattie respiratorie in due studi longitudinali metropolitani in lavoratori dipendenti del settore privato ed esplorare la possibilità di condurre studi di epidemiologia occupazionale basati su dati amministrativi.

## Metodi

### Setting e fonte dei dati

L'analisi ha riguardato due città italiane, Roma e Torino, con una popolazione media rispettivamente di circa 2,6 milioni e 880 mila abitanti per le quali sono stati utilizzati gli studi longitudinali metropolitani, ossia le coorti censuarie del 2011 di tutti i residenti nelle due città ottenute dal *record-linkage* dei dati del censimento del 2011 con il Sistema Informativo Sanitario Regionale, che comprende tutti i database amministrativi sanitari, compreso il registro di mortalità.<sup>14,16,17</sup> Ogni soggetto è stato seguito dal giorno di riferimento del censimento (9 ottobre 2011) fino al 31 dicembre 2018, alla data di migrazione dalla città o al decesso, a seconda di quale evento si fosse verificato per primo. La scelta del periodo di studio è stata determinata dalla disponibilità dei dati di mortalità causa-specifici al momento della conduzione.

I dati della previdenza sociale dell'INPS sono serviti per arricchire gli studi longitudinali con informazioni sui settori occupazionali dal 1974 al 2011, disponibili per i lavoratori del settore privato inclusi nelle coorti. I dati occupazionali dell'INPS riguardano le persone che hanno lavorato in aziende private con almeno un dipendente dal 1974 in poi.<sup>18,19</sup> I dati riguardano circa il 55% della forza lavoro italiana e non includono i lavoratori della pubblica amministrazione, i lavoratori autonomi, gli artigiani, i lavoratori domestici, i lavoratori para-subordinati e occasionali. Le informazioni disponibili sono l'intera storia lavorativa di un lavoratore con l'indicazione dell'attività economica dell'azienda in cui il lavoratore ha svolto la sua attività e la relativa durata. Sono state classificate le attività economiche secondo la Classificazione statistica delle attività economiche nell'Unione Europea, NACE Rev. 2, raggruppate in categorie più ampie.<sup>20</sup> Va specificato che i dati INPS a livello individuale permettono di assegnare ciascun individuo della coorte a uno o più settori lavorativi e non alla mansione specifica. Il collegamento tra gli identificativi personali all'interno degli studi longitudinali e i dati dell'INPS è stato effettua-

to a livello individuale da personale autorizzato, utilizzando il codice fiscale. Un controllo tra codice fiscale e dati anagrafici è stato effettuato per validare l'accuratezza della chiave di *linkage*. Il dataset linkato è stato quindi anonimizzato, archiviato e processato sotto stretti controlli per proteggere i dati personali. Il *record linkage* è stato effettuato in conformità con il Programma statistico nazionale, che viene approvato annualmente dall'Autorità garante per la protezione dei dati personali italiana.<sup>15</sup>

### Popolazione in studio

Per analizzare l'associazione tra settore occupazionale e mortalità, i soggetti appartenenti agli studi longitudinali metropolitani di Roma e Torino selezionati per il progetto BIGEPI (gli adulti di 30 anni o più) sono stati ulteriormente selezionati, identificando le persone di età compresa tra 30 e 100 anni al censimento che avevano lavorato per almeno un anno in un settore occupazionale privato dal 1974 al 2011. La scelta di analizzare la sola popolazione adulta è stata effettuata nell'ambito dell'obiettivo specifico 3 del progetto BIGEPI (valutare l'associazione tra esposizione cronica a inquinamento dell'aria e mortalità negli studi longitudinali metropolitani), ma ben si adatta a questa analisi vista la disponibilità dei dati occupazionali dal 1974 al 2011. Una descrizione dettagliata della popolazione studiata a Roma con la selezione effettuata per il progetto è stata pubblicata altrove.<sup>19</sup>

### I settori occupazionali

I settori occupazionali sono stati classificati in 25 categorie secondo la classificazione NACE Rev. 2:20 Agricoltura, silvicoltura e pesca; Industria siderurgica; Stampa e pubblicazioni; Industria farmaceutica e chimica; Manifatturiera; Fabbricazione di tessuti; Fornitura di elettricità, gas, e aria condizionata; Produzione di alimenti e tabacco; Industria mineraria non metallifera; Industria del vetro-ceramica; Lavorazione dei metalli; Fabbricazione di apparecchiature elettriche; Calzature e legno; Costruzioni; Commercio all'ingrosso e al dettaglio; Alberghi, campeggi, bar, ristoranti; Trasporti e magazzinaggio; Attività assicurative; Assistenza sanitaria; Servizi; Lavaggio e pulitura di tessuti; Raccolta, trattamento e smaltimento di rifiuti; Parrucchieri; Servizi di pulizia; e infine, Stazioni di servizio.

Per le analisi l'esposizione è stata considerata come "mai impiegato/impiegato" in ciascun settore; il singolo individuo può quindi contribuire a diversi settori, se dal 1974 al 2011 ha cambiato settore di lavoro. Questa definizione di esposizione non permette di paragonare un settore specifico a un settore di riferimento di "non esposti", ma permette di valutare l'associazione tra settore ed esito di salute rispetto a tutti gli altri.

## Esito e altre variabili

L'esito in studio è la mortalità respiratoria (con causa di morte classificata utilizzando i codici della Classificazione delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche, ICD-9: 460-519 o ICD-10: J00-J99). Sono state considerate diverse variabili, disponibili dal Censimento del 2011, quali possibili confondenti o modificatori d'effetto: il sesso, l'età, il livello di istruzione classificato in tre categorie (Alto-Medio-Basso) a seconda del massimo titolo studio conseguito, il luogo di nascita (Roma, Regione Lazio, Italia settentrionale, Italia centrale, Italia meridionale e isole, altri Paesi per la coorte di Roma e cittadinanza divisa in: Italiano, provenienti da paesi a sviluppo avanzato e provenienti da paesi a forte pressione migratoria per la coorte di Torino), lo stato civile (single, sposato, separato o divorziato, vedovo).

## Analisi statistica

Per studiare l'associazione tra il settore d'impiego e la mortalità per malattie respiratorie è stato calcolato il tempo-persona a rischio per ciascun partecipante dal 9 ottobre 2011 fino alla fine del follow-up e utilizzato modelli di regressione di Cox, con l'età come scala temporale. I risultati sono espressi in termini di *hazard ratio* (HR) e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%), separatamente per uomini e donne. Sono stati usati modelli aggiustati solo per età e aggiustati, oltre che per età, anche per livello d'istruzione, stato civile e luogo di nascita. Infine, è stata eseguita un'analisi di sensibilità replicando le analisi sulla popolazione che, dal 1974 al 2011, aveva lavorato solo in un settore. Il modello di regressione di Cox è stato ritenuto quello più idoneo in questo studio poiché tiene conto del tempo a rischio di subire l'evento di ciascun individuo della coorte ed è in grado di gestire la censura, che si verifica quando il tempo di follow-up termina prima dell'evento in studio o per un evento diverso da quello analizzato. Inoltre può essere utilizzato per esaminare l'effetto di più variabili esplicative/confondenti contemporaneamente.

## Risultati

La Tabella 1 mostra, per ogni settore occupazionale, la numerosità della popolazione, il numero di anni-persona e il numero di decessi per malattie respiratorie negli uomini e donne in studio nelle due città. Alcuni settori hanno un numero limitato di lavoratori, e uno ancora più limitato di decessi, il che rende impossibile analizzare l'associazione tra settore di occupazione e mortalità respiratoria, in particolare per le donne. Durante gli otto anni di follow-up sono deceduti per cause respiratorie 2.897 uomini e 1.236 donne a Roma e 2.059 uomini e 713 donne a To-

rino. Si può osservare che la distribuzione dei settori per i lavoratori e le lavoratrici nelle due città è diversa, con un maggiore impiego nell'industria, in particolare modo quella meccanica e siderurgica, a Torino rispetto a Roma sia per gli uomini sia per le donne.

La Tabella S1 nei Materiali Supplementari mostra la distribuzione delle specifiche cause di morte analizzate. In entrambe le città la causa più frequente di mortalità respiratoria è la BPCO (59% a Roma e 47% a Torino), seguita da polmonite e influenza (22% a Roma e circa 30% a Torino). In Tabella S2 vengono invece riportate le distribuzioni per settore e genere (Tabella S2a Roma, Tabella S2b Torino).

La Tabella 2 mostra i risultati dei modelli di Cox, cioè l'associazione tra settore occupazionale e mortalità respiratoria nella popolazione maschile di Roma e Torino. A Roma, i modelli aggiustati solo per età mostrano che aver lavorato in alcuni settori quali l'industria alimentare e del tabacco, l'industria delle calzature e del legno, l'edilizia, il settore alberghiero, le imprese di pulizie e i benzinai, è un fattore di rischio per la mortalità respiratoria. Per alcuni settori (l'industria chimica e farmaceutica, quella delle costruzioni elettriche, il settore delle assicurazioni e quello dei servizi) sono stati osservati HR in difetto, ma tenendo conto del titolo di studio, dello stato civile e del luogo di nascita, solo il settore delle costruzioni elettriche, caratterizzato a Roma da una popolazione giovane e istruita, mantiene un hazard ratio, *I* di sotto dell'unità. Tenendo conto dei confondenti, i settori associati a una più alta mortalità respiratoria sono l'industria alimentare e del tabacco (HR: 1,24; IC95% 1,01-1,54), l'edilizia (HR: 1,21; IC95% 1,10-1,32), quello delle pulizie (HR: 1,33; IC95% 1,01-1,75) e della distribuzione dei carburanti (HR: 1,70; IC95% 1,02-2,83). A Torino, i modelli aggiustati per età mostrano un più alto rischio di mortalità respiratoria per i lavoratori nell'industria manifatturiera (HR: 1,42; IC95% 1,03-1,95), del trattamento dei metalli (HR: 1,69; IC95% 1,14-2,51), delle calzature e legno (HR: 1,48; IC95% 1,08-2,03), dell'edilizia (HR: 1,51; IC95% 1,31-1,74), del settore alberghiero (HR: 1,68; IC95% 1,20-2,33) e delle pulizie (HR: 1,97; IC95% 1,51-2,58). Tenendo conto dei possibili confondenti, gli hazard ratio si abbassano leggermente. Anche a Torino, nei modelli aggiustati per età, due settori hanno un'associazione inversa con la mortalità per cause respiratorie (quello della produzione e distribuzione di energia e quello delle assicurazioni), ma in entrambi i casi, svanisce aggiustando per i possibili confondenti.

La Tabella 3 mostra l'associazione tra settore occupazionale e mortalità respiratoria nella popolazione femminile di Roma e Torino. L'unico settore che appare associato a una più alta mortalità respiratoria nelle donne è quello delle pulizie sia a Roma (HR: 1,52;

IC95% 1,27-1,82) sia a Torino (HR: 1,58; IC95% 1,17-2,12), poco sensibile all'aggiustamento per titolo di studio, stato civile e luogo di nascita. Il settore dell'industria e dell'abbigliamento a Torino è associato a una mortalità respiratoria più bassa rispetto agli altri settori, non spiegata dai confondenti considerati.

In entrambe le città la maggior parte delle persone incluse nello studio ha lavorato solo in un settore, 315.201 (66%) e 136.820 (64%) degli uomini residenti rispettivamente a Roma e Torino. I risultati dell'analisi di sensibilità sono mostrati nei Materiali Supplementari.

La Tabella S3 nei Materiali Supplementari mostra l'associazione tra settore occupazionale e mortalità respiratoria nel sottoinsieme di popolazione maschile che ha lavorato solo in un comparto. Il settore dell'edilizia, tenendo conto del titolo di studio, dello stato civile e del luogo di nascita, risulta essere associato a un più elevato rischio di mortalità respiratoria sia a Roma (HR: 1,27; IC95% 1,14-1,41) che a Torino (HR: 1,41; IC95% 1,17-1,70). A Torino anche i settori delle calzature e legno (HR: 1,96; IC95% 1,31-2,94), quello alberghiero (HR: 1,65; IC95% 1,03-2,64) e quello delle pulizie (HR: 1,90; IC95% 1,19-3,05) mostrano degli *hazard ratio* maggiori di quelli riportati sull'intera popolazione.

La Tabella S4 mostra l'associazione tra settore occupazionale e mortalità respiratoria nella popolazione di donne che hanno lavorato in un unico settore. Rispetto agli uomini, in entrambe le città una più alta percentuale di donne lavora in un unico settore (73% a Roma e 70% a Torino). A Roma l'unico settore associato a un rischio elevato di mortalità respiratoria è quello delle pulizie (HR: 1,47; IC95% 1,18-1,83), mentre a Torino quello delle parrucchiere, risultato basato però su un unico decesso. A Torino il settore dell'abbigliamento e dell'industria tessile viene confermato con un rischio più basso degli altri settori.

## Discussione

Diversi settori sono risultati essere associati a una più alta mortalità respiratoria negli uomini: l'edilizia e il settore delle pulizie in entrambe le coorti considerate, mentre l'aver lavorato nell'industria alimentare e del tabacco a Roma, il settore alberghiero, l'industria manifatturiera, il trattamento dei metalli e il settore delle calzature e legno a Torino rappresentavano condizioni associate a maggiore mortalità respiratoria. Per le donne, l'unico settore associato a una elevata mortalità respiratoria era quello delle pulizie in entrambe le città. Le differenze riscontrate tra Roma e Torino possono essere attribuite alle diversità delle storie delle due città e da una maggior prevalenza di lavoratori nell'industria a Torino, come confermato dalla disparità nei livel-

li di istruzione.<sup>21</sup> La diversa distribuzione nei settori occupazionali di uomini e donne può contribuire a spiegare anche le differenze nei settori associati a una più alta mortalità per cause respiratorie tra lavoratori e lavoratrici.

Le esposizioni dannose per il sistema respiratorio più comuni negli ambienti lavorativi sono il particolato organico e inorganico, i vapori, i gas e i fumi.<sup>22</sup> Ogni settore risultato associato a una più elevata mortalità respiratoria è caratterizzato da queste esposizioni. Il più elevato rischio di patologie respiratorie nei lavoratori dell'edilizia è noto, in particolare per il rischio di esposizioni a polveri minerali.<sup>23-26</sup> Anche gli addetti alle pulizie professionali da molti anni sono considerati a rischio di patologie respiratorie per esposizione a sostanze irritanti,<sup>27</sup> inclusa la BPCO.<sup>28</sup> Una recente revisione sistematica sull'esposizione a detersivi ed esiti respiratori ha stimato un 50% di rischio in più di asma, un 43% di rischio in più di BPCO negli addetti alle pulizie e un lieve incremento del rischio di iperreattività bronchiale.<sup>29</sup>

Valutando la letteratura scientifica sulle associazioni tra mortalità respiratoria e occupazione, i risultati di Roma che riguardano il settore alberghiero e quelli di Torino sul settore dell'industria alimentare e tabacco non sono inattesi.<sup>30</sup> I lavoratori degli alberghi sono esposti a polveri e agenti chimici, in particolare sostanze irritanti contenute nei prodotti per le pulizie, e coloro che lavorano nelle cucine sono esposti a vapori e fumi di cottura. I dati degli Stati Uniti mostrano come la mortalità per BPCO di chi si occupa della preparazione dei cibi sia più elevata.<sup>23</sup> Inoltre, fino al gennaio del 2005, quando è entrato in vigore il divieto di fumo nei locali pubblici, i lavoratori in bar, ristoranti e alberghi sono stati costantemente esposti a fumo passivo.<sup>31</sup> L'industria manifatturiera è caratterizzata da processi di trasformazione che implicano esposizione a inquinanti aerodispersi sia durante la produzione sia durante la manutenzione delle macchine;<sup>32</sup> tuttavia questa categoria raccoglie tutte le attività manifatturiere, di trasformazione chimica o fisica dei materiali non incluse negli altri settori, cosa che rende difficile l'identificazione delle sostanze potenzialmente dannose. Il maggiore rischio associato ai lavoratori del settore calzaturiero e del legno a Torino, è coerente con i risultati dello studio di Demers et al., che descriveva un eccesso di mortalità dei lavoratori del legno per malattie respiratorie non maligne.<sup>33</sup> I lavoratori nel settore delle calzature e legno possono essere esposti a polvere di legno, metalli come il cromo e ad altri prodotti chimici, come per esempio solventi, recentemente inclusi nel novero delle sostanze in grado di ridurre i parametri di funzionalità respiratoria.<sup>34</sup> L'e-

Settore occupazionale	Roma						Torino					
	Uomini			Donne			Uomini			Donne		
	Uomini	Anni - persona	Morti n.	Donna	Anni - persona	Morti n.	Uomini	Anni - persona	Morti n.	Donna	Anni - persona	Morti n.
<b>Totale</b>	478.199	3.663.919	2.897	432.360	3.399.940	1.236	213.309	1.651.440	2.059	178.232	1.422.739	713
<b>Agricoltura e pesca</b>	22.595	165.692	320	28.599	217.410	245	9.213	68.002	202	12.524	97.019	101
<b>Industria</b>												
Industria meccanica e siderurgica	72.872	568.539	186	29.807	237.414	25	98.277	756.774	1127	33.048	262.426	156
Carta e stampa	17.140	131.180	101	11.573	91.280	30	7.185	56.422	63	5.731	46.039	16
Industria chimica e farmaceutica	17.438	133.233	94	11.161	88.037	29	15.192	117.548	157	8.361	65.845	48
Industria manifatturiera	13.737	105.841	74	8.559	67.789	22	5.903	46.399	39	5.729	46.134	15
Abbigliamento e industria tessile	3.939	29.951	19	10.926	86.075	26	2.996	23.052	29	9.652	76.508	31
Produzione e distribuzione di energia e acqua	6.340	48.644	51	3.124	24.695	8	2.699	20.955	21	1.127	9.072	6
Industria alimentare, bevande e tabacco	12.079	92.006	88	6.857	54.142	7	4.837	37.440	30	5.016	39.847	21
Industria mineraria	1.066	8.056	12	337	2.650	0	252	1.948	3	70	547	0
Vetro e ceramica	1.216	9.227	9	432	3.400	1	779	5.965	7	361	2.942	1
Trattamento dei metalli	605	4.630	3	117	932	0	2979	23.512	25	861	6.848	5
Costruzioni elettriche	27.682	215.825	83	10.389	82.073	20	14.506	113.675	80	7.176	57.284	25
Calzature e legno	7.736	58.799	64	2.928	23.112	2	4.281	33.377	39	2.123	16.914	6
<b>Edilizia</b>	74.620	567.035	611	14.422	114.471	18	30.962	240.693	218	4.199	33.683	10
<b>Commercio, pubblici esercizi, trasporti</b>												
Commercio	98.129	759.319	373	105.004	831.577	128	31.173	244.504	158	36.876	296.840	89
Alberghi	38.336	293.824	175	28.989	226.394	63	8.316	65.347	36	9.494	75.621	23
Trasporti	64.579	498.316	418	19.673	155.683	39	21.183	165.401	107	6.629	53.412	16
<b>Credito, assicurazioni e servizi</b>												
Assicurazioni	84.831	657.502	291	90.992	722.295	104	30.241	239.441	98	35.268	286.481	37
Sanità	9.008	70.079	35	29.671	233.569	82	1.683	13.316	2	8.380	67.553	13
Servizi	71.231	543.672	492	112.747	884.955	423	15.436	120.420	89	39.385	315.125	152
<b>Altre attività di servizi</b>												
Lavanderie	1.367	10.552	6	2.161	17.123	5	551	4.405	3	874	6.943	2
Nettezza urbana	2.070	16.158	7	998	7.924	0	790	6.283	2	382	3.076	0
Parrucchieri	1.768	13.700	7	7.747	61.673	6	653	5.230	5	2.453	20.028	1
Pulizie	14.888	115.182	53	33.270	260.698	129	6.794	53.011	56	12.455	99.724	47
Benzinai	2.360	18.200	15	426	3.349	1	472	3.664	5	144	1.145	1

**Tabella 1.** Popolazione per settore occupazionale e mortalità respiratoria, 2011-2018.

**Table 1.** Population by employment sector and respiratory mortality, 2011-2018.

sposizione a metalli, che a Torino tra gli uomini sembra essere associata a maggiore mortalità per malattie respiratorie, è stata associata a un aumentato rischio di BPCO<sup>35</sup> e la saldatura, che rappresenta una delle modalità di trattamento dei metalli, è associata a un aumentato rischio di polmoniti.<sup>6</sup> Infine, nel presente studio l'aver lavorato nel settore agrico-

lo non risultava associato a un eccesso di mortalità per malattie respiratorie. Questo dato è apparentemente in contrasto con recenti studi che vedono l'esposizione professionale a pesticidi come fattore di rischio per la BPCO.<sup>35</sup> Tuttavia, nel nostro studio la BPCO spiegava solo la metà delle morti per patologia respiratoria e la variabile di esito era appunto la

Settore occupazionale	Roma (n. 2.897)				Torino (n. 2.059)			
	HR*	(IC95%)	HR**	(IC95%)	HR*	(IC95%)	HR**	(IC95%)
<b>Agricoltura e pesca</b>	0,92	(0,82-1,03)	0,88	(0,78-0,99)	1,08	(0,94-1,25)	0,99	(0,85-1,15)
<b>Industria</b>								
Industria meccanica e siderurgica	0,93	(0,80-1,08)	0,90	(0,78-1,05)	0,98	(0,90-1,07)	0,93	(0,85-1,02)
Carta e stampa	0,93	(0,76-1,14)	0,88	(0,72-1,07)	1,13	(0,88-1,45)	1,14	(0,89-1,47)
Industria chimica e farmaceutica	0,81	(0,66-0,99)	0,90	(0,73-1,11)	0,97	(0,82-1,14)	0,97	(0,83-1,14)
Industria manifatturiera	1,10	(0,87-1,38)	1,14	(0,90-1,43)	1,42	(1,03-1,95)	1,39	(1,01-1,92)
Abbigliamento e industria tessile	0,80	(0,51-1,26)	0,73	(0,47-1,15)	0,86	(0,60-1,24)	0,84	(0,58-1,21)
Produzione e distribuzione di energia e acqua	1,02	(0,77-1,34)	0,99	(0,75-1,31)	0,61	(0,39-0,93)	0,70	(0,45-1,07)
Industria alimentare, bevande e tabacco	1,33	(1,08-1,65)	1,24	(1,01-1,54)	0,90	(0,63-1,29)	0,89	(0,62-1,28)
Industria mineraria	1,22	(0,69-2,14)	1,23	(0,70-2,18)	1,53	(0,49-4,76)	1,44	(0,46-4,48)
Vetro e ceramica	1,19	(0,62-2,30)	1,06	(0,55-2,05)	1,29	(0,62-2,72)	1,26	(0,60-2,65)
Trattamento dei metalli	2,59	(0,83-8,02)	2,20	(0,71-6,84)	1,69	(1,14-2,51)	1,60	(1,08-2,38)
Costruzioni elettriche	0,74	(0,60-0,92)	0,77	(0,62-0,96)	0,93	(0,75-1,17)	0,95	(0,76-1,19)
Calzature e legno	1,37	(1,07-1,76)	1,19	(0,93-1,53)	1,48	(1,08-2,03)	1,45	(1,05-1,99)
<b>Edilizia</b>	1,31	(1,20-1,44)	1,21	(1,10-1,32)	1,51	(1,31-1,74)	1,39	(1,21-1,61)
<b>Commercio, pubblici esercizi, trasporti</b>								
Commercio	1,07	(0,96-1,19)	1,02	(0,92-1,14)	1,00	(0,85-1,18)	1,01	(0,85-1,19)
Alberghi	1,25	(1,07-1,46)	1,12	(0,96-1,31)	1,68	(1,20-2,33)	1,48	(1,06-2,06)
Trasporti	0,97	(0,88-1,08)	0,93	(0,84-1,03)	0,98	(0,80-1,19)	0,97	(0,80-1,18)
<b>Credito, assicurazioni e servizi</b>								
Assicurazioni	0,88	(0,78-0,99)	1,04	(0,92-1,18)	0,80	(0,65-0,98)	0,98	(0,80-1,21)
Sanità	1,05	(0,76-1,47)	1,14	(0,82-1,60)	0,27	(0,07-1,09)	0,31	(0,08-1,25)
Servizi	0,85	(0,77-0,94)	0,95	(0,86-1,05)	0,87	(0,70-1,08)	0,95	(0,76-1,18)
<b>Altre attività di servizi</b>								
Lavanderie	1,17	(0,53-2,62)	1,17	(0,52-2,60)	1,69	(0,54-5,24)	1,55	(0,50-4,81)
Nettezza urbana	1,48	(0,70-3,10)	1,34	(0,64-2,82)	1,21	(0,30-4,85)	1,13	(0,28-4,52)
Parrucchieri	1,07	(0,51-2,25)	0,87	(0,41-1,82)	1,01	(0,42-2,42)	0,94	(0,39-2,25)
Pulizie	1,57	(1,19-2,06)	1,33	(1,01-1,75)	1,97	(1,51-2,58)	1,74	(1,33-2,28)
Benzinai	1,85	(1,123,08)	1,70	(1,02-2,83)	2,17	(0,90-5,24)	2,03	(0,83-4,92)

\* aggiustato per età / *age adjusted*

\*\* aggiustato per età, livello d'istruzione, stato coniugale e luogo di nascita / *adjusted for age, educational level, marital status, and place of birth*

**Tabella 2.** Associazione tra settore occupazionale e mortalità respiratoria. Popolazione maschile, 2011-2018.

**Table 2.** Association between employment sector and respiratory mortality. Male population, 2011-2018.

mortalità e non la prevalenza o l'incidenza della patologia. In studi paragonabili, sebbene più datati, la mortalità per patologie respiratorie, inclusa la mortalità per BPCO, non era aumentata nei lavoratori del settore agricolo<sup>36</sup> e in coloro che erano professionalmente esposti a pesticidi.<sup>37</sup> Un grande punto di forza di questo studio è stato la possibilità di effettuare un *record-linkage* tra dati amministrativi provenienti da fonti diverse (dati di previdenza sociale, anagrafici, censuari e dati sanitari) che ha permesso di identificare i settori lavorativi per tutti i lavoratori del settore privato e di colmare una lacuna dell'ultimo censimento della popolazione, che nel 2011 ha

raccolto le informazioni lavorative solo su un campione ristretto della popolazione e limitate alla data dello stesso. Inoltre l'integrazione tra fonti diverse si è resa necessaria perché quello del 2011 è stato l'ultimo censimento generale della popolazione, sostituito dal Censimento permanente, basato su indagini campionarie.<sup>38</sup> La grande numerosità delle coorti censuarie ha permesso di analizzare 25 settori in due contesti molto diversi (Roma e Torino) e di studiare l'associazione tra settori occupazionali e mortalità respiratoria sia negli uomini sia nelle donne, in genere poco studiata negli studi di epidemiologia occupazionale.

Settore occupazionale	Roma (n. 1.236)				Torino (n. 713)			
	HR*	(IC95%)	HR**	(IC95%)	HR*	(IC95%)	HR**	(IC95%)
<b>Agricoltura e pesca</b>	0,82	(0,71-0,94)	0,90	(0,77-1,05)	0,81	(0,65-1,00)	0,80	(0,65-1,00)
<b>Industria</b>								
Industria meccanica e siderurgica	1,17	(0,79-1,75)	1,13	(0,75-1,68)	1,10	(0,92-1,32)	1,10	(0,92-1,32)
Carta e stampa	1,05	(0,73-1,51)	0,99	(0,69-1,43)	0,94	(0,57-1,54)	0,93	(0,57-1,53)
Industria chimica e farmaceutica	0,95	(0,66-1,38)	0,96	(0,66-1,39)	0,97	(0,73-1,30)	0,97	(0,72-1,30)
Industria manifatturiera	1,37	(0,90-2,10)	1,31	(0,85-2,01)	1,12	(0,67-1,86)	1,06	(0,64-1,78)
Abbigliamento e industria tessile	0,85	(0,58-1,26)	0,77	(0,52-1,14)	0,58	(0,40-0,83)	0,56	(0,39-0,80)
Produzione e distribuzione di energia e acqua	0,99	(0,49-1,98)	0,97	(0,48-1,97)	0,97	(0,44-2,18)	0,98	(0,43-2,20)
Industria alimentare, bevande e tabacco	0,73	(0,35-1,53)	0,71	(0,34-1,49)	1,16	(0,75-1,79)	1,13	(0,73-1,74)
Industria mineraria	–	–	–	–	–	–	–	–
Vetro e ceramica	1,05	(0,15-7,46)	1,02	(0,14-7,24)	0,96	(0,14-6,84)	0,97	(0,14-6,88)
Trattamento dei metalli	–	–	–	–	1,51	(0,62-3,63)	1,44	(0,60-3,48)
Costruzioni elettriche	0,82	(0,53-1,28)	0,78	(0,50-1,21)	0,93	(0,62-1,38)	0,91	(0,61-1,35)
Calzature e legno	0,52	(0,13-2,06)	0,50	(0,12-2,00)	0,74	(0,33-1,65)	0,70	(0,31-1,57)
<b>Edilizia</b>	0,87	(0,54-1,38)	0,82	(0,51-1,30)	1,16	(0,62-2,16)	1,15	(0,61-2,15)
<b>Commercio, pubblici esercizi, trasporti</b>								
Commercio	1,04	(0,87-1,25)	0,93	(0,77-1,12)	1,14	(0,91-1,42)	1,15	(0,92-1,44)
Alberghi	1,18	(0,92-1,52)	1,13	(0,87-1,45)	1,36	(0,89-2,06)	1,27	(0,84-1,93)
Trasporti	1,04	(0,75-1,43)	1,03	(0,74-1,42)	1,26	(0,77-2,07)	1,42	(0,86-2,35)
<b>Credito, assicurazioni e servizi</b>								
Assicurazioni	1,06	(0,87-1,30)	1,01	(0,82-1,25)	0,95	(0,68-1,33)	0,98	(0,70-1,37)
Sanità	1,25	(1,00-1,56)	1,21	(0,97-1,52)	0,71	(0,41-1,23)	0,69	(0,40-1,19)
Servizi	0,97	(0,86-1,09)	1,00	(0,89-1,13)	0,96	(0,80-1,14)	0,97	(0,81-1,17)
<b>Altre attività di servizi</b>								
Lavanderie	1,13	(0,47-2,73)	1,06	(0,44-2,55)	0,85	(0,21-3,41)	0,83	(0,21-3,33)
Nettezza urbana	–	–	–	–	–	–	–	–
Parrucchieri	1,34	(0,60-2,99)	1,08	(0,48-2,44)	0,97	(0,14-6,92)	0,90	(0,12-6,45)
Pulizie	1,52	(1,27-1,82)	1,47	(1,22-1,78)	1,58	(1,17-2,12)	1,53	(1,13-2,07)
Benzinai	3,97	(0,56-28,25)	3,98	(0,56-28,55)	3,24	(0,46-23,07)	2,87	(0,40-20,51)

\* aggiustato per età / *age adjusted*

\*\* aggiustato per età, livello d'istruzione, stato coniugale e luogo di nascita / *adjusted for age, educational level, marital status, and place of birth*

**Tabella 3.** Associazione tra settore occupazionale e mortalità respiratoria. Popolazione femminile, 2011-2018.

**Table 3.** Association between employment sector and respiratory mortality. Female population, 2011-2018.

Essendo basato su una coorte amministrativa, il più grande limite di questo studio è l'assenza di informazioni dirette sui fattori di rischio individuali e in particolare l'abitudine al fumo. Sebbene esistano in letteratura studi che provano a ovviare a questo problema con metodologie anche sofisticate,<sup>39,40</sup> per ridurre questo bias, il titolo di studio è stato utilizzato come surrogato dell'abitudine al fumo, data la nota associazione tra fumo e bassa scolarità.<sup>41</sup> Pur non potendo escludere la presenza di confondimento residuo, l'aver aggiustato per titolo di studio, associato ai fattori di rischio individuali, non ha sostanzialmente modificato i risultati.

Un ulteriore limite è l'aver considerato la storia lavorativa fino alla data di inizio del *follow-up*, la data del censimento 2011. Questo non ha permesso di valutare il ruolo del settore occupazionale durante il *follow-up*. Tuttavia, le malattie croniche ostruttive respiratorie come la BPCO, patologie responsabili del maggior numero di decessi nella nostra coorte, presentano abitualmente dei tempi di latenza piuttosto lunghi dall'inizio dell'esposizione alla manifestazione clinica di malattia, sebbene esposizioni acute professionali possano avere un ruolo rilevante nel causare esacerbazioni di asma bronchiale.<sup>27</sup> Un altro limite dello studio, insito nel suo disegno e

comune ad altri studi analoghi, risiede nella classificazione dell'esposizione, che vede il soggetto assegnato a un dato settore lavorativo se vi ha lavorato nel corso della sua vita, senza alcuna valutazione della durata dell'attività lavorativa in quel settore né della specifica mansione svolta. Lo studio, quindi, non tiene conto dell'esposizione professionale, ma dell'appartenenza a settori lavorativi che possono comportare esposizioni ad agenti importanti per le patologie in studio. Per alcune patologie respiratorie, come la BPCO, caratterizzate da un processo patogenetico complesso che richiede un'esposizione regolare e cronica, questo potrebbe rappresentare un grosso limite, ma la sostanziale conferma dei risultati in coloro che avevano svolto attività lavorativa in un solo settore (Tabelle S1 e S2 nei Materiali Supplementari) riduce notevolmente l'importanza di questo potenziale bias. Inoltre, come sottolineato in uno studio precedente svolto su una porzione della nostra popolazione, la mortalità per cause non accidentali era associata ad alcuni settori lavorativi in maniera sovrapponibile sia in coloro che vi avevano lavorato per un tempo inferiore ai 10 anni sia in quelli che erano rimasti in quel settore per 10 anni o più.<sup>19</sup> Purtroppo non si può escludere, dato il disegno dello studio, che la presente popolazione sia stata affetta da un "effetto lavoratore sano", ma l'aver considerato tutti i settori in cui un soggetto ha lavorato al posto di prendere in considerazione solo il lavoro mantenuto più a lungo ne ha sicuramente mitigato l'influenza. Il settore lavorativo è solo un *proxy* di esposizione, non permette di attribuire agli individui la vera esposizione a fattori dannosi, né permette di avere una quantificazione dell'esposizione, né di conoscere il tipo di lavoro svolto. Tuttavia, i risultati di questo studio indicano un elevato rischio in settori come l'edilizia, le pulizie, il settore calzaturiero e del legno, dove la misclassificazione è piuttosto improbabile. Infatti, in questi settori gli addetti sono impegnati principalmente in attività operative, direttamente esposti ai fattori di rischio descritti dalla letteratura e più limitatamente in attività a basso rischio, come quelle amministrative.

Un altro aspetto importante da considerare è la possibile sottostima dell'esito, dovuta al fatto che i sistemi informativi utilizzati consentono di selezionare solo la causa principale del decesso.<sup>41</sup> Futuri studi dovranno analizzare l'associazione tra settore occupazionale e incidenza di specifiche malattie respiratorie o altri esiti respiratori. Un ulteriore limite è il fatto che non è stata considerata l'esposizione a inquinamento ambientale come possibile confondente dell'associazione tra settore occupazionale e mortalità, lasciando il tema a ulteriori approfondimenti.

Comunque, i risultati sugli effetti delle esposizioni croniche a inquinamento dell'aria ambiente nelle due città di Roma e Torino emersi dal progetto BIGEPI (che saranno pubblicati successivamente) non mostrano un'associazione tra inquinanti atmosferici e mortalità respiratoria, facendo venir meno una delle condizioni per cui l'inquinamento possa agire da confondente dell'associazione tra settore occupazionale e mortalità per cause respiratorie. Nonostante i diversi limiti sottolineati, il *linkage* tra studi longitudinali metropolitani e dati INPS ha permesso di evidenziare quali siano i settori più a rischio per la salute della popolazione, confermando associazioni già note in letteratura, ma anche suggerendo possibili settori a rischio finora poco investigati. Il metodo adottato consente di considerare la componente occupazionale come fattore di rischio in modo semplice ed economico e soprattutto tiene conto di tutti i comparti in cui un individuo ha lavorato durante la sua storia professionale. Questo studio introduce per la prima volta le informazioni contenute negli archivi previdenziali per la ricostruzione della storia occupazionale nel settore privato di soggetti arruolati negli studi di coorte. La possibilità di disporre di tali informazioni e i metodi di analisi costituiscono un patrimonio prezioso per la valutazione dei rischi, in particolare in quei contesti in cui le dimensioni epidemiologiche impediscono di programmare la somministrazione di questionari per l'anamnesi occupazionale. Gli studi orientati alla stima dell'impatto sulla salute di fattori di rischio ambientali (in senso stretto) possono trarre beneficio da tali metodi di valutazione dei rischi di origine occupazionale a partire dai dati amministrativi correnti.

## Conclusioni

Questo studio esplorativo su coorti amministrative mostra che diversi settori lavorativi caratterizzati da esposizioni a inquinanti aerodispersi, come l'edilizia e le pulizie professionali, risultano associati a una più elevata mortalità respiratoria.

I risultati emersi potrebbero incoraggiare l'uso dei dati delle coorti amministrative e il loro *linkage* ad altre banche dati per lo studio dell'effetto delle esposizioni a inquinanti negli ambienti di lavoro. I dati ottenuti da questo tipo di indagini potrebbero avere una notevole rilevanza in ambito preventivo per evitare nuovi casi di patologie correlate con il lavoro e per ridurre il rischio di progressione di patologie preesistenti nell'ottica della tutela della salute e della sicurezza dei lavoratori.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

## Bibliografia

- Naghavi M, Wang H, Lozano R et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385(9963):117-71.
- DEP. Open Salute Lazio - Dati sullo stato di salute della popolazione residente nel Lazio. Disponibile all'indirizzo: <https://www.opensalutelazio.it/salute/>. (Ultimo accesso: 08.06.2023).
- James SL, Abate D, Abate KH et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392(10159):1789-858.
- Ferrante G, Baldissera S, Campostrini S. Epidemiology of chronic respiratory diseases and associated factors in the adult Italian population. *Eur J Public Health* 2017;27(6):1110-16.
- Driscoll T, Rushton L, Hutchings SJ, Straif K, Steenland K, Abate D, et al. Global and regional burden of disease and injury in 2016 arising from occupational exposures: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Occup Environ Med* 2020;77(3):133-41.
- Blanc PD, Redlich CA, Annesi-Maesano I et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases An Official American Thoracic Society And European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199(11):1312-34.
- Crosignani P, Audisio R, Amendola P et al. La ricerca attiva dei tumori di origine professionale. *Epidemiol Prev* 2009;33(4-5 Suppl 2):71-3.
- Crosignani P, Massari S, Audisio R et al. The Italian surveillance system for occupational cancers: characteristics, initial results, and future prospects. *Am J Ind Med* 2006;49(9):791-8.
- Oddone E, Edefonti V, Scabarri A et al. Female breast cancer and electrical manufacturing: results of a nested case-control study. *J Occup Health* 2014;56(5):369-78.
- Vanthomme K, Van Den Borre L, Vandenheede H, Hagedoorn P, Gadeyne S. Site-specific cancer mortality inequalities by employment and occupational groups: A cohort study among Belgian adults, 2001-2011. *BMJ Open* 2017;7(11):e015216.
- Laugesen K, Ludvigsson JF, Schmidt M et al. Nordic Health Registry-Based Research: A Review of Health Care Systems and Key Registries. *Clin Epidemiol* 2021;13:533-54.
- Pukkala E, Martinsen JI, Lyng E et al. Occupation and cancer follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 2009;48(5):646-790.
- BIGEPI. Disponibile all'indirizzo: <https://bigepi.it/index.php/it/>. (Ultimo accesso: 13.03.2023).
- Caranci N, Di Girolamo C, Giorgi Rossi P et al. Cohort profile: The Italian Network of Longitudinal Metropolitan Studies (IN-LiMeS), a multicentre cohort for socioeconomic inequalities in health monitoring. *BMJ Open* 2018;8(4):e020572.
- Sistema statistico nazionale (SISTAN). Il Programma statistico nazionale. Disponibile all'indirizzo: <https://www.sistan.it/?id=52>. (Ultimo accesso: 13.03.2023).
- Cesaroni G, Venturini G, Paglione L et al. Differenziali di mortalità a Roma: il ruolo dell'istruzione e dei prezzi immobiliari del quartiere di residenza. *Epidemiol Prev* 2020;44(5-6 Suppl 1):31-37.
- Dei Bardi L, Calandrini E, Bargagli AM et al. Socioeconomic inequalities in health status and survival: a cohort study in Rome. *BMJ Open* 2022;12(8):e055503.
- Massari S, Malpassuti VC, Binazzi A, Paris L, Gariazzo C, Marinaccio A. Occupational Mortality Matrix: A Tool for Epidemiological Assessment of Work-Related Risk Based on Current Data Sources. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(9):5652.
- Bauleo L, Massari S, Gariazzo C et al. Sector of Employment and Mortality: A Cohort Based on Different Administrative Archives. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2023;20(10):5767.
- Eurostat. NACE Rev. 2 - Statistical classification of economic activities in the European Community. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities 2008; 141-145.
- Di Girolamo C, Gnani R, Landriscina T et al. Indirect impact of the COVID-19 pandemic and its containment measures on social inequalities in hospital utilisation in Italy. *J Epidemiol Community Health* 2022;76(8):707-15.
- Driscoll T, Steenland K, Pearce N et al. Global and regional burden of chronic respiratory disease in 2016 arising from non-infectious airborne occupational exposures: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Occup Environ Med* 2020;77(3):142-50.
- Syamlal G, Kurth LM, Dodd KE, David, Blackley J, Hall NB, Mazurek JM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mortality by Industry and Occupation - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(49):1550-4.
- Hines SE, Dement J, Cloeren M, Cranford K, Quinn PS, Ringen K. Restrictive spirometry pattern among construction trade workers. *Am J Ind Med* 2023;66(6):484-99.
- Dement JM, Cloeren M, Ringen K et al. COPD risk among older construction workers-Updated analyses 2020. *Am J Ind Med* 2021;64(6):462-75.
- Finkelstein MM, Verma DK. Mortality among Ontario members of the International Union of Bricklayers and Allied Craftworkers. *Am J Ind Med* 2005;47(1):4-9.
- Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007;370(9584):336-41.
- Cesaroni G, Forastiere F, Agabiti N, Valente P, Zuccaro P, Perucci CA. Effect of the Italian smoking ban on population rates of acute coronary events. *Circulation* 2008;117(9):1183-8.
- Archangelidi O, Sathiyajit S, Consonni D, Jarvis D, De Matteis S. Cleaning products and respiratory health outcomes in occupational cleaners: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med* 2020;77(10):1067-76.
- Murgia N, Gambelunghe A. Occupational COPD-The most under-recognized occupational lung disease? *Respirology* 2022;27(6):399-410.
- Cesaroni G, Forastiere F, Agabiti N, Valente P, Zuccaro P, Perucci CA. Effect of the Italian smoking ban on population rates of acute coronary events. *Circulation* 2008;117(9):1183-8.
- Montano D. Chemical and biological work-related risks across occupations in Europe: a review. *J Occup Med Toxicol* 2014;9:28.
- Demers PA, Stellman SD, Colin D, Boffetta P. Nonmalignant respiratory disease mortality among woodworkers participating in the American Cancer Society Cancer Prevention Study-II (CPS-II). *Am J Ind Med* 1998;34(3):238-43.
- Rabhani G, Nimmi N, Benke GP et al. Ever and cumulative occupational exposure and lung function decline in longitudinal population-based studies: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med* 2023;80(1):51-60.
- Murgia N, Gambelunghe A. Occupational COPD-The most under-recognized occupational lung disease? *Respirology* 2022;27(6):399-410.
- d'Errico A, Filippi M, Demaria M et al. Mortalità per settore produttivo in Italia nel 1992 secondo le storie lavorative INPS. *Med Lav* 2005;96 Suppl:s52-65.
- Waggoner JK, Kullman GJ, Henneberger PK et al. Mortality in the agricultural health study, 1993-2007. *Am J Epidemiol* 2011;173(1):71-83.
- ISTAT. Permanent Census of Population and housing. Disponibile all'indirizzo: <https://www.istat.it/en/censuses/population-and-housing>. (Ultimo accesso: 13.03.2023).
- Shin HH, Cakmak S, Brion O et al. Indirect adjustment for multiple missing variables applicable to environmental epidemiology. *Environ Res* 2014;134:482-7.
- Richardson DB, Laurier D, Schubauer-Berigan MK, Tchetgen Tchetgen E, Cole SR. Assessment and indirect adjustment for confounding by smoking in cohort studies using relative hazards models. *Am J Epidemiol* 2014;180(9):933-40.
- Faustini A, Stafoggia M, Colais P et al. Air pollution and multiple acute respiratory outcomes. *Eur Respir J* 2013;42(2):304-13.



**EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE**

# ABBONAMENTI 2024

		ON-LINE + SUPPLEMENTI ON-LINE	ON-LINE + CARTA + SUPPLEMENTI ON-LINE	ON-LINE + CARTA + SUPPLEMENTI
PRIVATI ITALIA	1 anno	72	80	95
	2 anni	135	150	180
	3 anni	190	210	250
ENTI ITALIA ACCESSO UNICO*	1 anno	148	155	170
	2 anni	275	290	320
	3 anni	390	410	450
ENTI ESTERO	1 anno	165	180	210
	2 anni	310	335	395
	3 anni	425	475	555
PRIVATI ESTERO	1 anno	85	100	130
	2 anni	160	190	245
	3 anni	225	265	350

\* ENTI ITALIA AD ACCESSO MULTIPLO: ABBONAMENTI DA CONCORDARE CON L'EDITORE

# 35€

Abbonamento on-line per GIOVANI EPIDEMIOLOGI under 35.

# 40€

Per gli AUTORI di un contributo nell'anno in corso e non sono abbonati da almeno 2 anni.

# 50€

Ai GENEROSI EPIDEMIOLOGI GIÀ ABBONATI, regalare un abbonamento per il 2024 costa solo 50 euro per l'edizione on-line e 60 euro per avere anche il cartaceo.

# 0€

Per gli EPIDEMIOLOGI "CONTAGIOSI" che fanno sottoscrivere due nuovi abbonamenti a chi non conosce la rivista o non è più abbonato da almeno due anni, l'abbonamento o il rinnovo è gratuito.

## EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

**ABBONAMENTO** ALLA RIVISTA A PARTIRE DAL PRIMO NUMERO RAGGIUNGIBILE

**SCRIVI A:** abbonamenti@inferenze.it **TELEFONA:** 02 48702283

**INFERENZE scarl** via Ricciarelli, 29 - 20148 Milano

DATA

TIPO DI ABBONAMENTO

EURO

### MODALITÀ DI PAGAMENTO

PAYPAL  
fai tutto on-line alla pagina  
www.epiprev.it/abbonamenti

BONIFICO BANCARIO  
BPER BANCA, Piazza Wagner 8, 20145 Milano  
IBAN IT83Z0538701612000035010623  
intestato a Inferenze scarl, via Ricciarelli, 29  
20148 Milano (per velocizzare, inoltra anche  
via mail la richiesta allegando la contabile)

CARTA DI CREDITO     American Express     Carta Si     Master Card     Eurocard     VISA

COGNOME E NOME

AZIENDA

INDIRIZZO

CAP / LOCALITÀ / PROVINCIA

TEL. / FAX

E-MAIL

NUMERO

SCADENZA

COD. CV2 (ULTIME 3 CIFRE STAMPATE SUL RETRO DELLA CARTA)

FIRMA

eio

€ 20,68