

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

¹ Sezione di epidemiologia e statistica medica, Dipartimento di diagnostica e sanità pubblica, Università di Verona, Verona

² Dipartimento di scienze dell'ambiente e della prevenzione, Università di Ferrara, Ferrara

³ Istituto di fisiologia clinica, Consiglio nazionale delle ricerche (CNR), Pisa

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

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

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

⁷ Dipartimento di scienze della sanità pubblica e pediatriche, Università di Torino, Torino

⁸ Dipartimento di medicina interna e terapia medica, Università di Pavia

⁹ Struttura complessa di pneumologia, IRCSS S. Matteo di Pavia, Università di Pavia, Pavia

¹⁰ Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale (INAIL), Roma

¹¹ Pneumologia clinica e interventistica, AOU Sassari, Università di Sassari, Sassari

¹² 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.¹ 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.^{2,3} Tali malattie hanno inoltre un sostanziale impatto sui ricoveri e le limitazioni delle attività quotidiane negli adulti italiani;⁴ 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.⁴

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%.⁵ Anche la rinite riconosce rilevanti cause professionali e, quando correlata al lavoro, è maggiormente soggetta a ricadute negative sulla qualità della vita dei pazienti.⁶

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.^{7,8} 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).⁹ 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^{10,11} e di Pisa^{2,12} e il contributo dato dall'Italia allo studio europeo ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*).⁵ Questi studi hanno messo in luce l'impatto dell'esposizione occupazionale in singoli contesti geografici (per esempio Pisa o delta del Po)^{2,10-12} o su singoli outcome (per esempio incidenza d'asma).⁷

Nel presente articolo, utilizzando i dati dello studio GEIRD (*Gene-Environment Interaction in Respiratory Diseases*),¹³ 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.¹⁴ 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).³ Le coorti preesistenti sono costituite dai partecipanti allo studio ISAYA (*Italian Study on Asthma in Young Adults*),¹⁵ alle coorti italiane dell'indagine *European Community Respiratory Health Survey - ECRHS*¹⁶ 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.¹⁷

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.¹⁸

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

- 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.¹⁹ 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.²⁰ 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/m²), normopeso (18,5-24,9 kg/m²), sovrappeso (25-29,9 kg/m²) e obeso (≥30 kg/m²). Ogni soggetto è stato sottoposto a spirometria forzata basale. I valori massimi di FEV₁ (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.²¹ La funzione polmonare è stata misurata come rapporto tra FEV₁ e FVC (FEV₁/FVC). Sono stati calcolati FEV₁ % predetto e FVC % predetto sulla base delle equazioni di Quanier 2012.²²

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.²³ 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).²⁴ 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.²⁴

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 (FEV₁% predetto, FVC% predetto, FEV₁/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),²⁵ 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, BMI², abitudine al fumo, indice climatico (l'analisi del FEV₁/FVC è corretta anche per sesso, età ed età²); per il FeNO: sesso, età, BMI, abitudine al fumo, atopia, stagionalità (giorno della misurazione, giorno²), 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 ± 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-

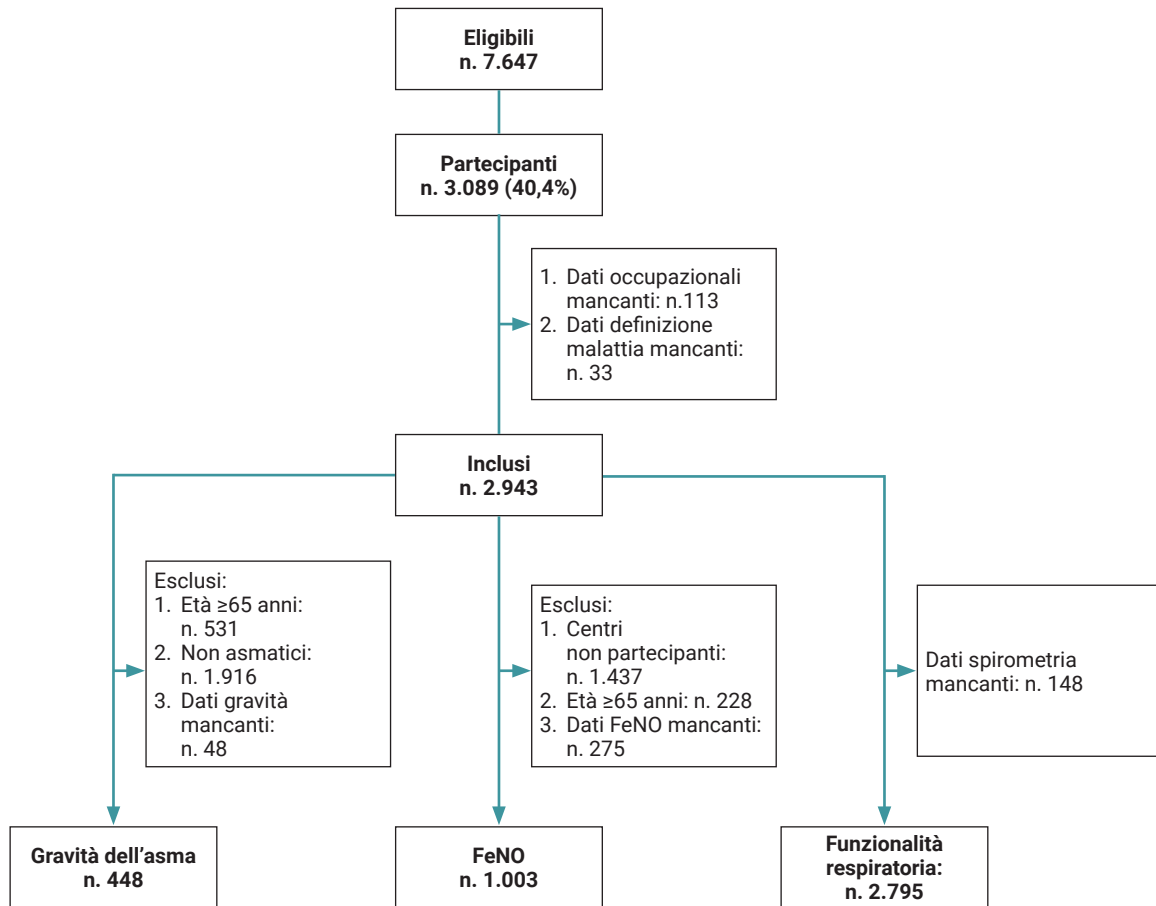


Figura 1. Selezione dei soggetti inclusi nelle diverse analisi.
Figure 1. Selection of subjects included in the different analyses.

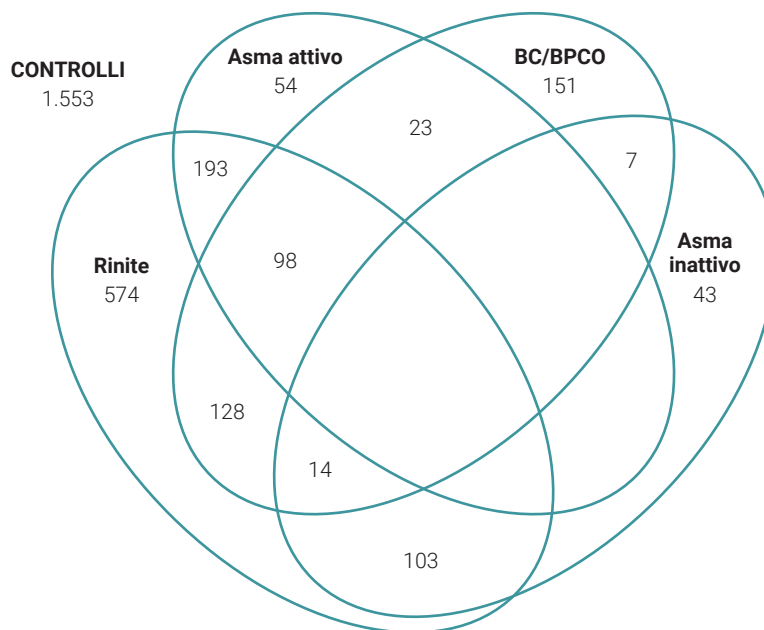


Figura 2. Rappresentazione grafica della distribuzione delle patologie respiratorie croniche come definite da questionario (n. 2.941).
Figure 2. Graphical representation of the distribution of chronic respiratory diseases defined by the questionnaire (No. 2,941).*

* 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.	
Centro				
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)		
Età				
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)		
Anni di istruzione				
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)		
Abitudine al fumo				
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)		
BMI				
	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)		
Sesso femminile n. (%)				
	740 (47,6)	673 (48,4)		0,677
Età in anni media (DS)				
	52,9 (13,5)	50,7 (13,8)		<0,001
Esposizione regolare a inquinanti nel luogo di lavoro n. (%)				
	384 (24,7)	364 (26,2)		0,364
Esposizione acuta a inquinanti n. (%)				
	29 (1,9)	47 (3,4)		0,010
Atopia n. (%)				
	399 (29,8)	830 (69,4)	406	<0,001
FEV₁% predetto media (DS)				
	101 (14)	97 (16)	161	<0,001
FVC% predetto media (DS)				
	99 (13)	98 (14)	164	0,0562
FEV₁/FVC in % 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%).^{5,26} 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.^{27,28}

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.^{27,28}

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^{29,30} e della BPCO.³¹ 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
Esposizione regolare							
No n. 341	1,5 (0,0-4,1)	1	1		1	1	
Sì 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
Esposizione acuta							
No n. 427	1,7 (0,0-4,2)	1	1		1	1	
Sì 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 ₁ % 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 ₁ /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, BMI², abitudine al fumo, indice climatico; l'analisi del FEV₁/FVC è corretta anche per sesso, età ed età² / *in addition to model 1, adjusted for case/control status, education level, BMI, BMI², smoking habits, climate index*

FEV₁: 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)*.^{7,32}

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.³³ 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,⁵ 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,³⁴ 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.³⁵ 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.^{17,36}

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,³⁷ 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.⁹

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.³⁸ 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.³⁴ 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.³⁹

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.¹ 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,¹³ senza evidenza di interferenze rilevanti tra inquinamento ambientale ed esposizione a inquinanti professionali.¹³ 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.^{5,10}

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 NO₂ 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.