

# 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 Zengarini<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 ( $\leq 10$  µm - PM<sub>10</sub>;  $\leq 2,5$  µm - 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, sovraffollamento 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

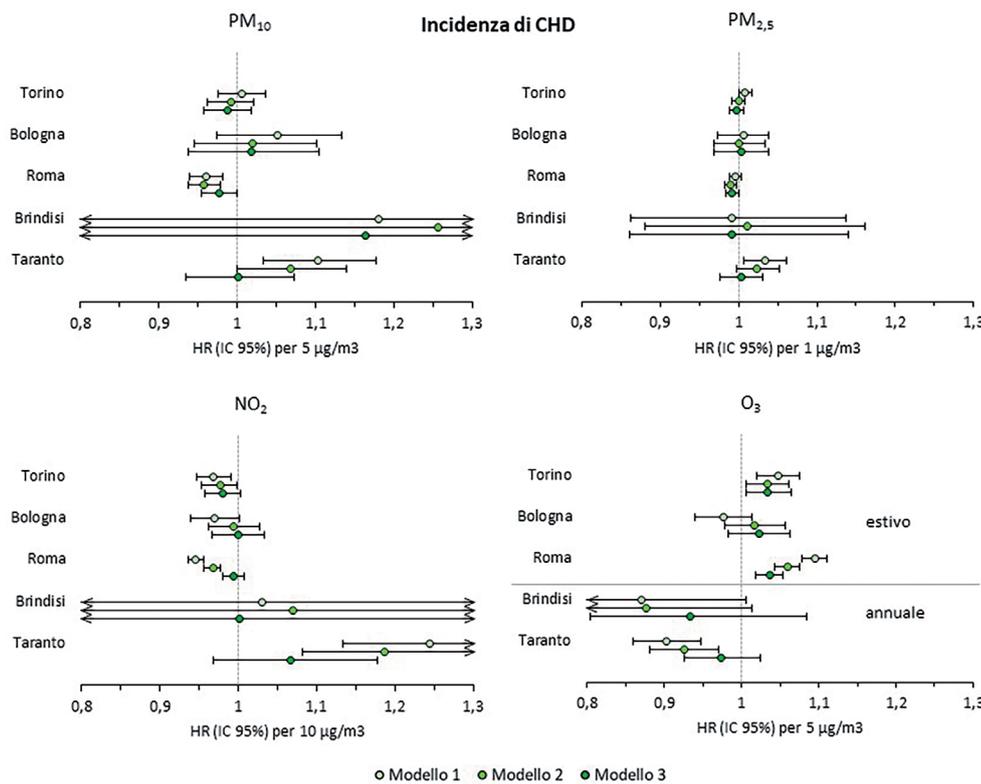
**Modello 1:** include un inquinante atmosferico (termini lineari), aggiustato per genere e età / **Model 1:** includes an air pollutant (linear terms), adjusted by gender and age

**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.

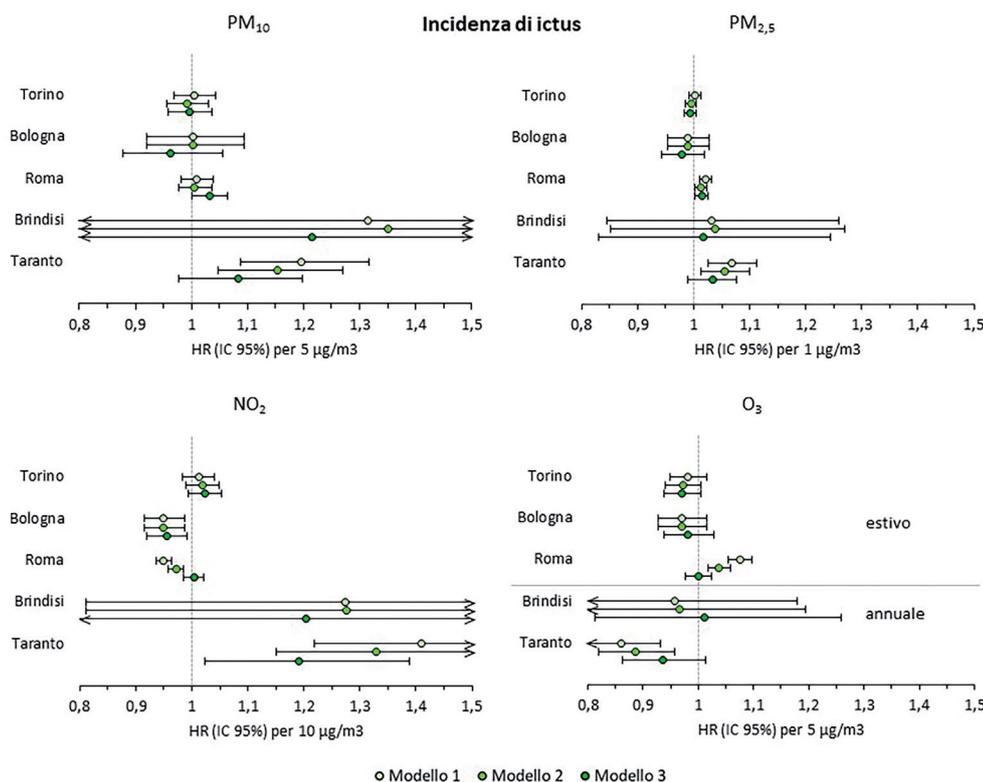
Riguardo le esposizioni ambientali, a Torino si osservano le concentrazioni medie più elevate di PM e NO<sub>2</sub>, mentre quelle più basse si osservano a Brindisi e a Taranto (Tabella 2, Figure S2-S6).

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, Cislighi 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