Discussione

Discussion

Il presente capitolo riassume i principali risultati della metanalisi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento ambientale in Italia alla luce delle evidenze scientifiche disponibili in letteratura. Vengono inoltre discusse le implicazioni dei risultati per le priorità di ricerca.

MISA 1990-199. RISULTATI DELLA METANALISI ITALIANA SUGLI EFFETTI A BREVE TERMINE DELL'INQUINAMENTO ATMOSFERICO SULLA SALUTE UMANA

• Si è osservata una relazione statisticamente significativa tra concentrazione di ciascuno degli inquinanti atmosferici studiati (SO_2, NO_2, CO, PM_{10}, O_3) e mortalità giornaliera totale. Tale relazione riguarda anche la mortalità per cause cardiorespiratorie e i ricoveri per malattie cardiache (tranne che per l'ozono) e respiratorie.
• Le variazioni percentuali di mortalità e di ricoveri ospedalieri in funzione degli incrementi di concentrazione di inquinanti, sono più elevate per le cause respiratorie rispetto alle cause cardiovascolari.
• Le associazioni tra concentrazioni ambientali di inquinanti ed effetti sanitari in studio si manifestano con un ritardo variabile a seconda dell'esito considerato. Per la mortalità, le stime di rischio più elevate e più stabili sono quelle relative alle concentrazioni rilevate 1-2 giorni prima degli eventi (lag 1-2) , piuttosto che nello stesso giorno o nel solo giorno precedente. Per i ricoveri, gli effetti maggiori vengono osservati in relazione alle concentrazioni medie dei tre giorni precedenti, ad indicare che l'effetto è diluito in un arco temporale di qualche giorno.
• Per ciascuno degli inquinanti, le variazioni percentuali di mortalità per tutte le cause sono tendenzialmente più elevate per le classi di età più anziane.
• E' stato documentato un effetto delle polveri sulla mortalità maggiore nel periodo estivo. Una corrispondente analisi non è stata condotta per gli altri inquinanti, né per i ricoveri ospedalieri, mentre l'ozono è stato valutato solo in questo periodo.
• Nel complesso, le associazioni sono state di grado più elevato nel periodo 1995-99 che nel 1991-94, nonostante che il livello assoluto di inquinamento nel secondo periodo fosse inferiore a quello del primo .
• In linea generale, l'entità dell'effetto ha un gradiente Nord –Sud.
• Le variazioni percentuali della mortalità in funzione degli incrementi di concentrazione di PM10 sono più elevate nelle città con una mortalità per tutte le cause più alta e con un indice di deprivazione più elevato. Le corrispondenti variazioni dei ricoveri ospedalieri crescono all'aumentare della deprivazione e del rapporto NO_2/PM_{10}.

Quali sono i risultati principali dello studio?

L'interpretazione dei risultati della presente ricerca deve essere fatta alla luce dell'attendibilità e dei limiti dei metodi utilizzati. La metodologia utilizzata è appropriata per il disegno dello studio adottato, compreso il controllo dei fattori di confondimento. Le analisi sono state condotte separatamente per i cinque inquinanti considerati, date le difficoltà poste dalla loro collinearità. Si tratta comunque di un tipo di studio su dati aggregati e quindi di natura descrittiva, che non lascia dubbi sull'inquinamento atmosferico come sorgente di malattia, ma non consente di identificare più precisamente i singoli agenti nocivi e il meccanismo di azione del loro effetto tossico. Per gli aspetti metodologici e statistici si rimanda a (1).

Ciononostante sono lecite alcune conclusioni. Considerando le città nel loro complesso, appare chiaro che all'aumentare delle concentrazioni aumenta la frequenza di tutti gli esiti considerati, mortalità e ricoveri, in misura non riconducibile a fluttuazioni casuali, con la sola eccezione del rapporto tra ozono e mortalità per cause respiratorie e/o ricoveri per cause cardiache.

Escludendo l'ozono, che considereremo in dettaglio successivamente, per un incremento delle concentrazioni degli inquinanti di 10 $\mu g/m^3$ (1 mg/m^3 per il CO) tutti gli esiti in studio presentano aumenti percentuali nel range 1-5%. Tale effetto è maggiore per le cause respiratorie, raggiungendo ad esempio 4.7% per mortalità e SO_2 e 4.2% per ricoveri e CO.

Gli effetti degli inquinanti si manifestano con un ritardo (lag) variabile a seconda dell'esito. Per la mortalità l'effetto ha luogo rapidamente. Per i ricoveri l'effetto si osserva precocemente ma non svanisce, anzi tende aumentare nei pochi giorni successivi. Per i ricoveri respiratori l'effetto è massimo nei 2-3 giorni successivi all'incremento dell'inquinante.

		Anni			**Mortalità**		**Ricoveri**	
				tutte le cause	**Cause respiratorie**	**Cause cardiovasc.**	**Cause respiratorie**	**Cause cardiache**
SO_2	*(lag 0-1)*	95-99	**Effetti fissi**	2.4	5.1	2.7	2.2	*2.7*
				(1.5 – 3.3)	(1.7 – 8.7)	(1.2 – 4.1)	(1.3 – 3.1)	*(1.9 – 3.5)*
			Effetti casuali	2.4	5.1	2.8	2.4	*3.0*
				(1.5 – 3.3)	(1.7 – 8.7)	(1.2 – 4.3)	(1.1 – 3.6)	*(1.1 – 4.9)*
NO_2	*(lag 0-1)*	95-99	**Effetti fissi**	2.9	5.2	3.8	4.5	*4.4*
				(2.1 – 3.8)	(2.0 – 8.5)	(2.5 – 5.1)	(3.7 – 5.3)	*(3.7 – 5.1)*
			Effetti casuali	2.9	5.1	3.8	4.5	*4.0*
				(2.1 – 3.8)	(1.5 – 8.9)	(2.5 –5.1)	(3.7 – 5.3)	*(2.4 – 5.6)*
CO	*(lag 0-1)*	95-99	**Effetti fissi**	2.7	6.5	3.5	*4.0*	*4.4*
				(2.0 – 3.4)	(3.6 – 9.4)	(2.3 – 4.6)	*(3.3 – 4.6)*	*(3.8 – 5.0)*
			Effetti casuali	2.7	6.6	3.5	*4.6*	*4.0*
				(1.9 – 3.5)	(3.0 – 10.4)	(2.3 – 4.6)	*(3.4 – 5.8)*	*(2.2 – 5.9)*
PM_{10}	*(lag 0-1)*	95-99	**Effetti fissi**	*2.6*	*5.6*	*2.8*	*2.9*	1.7
				(1.9 – 3.3)	*(2.8 – 8.5)*	*(1.7 – 3.9)*	*(2.2 – 3.6)*	(1.1 – 2.4)
			Effetti casuali	*3.0*	*5.1*	*3.3*	*3.4*	1.8
				(1.5 – 4.6)	*(-1.8 – 12.4)*	*(1.4 –5.2)*	*(2.1 – 4.8)*	(1.0 – 2.6)

Tabella 1. MISA, 1995-1999. Stime globali ad effetti fissi e ad effetti casuali e intervalli di confidenza relativi all'effetto dell'inquinante sulla mortalità per tutte le cause naturali, per cause respiratorie e cardiovascolari e sui ricoveri per cause respiratorie e cardiache. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate ad un incremento dell'inquinante pari allo scarto interquartile medio osservato (SO_2:10.8, NO_2: 25.0,CO: 1.9, PM_{10}: 23.5 mcg/mc ad eccezione del CO mg/mc). In corsivo quando il test di eterogeneità è risultato significativo al 5%.

Table 1. MISA, 1995-1999. Overall effect estimates by fixed and random effects models (and confidence intervals) of each pollutant on mortality for all causes, respiratory diseases and cardiovascular diseases and on hospital admissions for respiratory diseases and cardiac diseases. The effects are expressed as percent increase in risk by an increase in pollutant concentration corresponding to the average interquartile ranges (SO_2:10.8, NO_2: 25.0,CO: 1.9, PM_{10}: 23.5 mcg/cu m but for CO mg/cu m) . In italics when the test of heterogeneity among cities was statistically significant at 5%

Le analisi descritte nei capitoli precedenti hanno misurato gli effetti per incrementi unitari di inquinante. Diversamente possiamo misurare gli effetti per incrementi pari allo scarto interquartile delle concentrazioni degli inquinanti (tabella 1). In tal modo la forza dell'associazione (cioè la pendenza della relazione dose-risposta) viene misurata tenendo conto della variabilità della distribuzione delle concentrazioni giornaliere stesse: inquinanti che raggiungono punte di concentrazione più elevate di altri daranno luogo a coefficienti maggiori, anche a parità di coefficiente per incremento unitario. Gli effetti per incrementi interquartili, pertanto, sono da intendersi come incrementi relativi invece che assoluti. La tabella indica che SO2, NO2, CO e PM10 mostrano, per variazioni confrontabili nella concentrazione, effetti molto simili fra loro, particolarmente elevati per la mortalità per cause respiratorie. Per i ricoveri, NO2 e CO mostrano gli effetti più pronunciati.

L'ozono, nel periodo estivo, nel presente studio è risultato associato in modo positivo con la mortalità totale e per cause cardiovascolari e con i ricoveri ospedalieri per cause respiratorie. Sui problemi metodologici nello studio degli effetti dell'ozono si rimanda al capitolo 5. La letteratura sugli effetti a breve termine dell'ozono – che include due recenti rassegne (2,3) - è molto eterogenea in termini di disegno dello studio, di misurazione dell'esposizione e dell'esito di volta in volta considerato. Ciononostante, è emersa una coerenza di risultati, anche con quelli qui presentati, in quanto la maggior parte degli studi ha identificato un'associazione con la mortalità per tutte le cause e con i ricoveri per malattie respiratorie. La coerenza delle osservazioni è meno convincente per l'associazione con la mortalità per malattie cardiovascolari e ancora minore per l'associazione con la mortalità per malattie respiratorie e con i ricoveri per malattie cardiache. Gli studi più recenti (4,5) documentano un effetto più evidente nella stagione calda. La difficoltà di mettere in evidenza un effetto dell'ozono nei mesi invernali potrebbe essere dovuto alla elevata correlazione inversa tra ozono e polveri fini in tale periodo dell'anno (6). Poco controverso appare in letteratura un effetto dell'ozono su particolari gruppi di popolazione, come i bambini, anche in studi italiani (7).

La relazione tra PM_{10} e mortalità è risultata più forte tra gli anziani, in particolare tra i soggetti con più di 75 anni, tra i quali la prevalenza di patologie croniche cardiache e respiratorie è più elevata. Ciò è in linea con l'ipotesi (8) che vi siano gruppi di popolazione più suscettibili.

In generale, gli effetti delle polveri sono più contenuti nei mesi invernali, mentre gli incrementi stimati durante l'estate sono assai pronunciati. L'osservazione è emersa già in studi precedenti (5,9) anche italiani (10). Essa potrebbe essere dovuta ad uno o più dei seguenti motivi:

1. Durante il periodo estivo, le concentrazioni atmosferiche di inquinanti rappresentano in modo più attendibile il livello di esposizione della popolazione perché, a causa del clima, le persone passano più tempo all'aperto, il ricambio d'aria nelle abitazioni è molto più elevato che d'inverno e l'esposizione agli inquinanti atmosferici è dunque maggiore.
2. La miscela di inquinanti, di cui le polveri sono il tracciante, è particolarmente nociva nel periodo estivo. Si può ipotizzare una diversa composizione e dimensione delle particelle e una diversa combinazione tra particelle e gas, specie di natura ossidante come O_3 e NO_2.
3. Esiste un'interazione, a livello di popolazione, tra l'effetto degli inquinanti ambientali e quello dell'aumento della temperatura (11).
4. Durante il periodo estivo, aumenta la suscettibilità individuale agli effetti dell'inquinamento atmosferico (e la prevalenza di suscettibili nella popolazione): ad esempio, nei mesi estivi aumenta l'effetto delle polveri sul sistema di regolazione della viscosità plasmatica (12).
5. Vi è una selettiva migrazione della popolazione dalle città durante il periodo estivo, con una maggiore permanenza degli anziani in condizioni di salute più compromesse.

Per ciascun inquinante e esito, la stima di effetti comuni per le città è tanto più attendibile quanto minore è l'eterogeneità tra città. I test statistici per l'eterogeneità non hanno fornito evidenza di eterogeneità fra le stime città-specifiche di numerosi effetti sulla mortalità, eccetto che per quelli

del PM_{10}. Invece, per i ricoveri, le stime appaiono quasi tutte eterogenee. E' possibile che i dati sui ricoveri siano soggetti a differenze di qualità e completezza da città a città, più di quelli di mortalità. In ogni caso, molte combinazioni città-specifiche tra inquinanti ed esiti suggeriscono effetti maggiori per le città del centro-sud rispetto a quelle del nord, a volte secondo un marcato gradiente nord-sud. Un buon esempio è il rapporto PM_{10}-mortalità totale (vedi capitolo 4 tabella 3). Dato che i rischi stimati per le città del nord sono più in linea con quelli stimati in altre città nord-europee, si può formulare l'ipotesi che fattori di tipo climatico e/o sociale o demografico, rendano gli effetti dell'inquinamento più marcati nelle città del centro-sud.

Per quanto riguarda il PM_{10}, i maggiori modificatori di effetto sulla mortalità sono il tasso di mortalità e, in minor misura, l'indice di deprivazione. Questo suggerisce una maggiore vulnerabilità delle popolazioni più esposte ad altri fattori di rischio, ad esempio il fumo di sigaretta. L'indice di deprivazione modifica anche l'effetto del PM_{10} sui ricoveri per malattie respiratorie, mentre l'effetto sui ricoveri per malattie cardiache è modificato in modo significativo soltanto dal rapporto $NO2/PM_{10}$. E' possibile che l'impatto sanitario dell'inquinamento atmosferico sia maggiore nelle città in cui il traffico veicolare, specialmente da veicoli diesel, rappresenta la sorgente più importante delle concentrazioni complessive di particolato (come riflesso dal rapporto $NO2/PM_{10}$).

Come paragonare i risultati della metanalisi italiana con quelli di studi analoghi condotti altrove?

La meta-analisi italiana si aggiunge ai pochi studi europei e nordamericani programmati in modo tale da includere nelle analisi finali tutte le città individuati a priori, e quindi a eliminare forme di *publication bias*.

Fino al 1996, i principali studi a cui si faceva riferimento erano il *Six cities study* (13), lo studio sulla coorte dell'American Cancer Society (14) e APHEA 1 (15). Quest'ultimo ha prodotto risultati importanti per la comprensione del ruolo dell'inquinamento ambientale nel continente europeo. Tutti gli inquinanti considerati, non solo le polveri, erano associati ad un aumento della mortalità; le polveri e l'ozono erano associati ai ricoveri per malattie respiratorie; la stima degli effetti era molto eterogenea nelle città analizzate (le differenze più forti erano tra Est e Ovest Europeo, con stime di rischio più basse all'Est). Nello studio APHEA 1, inoltre, le metodologie di raccolta e trattamento dei dati, pur frutto di un protocollo standardizzato, lasciavano molta libertà ai singoli centri partecipanti nella fase di analisi. Inoltre, il protocollo statistico non considerava le tecniche più moderne (*Generalized Additive Models*) per il controllo del confondimento da stagione.

Questi aspetti metodologici sono stati considerati, oltre che nel presente studio anche in due nuovi progetti internazionali , completati di recente, NMMAPS negli USA (16) e APHEA II in Europa (9). Nello specifico i due progetti avevano l'obbiettivo di quantificare gli effetti acuti degli inquinanti ambientali, di valutare la forma della relazione dose-risposta, di studiare i fattori che regolano la variabilità nelle stime di rischio, di affrontare le problematiche relative al cosidetto *harvesting*.

Nell'ambito delle iniziative multicentriche, devono essere anche menzionati gli studi di meta-analisi nazionali in Canada (17), Corea (18), Francia (19), Olanda (5) e Spagna (20).

Nonostante gli inevitabili problemi di confronto tra studi condotti da gruppi diversi in paesi diversi, è da rilevare che, nello studio americano (16,21), gli effetti stimati per venti città sono complessivamente più piccoli di quelli osservati in Italia, soprattutto per la mortalità. L'aumento di mortalità per tutte le cause associata ad un incremento di 10 $\mu g/m^3$ di PM10, ad esempio, è dell'ordine di 0.5, e poco diverso per i lag 0, 1 e 2 giorni (contro rispettivamente, 0.9. 1.1, 0.8 nel presente studio). Gli effetti sono più pronunciati per le morti da cause cardiorespiratorie, ma comunque non superano l'unità percentuale di incremento. Anche gli altri inquinanti hanno dato

luogo a stime per la mortalità nel complesso inferiori a quelle italiane. Gli effetti per i ricoveri ospedalieri, riportati soltanto per il PM10, sono invece sovrapponibili a quelli italiani, con incrementi percentuali per ogni 10 μg/m3 intorno a 1 per le morti da cause cardiovascolari e a 2 per le morti da cause respiratorie. Anche nell'analisi americana gli effetti sui ricoveri sono più pronunciati, a differenza della mortalità, quando si considerano fino a tre giorni di lag.

Gli effetti del PM10 osservati nelle otto città italiane sono tendenzialmente superiori a quelli dello studio APHEA-II. Il paragone formale con i risultati europei è senza dubbio di interesse Sulla mortalità totale (9), infatti, utilizzando la media fra lag 0 e lag 1, gli aumenti percentuali in APHEA-II, sia da modello ad effetti fissi che casuali, sono intorno allo 0.6, e l'inclusione di altri inquinanti nel modello non altera sostanzialmente i dati (l'effetto più vistoso è una diminuzione a 0.3-0.4 quando si aggiusta per NO2). In Italia, gli effetti sono di gran lunga superiori all'unità (1.3, non aggiustati per NO2). Anche per i ricoveri per cause cardiovascolari e respiratorie gli effetti osservati in Italia sono maggiori di quelli stimati da APHEA-II (dati non ancora pubblicati).

Nel valutare questi risultati tuttavia si deve tener conto che le analisi sono state effettuate su tutta la distribuzione dei valori degli inquinanti, mentre lo studio americano tronca la distribuzione a 150 mcg/mc ed APHEA a 100 mcg/mc.

Quali le novità e quali i limiti della metanalisi italiana?

Lo studio MISA ha cercato di condurre un'analisi statistica pianificata che affrontasse in modo organico i numerosi aspetti metodologici connessi all'uso di serie temporali giornaliere. Ciò è stato fatto cercando di coniugare, in uno sforzo collaborativi, l'esperienza maturata con gli studi delle serie temporali già condotti a Roma (7,10,22), a Milano (23) e a Torino (24) nell'ambito di APHEA, con il progetto patrocinato dal Ministero per l'università e per la ricerca scientifica e tecnologica, la cui ultima versione porta il titolo "Statistica nella valutazione del rischio ambientale" (25-27). In sintesi richiamiamo i tratti salienti dello studio MISA:

- Sono state incluse nello studio, con l'eccezione di Napoli, tutte le grandi città italiane con un ammontare totale della popolazione studiata pari a 7.004.884 abitanti al censimento 1991.
- Sono state incluse città per le quali erano disponibili dati di monitoraggio ambientale, di mortalità giornaliera e dei ricoveri ospedalieri. Nessuna delle città inizialmente considerate ha mancato di partecipare fino alla fase finale.
- Particolare cura è stata dedicata a costruire un protocollo condiviso per la selezione dei ricoveri non programmati da includere nello studio. Analogamente, vi erano esperienze precedenti (27) che hanno reso possibile la revisione dei criteri di scelta delle centraline di monitoraggio, l'esame della attendibilità dei dati, la definizione di indici sufficientemente comparabili per la valutazione delle concentrazioni degli inquinanti.
- Sono state definite e rese operative procedure uniformi per il controllo del confondimento da stagione, da variabili meteorologiche, da età e da epidemie di malattie infettive. E' stata condotta una analisi esplorativa secondo un protocollo comune. Il disegno delle analisi ha previsto la considerazione di più intervalli di tempo a partire dalla stima dell'esposizione.
- Le stime dell'effetto complessivo degli inquinanti, sono state calcolate secondo modelli ad effetti fissi e ad effetti casuali. Inoltre, è stata condotta una analisi di sensibilità attraverso l'applicazione di metodi Bayesiani.
- E' stata effettuata una meta-regressione bayesiana al fine di valutare l'entità e le fonti della variabilità degli effetti tra città.

Accanto agli elementi illustrati, esistono dei limiti del presente progetto che devono essere considerati.

- Mentre i dati sulla mortalità (specie quella totale, ma anche quella per causa) hanno una lunga tradizione di uso epidemiologico, maggiore cautela deve essere posta per i dati sui ricoveri ospedalieri per almeno tre motivi: 1) L'intero sistema informativo sui ricoveri ospedalieri in Italia ha subito una radicale trasformazione a partire dal 1995 per effetto delle nuove modalità di remunerazione. Come conseguenza, esso ha aumentato la propria affidabilità a partire da quell'anno. 2) Pur avendo prestato estrema attenzione ad eliminare dalla analisi i ricoveri ospedalieri programmati, non si può escludere l'eventualità che una quota dei ricoveri considerati sia stata misclassificata. 3) Il numero di ricoveri ospedalieri in un determinato giorno è anche funzione della disponibilità (e dell'offerta di ricovero) delle strutture sanitarie. In situazioni epidemiche, per esempio, il numero di ricoveri giornalieri può raggiungere un plateau semplicemente per esaurimento dei posti letto, ovvero nei periodi estivi l'offerta può diminuire drasticamente per ragioni strutturali. Dato che l'analisi si basa sulle variazioni di breve periodo all'interno di una stessa città, è verosimile che questi fattori non producano grosse distorsioni. Semmai possono essere responsabili di una sottostima dell'effetto. Gli stessi fattori, tuttavia, rendono di difficile interpretazione l'eterogeneità tra i due periodi di calendario considerati e tra città.
- La qualità dei dati sugli inquinanti dipende dai criteri e dalle modalità di monitoraggio. Si sono incontrati dei limiti nello sforzo di cercare di rendere omogenei e confrontabili i dati provenienti da sistemi di osservazione diversi (vedi capitolo 3). Anche in questo caso, l'analisi città specifica non dovrebbe essere influenzata (se non con una distorsione verso il valore nullo) da una qualità ridotta dei dati ambientali, ma il confronto dei risultati tra città dipende dalla qualità dei dati nelle singole aree che partecipano allo studio.
- Uno specifico limite qualitativo deriva dal fatto che non erano disponibili dati sulle concentrazioni di polveri fini (PM2.5). In assenza di questa informazione è difficile attribuire a ciascun inquinante (SO2, NO2, CO) un ruolo specifico, in quanto ciascuno di essi può rappresentare un surrogato delle polveri fini.
- I risultati della meta-regressione devono essere interpretati con cautela per almeno tre motivi: 1) si tratta di un'analisi comunque esplorativa che si basa su dati aggregati; 2) le città indagate sono poche con una limitata variabilità delle variabili esplicative (del resto, relativamente correlate tra di loro); 3) mancano informazioni sulle eventuali diversità di composizione delle polveri.

In definitiva, i risultati della meta-analisi italiana forniscono per la prima volta un quadro complessivo dell'effetto a breve termine dell'inquinamento urbano nel nostro paese, ma ulteriori aspetti epidemiologici e statistici (29-33) devono essere affrontati con ricerche future per fornire indicazioni ancora più accurate sugli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico e sui meccanismi di azione.

Quali indicazioni per la ricerca scientifica sugli effetti a breve termine dell'inquinamento?

Raccomandazioni di priorità sono state presentate in diverse sedi: tra le più esaurienti, meglio discusse e documentate, vi sono quelle di National Research Council degli Stati Uniti (34). Un gruppo italiano che ha svolto il presente lavoro ritiene che esse siano ampiamente applicabili alla realtà italiana.

- Si otterrà un contributo sostanziale di conoscenze sugli effetti acuti degli inquinanti allorché saranno disponibili nella realtà italiana misure accurate della concentrazione ambientale delle polveri, in particolare del PM10 e del PM2.5. È insoddisfacente, in Italia come altrove, la caratterizzazione delle polveri in termini di dimensione e natura chimica (frazione acida, metalli). Si invitano gli organismi nazionali e regionali, responsabili del monitoraggio dell'inquinamento atmosferico, a porre in opera un drastico adeguamento dei metodi di rilevazione e a provvedere a una standardizzazione degli stessi sul territorio nazionale.

- Il miglioramento della qualità dei dati sulle polveri è premessa indispensabile per affrontare esaurientemente il tema degli effetti dei gas. È prematuro tentare di valutare effetto di SO2, CO, e NO2 in assenza di misure di polveri fini.

I coefficienti di rischio associato alle polveri, più alti in Italia rispetto al quadro europeo, richiedono inoltre un approfondimento sistematico. L'evidenza di un effetto maggiore delle polveri nel semestre "caldo", insieme ad un effetto della temperatura sulla mortalità (35-37), suggerisce un'analisi dell'interazione tra inquinanti e variabili meteorologiche (temperature, pressione, barometrica, indicatori di stagnazione atmosferica). Questo in quanto nei paesi mediterranei si riscontrano effetti più elevati degli inquinanti rispetto ad altri paesi europei (9-11). Vi sono anche indicazioni su un possibile effetto della contaminazione atmosferica da pollini sulla mortalità (38), un tema che in Italia non è stato mai esplorato. La forma della relazione tra concentrazione degli inquinanti ed effetti sanitari, e la eventuale presenza di soglia, è molto importante. Nel presente lavoro è stata assunta una relazione lineare: in futuro una maggiore accuratezza e precisione delle misure di esposizione potranno consentire di esplorare con maggiore dettaglio l'andamento della relazione.

Per i ricoveri ospedalieri, l'analisi presentata si è indirizzata a categorie di patologie relativamente grossolane. Risultati più dettagliati potranno essere ottenuti da studi per sottoinsiemi di cause già considerate (malattie ischemiche del cuore, ictus, asma bronchiale, polmonite, bronchite cronica), o per altre malattie per le quali sia stato suggerito un effetto di peggioramento acuto 8diabete, tumori polmonari).

Vi sono due questioni, infine, a cui gli studi sulle serie temporali possono dare una risposta solo parziale: quali sono le popolazioni suscettibili all'effetto dell'inquinamento? Qual è la relazione tra effetti a breve termine ed effetti a lungo termine? L'avvio di programmi di ricerca su questi temi è prioritario e la ricerca internazionale (compresa quella europea) deve muoversi su questi aspetti ai fini di una migliore valutazione di impatto per la salute pubblica.

Bibliografia

1. Cox LH Statistical issues in the study of air pollution involving airborne particulate matter *Environmetrics* 2000; 11:611-626

2. Schwela D Air pollution and health in urban areas *Rev Environ Health* 2000; 15:13-42

3. Roth HD, Hwang PM, Yuanzhang Li Assessment of recent ozone short-term epidemiologic studies. *Inhal Toxicol* 2001;13:1-24

4. Samet JM, Dominici F, Curriero FC, Coursac I, Zeger SL. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987-1994. *N Eng J Med* 2000; 343: 1742-1749.

5. Hoek G, Brunekreef B, Verhoeff A, van Wijnen J, Fischer P Daily mortality and air pollution in the Netherlands *J Air & Waste Manage Assoc* 2000; 50:1380-1389

6. Sarnat JA, Schwartz J, Suh HH. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities. *New Engl J Med* 2001; 344.

7. Fusco D, Forastiere F, Michelozzi P, Spadea T, Ostro B, Arcà M, Perucci CA. Gaseous air pollutants and hospital admissions for respiratory conditions in Rome, Italy. In stampa: *European Respiratory Journal* 2001.

8. Schwartz J. What are people dying of on high air pollution days? *Environ Res* 64:26-35 (1994).

9. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, Gryparis A, Le Tertre A., Monopolis Y., Rossi G., Zmirou D., Ballester F., Boumghar A., Anderson HR., Wojtyniak B., Paldy A., Braunstein R., Pekkanen J., Schindler C., Schwartz J. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. Epidemiology 2001 (in press).

10. Michelozzi P, Forastiere F, Fusco D, Perucci CA, Ostro B, Ancona C, Pallotti G. Air pollution and daily mortality in Rome, Italy. Occup Environ Med 1998 Sep;55(9):605-10.

11. Katsouyanni K, Pantazopoulou A, Touloumi G , Tselepidaki I, Moustris K, Asimakopoulos D, Poulopoulou G, Trichopoulos D. Evidence for Interaction between Air Pollution and High Temperature in the Causation of Excess Mortality. *Archives of Environmental Health* 1993;48(4):235-42.

12. Pekkanen J, Brunner EJ, Anderson HR, Tiittanen P, Atkinson RW Daily concentrations of air pollution and plasma fibrinogen in London *Occup Environ Med* 2000; 57:818-822

13. Dockery DW, Pope CA III, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG, Speizer FE. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *New Engl J Med* 1993; 329: 1753-1759.

14. Pope CA, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE, Heath CW Jr. Particulate air pollution as predictor of mortality in a prospective study of US adults. *Am J Resp Crit Care Med* 1995, 151:669-674.

15- APHEA Project. Short term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiologic time series data: the APHEA protocol. *J Epidemiol Community Health*, 1996;50 Suppl 1:S1-80.

16- Samet J, Zeger SL, Dominici F, Curriero F, Coursac I, Dockery DW, Schwartz J, Zanobetti A. *The National Morbidity, Mortality and Air Pollution Study. Part II: Morbidity, Mortality and Air Pollution in the United States.* Research Report HEI, 2000, 94:1-84.

17. Burnett RT, Cakmak S, Brook JR The effect of the urban ambient air pollution mix on daily mortality rates in 11 Canadian cities. *Can J Public Health* 1998 May-Jun;89(3):152-6

18. Lee JT, Kim H, Hong YC, Kwon HJ, Schwartz J, Christiani DC. Air pollution and daily mortality in seven major cities of Korea, 1991-1997. *Environ Res* 2000 Nov;84(3):247-54.

19. Zeghnoun A, Eilstein D, Saviuc P, Filleul L, Le Goaster C, Cassadou S, Boumghar A, Pascal L, Medina S, Prouvost H, Le Tertre A, Declercq C, Quenel P. Monitorig of short-term effects of urban air pollution on mortality. Results of a pilot study in 9 French cities. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001 Feb;49(1):3-12

20. Ballester Diez F, Saez Zafra M, Perez-Hoyos S, Daponte Codina A, Bellido Blasco JB, Canada Martinez A, Abad Diez JM, Perez Boillos MJ, Alonso Fustel ME, Taracido Trunk M, Aguinaga Ontoso I, Guillen Perez JJ, Ordonez Iriarte JM, Saurina Canals C, Tenias Burillo JM. The EMECAM project: a discussion of the results in the participating cities. Estudio Multicentrico Espanol sobre la Relacion entre la Contaminacion Atmosferica y la Mortalidad. *Rev Esp Salud Publica* 1999 Mar-Apr;73(2):303-14

21. Samet JM, Dominici F, Curriero FC, Coursac I, Zeger SL. Fine particulate air pollution and mortality in 20 US cities, 1987-1994. *N Engl J Med* 2000, 343: 1742-9

22. Fusco D, Michelozzi P, Spadea T, Forastiere F, Ferro S, Arcà M, Ostro B, Perucci CA. Gaseous air pollutants and emergency hospital admissions for cardiovascular disease in Rome. *Epidemiology* 1998;4(216):S76.

23. Rossi G, Vigotti MA, Zanobetti A, Repetto F, Gianelle V, Schwartz J. Air pollution and cause-specific mortality in Milan, Italy, 1980-1989. *Arch Environ Health* 1999 May-Jun;54(3):158-64

24. Cadum E, Rossi G, Mirabelli D, Vigotti MA, Natale P, Albano L, Marchi G, Di Meo V, Cristofani R, Costa G. [Air pollution and daily mortality in Turin, 1991-1996]. *Epidemiol Prev* 1999 Oct-Dec;23(4):268-76.

25. Lovison GF. "*Metodi statistici per l'analisi dell'ambiente e delle interazioni ambiente-salute*" MURST 1998 9813200739.

26. Lovison GF. "*Statistica nella valutazione del rischio ambientale*" MURST 2000 MM13208412.

27. Cattani S, Galassi C; Gruppo ITARIA. Inquinamento atmosferico in Italia. *Ann Ist Super Sanità* 2000;36(3):275-83

28. McMichael A, Anderson H, Brunekreef B, Cohen A. Inappropriate use of daily mortality analyses to estimate longer-term mortality effects of air pollution. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 450-53.

29. Zeger SL, Dominici F, Samet J. Harvesting resistant estimates of air pollution effects on mortality. *Epidemiology* 1999, 10: 171-175.

30. Schwartz J. Harvesting and long-term exposure effects in the relationship between air pollution and mortality. *Am J Epidemiol* 2000, 151: 440-448.

31. Schwartz J. Is there harvesting in the association of airborne particles with daily deaths and hospital admissions ? *Epidemiology* 2001, 12: 55-61.

32- Daniels MJ, Dominici F, Samet JM, Zeger SL. Estimating particulate matter-mortality dose-response curves and threshold levels: an analysis of daily time-series for the 20 largest US cities. *Am J Epidemiol* 2000, 152: 397-406

33- Schwartz J, Zanobetti A. Using meta-smoothing to estimate dose-response trends across multiple studies, with application to air pollution and daily death. *Epidemiology* 2000, 11: 666-72

34- Künzli N, Kaiser R, Medina S, Studnika M, Chanel , Filliger P, Herry M, Horak F, Jr Puybonnieux-Texier V, Quénel P, Scheneider J, Seethaler R, Vergnaud J-C, Sommer H. Public Health Impact of Outdoor and Traffic Related Air Pollution: A European Assessment. *Lancet* 2000, 356: 795-801.

35- National Academy of Science 1998. *Research priorities for Airborne Particulate Matter: I: Immediate Priorities and a Long-Range Research Portfolio.* Committee on Research priorities for Airborne Particulate Matter, National Research Council. National Academy press, Washington, DC.

36- Kalkstein.LS Health and climate change. Direct impacts in cities. *Lancet* 1993; 342(8884):1397-9.

37- Saez M, Sunyer J, Castellsague J, Murillo C, Anto JM. Relationship between Weather Temperature and Mortality: A Time Series Analysis Approach in Barcelona. *International Journal of Epidemiology* 1995;24(3):576-82.

38- Michelozzi P, Fano V, Forastiere F, Barca A, Kalkstein L, Perucci CA. Weather conditions and elderly mortality in Rome during summer. *Bulletin of the World Meteorological Organization* 2000 Oct; 49 (4): 348-55.

39- Brunekreef B, Hoek G, Fischer P, Spieksma FT. Relation between airborne pollen concentrations and daily cardiovascular and respiratory-disease mortality. *Lancet*. 2000 Jun 24;355(9222):2254

40- Goldberg MS, Bailar JC III, Burnett RT, Brook JR, Tamblyn R, Bonvalot Y, Ernst P, Flegel KM, Singh RK, Valois M-F. *Identifying subgroups of the general population that may be susceptible to short-term increases in particulate air pollution: a time-series study in Montreal, Quebec*. Health Effects Institute: Cambridge, MA, HEI Research Report No 97, October 2000.