

Indagine Epidemiologica Cremonese

Associazione tra inquinamento atmosferico ed eventi avversi della riproduzione nel Distretto di Cremona



Grafica a cura dell'Ufficio Comunicazione ATS della Val Padana - Aldo Diestefani

Sistema Socio Sanitario



Regione Lombardia
ATS Val Padana

A cura dell'Osservatorio Epidemiologico di ATS della Val Padana
con il contributo del Comitato Scientifico: Dott. Alessandro Marcon, Prof. Marco Vinceti, Dott. Antonio Russo, Dott.
Alberto Zucchi

Sommario

1	INTRODUZIONE	5
2	OBIETTIVI	6
3	METODOLOGIA.....	6
4	RISULTATI	8
4.1	ESPOSIZIONE AGLI INQUINANTI	8
4.2	ANALISI DEGLI ABORTI SPONTANEI.....	10
4.2.1	PM2.5	11
4.2.2	NO2.....	13
4.3	ANALISI DEGLI ALTRI EVENTI AVVERSI DELLA RIPRODUZIONE	15
4.3.1	Natimortalità e PM2.5.....	17
4.3.2	Natimortalità e NO2	18
4.3.3	Prematurità e PM2.5	20
4.3.4	Prematurità e NO2	21
4.3.5	Estrema prematurità e PM2.5.....	23
4.3.6	Estrema prematurità e NO2	24
4.3.7	Basso peso alla nascita e PM2.5.....	26
4.3.8	Basso peso alla nascita e NO2	27
4.3.9	Peso molto basso alla nascita e PM2.5	29
4.3.10	Peso molto basso alla nascita e NO2	30
5	DISCUSSIONE	32
6	CONCLUSIONE	34
7	BIBLIOGRAFIA.....	36

ABBREVIAZIONI

AEA	Agenzia Europea dell'Ambiente
API	Application Programming Interface
AQG	Air Quality Guidelines (Linee Guida per la Qualità dell'Aria)
AS	Aborto Spontaneo
ATS	Agenzia per la Tutela della Salute
CE	Commissione Europea
CeDAP	Certificati di Assistenza al Parto
COVNM	Composti Organici Volatili senza Metano
D.lgs	Decreto Legislativo
IC95%	Intervallo di confidenza al 95%
icd9	International Classification of Diseases. Nona revisione
IGF2BP1	Fattore di crescita insulino-simile 2 proteina 1 legante mRNA
IVG	Interruzione Volontari di Gravidanza
NEC	National Emission Ceilings
NH3	Ammonio
NO2	Biossido di Azoto
NOx	Ossidi di Azoto
OR	Odds Ratio
PCSK9	Proteina della convertasi subtilisina/kexin tipo 9
PM2.5	Materiale particolare <2.5 µm
PM10	Materiale particolare <10 µm
PIGF	Fattore di crescita placentare
SDO	Schede di Dimissione Ospedaliera
sFlt-1	Tirosin-chinasi FMS-simile solubile
SIN	Sito Nazionale di Interesse per le Bonifiche
SO2	Biossido di Zolfo
UE	Unione Europea
UTAQ	Urban Tool for Air Quality
WHO	World Health Organisation - Organizzazione Mondiale della Sanità

1 INTRODUZIONE

È largamente noto come l'inquinamento atmosferico sia un importante fattore di rischio per la salute, e, di conseguenza, la sua riduzione rappresenta una priorità per la prevenzione e il controllo di malattie acute e croniche.

Le nuove linee guida sulla qualità dell'aria del WHO (World Health Organization 2021) offrono una revisione sistematica della letteratura che indica come gli effetti degli inquinanti atmosferici sulla salute umana si osservino già a basse concentrazioni. Le raccomandazioni conseguenti, rispetto alle precedenti linee guida (World Health Organization 2005), hanno ridotto l'obiettivo di qualità per i maggiori contaminanti, arrivando ad indicare i $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ per il PM_{2.5}, i $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ per il PM₁₀ e $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ per l'NO₂. Per avvicinarsi a tali obiettivi, lo scorso 13 settembre 2023 la Commissione Europea ha approvato la proposta di revisione della normativa sulla qualità dell'aria. Nel contesto strategico del Green Deal europeo, l'obiettivo è quello di migliorare ulteriormente la qualità dell'aria sul territorio europeo e di imporre limiti per gli inquinanti atmosferici più stringenti rispetto a quelli imposti dalle direttive 2008/50/CE e 2004/107/CE, recepite a livello italiano dal D.lgs. 155/2010: il limite per il PM_{2.5} dovrà passare entro il 2030 dagli attuali 25 ai $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ mentre quello per il PM₁₀ e l'NO₂ dovrà dimezzarsi passando dagli attuali 40 ai $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Si tratta però solo di un passaggio intermedio che precede le azioni che verranno intraprese per raggiungere il più ambizioso obiettivo dell'inquinamento zero entro il 2050.

Nel corso degli anni, numerosi studi hanno indagato gli esiti di salute riconducibili all'esposizione ad inquinanti atmosferici come PM_{2.5}, PM₁₀ e NO₂ (J Chen 2020).

Tra le diverse fasce di popolazione vulnerabili, le donne in gravidanza e i loro feti emergono come soggetti particolarmente suscettibili agli effetti nocivi degli inquinanti aerodispersi. Numerosi studi epidemiologici hanno indagato tali effetti su vari esiti della gravidanza quali prematurità, basso peso alla nascita, anomalie congenite e abortività spontanea. La definizione di tali esiti è nota e consolidata nella pratica clinica e assistenziale, trattandosi di eventi avversi della riproduzione definiti dal WHO (World Health Organization 2010).

Prima della nascita, l'inquinamento atmosferico aumenta il rischio che i bambini crescano meno durante la gestazione (una condizione nota come "piccoli per l'età gestazionale" o SGA) (Pun 2021) (Health Effects Institute 2022) (Nyadanu 2022), che abbiano un basso peso alla nascita (Yang 2020) (Ghosh 2021) e che nascano prima del termine (EPA 2020) (Nyadanu 2022) (Yu 2022). Queste condizioni di "svantaggio" alla nascita possono inoltre avere effetti nocivi a lungo termine nel corso della vita, avendo un impatto sul sistema respiratorio, sullo stato immunitario, sullo sviluppo neurologico e cardiometabolico (Johnson NM 2021). Sebbene le evidenze siano più ridotte, il particolato è stato collegato anche a un aumento del rischio di aborto spontaneo e di nati morti (Grippio 2018) (H. e. Zhang 2021) (Zhu 2022).

Nel comune di Cremona e in quelli limitrofi sono ubicate storiche attività produttive che costituiscono importanti fonti di pressione ambientale, soprattutto per l'emissione di contaminanti in atmosfera. Sostenute dalle condizioni climatiche particolarmente sfavorevoli che caratterizzano la pianura Padana, descrivono un quadro potenzialmente critico per la salute degli abitanti della zona di Cremona, città che ogni anno sperimenta livelli di concentrazione agli inquinanti aerodispersi tra i più elevati d'Italia e d'Europa (European Environment Agency 2023).

Negli ultimi anni, a fronte di politiche (EUROPEAN COMMISSION 2021) volte alla riduzione degli inquinanti e alla maggior sensibilità ambientale di cittadini ed enti, a Cremona come in tutta Europa le concentrazioni degli inquinanti aerodispersi va progressivamente riducendosi (European Environment Agency 2023).

In questo quadro ci siamo proposti di capire se l'elevata, seppure in riduzione, esposizione a polveri sottili e a NO₂ che caratterizza l'area cremonese impatti sulle gravidanze delle donne ivi domiciliate, allo scopo di indagare se e quanto le esposizioni recenti possano avere un effetto sulla salute della popolazione che ad oggi vive il territorio. Lo studio qui presentato rappresenta il terzo filone dell'indagine epidemiologica Cremonese, composta di quattro linee progettuali, intrapresa da ATS Val Padana con lo scopo più ampio di indagare quali siano gli esiti di salute dell'inquinamento atmosferico su varie sottopopolazioni.

2 OBIETTIVI

Lo studio ha avuto l'obiettivo di indagare l'associazione tra inquinamento atmosferico (concentrazioni di PM2.5 e NO2) ed eventi avversi della riproduzione (abortività spontanea, natimortalità, basso peso alla nascita, nascita pretermine) tra le donne domiciliate nel distretto di Cremona che hanno iniziato una gravidanza tra il 2010 e il 2019.

3 METODOLOGIA

Disegno dello studio

Studio di coorte osservazionale. La popolazione in studio è costituita dalle donne che tra il 2010 e il 2019 hanno iniziato una gravidanza ed erano domiciliate nel distretto di Cremona, un'area della pianura Padana avente un'estensione di 833 Km² e una popolazione di circa 160.000 abitanti suddivisa, in quegli anni, in 47 comuni.

Esiti indagati

Le informazioni necessarie per l'analisi degli eventi avversi della riproduzione sono state ricavate da diversi flussi informativi sanitari correnti. Per indagare l'abortività spontanea è stato utilizzato principalmente il flusso informativo delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), integrato dal flusso informativo della Specialistica Ambulatoriale, per identificare gli aborti spontanei trattati in regime ambulatoriale o direttamente al Pronto Soccorso: negli ultimi anni si è infatti osservata una tendenza a deospedalizzare i casi di aborto spontaneo, che tuttavia sono mappabili per passaggi negli ambulatori o nel pronto soccorso (Riccardo Pertile 2020). Negli anni indagati, circa il 5% degli aborti spontanei sono stati rilevati solo dal flusso della Specialistica Ambulatoriale. Utilizzando tale flusso ad integrazione del flusso SDO, è stato possibile osservare tutti gli eventi occorsi alle domiciliate nel distretto di Cremona, indipendentemente dal luogo di accesso al servizio sanitario.

Sono state incluse le donne che avevano un codice di aborto spontaneo in prima diagnosi (icd9 632* o 634*), quelle che hanno dato alla luce un nato vivo (icd9 650 e V27 in qualsiasi posizione) e quelle che hanno partorito un nato morto (icd9 in qualsiasi posizione V271, V273, V274, V276, V235, 7799, 7780, 7681, 6564) mentre sono state escluse le donne che hanno avuto un'interruzione volontaria di gravidanza (icd9 635* in qualsiasi posizione).

Per indagare i rimanenti eventi avversi della riproduzione, nello specifico la natimortalità, il basso peso alla nascita e la nascita pretermine, è stato utilizzato il flusso informativo dei Certificati di Assistenza al Parto (CeDAP), che include informazioni relative alle caratteristiche sociodemografiche dei genitori, all'assistenza alla gravidanza e alle caratteristiche del parto e del nato. Tale flusso informativo consente di raccogliere informazioni su tutti gli eventi nascita che avvengono sul territorio regionale. I nati morti sono stati individuati attraverso la variabile che indica la vitalità del nato; gli esiti relativi al basso peso alla nascita sono stati ricavati dalla variabile peso in grammi, presente nel tracciato originale, derivandone due variabili dicotomiche (basso peso alla nascita se <2500g e peso molto basso alla nascita se <1500g); allo stesso modo, gli esiti sulla prematurità sono stati determinati a partire dalle settimane di gestazione, creandone due variabili dicotomiche (prematuro se <37 settimane e molto prematuro se <32 settimane).

Popolazione in studio

Sono state incluse solo le donne che avevano la stima della data di concepimento (t_0) tra il 2010 e il 2019 e che risultavano domiciliate nel distretto di Cremona (47 comuni) sia al momento dell'inizio della gravidanza (t_0) che al momento del parto o dell'aborto. Il tempo t_0 è stato stimato come data dell'aborto meno 90 giorni per le donne che hanno avuto un aborto, mentre per le donne che hanno partorito la stima consiste nella data del parto meno 280 giorni. Nell'analisi dei CeDAP è stato possibile stimare la data del concepimento con più precisione, poiché è presente l'informazione dell'età gestazionale.

E' stata utilizzata l'Anagrafe Assistiti storicizzata per reperire gli indirizzi dei domicili delle donne incluse nello studio al tempo t_0 . Ciascun indirizzo è stato georeferenziato attraverso una procedura API per

l'interrogazione dei dati Bing e Google Maps. A partire dalle coordinate esito della georeferenziazione, a ciascun soggetto sono state assegnate, tramite record linkage geografico, le celle di appartenenza su una griglia territoriale di 50m x 50m corrispondente alla trama della mappatura espositiva. Ciascuna donna è stata inoltre collocata nella disaggregazione territoriale di appartenenza tra Città di Cremona, Comuni con insediamenti industriali (Bonemerse, Crotta d'Adda, Gerre de' Caprioli, Sesto ed Uniti e Spinadesco) e il resto del distretto.

Esposizione

Data la stretta correlazione tra le concentrazioni di PM2.5 e PM10, per non appesantire il presente report, si è deciso di non presentare i risultati relativi a quest'ultimo inquinante, sovrapponibili a quelli del PM2.5.

Gli inquinanti indagati e presentati nel presente report sono dunque il PM2.5 e l'NO2.

L'esposizione in studio consiste nella media della concentrazione di tali inquinanti nel primo trimestre di gravidanza nell'analisi degli aborti spontanei o nell'intera gravidanza nell'analisi dei restanti esiti avversi indagati. La stima dell'esposizione mensile è stata ricavata tramite il progetto sviluppato dall'azienda di modellizzazione ambientale TerrAria srl: si tratta di un modello di dispersione degli inquinanti atmosferici UTAQ (UTAQ s.d.) il cui dominio ha una risoluzione spaziale di celle di 50m x 50m e un'estensione di 51km x 37km. Tale modello ha fornito dati per tutti i comuni del distretto sociosanitario di Cremona. Per i dettagli sulla metodologia utilizzata si rimanda all'allegato tecnico "STUDIO MODELLISTICO SULLA QUALITÀ DELL'ARIA DEL TERRITORIO AFFERENTE AL DISTRETTO DI CREMONA - Relazione Tecnica" (Ferrari Fabrizio 2022).

I livelli medi di concentrazione così ottenuti sono stati categorizzati in quattro livelli, sulla base dell'osservazione della distribuzione dei dati, tenendo conto anche dei livelli intermedi riportati nelle nuove linee guida sulla qualità dell'aria del WHO (World Health Organization 2021). Un'ulteriore analisi è stata condotta utilizzando i valori medi di concentrazione osservati come variabile continua e rappresentata la relazione concentrazione-risposta tramite *spline* cubiche (Orsini 2011).

Potenziali confondenti

Per limitare l'effetto confondente di fattori anagrafici e socioeconomici, sono state prese in considerazione le seguenti variabili:

- l'età delle donne all'evento, in anni compiuti e categorizzata in 4 livelli (<=24 anni; 25-34 anni; 35-40 anni; 41+ anni);
- lo status di cittadina straniera (fonte Anagrafe Assistiti);
- l'indice di deprivazione (Rosano A 2020) caratterizzato su 5 livelli in base ai quintili di distribuzione regionale nell'analisi delle SDO;
- massimo titolo di studio raggiunto dai genitori nell'analisi dei CeDAP;

E' stata inoltre considerata la stagione alla data presunta del concepimento poiché alcuni studi hanno evidenziato come le temperature estreme possano avere un effetto sull'esito della gravidanza (Chersich MF e Group. 2020).

Per lo studio del basso peso alla nascita, sono stati considerati come potenziali confondenti anche l'ordine di nascita e l'età gestazionale, noti determinanti del peso alla nascita.

Infine, poiché la tendenza ad avere un aborto spontaneo è fortemente attribuibile a fattori individuali come malattie genetiche, anomalie uterine e deficit ormonali (García-Enguádanos A 2002), si è ritenuto di non inserire nelle analisi degli aborti spontanei le donne che avevano una storia di precedente aborto spontaneo, mantenendo dunque solo il primo aborto mappato per ciascuna donna. La ricerca delle pregresse gravidanze interrotte è stata effettuata tramite il database delle SDO a partire dall'anno 2002.

Analisi statistica

Sono state calcolate le principali statistiche descrittive per ciascuna variabile inclusa nello studio: calcolo della media e della deviazione standard per le variabili continue e calcolo della frequenza e della distribuzione percentuale per le variabili categoriche.

Per il confronto tra aree (città di Cremona, Comuni con insediamenti industriali e resto del distretto), sono stati calcolati i tassi percentuali di occorrenza dei vari eventi con i relativi intervalli di confidenza, stratificando per livello di inquinante e area di domicilio.

L'associazione tra inquinamento atmosferico ed esiti di salute è stata indagata tramite regressione logistica per quanto riguarda l'esposizione in classi e l'esposizione in continuo (per incrementi di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$); per la rappresentazione della forma della relazione concentrazione-risposta sono state prodotte delle curve *spline* cubiche ristrette (Orsini 2011) con 3 nodi fissati a priori secondo la raccomandazione di Harrell (Harrell 2001). Tutti i modelli sono stati implementati sia utilizzando l'esposizione come unica variabile esplicativa (analisi grezze) sia considerando nelle analisi l'effetto dei possibili confondenti menzionati (analisi aggiustate). Sono state condotte delle analisi stratificate sulla base dell'area di domicilio, per indagare il ruolo di questa nella relazione tra inquinanti ed esiti (Allegato 1).

Le analisi sono state condotte tramite il software Stata 18.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Val Padana con determinazione n. 19562 del 08/05/2023.

4 RISULTATI

4.1 ESPOSIZIONE AGLI INQUINANTI

Le mappe riportate in Figura 1 e in Figura 2, per l'area in cui ricade il distretto di Cremona, raffigurano rispettivamente la stima della concentrazione media del PM2.5 e dell'NO2 relativamente al 2019, anno più recente modellizzato e che può essere considerato come il più simile alla situazione attuale. Dalle mappe si evince come il PM2.5 sia caratterizzato da minor variabilità spaziale rispetto all'NO2 che risulta più elevato in corrispondenza della rete di strade a maggior traffico.

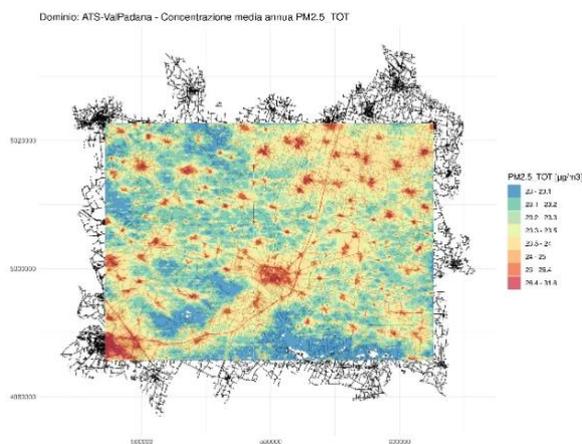


Figura 1. Concentrazione media annua di PM2.5 per l'anno 2019.

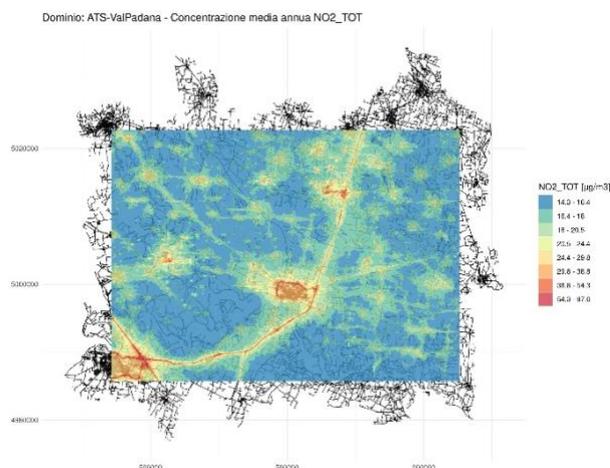


Figura 2. Concentrazione media annua di NO2 per l'anno 2019.

Si riportano in Tabella 1 le esposizioni medie e le relative deviazioni standard dei soggetti inclusi nelle analisi per ogni anno indagato, rispettivamente nei primi tre mesi di gravidanza (per l'analisi degli aborti spontanei) e nell'intera gravidanza (per l'analisi degli altri eventi avversi). Si nota come le esposizioni si siano ridotte sensibilmente nel tempo: si osservano riduzioni in 10 anni di circa il 35%, sia nel PM2.5 che nell'NO2.

Si nota anche come la variabilità del dato si sia ridotta notevolmente negli anni, riducendo il differenziale tra più esposti e meno esposti.

anno	Primo trimestre di gravidanza (N=10315)		Intera gravidanza (N=9407)	
	NO2	PM2.5	NO2	PM2.5
2010	36.85 (13.40)	34.33 (9.53)	35.66 (8.79)	33.61 (3.55)
2011	37.22 (14.99)	37.37 (13.67)	37.63 (9.41)	38.05 (5.53)
2012	37.83 (15.03)	35.96 (10.46)	34.45 (8.04)	32.63 (2.46)
2013	32.02 (11.83)	30.17 (8.21)	30.59 (7.15)	28.87 (2.43)
2014	30.71 (12.12)	28.36 (8.20)	31.44 (8.63)	28.69 (3.44)
2015	34.73 (13.09)	33.12 (12.64)	32.61 (8.43)	30.99 (3.82)
2016	32.43 (13.13)	29.16 (11.18)	30.96 (8.21)	28.87 (4.16)
2017	27.19 (11.88)	27.59 (9.98)	26.96 (7.12)	26.99 (2.82)
2018	27.14 (10.45)	26.46 (8.58)	26.54 (6.79)	26.81 (3.53)
2019	23.62 (8.76)	24.15 (5.12)	21.89 (5.22)	23.43 (1.51)
Totale	32.53 (13.54)	31.15 (10.96)	31.79 (8.95)	30.6 (5.17)

Tabella 1. Esposizione media (e Deviazione Standard) per periodo di gravidanza e per anno, pesata per la popolazione

Si rappresentano in Figura 3 e in Figura 4 i box plot per ogni anno in studio delle medie di concentrazione agli inquinanti nel primo trimestre di gravidanza e nell'intera gravidanza. Anche in questa rappresentazione si evidenzia come l'esposizione sia diminuita nel corso degli anni e tendenzialmente anche la variabilità. Si può notare anche come questa sia maggiore per le esposizioni del primo trimestre di gravidanza e in generale per l'NO2.

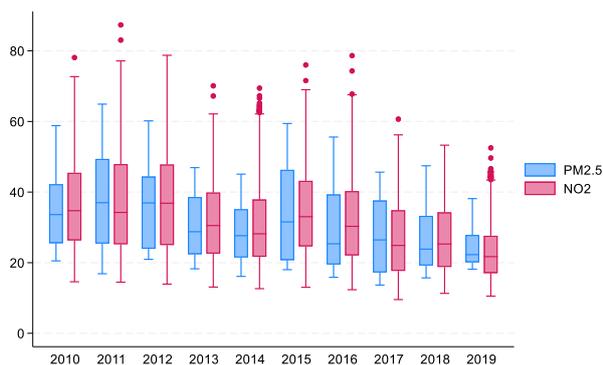


Figura 3. Box Plot della esposizione a PM2.5 ed NO2 nel primo trimestre di gravidanza per anno.

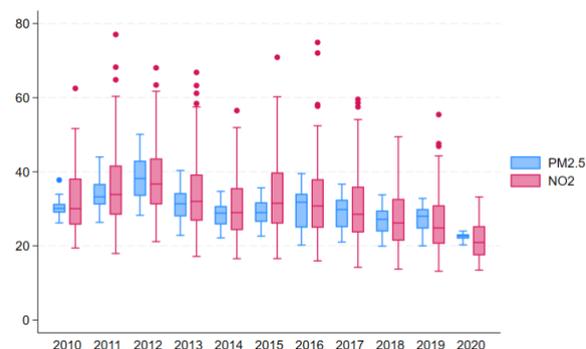


Figura 4. Box Plot della esposizione a PM2.5 ed NO2 nel corso della intera gravidanza per anno.

Le stesse statistiche descrittive, riportate con la suddivisione per area in Tabella 2, evidenziano come la città di Cremona, rispetto ai comuni limitrofi sede di insediamenti industriali e al resto del distretto, registri valori simili per le polveri sottili (le differenze non superano il $\mu\text{g}/\text{m}^3$), ma sensibilmente maggiori (oltre i $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$), per l'NO2, inquinante notoriamente più legato al traffico veicolare.

	Primo trimestre di gravidanza (N=10315)				Intera gravidanza (N=9407)			
	Città di Cremona	Comuni con insediamenti	Resto del distretto	Totale	Città di Cremona	Comuni con insediamenti	Resto del distretto	Totale
	5,660 (46.6%)	624 (5.1%)	5,867 (48.3%)	12,151 (100.0%)	4,224 (44.9%)	516 (5.5%)	4,667 (49.6%)	9,407 (100.0%)
NO2	39.13 (14.24)	27.07 (9.69)	26.75 (9.77)	32.53 (13.54)	37.85(8.01)	27.54 (7.07)	26.77 (6.14)	31.79 (8.95)
PM2.5	31.32 (10.81)	30.83 (10.71)	31.02 (11.13)	31.15 (10.96)	30.80(5.01)	30.27 (5.17)	30.47 (5.31)	30.61 (5.171)

Tabella 2. Esposizione media (e deviazione standard) per periodo di gravidanza e per area, pesata per la popolazione

4.2 ANALISI DEGLI ABORTI SPONTANEI

Tra il 2010 e il 2019, 15676 donne hanno iniziato una gravidanza nel distretto sociosanitario di Cremona (mediamente 1568 all'anno). Sono state escluse dalle analisi 2035 donne con pregresso aborto spontaneo (13%), 1236 donne (7.8%) che al tempo t0 non risultavano domiciliate all'interno del distretto di Cremona, 6 donne (0.03%) con età superiore ai 49 anni, 248 donne (1.6%) per le quali non è stato possibile attribuire l'esposizione nel primo trimestre di gravidanza (Figura 5).

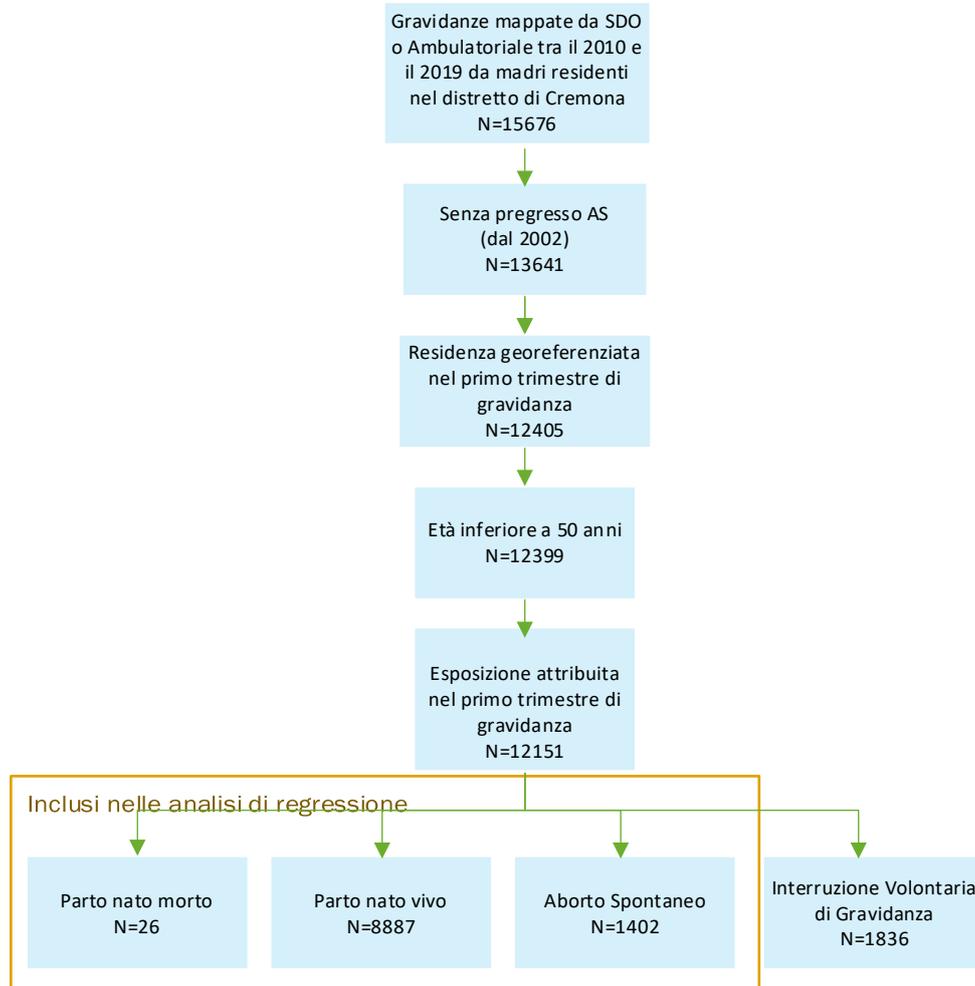


Figura 5. Applicazione dei criteri di selezione per lo studio dell'abortività spontanea.

Delle 12151 gravidanze incluse nelle analisi, l'73.1% ha esitato in un parto, il 15.1% è terminata volontariamente, il 11.5% ha esitato in un aborto spontaneo. In Tabella 3 è riportata la distribuzione delle principali variabili caratterizzanti la popolazione in esame.

Esito della gravidanza

	Parto nato vivo 8,887 (73.1%)	Parto nato morto 26 (0.2%)	Aborto volontario 1,836 (15.1%)	Aborto spontaneo 1,402 (11.5%)	Totale 12,151 (100.0%)
NO2 nel primo trimestre	32.25 (13.46)	30.52 (12.21)	33.70 (13.88)	32.79 (13.51)	32.53(13.54)
Livelli					
<=25 µg/m ³	3,216 (36.2%)	11 (42.3%)	583 (31.8%)	482 (34.4%)	4,292 (35.3%)
25-30 µg/m ³	1,343 (15.1%)	3 (11.5%)	283 (15.4%)	208 (14.8%)	1,837 (15.1%)
30-40 µg/m ³	2,023 (22.8%)	7 (26.9%)	428 (23.3%)	337 (24.0%)	2,795 (23.0%)
>40 µg/m ³	2,305 (25.9%)	5 (19.2%)	542 (29.5%)	375 (26.7%)	3,227 (26.6%)
PM2.5 nel primo trimestre	31.05 (10.97)	30.09 (8.60)	31.52 (10.96)	31.36 (10.92)	31.15 (10.96)
Livelli					
<=25 µg/m ³	3,509 (39.5%)	9 (34.6%)	689 (37.5%)	538 (38.4%)	4,745 (39.1%)
25-30 µg/m ³	1,218 (13.7%)	6 (23.1%)	257 (14.0%)	179 (12.8%)	1,660 (13.7%)
30-35 µg/m ³	1,023 (11.5%)	2 (7.7%)	216 (11.8%)	175 (12.5%)	1,416 (11.7%)
>35 µg/m ³	3,137 (35.3%)	9 (34.6%)	674 (36.7%)	510 (36.4%)	4,330 (35.6%)
Area					
Città di Cremona	4,035 (45.4%)	8 (30.8%)	972 (52.9%)	645 (46.0%)	5,660 (46.6%)
Comuni con insediamenti	472 (5.3%)	3 (11.5%)	77 (4.2%)	72 (5.1%)	624 (5.1%)
Resto del distretto	4,380 (49.3%)	15 (57.7%)	787 (42.9%)	685 (48.9%)	5,867 (48.3%)
Cittadinanza					
Italiana	6,020 (71.0%)	16 (66.7%)	989 (58.6%)	907 (68.6%)	7,932 (68.9%)
Straniera	2,458 (29.0%)	8 (33.3%)	699 (41.4%)	416 (31.4%)	3,581 (31.1%)
Indice di Deprivazione					
I quintile (meno deprivato)	2,769 (31.8%)	11 (42.3%)	437 (24.2%)	394 (28.5%)	3,611 (30.3%)
II quintile	1,473 (16.9%)	3 (11.5%)	282 (15.6%)	244 (17.7%)	2,002 (16.8%)
III quintile	1,442 (16.6%)	5 (19.2%)	285 (15.8%)	234 (16.9%)	1,966 (16.5%)
IV quintile	1,307 (15.0%)	0 (0.0%)	307 (17.0%)	203 (14.7%)	1,817 (15.2%)
V quintile (più deprivato)	1,720 (19.7%)	7 (26.9%)	495 (27.4%)	306 (22.2%)	2,528 (21.2%)
Fascia d'età					
<=24 anni	1,073 (12.1%)	3 (11.5%)	504 (27.5%)	156 (11.1%)	1,736 (14.3%)
25-34 anni	5,152 (58.0%)	13 (50.0%)	812 (44.2%)	582 (41.5%)	6,559 (54.0%)
35-40 anni	2,315 (26.0%)	10 (38.5%)	417 (22.7%)	488 (34.8%)	3,230 (26.6%)
>40 anni	347 (3.9%)	0 (0.0%)	103 (5.6%)	176 (12.6%)	626 (5.2%)
Stagione ad inizio gravidanza					
Primavera o Autunno	4,559 (51.3%)	18 (69.2%)	945 (51.5%)	684 (48.8%)	6,206 (51.1%)
Inverno	2,233 (25.1%)	7 (26.9%)	464 (25.3%)	382 (27.2%)	3,086 (25.4%)
Estate	2,095 (23.6%)	1 (3.8%)	427 (23.3%)	336 (24.0%)	2,859 (23.5%)

Tabella 3. Principali statistiche descrittive per le variabili in studio. Fonti: SDO, dati TerrAria, Indice di Deprivazione (Rosano A 2020)

4.2.1 PM2.5

I tassi di abortività spontanea, rappresentati in Tabella 4 in formato percentuale con i relativi intervalli di confidenza, suggeriscono come la quota di gravidanze che si interrompono spontaneamente nelle diverse aree analizzate sia simile, pur tenendo conto dell'incertezza delle stime specie nei casi di numerosità particolarmente scarsa. Dove la numerosità lo permette (città di Cremona e il resto del distretto), è possibile notare un leggero aumento nei tassi con l'aumentare del livello di esposizione a PM2.5.

PM2.5 in µg/m ³	Area											
	Città di Cremona			Comuni con insediamenti			Resto del distretto			Totale		
Livelli	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95
<=25	13.7	12.2	15.4	15.2	10.9	20.8	12.7	11.3	14.2	13.3	12.3	14.3
25-30	12.2	9.9	15.0	14.6	8.5	24.0	13.1	10.7	15.8	12.8	11.1	14.6
30-35	14.9	12.1	18.2	17.1	10.2	27.3	14.0	11.4	17.0	14.6	12.7	16.7
>35	14.0	12.5	15.8	8.7	5.4	13.7	14.4	12.9	16.1	14.0	12.9	15.1
Totale	13.8	12.8	14.8	13.2	10.6	16.3	13.5	12.6	14.5	13.6	12.9	14.3

Tabella 4. Tassi di abortività spontanea per area e livelli di PM2.5

In Tabella 5 sono stati rappresentati gli OR per le variabili considerate nello studio dell'effetto del PM2.5 sull'abortività spontanea. L'effetto dell'esposizione all'inquinante, considerata come variabile categorica, è rappresentato attraverso OR grezzi e aggiustati per i potenziali confondenti contemporaneamente.

	casi	N	Analisi grezza		Analisi aggiustata	
			OR	95% CI	OR	95% CI
Livelli di esposizione a PM2.5 nel primo trimestre						
<=25 µg/m ³	538	4.056	1.00		1.00	
25-30 µg/m ³	179	1.403	0.96	[0.80, 1.15]	1.01	[0.82, 1.25]
30-35 µg/m ³	175	1.200	1.12	[0.93, 1.34]	1.18	[0.95, 1.48]
>35 µg/m ³	510	3.656	1.06	[0.93, 1.21]	1.11	[0.90, 1.36]
Cittadinanza						
Italiana	907	6.943			1.00	
Straniera	416	2.882			1.30	[1.13, 1.49]
Indice di Deprivazione						
I quintile (meno deprivato)	394	3.174			1.00	
II quintile	244	1.720			1.19	[1.00, 1.42]
III quintile	234	1.681			1.12	[0.94, 1.35]
IV quintile	203	1.510			1.03	[0.85, 1.25]
V quintile (più deprivato)	306	2.033			1.23	[1.03, 1.46]
Fascia d'età						
<=24 anni	156	1.232			1.00	
25-34 anni	582	5.747			0.84	[0.68, 1.03]
35-40 anni	488	2.813			1.63	[1.32, 2.02]
>40 anni	176	523			4.06	[3.11, 5.30]
Stagione ad inizio gravidanza						
Primavera o Autunno	684	5.261			1.00	
Inverno	382	2.622			1.08	[0.91, 1.29]
Estate	336	2.432			1.12	[0.94, 1.34]

Tabella 5. Analisi dell'associazione tra aborti spontanei e livelli di esposizione al PM2.5

Gli OR suggeriscono un effetto limitato del PM2.5 sul rischio di aborto spontaneo nell'analisi per livelli di esposizione. Non si osserva una chiara relazione dose-riposta, almeno nella terza e quarta fascia crescente di esposizione.

Variabili che risultano forti determinanti dell'abortività spontanea sono la cittadinanza (le straniere hanno un rischio maggiore del 30% rispetto alle italiane), la deprivazione socioeconomica (+23% nelle maggiormente deprivate) e soprattutto l'età della donna, per cui si osserva un rischio quadruplo nelle donne sopra i 40 anni.

L'analisi che considera l'esposizione come continua (per incrementi di 10 µg/m³) stima un OR grezzo di 1.03 (IC95% 0.98-1.08) e un OR aggiustato di 1.04 (IC95% 0.96-1.12). L'incremento medio nell'intero range di esposizione, ipotizzando lineare la forma relazionale, è dunque del 4% di rischio ogni aumento di 10 µg/m³ di PM2.5 nell'aria.

La rappresentazione tramite *spline* (Figura 6 e Figura 7) della relazione concentrazione-risposta evidenzia un incremento pressoché lineare fino indicativamente i 35 µg/m³, dopodiché suggerisce un plateau.

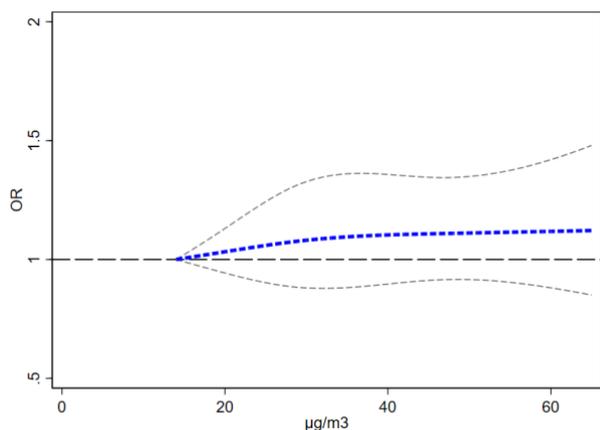


Figura 6. Rappresentazione tramite *spline* dei OR grezzi di aborto spontaneo per esposizione a PM2.5 nel primo trimestre di gravidanza.

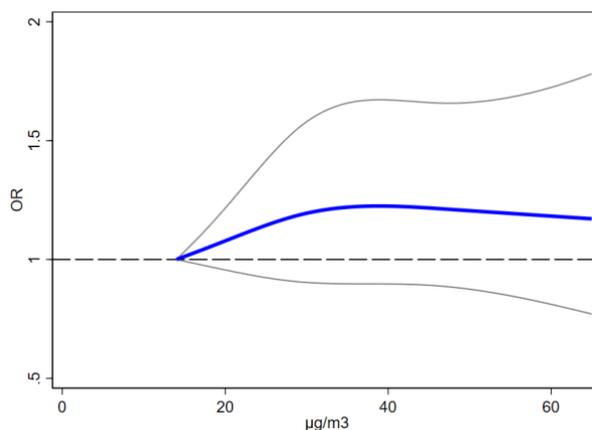


Figura 7. Rappresentazione tramite *spline* dei OR aggiustati di aborto spontaneo per esposizione a PM2.5 nel primo trimestre di gravidanza.

4.2.2 NO2

I tassi di abortività spontanea, rappresentati in Tabella 6 in formato percentuale con i relativi intervalli di confidenza, consentono di apprezzare una tendenza all'aumento dei tassi di abortività spontanea con l'aumentare dell'esposizione a NO2.

NO2 in µg/m ³	Area											
	Città di Cremona			Comuni con insediamenti			Resto del distretto			Totale		
Livelli	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95
<=25	13.1	11.1	15.5	16.5	12.5	21.4	12.6	11.4	13.9	13.0	12.0	14.1
25-30	13.5	11.2	16.2	11.8	6.3	21.2	13.4	11.1	16.1	13.4	11.8	15.2
30-40	13.4	11.5	15.7	10.6	6.5	16.8	15.3	13.4	17.5	14.2	12.9	15.7
>40	14.3	12.9	15.9	6.5	2.4	16.0	13.6	11.0	16.6	14.0	12.7	15.3
Totale	13.8	12.8	14.8	13.2	10.6	16.3	13.5	12.6	14.5	13.6	12.9	14.3

Tabella 6. Tassi di abortività spontanea per area e livelli di NO2

In Tabella 7 sono stati rappresentati gli OR per le variabili considerate nello studio dell'effetto dell'NO2 sull'abortività spontanea. L'effetto dell'esposizione all'inquinante, considerata come variabile categorica, è rappresentato attraverso OR grezzi e aggiustati per i potenziali confondenti contemporaneamente.

	casi	N	Analisi grezza		Analisi aggiustata	
			OR	95% CI	OR	95% CI
Livelli di esposizione ad NO2 nel primo trimestre						
<=25 µg/m ³	482	3.709	1.00		1.00	
25-30 µg/m ³	208	1.554	1.03	[0.87, 1.23]	1.06	[0.88, 1.28]
30-40 µg/m ³	337	2.367	1.11	[0.96, 1.29]	1.11	[0.92, 1.33]
>40 µg/m ³	375	2.685	1.09	[0.94, 1.26]	1.06	[0.87, 1.29]
Cittadinanza						
Italiana	907	6.943			1.00	
Straniera	416	2.882			1.30	[1.13, 1.49]
Indice di Deprivazione						
I quintile (meno deprivato)	394	3.174			1.00	
II quintile	244	1.720			1.19	[1.00, 1.42]
III quintile	234	1.681			1.13	[0.94, 1.35]
IV quintile	203	1.510			1.03	[0.85, 1.25]
V quintile (più deprivato)	306	2.033			1.22	[1.02, 1.45]
Fascia d'età						
<=24 anni	156	1.232			1.00	
25-34 anni	582	5.747			0.84	[0.68, 1.03]
35-40 anni	488	2.813			1.63	[1.31, 2.01]
>40 anni	176	523			4.07	[3.12, 5.31]
Stagione ad inizio gravidanza						
Primavera o Autunno	684	5.261			1.00	
Inverno	382	2.622			1.11	[0.94, 1.31]
Estate	336	2.432			1.09	[0.93, 1.29]

Tabella 7. Analisi dell'associazione tra aborti spontanei e livelli di esposizione al NO2

Gli OR mettono in luce effetto limitato dell'NO2 sul rischio di aborto spontaneo nell'analisi per livelli di esposizione.

L'analisi che considera l'esposizione come continua (per incrementi di 10 µg/m³) restituisce un OR grezzo di 1.03 (IC95% 0.99-1.07) e un OR aggiustato di 1.02 (IC95% 0.96-1.08), suggerendo un aumento medio di rischio nell'intero range di esposizione del 2% per ogni aumento di 10 µg/m³ di NO2 nell'aria.

La rappresentazione tramite *spline* (Figura 8 e Figura 9) della relazione concentrazione-risposta evidenzia un andamento pressoché lineare fino ad una concentrazione di NO2 intorno ai 40 µg/m³, dopodiché nell'analisi aggiustata vi è una decrescita del rischio.

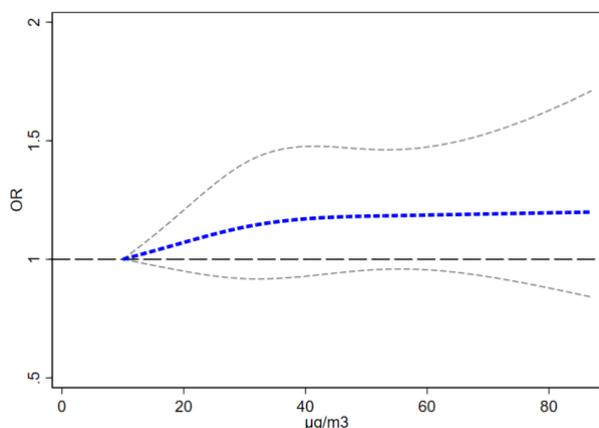


Figura 8. Rappresentazione tramite *spline* dei OR grezzi di aborto spontaneo per esposizione a NO2 nel primo trimestre di gravidanza.

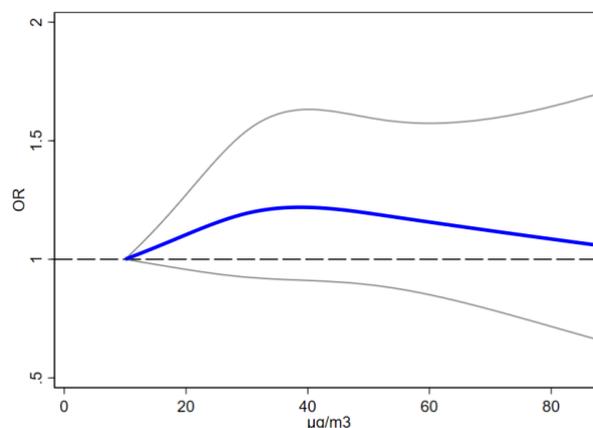


Figura 9. Rappresentazione tramite *spline* dei OR aggiustati di aborto spontaneo per esposizione a NO2 nel primo trimestre di gravidanza.

4.3 ANALISI DEGLI ALTRI EVENTI AVVERSI DELLA RIPRODUZIONE

Tra il 2010 e il 2019, sono nati 11452 bambini con madri domiciliate nel distretto sociosanitario di Cremona (mediamente 1145 all'anno). Sono state escluse dalle analisi 945 bambini per i quali la madre non risultava domiciliata all'interno del distretto di Cremona al tempo t0 (8.3%), le donne con età superiore a 49 anni (2), i gemelli e i bambini concepiti tramite tecniche di procreazione assistita (485, 4.2%), 613 bambini per le cui madri non è stato possibile attribuire l'esposizione nell'intera gravidanza (5.4%) (Figura 10).



Figura 10. Applicazione dei criteri di selezione per lo studio degli altri eventi avversi della gravidanza.

I neonati inclusi nella analisi ammontano dunque a 9407. In Tabella 8 sono state rappresentate le principali statistiche descrittive sulle variabili considerate nelle analisi.

	Nati morti	Sottopeso (<2500 gr)	Molto sottopeso (<1500gr)	Prematuri (<37 settimane)	Molto prematuro (<32 settimane)	Totale
	28 (0.3%)	518 (5.5%)	94 (1.0%)	595 (6.3%)	98 (1%)	9,407 (100%)
NO2 in gravidanza	31.40 (10.08)	32.01 (9.12)	32.26 (8.39)	32.22 (8.82)	32.38 (8.21)	31.79 (8.95)
Livelli						
<=25 µg/m ³	6 (21.4%)	126 (24.3%)	16 (17.0%)	134 (22.5%)	17 (17.3%)	2,418 (25.7%)
25-30 µg/m ³	10 (35.7%)	109 (21.0%)	29 (30.9%)	132 (22.2%)	25 (25.5%)	2,106 (22.4%)
30-40 µg/m ³	9 (32.1%)	179 (34.6%)	33 (35.1%)	210 (35.3%)	39 (39.8%)	3,082 (32.8%)
>40 µg/m ³	3 (10.7%)	104 (20.1%)	16 (17.0%)	119 (20.0%)	17 (17.3%)	1,801 (19.1%)
PM2.5 in gravidanza	29.07 (3.93)	30.66 (5.28)	31.05 (5.49)	30.85 (5.17)	30.59 (5.01)	30.61 (5.17)
Livelli						
<=25 µg/m ³	4 (14.3%)	72 (13.9%)	12 (12.8%)	87 (14.6%)	14 (14.3%)	1,455 (15.5%)
25-30 µg/m ³	13 (46.4%)	173 (33.4%)	29 (30.9%)	176 (29.6%)	28 (28.6%)	2,859 (30.4%)
30-35 µg/m ³	10 (35.7%)	192 (37.1%)	40 (42.6%)	240 (40.3%)	45 (45.9%)	3,594 (38.2%)
>35 µg/m ³	1 (3.6%)	81 (15.6%)	13 (13.8%)	92 (15.5%)	11 (11.2%)	1,499 (15.9%)
Area						
Città di Cremona	12 (42.9%)	227 (43.8%)	39 (41.5%)	270 (45.4%)	44 (44.9%)	4,224 (44.9%)
Comuni con insediamenti	1 (3.6%)	25 (4.8%)	2 (2.1%)	28 (4.7%)	3 (3.1%)	516 (5.5%)
Resto del distretto	15 (53.6%)	266 (51.4%)	53 (56.4%)	297 (49.9%)	51 (52.0%)	4,667 (49.6%)
Cittadinanza						
Italiana	17 (60.7%)	330 (63.7%)	53 (56.4%)	353 (59.3%)	51 (52.0%)	6,246 (66.4%)
Straniera	11 (39.3%)	188 (36.3%)	41 (43.6%)	242 (40.7%)	47 (48.0%)	3,161 (33.6%)
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori						
Alto	4 (14.3%)	151 (29.2%)	22 (23.4%)	163 (27.4%)	23 (23.5%)	3,167 (33.7%)
Medio	13 (46.4%)	243 (46.9%)	46 (48.9%)	274 (46.1%)	43 (43.9%)	4,431 (47.1%)
Basso	11 (39.3%)	124 (23.9%)	26 (27.7%)	158 (26.6%)	32 (32.7%)	1,809 (19.2%)
Fascia d'età						
<=24 anni	1 (3.6%)	68 (13.1%)	12 (12.8%)	70 (11.8%)	14 (14.3%)	1,098 (11.7%)
25-34 anni	16 (57.1%)	259 (50.0%)	45 (47.9%)	303 (50.9%)	47 (48.0%)	5,391 (57.3%)
35-40 anni	10 (35.7%)	159 (30.7%)	29 (30.9%)	182 (30.6%)	31 (31.6%)	2,526 (26.9%)
>40 anni	1 (3.6%)	32 (6.2%)	8 (8.5%)	40 (6.7%)	6 (6.1%)	392 (4.2%)
Stagione nel primo trimestre						
Primavera o Autunno	11 (39.3%)	254 (49.0%)	44 (46.8%)	289 (48.6%)	47 (48.0%)	4,799 (51.0%)
Inverno	10 (35.7%)	137 (26.4%)	25 (26.6%)	162 (27.2%)	24 (24.5%)	2,422 (25.7%)
Estate	7 (25.0%)	127 (24.5%)	25 (26.6%)	144 (24.2%)	27 (27.6%)	2,186 (23.2%)

Tabella 8. Principali statistiche descrittive per le variabili in studio. Fonti: CeDAP e dati TerrAria

4.3.1 Natimortalità e PM2.5

I tassi di natimortalità, rappresentati in Tabella 9 in formato percentuale con i relativi intervalli di confidenza, suggeriscono la medesima quota di nati morti nelle diverse aree analizzate, al di là dell'incertezza delle stime ove la numerosità è scarsa. La rarità dell'evento non consente di apprezzare le differenze tra livelli di PM2.5.

PM2.5 in $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Area											
	Città di Cremona			Comuni con insediamenti			Resto del distretto			Totale		
Livelli	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95
<=25	0.3	0.1	1.3	0.0			0.3	0.1	1.0	0.3	0.1	0.7
25-30	0.4	0.2	1.0	0.0			0.6	0.3	1.1	0.5	0.3	0.8
30-35	0.2	0.1	0.6	0.5	0.1	3.7	0.3	0.1	0.7	0.3	0.2	0.5
>35	0.2	0.0	1.0	0.0			0.0			0.1	0.0	0.5
Totale	0.3	0.2	0.5	0.2	0.0	1.4	0.3	0.2	0.5	0.3	0.2	0.4

Tabella 9. Tassi di natimortalità per area e livelli di PM2.5

In Tabella 10 sono stati rappresentati gli OR per le variabili considerate nello studio dell'effetto del PM2.5 sulla natimortalità. Per livelli di esposizione al PM2.5 sono rappresentati gli OR grezzi e quelli aggiustati per i potenziali confondenti contemporaneamente.

	casi	N	Analisi grezza		Analisi aggiustata	
			OR	95% CI	OR	95% CI
Livelli di esposizione a PM2.5 in gravidanza						
<=25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	4	1.454	1.00		1.00	
25-30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	13	2.858	1.66	[0.54, 5.09]	1.45	[0.44, 4.81]
30-35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	10	3.593	1.01	[0.32, 3.23]	0.89	[0.28, 2.82]
>35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1	1.499	0.24	[0.03, 2.17]	0.22	[0.03, 1.84]
Cittadinanza						
Italiana	17	6.244			1.00	
Straniera	11	3.160			1.01	[0.43, 2.33]
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori						
Alto	4	3.166			1.00	
Medio	13	4.429			2.63	[0.86, 8.08]
Basso	11	1.809			6.24	[1.81, 21.55]
Fascia d'età						
<=24 anni	1	1.097			1.00	
25-34 anni	16	5.391			4.61	[0.62, 34.57]
35-40 anni	10	2.524			6.87	[0.90, 52.27]
>40 anni	1	392			4.76	[0.32, 70.74]
Stagione nel primo trimestre						
Primavera o Autunno	11	4.797			1.00	
Inverno	10	2.421			1.57	[0.66, 3.78]
Estate	7	2.186			1.51	[0.57, 3.97]

Tabella 10. Analisi dell'associazione tra natimortalità e livelli di esposizione al PM2.5

Gli OR non suggeriscono alcuna tendenza all'aumento del rischio di natimortalità per livelli crescenti di esposizione al PM2.5. Solo la classe di esposizione tra i 25 e i 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, che non è la più elevata, raggiunge un OR superiore all'unità, rendendo inosservabile una relazione dose-risposta.

Questo trova una possibile spiegazione nel fatto che sono altri i determinanti della natimortalità e che riguardano soprattutto la sfera dell'accesso ai servizi sanitari: in particolare, il dato sulla classe sociale, qui rappresentata attraverso il proxy del massimo livello di istruzione raggiunto dai genitori, mette in evidenza un rischio di oltre 6 volte maggiore nelle famiglie meno istruite.

L'analisi che considera l'esposizione come continua (per incrementi di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) restituisce un OR grezzo di 0.53 (IC95% 0.28-1.01) e un OR aggiustato di 0.47 (IC95% 0.25-0.90), suggerendo quindi l'assenza di aumenti di rischio per valori crescenti di PM2.5. Tale indicazione è pienamente confermata dall'analisi non-lineare (Figura 11 e Figura 12).

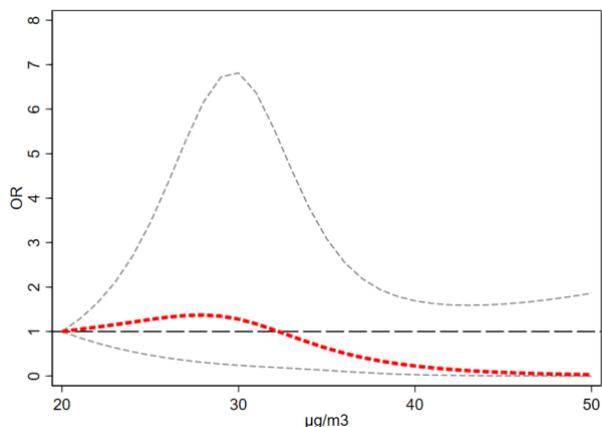


Figura 11. Rappresentazione tramite *spline* degli OR grezzi di natimortalità per esposizione a PM2.5 durante la gravidanza.

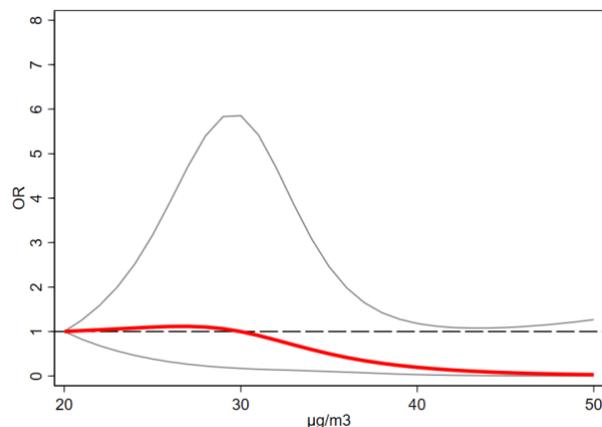


Figura 12. Rappresentazione tramite *spline* degli OR aggiustati di natimortalità per esposizione a PM2.5 durante la gravidanza.

4.3.2 Natimortalità e NO2

I tassi di natimortalità riportati in Tabella 11 in formato percentuale con i relativi intervalli di confidenza, riferendosi ad un evento molto raro, sono così instabili da non consentire di evidenziare differenze tra livelli di esposizione a NO2.

NO2 in $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Area											
	Città di Cremona			Comuni con insediamenti			Resto del distretto			Totale		
Livelli	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95
<=25	0.4	0.1	3.0	0.0			0.3	0.1	0.6	0.3	0.1	0.6
25-30	0.2	0.0	1.4	0.0			0.6	0.3	1.2	0.5	0.3	0.9
30-40	0.4	0.2	0.9	0.7	0.1	5.0	0.0			0.3	0.2	0.6
>40	0.1	0.0	0.5	0.0			0.8	0.1	5.2	0.2	0.1	0.5
Totale	0.3	0.2	0.5	0.2	0.0	1.4	0.3	0.2	0.5	0.3	0.2	0.4

Tabella 11. Tassi di natimortalità per area e livelli di NO2

In Tabella 12 sono stati rappresentati gli OR per le variabili considerate nello studio dell'effetto dell'NO2 sulla natimortalità. L'associazione con l'esposizione all'inquinante, considerata come variabile categorica, è rappresentata attraverso OR grezzi e aggiustati per i potenziali confondenti contemporaneamente.

	casi	N	Analisi grezza		Analisi aggiustata	
			OR	95% CI	OR	95% CI
Livelli di esposizione ad NO2 in gravidanza						
<=25 µg/m ³	6	2.416	1.00		1.00	
25-30 µg/m ³	10	2.105	1.92	[0.70, 5.29]	1.89	[0.70, 5.10]
30-40 µg/m ³	9	3.082	1.18	[0.42, 3.31]	1.18	[0.41, 3.40]
>40 µg/m ³	3	1.801	0.67	[0.17, 2.68]	0.71	[0.18, 2.88]
Cittadinanza						
Italiana	17	6.244			1.00	
Straniera	11	3.160			1.06	[0.45, 2.48]
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori						
Alto	4	3.166			1.00	
Medio	13	4.429			2.51	[0.79, 7.95]
Basso	11	1.809			5.82	[1.66, 20.41]
Fascia d'età						
<=24 anni	1	1.097			1.00	
25-34 anni	16	5.391			4.60	[0.61, 34.48]
35-40 anni	10	2.524			6.92	[0.91, 52.52]
>40 anni	1	392			4.85	[0.32, 72.75]
Stagione nel primo trimestre						
Primavera o Autunno	11	4.797			1.00	
Inverno	10	2.421			1.78	[0.76, 4.18]
Estate	7	2.186			1.42	[0.56, 3.58]

Tabella 12. Analisi dell'associazione tra natimortalità e livelli di esposizione al NO2

Gli OR non suggeriscono alcuna tendenza all'aumento del rischio di natimortalità per livelli crescenti di esposizione al'NO2.

L'analisi lineare per incrementi espositivi di 10 µg/m³ restituisce un OR grezzo di 0.95 (IC95% 0.60-1.52) e un OR aggiustato di 0.98 (IC95% 0.59-1.63).

La rappresentazione tramite *spline* (Figura 13 e Figura 14) conferma l'assenza di un'associazione rilevabile.

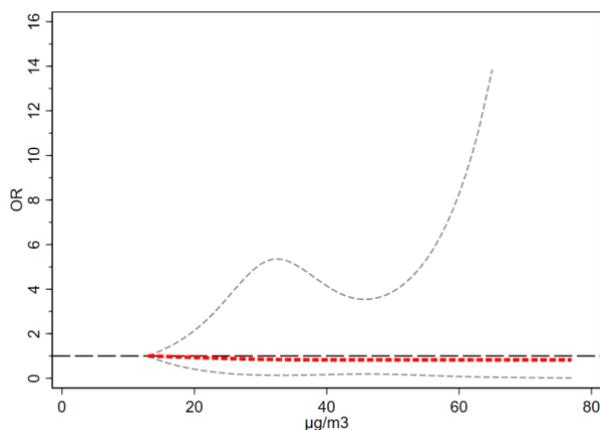


Figura 13. Rappresentazione tramite *spline* dei OR grezzi di natimortalità per esposizione a NO2 durante la gravidanza.

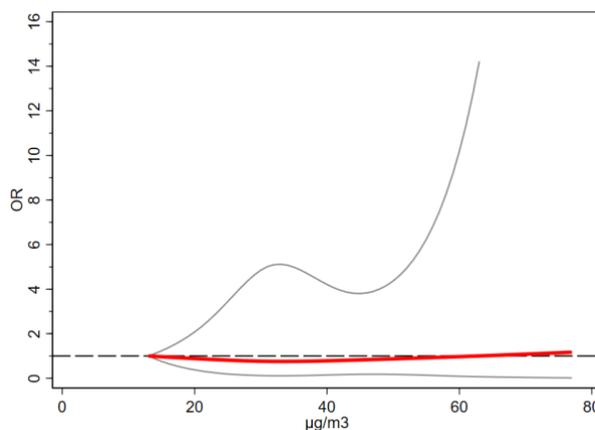


Figura 14.. Rappresentazione tramite *spline* dei OR aggiustati di natimortalità per esposizione a NO2 durante la gravidanza.

4.3.3 Prematurità e PM2.5

I tassi di prematurità, rappresentati in Tabella 13 in formato percentuale con i relativi intervalli di confidenza, suggeriscono una quota leggermente inferiore nei comuni con insediamenti industriali, ma la differenza osservata riguarda stime statisticamente molto instabili a causa della limitata numerosità della popolazione nell'area. I tassi appaiono in crescita con il crescere dell'esposizione a PM2.5, ad eccezione del resto del distretto dove non è visibile alcuna tendenza.

PM2.5 in $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Area											
	Città di Cremona			Comuni con insediamenti			Resto del distretto			Totale		
Livelli	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95
<=25	5.7	4.1	7.8	3.5	1.1	10.4	6.5	5.0	8.5	6.0	4.9	7.3
25-30	6.7	5.4	8.2	6.3	3.5	11.0	5.7	4.7	7.0	6.2	5.3	7.1
30-35	6.6	5.5	7.8	4.8	2.5	9.0	7.0	5.9	8.3	6.7	5.9	7.5
>35	6.1	4.6	8.2	7.1	3.0	16.0	6.0	4.5	8.0	6.1	5.0	7.5
Totale	6.4	5.7	7.2	5.4	3.8	7.8	6.4	5.7	7.1	6.3	5.9	6.8

Tabella 13. Tassi di prematurità per area e livelli di PM2.5

In Tabella 14 sono stati rappresentati gli OR per le variabili considerate nello studio dell'effetto del PM2.5 sulla prematurità. Per livelli di esposizione al PM2.5 sono rappresentati gli OR grezzi e quelli aggiustati per i potenziali confondenti contemporaneamente.

	casi	N	Analisi grezza		Analisi aggiustata	
			OR	95% CI	OR	95% CI
Livelli di esposizione in gravidanza						
<=25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	87	1.455	1.00		1.00	
25-30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	176	2.859	1.03	[0.79, 1.34]	1.01	[0.77, 1.31]
30-35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	240	3.594	1.13	[0.87, 1.45]	1.10	[0.85, 1.42]
>35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	92	1.499	1.03	[0.76, 1.39]	1.01	[0.74, 1.38]
Cittadinanza						
Italiana	353	6.246			1.00	
Straniera	242	3.161			1.35	[1.11, 1.64]
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori						
Alto	163	3.167			1.00	
Medio	274	4.431			1.23	[1.00, 1.52]
Basso	158	1.809			1.70	[1.32, 2.20]
Fascia d'età						
<=24 anni	70	1.098			1.00	
25-34 anni	303	5.391			1.06	[0.79, 1.41]
35-40 anni	182	2.526			1.51	[1.11, 2.06]
>40 anni	40	392			2.29	[1.49, 3.53]
Stagione nel primo trimestre						
Primavera o Autunno	289	4.799			1.00	
Inverno	162	2.422			1.12	[0.92, 1.37]
Estate	144	2.186			1.10	[0.89, 1.36]

Tabella 14. Analisi dell'associazione tra prematurità (<37 settimane) e livelli di esposizione al PM2.5

Gli OR non suggeriscono una tendenza di aumento di rischio di prematurità per livelli crescenti di PM2.5 in gravidanza.

Appaiono invece di impatto sull'esito indagato il livello di istruzione dei genitori, l'età della madre al parto e la sua cittadinanza.

L'analisi che considera l'esposizione come continua (per incrementi di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) restituisce un OR grezzo di 1.10 (IC95% 0.94-1.29) e un OR aggiustato praticamente identico (OR=1.10, IC95% 0.94-1.29). Nell'intero range delle esposizioni, dunque, l'incremento del rischio di parto prematuro è del 10% per ogni 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, seppur con ampia incertezza statistica. Osservando la rappresentazione tramite *spline* (Figura 15 e Figura 16) però, nonostante l'elevata incertezza statistica, si può notare come il rischio vada aumentando in maniera più ripida fino a circa 35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per poi quasi stabilizzarsi.

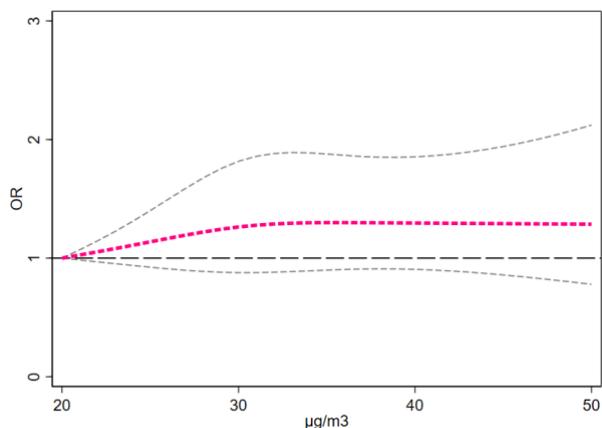


Figura 15. Rappresentazione tramite *spline* dei OR grezzi di prematurità per esposizione a PM2.5 durante la gravidanza.

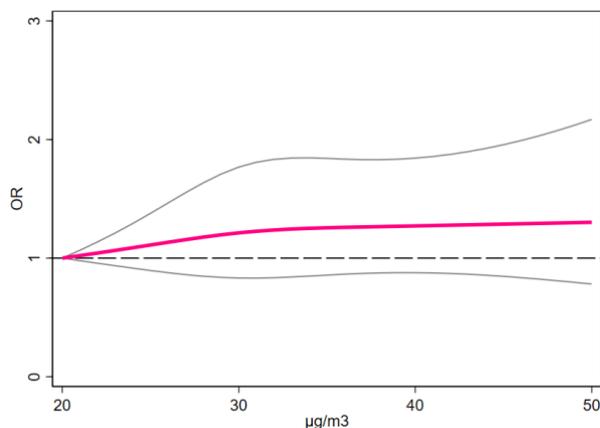


Figura 16. Rappresentazione tramite *spline* dei OR aggiustati di prematurità per esposizione a PM2.5 durante la gravidanza.

4.3.4 Prematurità e NO2

I tassi di prematurità, rappresentati in Tabella 15 in formato percentuale con i relativi intervalli di confidenza, appaiono tendenzialmente in crescita con il crescere dell'esposizione a NO2.

NO2 in $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Area											
	Città di Cremona			Comuni con insediamenti			Resto del distretto			Totale		
Livelli	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95
<=25	4.7	2.6	8.3	5.2	2.9	9.1	5.7	4.7	6.8	5.5	4.7	6.5
25-30	4.5	3.0	6.8	5.0	2.4	10.1	7.0	5.8	8.4	6.3	5.3	7.4
30-40	6.9	5.9	8.2	5.9	3.0	11.3	6.7	5.4	8.4	6.8	6.0	7.8
>40	6.6	5.5	7.9	7.1	1.8	24.5	6.9	3.6	12.7	6.6	5.6	7.9
Totale	6.4	5.7	7.2	5.4	3.8	7.8	6.4	5.7	7.1	6.3	5.9	6.8

Tabella 15. Tassi di prematurità per area e livelli di NO2

In Tabella 16 sono stati rappresentati gli OR per le variabili considerate nello studio dell'effetto dell'NO2 sulla prematurità. Per livelli di esposizione all'NO2 sono rappresentati gli OR grezzi e quelli aggiustati per i potenziali confondenti contemporaneamente.

	casi	N	Analisi grezza		Analisi aggiustata	
			OR	95% CI	OR	95% CI
Livelli di esposizione in gravidanza						
<=25 µg/m ³	134	2.418	1.00		1.00	
25-30 µg/m ³	132	2.106	1.14	[0.89, 1.46]	1.14	[0.89, 1.46]
30-40 µg/m ³	210	3.082	1.25	[0.99, 1.56]	1.22	[0.98, 1.53]
>40 µg/m ³	119	1.801	1.21	[0.93, 1.56]	1.20	[0.92, 1.56]
Cittadinanza						
Italiana	353	6.246			1.00	
Straniera	242	3.161			1.34	[1.10, 1.62]
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori						
Alto	163	3.167			1.00	
Medio	274	4.431			1.25	[1.01, 1.55]
Basso	158	1.809			1.72	[1.33, 2.22]
Fascia d'età						
<=24 anni	70	1.098			1.00	
25-34 anni	303	5.391			1.07	[0.80, 1.42]
35-40 anni	182	2.526			1.52	[1.11, 2.07]
>40 anni	40	392			2.33	[1.51, 3.58]
Stagione nel primo trimestre						
Primavera o Autunno	289	4.799			1.00	
Inverno	162	2.422			1.12	[0.92, 1.36]
Estate	144	2.186			1.08	[0.88, 1.33]

Tabella 16. Analisi dell'associazione tra prematurità (<37 settimane) e livelli di esposizione all'NO₂

Gli OR suggeriscono una tendenza all'aumento del rischio di partorire prematuramente all'aumentare dell'esposizione a NO₂, ma l'incertezza della stima è elevata.

L'analisi che considera l'esposizione come continua (per incrementi di 10 µg/m³) restituisce un OR grezzo di 1.06 (IC95% 0.97-1.16) e un OR aggiustato simile (OR=1.05, IC95% 0.96-1.16), suggerendo un incremento medio del rischio di parto prematuro del 5% per ogni 10 µg/m³ di NO₂. Osservando la rappresentazione tramite *spline* (Figura 17 e Figura 18) si può notare come il rischio vada aumentando piuttosto rapidamente fino a circa 40 µg/m³ per poi fermarsi in un plateau.

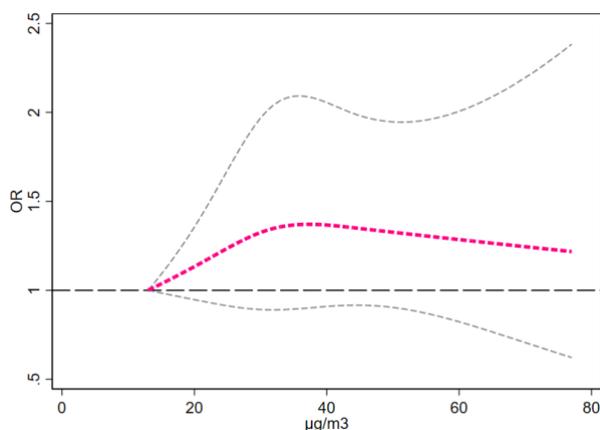


Figura 17. Rappresentazione tramite *spline* dei OR grezzi di prematurità per esposizione a NO₂ durante la gravidanza.

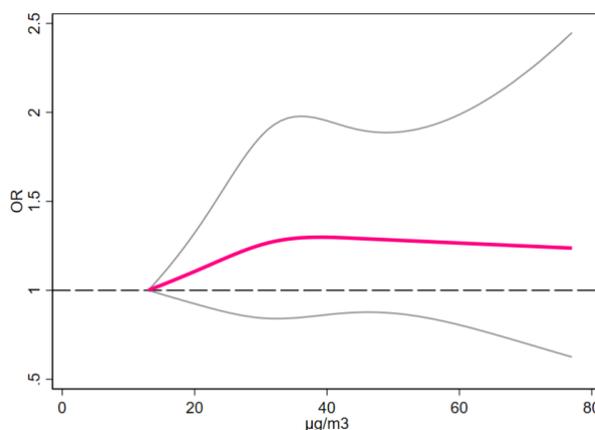


Figura 18. Rappresentazione tramite *spline* dei OR aggiustati di prematurità per esposizione a NO₂ durante la gravidanza.

4.3.5 Estrema prematurità e PM2.5

I tassi di prematurità estrema (<32 settimane), rappresentati in Tabella 17 in formato percentuale con i relativi intervalli di confidenza, suggeriscono una quota inferiore di nascite estremamente pretermine nei comuni con insediamenti industriali, ma la differenza osservata riguarda stime con ampia incertezza statistica dovuta alla scarsa numerosità della popolazione nell'area.

PM2.5 in $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Area											
	Città di Cremona			Comuni con insediamenti			Resto del distretto			Totale		
Livelli	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95
<=25	1.0	0.5	2.2	0.0			1.0	0.5	2.1	1.0	0.6	1.6
25-30	0.9	0.5	1.6	0.0			1.2	0.7	1.9	1.0	0.7	1.4
30-35	1.3	0.9	2.0	1.6	0.5	4.9	1.1	0.7	1.8	1.3	0.9	1.7
>35	0.6	0.2	1.6	0.0			0.9	0.5	2.0	0.7	0.4	1.3
Totale	1.0	0.8	1.4	0.6	0.2	1.8	1.1	0.8	1.4	1.0	0.9	1.3

Tabella 17. Tassi di estrema prematurità per area e livelli di PM2.5

In Tabella 18 sono stati rappresentati gli OR per le variabili considerate nello studio dell'effetto del PM2.5 sulla prematurità estrema. L'effetto dell'esposizione a livelli crescenti di PM2.5 è rappresentato attraverso OR grezzi e aggiustati per i potenziali confondenti contemporaneamente.

	casi		N		Analisi grezza		Analisi aggiustata	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Livelli di esposizione in gravidanza								
<=25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	14	1.455	1.00		1.00			
25-30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	28	2.859	1.02	[0.54, 1.91]	0.96	[0.50, 1.84]		
30-35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	45	3.594	1.31	[0.71, 2.39]	1.19	[0.63, 2.25]		
>35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	11	1.499	0.76	[0.34, 1.68]	0.69	[0.31, 1.52]		
Cittadinanza								
Italiana	51	6.246			1.00			
Straniera	47	3.161			1.68	[1.05, 2.68]		
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori								
Alto	23	3.167			1.00			
Medio	43	4.431			1.30	[0.76, 2.22]		
Basso	32	1.809			2.13	[1.15, 3.95]		
Fascia d'età								
<=24 anni	14	1.098			1.00			
25-34 anni	47	5.391			0.90	[0.47, 1.71]		
35-40 anni	31	2.526			1.47	[0.72, 2.98]		
>40 anni	6	392			1.95	[0.70, 5.47]		
Stagione nel primo trimestre								
Primavera o Autunno	47	4.799			1.00			
Inverno	24	2.422			1.01	[0.59, 1.72]		
Estate	27	2.186			1.30	[0.79, 2.15]		

Tabella 18. Analisi dell'associazione tra estrema prematurità (<32 settimane) e livelli di esposizione a PM2.5

Gli OR non suggeriscono alcuna associazione tra PM2.5 e parto estremamente prematuro.

Appare invece di impatto sull'estrema prematurità il livello di istruzione dei genitori: la minor istruzione della coppia si accompagna ad una probabilità doppia per la donna di partorire molto prematuramente. Anche lo status di immigrata appare correlato al parto estremamente prematuro: le straniere hanno infatti un rischio del 68% maggiore rispetto alle italiane.

L'analisi che considera l'esposizione come continua (per incrementi di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) restituisce un OR grezzo di 0.99 (IC95% 0.68-1.44) e un OR aggiustato di 0.94 (IC95% 0.63-1.41). Nell'intero range delle esposizioni, dunque, al netto delle altre variabili, non si stima un aumento di rischio. Osservando la rappresentazione tramite *spline* (Figura 19 e Figura 20) non è possibile apprezzare un aumento di rischio per valori crescenti dell'inquinante.

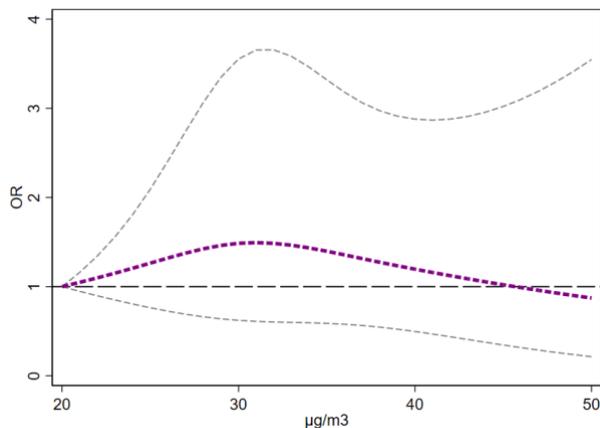


Figura 19. Rappresentazione tramite *spline* dei OR grezzi di estrema prematurità per esposizione a PM2.5 durante la gravidanza.

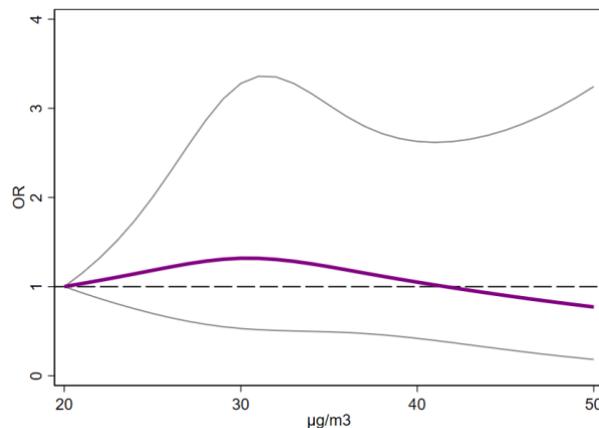


Figura 20. Rappresentazione tramite *spline* dei OR aggiustati di estrema prematurità per esposizione a PM2.5 durante la gravidanza.

4.3.6 Estrema prematurità e NO2

I tassi di prematurità estrema, rappresentati in Tabella 19 in formato percentuale con i relativi intervalli di confidenza, riportano un valore inferiore all'unità per livelli estremi di NO2, mentre l'1% è superato nelle classi centrali di esposizione.

NO2 in $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Area											
	Città di Cremona			Comuni con insediamenti			Resto del distretto			Totale		
Livelli	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95
<=25	0.4	0.1	3.0	0.5	0.1	3.3	0.8	0.5	1.3	0.7	0.4	1.1
25-30	0.6	0.2	1.9	0.7	0.1	4.9	1.4	0.9	2.2	1.2	0.8	1.8
30-40	1.4	1.0	2.0	0.7	0.1	5.0	1.1	0.6	1.9	1.3	0.9	1.7
>40	0.9	0.5	1.4	0.0			2.3	0.7	6.9	0.9	0.6	1.5
Totale	1.0	0.8	1.4	0.6	0.2	1.8	1.1	0.8	1.4	1.0	0.9	1.3

Tabella 19. Tassi di estrema prematurità per area e livelli di NO2

In Tabella 20 sono stati rappresentati gli OR per le variabili considerate nello studio dell'effetto dell'NO2 sulla prematurità estrema. L'effetto dell'esposizione a livelli crescenti di NO2 è rappresentato attraverso OR grezzi e aggiustati per i potenziali confondenti contemporaneamente.

	casi	N	Analisi grezza		Analisi aggiustata	
			OR	95% CI	OR	95% CI
Livelli di esposizione in gravidanza						
<=25 µg/m ³	17	2.418	1.00		1.00	
25-30 µg/m ³	25	2.106	1.70	[0.91, 3.15]	1.66	[0.89, 3.07]
30-40 µg/m ³	39	3.082	1.81	[1.02, 3.22]	1.71	[0.96, 3.06]
>40 µg/m ³	17	1.801	1.35	[0.67, 2.69]	1.27	[0.63, 2.54]
Cittadinanza						
Italiana	51	6.246			1.00	
Straniera	47	3.161			1.67	[1.05, 2.67]
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori						
Alto	23	3.167			1.00	
Medio	43	4.431			1.32	[0.78, 2.25]
Basso	32	1.809			2.14	[1.16, 3.96]
Fascia d'età						
<=24 anni	14	1.098			1.00	
25-34 anni	47	5.391			0.91	[0.48, 1.74]
35-40 anni	31	2.526			1.49	[0.73, 3.03]
>40 anni	6	392			2.03	[0.72, 5.69]
Stagione nel primo trimestre						
Primavera o Autunno	47	4.799			1.00	
Inverno	24	2.422			1.01	[0.60, 1.68]
Estate	27	2.186			1.24	[0.77, 2.00]

Tabella 20. Analisi dell'associazione tra estrema prematurità (<32 settimane) e livelli di esposizione ad NO₂

Gli OR rivelano, in modo molto incerto, un eccesso di rischio di partorire molto prematuramente per livelli di esposizione superiori ai 25 µg/m³, seppur non sia evidente una netta tendenza.

L'analisi che considera l'esposizione come continua (per incrementi di 10 µg/m³) restituisce un OR grezzo di 1.08 (IC95% 0.88-1.31) e un OR aggiustato di 1.05 (IC95% 0.85-1.29). Nell'intero range delle esposizioni, dunque, al netto delle altre variabili, l'incremento del rischio di parto estremamente prematuro è del 5% ogni aumento di 10 µg/m³ nell'esposizione ad NO₂ in gravidanza. Osservando la rappresentazione tramite *spline* (Figura 21 e Figura 22), la relazione positiva tra concentrazione e risposta si può osservare in modo evidente solo fino ai 35 µg/m³, dopodiché la curva decresce.

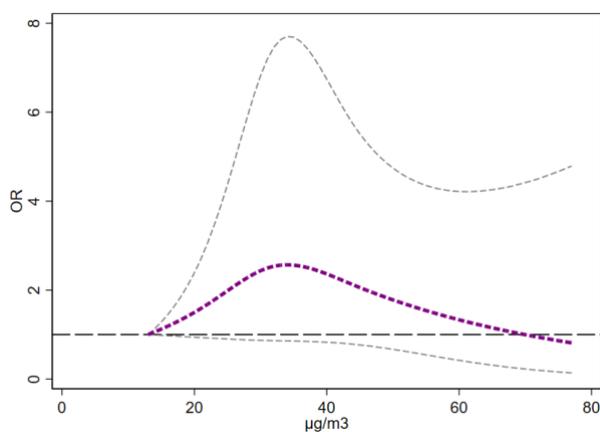


Figura 21. Rappresentazione tramite *spline* dei OR grezzi di estrema prematurità per esposizione a NO₂ durante la gravidanza.

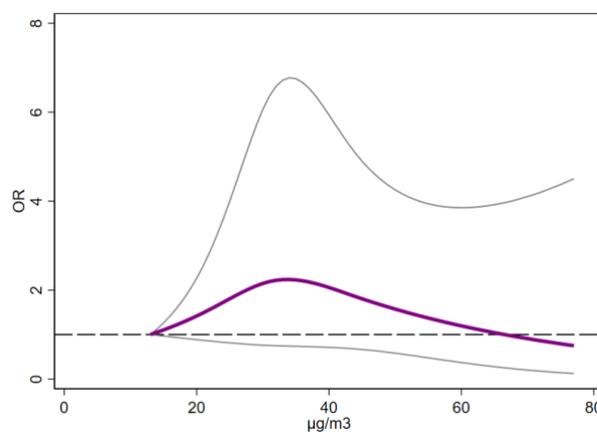


Figura 22. Rappresentazione tramite *spline* dei OR aggiustati di estrema prematurità per esposizione a NO₂ durante la gravidanza.

4.3.7 Basso peso alla nascita e PM2.5

I tassi di nascita con basso peso (<2500 grammi), rappresentati in Tabella 21 in formato percentuale con i relativi intervalli di confidenza, suggeriscono una quota leggermente inferiore di nascite con basso peso nei comuni con insediamenti industriali, ma la differenza osservata è relativamente ridotta e statisticamente instabile data la scarsa numerosità delle popolazioni prese in esame. Si può osservare una tendenza all'aumento dei tassi per livelli di esposizione crescenti in tutte le aree considerate, fuorché il resto del distretto dove il tasso maggiore si registra nel livello di esposizione 25-30 µg/m³.

PM2.5 in µg/m ³	Area											
	Città di Cremona			Comuni con insediamenti			Resto del distretto			Totale		
Livelli	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95
<=25	4.7	3.2	6.7	2.4	0.6	8.9	5.5	4.1	7.3	5.0	4.0	6.2
25-30	5.8	4.6	7.2	5.1	2.7	9.6	6.4	5.3	7.8	6.1	5.2	7.0
30-35	5.2	4.2	6.3	5.4	2.9	9.7	5.5	4.5	6.7	5.3	4.7	6.1
>35	5.9	4.3	7.9	5.7	2.2	14.3	5.0	3.6	6.8	5.4	4.4	6.7
Totale	5.4	4.7	6.1	4.8	3.3	7.1	5.7	5.1	6.4	5.5	5.1	6.0

Tabella 21. Tassi di nascite sottopeso per area e livelli di PM2.5

In Tabella 22 sono stati rappresentati gli OR per le variabili considerate nello studio dell'effetto del PM2.5 sulla nascita con basso peso. L'effetto dell'esposizione all'inquinante è rappresentato attraverso OR grezzi e aggiustati per i potenziali confondenti contemporaneamente.

	casi	N	Analisi grezza		Analisi aggiustata	
			OR	95% CI	OR	95% CI
Livelli di esposizione in gravidanza						
<=25 µg/m ³	72	1.455	1.00		1.00	
25-30 µg/m ³	173	2.859	1.24	[0.93, 1.64]	1.36	[0.92, 2.00]
30-35 µg/m ³	192	3.594	1.08	[0.82, 1.43]	1.05	[0.72, 1.54]
>35 µg/m ³	81	1.499	1.10	[0.79, 1.52]	1.22	[0.77, 1.92]
Cittadinanza						
Italiana	330	6.246			1.00	
Straniera	188	3.161			0.85	[0.64, 1.13]
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori						
Alto	151	3.167			1.00	
Medio	243	4.431			1.15	[0.87, 1.51]
Basso	124	1.809			1.16	[0.79, 1.71]
Fascia d'età						
<=24 anni	68	1.098			1.00	
25-34 anni	259	5.391			0.83	[0.57, 1.21]
35-40 anni	159	2.526			1.04	[0.68, 1.58]
>40 anni	32	392			1.00	[0.54, 1.84]
Stagione nel primo trimestre						
Primavera o Autunno	254	4.799			1.00	
Inverno	137	2.422			0.94	[0.70, 1.26]
Estate	127	2.186			1.03	[0.76, 1.37]
Ordine di nascita					0.58	[0.48, 0.71]
Età gestazionale					0.36	[0.33, 0.39]

Tabella 22. Analisi dell'associazione tra basso peso alla nascita (<2500g) e livelli di esposizione a PM2.5

Gli OR, seppur superiori all'unità, sono molto imprecisi e non permettono di apprezzare un trend nei risultati.

Variabili come età della madre al parto e il livello di istruzione dei genitori non impattano in modo evidente sul rischio di basso peso alla nascita, che sembra riconoscere in modo significativo tra i determinanti solo l'età gestazionale e l'ordine di nascita.

L'analisi che considera l'esposizione come continua non suggerisce alcuna associazione con l'esito preso in esame, in quanto l'OR grezzo risulta pari a 1.02 (IC95% 0.86-1.21) e quello aggiustato a 1.01 (IC95% 0.79-1.29). Tale osservazione è confermata dall'analisi non-lineare (Figura 23 e Figura 24), in modo particolare dopo aver corretto per i potenziali confondenti.

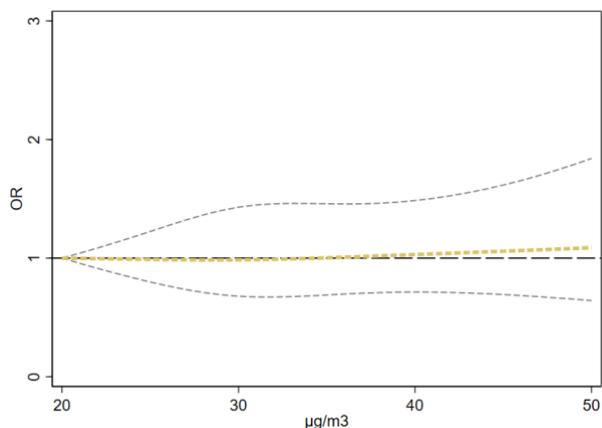


Figura 23. Rappresentazione tramite *spline* dei OR grezzi di basso peso alla nascita per esposizione a PM2.5 durante la gravidanza.

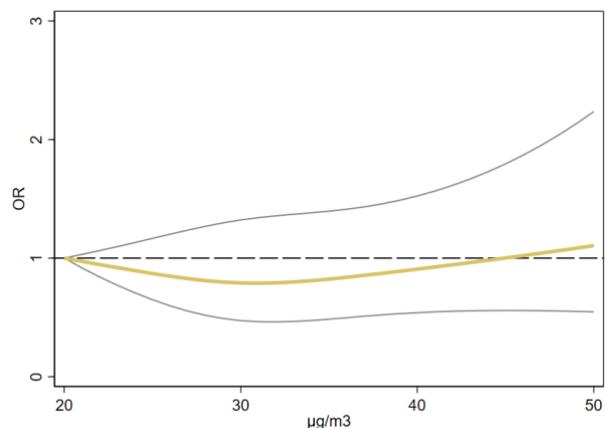


Figura 24. Rappresentazione tramite *spline* dei OR aggiustati di basso peso alla nascita per esposizione a PM2.5 durante la gravidanza.

4.3.8 Basso peso alla nascita e NO2

I tassi di nascita con basso peso (<2500 grammi), rappresentati in Tabella 23 in formato percentuale con i relativi intervalli di confidenza, suggeriscono un limitato aumento dei tassi per livelli di esposizione crescenti.

NO2 in µg/m³	Area											
	Città di Cremona			Comuni con insediamenti			Resto del distretto			Totale		
Livelli	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95
<=25	3.4	1.7	6.7	3.8	1.9	7.4	5.6	4.7	6.7	5.2	4.4	6.2
25-30	3.5	2.2	5.5	4.3	1.9	9.2	5.8	4.7	7.1	5.2	4.3	6.2
30-40	5.9	4.9	7.1	6.6	3.5	12.2	5.5	4.3	7.1	5.8	5.0	6.7
>40	5.6	4.6	6.8	7.1	1.8	24.5	7.6	4.2	13.6	5.8	4.8	7.0
Totale	5.4	4.7	6.1	4.8	3.3	7.1	5.7	5.1	6.4	5.5	5.1	6.0

Tabella 23. Tassi di basso peso alla nascita per area e livelli di NO2

In Tabella 24 sono stati rappresentati gli OR per le variabili considerate nello studio dell'effetto dell'NO2 sulla nascita con basso peso. L'effetto dell'esposizione all'inquinante è rappresentato attraverso OR grezzi e aggiustati per i potenziali confondenti contemporaneamente.

	casi	N	Analisi grezza		Analisi aggiustata	
			OR	95% CI	OR	95% CI
Livelli di esposizione in gravidanza						
<=25 µg/m ³	126	2.418	1.00		1.00	
25-30 µg/m ³	109	2.106	0.99	[0.76, 1.30]	0.84	[0.60, 1.18]
30-40 µg/m ³	179	3.082	1.12	[0.88, 1.42]	0.88	[0.64, 1.21]
>40 µg/m ³	104	1.801	1.11	[0.85, 1.46]	1.01	[0.71, 1.43]
Cittadinanza						
Italiana	330	6.246			1.00	
Straniera	188	3.161			0.84	[0.63, 1.13]
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori						
Alto	151	3.167			1.00	
Medio	243	4.431			1.15	[0.87, 1.52]
Basso	124	1.809			1.16	[0.79, 1.71]
Fascia d'età						
<=24 anni	68	1.098			1.00	
25-34 anni	259	5.391			0.82	[0.56, 1.20]
35-40 anni	159	2.526			1.03	[0.68, 1.57]
>40 anni	32	392			0.97	[0.53, 1.80]
Stagione nel primo trimestre						
Primavera o Autunno	254	4.799			1.00	
Inverno	137	2.422			0.98	[0.73, 1.30]
Estate	127	2.186			1.06	[0.79, 1.43]
Ordine di nascita						
Età gestazionale					0.58	[0.47, 0.70]
					0.36	[0.33, 0.39]

Tabella 24. Analisi dell'associazione tra basso peso alla nascita (<2500g) e livelli di esposizione ad NO₂

Gli OR non suggeriscono alcun aumento di rischio per livelli crescenti di NO₂. L'assenza di una relazione è confermata dall'analisi della relazione lineare con l'esposizione continua (per incrementi di 10 µg/m³), la quale restituisce un OR grezzo di 1.03 (IC95% 0.93-1.14) e un OR aggiustato di 0.97 (IC95% 0.84-1.12). La rappresentazione della curva concentrazione-risposta tramite *spline* (Figura 25 e Figura 26) sembra suggerire che, se esiste una relazione, questa si esprima solo per livelli molto elevati di NO₂, superiori al limite di legge (40 µg/m³). Tuttavia, dopo la correzione per i potenziali confondenti, tra cui importanti determinanti quali età gestazionale e ordine di nascita, l'associazione sembra sparire.

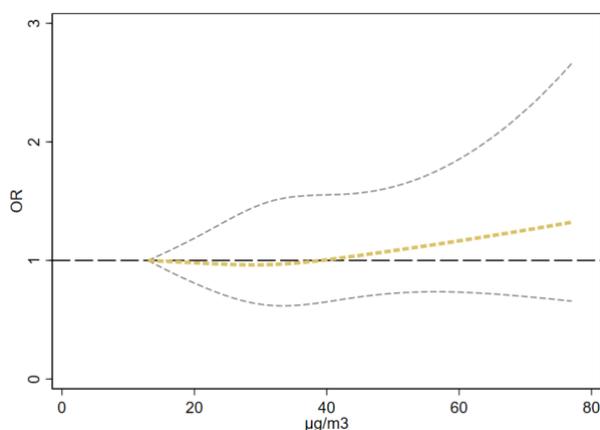


Figura 25. Rappresentazione tramite *spline* dei OR grezzi di basso peso alla nascita per esposizione a NO₂ durante la gravidanza.

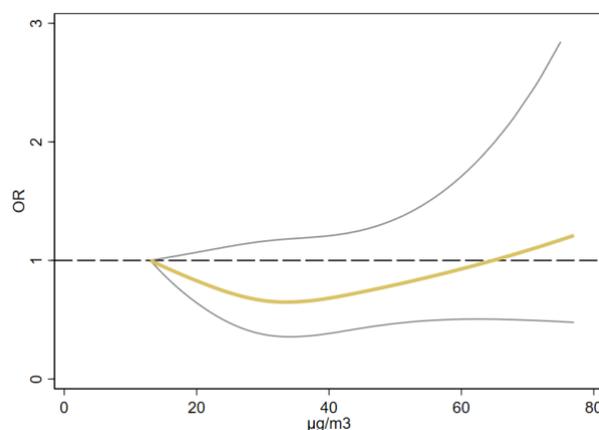


Figura 26. Rappresentazione tramite *spline* dei OR aggiustati di basso peso alla nascita per esposizione a NO₂ durante la gravidanza.

4.3.9 Peso molto basso alla nascita e PM2.5

I tassi di nascita con peso molto basso (<1500 grammi), rappresentati in Tabella 25 in formato percentuale con i relativi intervalli di confidenza, suggeriscono una quota inferiore di nascite estremamente sottopeso nei comuni con insediamenti industriali, ma l'imprecisione delle stime, data dalla scarsa numerosità della popolazione nell'area, non consente confronti attendibili. Il resto del distretto ha tassi più elevati rispetto alla città di Cremona in tutti i livelli di esposizione.

PM2.5 in $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Area											
	Città di Cremona			Comuni con insediamenti			Resto del distretto			Totale		
Livelli	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95
<=25	0.8	0.4	2.0	0.0			0.9	0.4	1.9	0.8	0.5	1.5
25-30	1.0	0.6	1.7	0.0			1.2	0.7	1.9	1.0	0.7	1.5
30-35	1.0	0.6	1.6	1.1	0.3	4.2	1.2	0.8	1.9	1.1	0.8	1.5
>35	0.7	0.3	1.7	0.0			1.1	0.5	2.1	0.9	0.5	1.5
Totale	0.9	0.7	1.3	0.4	0.1	1.5	1.1	0.9	1.5	1.0	0.8	1.2

Tabella 25. Tassi di peso molto basso alla nascita per area e livelli di PM2.5

In Tabella 26 sono stati rappresentati gli OR per le variabili considerate nello studio dell'effetto del PM2.5 sulle nascite con peso inferiore ai 1500 grammi. L'effetto dell'esposizione all'inquinante, considerata come variabile categorica, è rappresentato attraverso OR grezzi e aggiustati per i potenziali confondenti contemporaneamente.

	casi	N	Analisi grezza		Analisi aggiustata	
			OR	95% CI	OR	95% CI
Livelli di esposizione in gravidanza						
<=25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	12	1.455	1.00		1.00	
25-30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	29	2.859	1.23	[0.64, 2.38]	2.06	[0.49, 8.55]
30-35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	40	3.594	1.35	[0.71, 2.59]	1.38	[0.33, 5.80]
>35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	13	1.499	1.05	[0.48, 2.31]	2.37	[0.37, 15.03]
Cittadinanza						
Italiana	53	6.246			1.00	
Straniera	41	3.161			0.98	[0.36, 2.69]
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori						
Alto	22	3.167			1.00	
Medio	46	4.431			1.87	[0.58, 6.00]
Basso	26	1.809			1.19	[0.34, 4.09]
Fascia d'età						
<=24 anni	12	1.098			1.00	
25-34 anni	45	5.391			1.34	[0.32, 5.59]
35-40 anni	29	2.526			1.60	[0.31, 8.30]
>40 anni	8	392			2.64	[0.35, 20.09]
Stagione nel primo trimestre						
Primavera o Autunno	44	4.799			1.00	
Inverno	25	2.422			1.29	[0.43, 3.86]
Estate	25	2.186			0.63	[0.21, 1.87]
Ordine di nascita						
					0.66	[0.30, 1.45]
Età gestazionale						
					0.32	[0.27, 0.39]

Tabella 26. Analisi dell'associazione tra peso molto basso alla nascita (<1500g) e livelli di esposizione a PM2.5

Seppur con grande incertezza statistica, gli OR evidenziano una associazione positiva che correla la nascita con peso molto basso a maggiori livelli di esposizione a PM2.5, al netto dell'età gestazionale che rappresenta il maggior determinante per l'esito indagato. Già il superamento dei limiti di legge per il PM2.5 (25 µg/m³) comporta un rischio aumentato di almeno 2 volte di nascita estremamente sottopeso. Costituisce eccezione dell'andamento crescente ciò che avviene nella classe di esposizione tra i 30 e i 35 µg/m³.

L'analisi che considera l'esposizione come continua (per incrementi di 10 µg/m³) restituisce un OR grezzo di 1.18 (IC95% 0.79-1.75) e un OR aggiustato di 1.80 (IC95% 0.81-3.98). Nell'intero range dell'esposizione, dunque, l'aumento di 10 µg/m³ di PM2.5 ha un impatto considerevole sul rischio di nascita estremamente sottopeso poiché quasi raddoppia.

Anche la rappresentazione tramite *spline* (Figura 27 e Figura 28) conferma questo andamento che, seppur nell'incertezza espressa dagli ampi intervalli di confidenza, si esprime quasi come lineare.

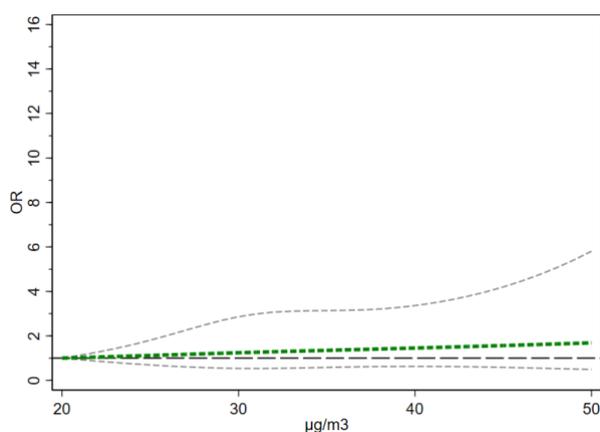


Figura 27. Rappresentazione tramite *spline* dei OR grezzi di peso molto basso alla nascita per esposizione a PM2.5 durante la gravidanza.

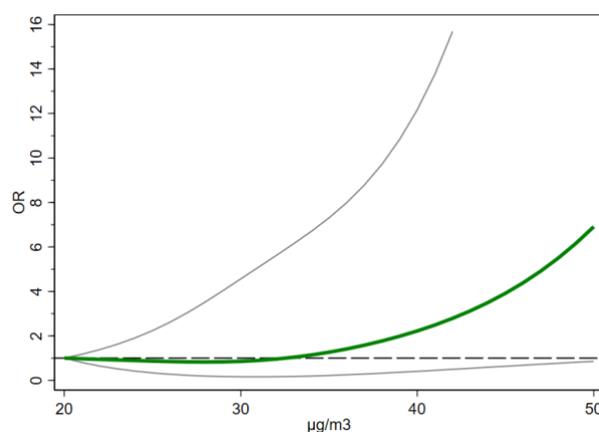


Figura 28. Rappresentazione tramite *spline* dei OR aggiustati di peso molto basso alla nascita per esposizione a PM2.5 durante la gravidanza.

4.3.10 Peso molto basso alla nascita e NO2

I tassi di nascita con peso molto basso (<1500 grammi), rappresentati in Tabella 27 in formato percentuale con i relativi intervalli di confidenza, non sembrano suggerire una tendenza al rialzo con l'aumentare dell'esposizione ad NO2.

NO2 in µg/m ³	Area											
	Città di Cremona			Comuni con insediamenti			Resto del distretto			Totale		
Livelli	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95	Tasso (%)	Inf IC95	sup IC95
<=25	0.4	0.1	3.0	0.0			0.8	0.5	1.3	0.7	0.4	1.1
25-30	0.6	0.2	1.9	0.7	0.1	4.9	1.7	1.1	2.5	1.4	1.0	2.0
30-40	1.2	0.8	1.8	0.7	0.1	5.0	0.9	0.5	1.7	1.1	0.8	1.5
>40	0.8	0.5	1.4	0.0			2.3	0.7	6.9	0.9	0.5	1.5
Totale	0.9	0.7	1.3	0.4	0.1	1.5	1.1	0.9	1.5	1.0	0.8	1.2

Tabella 27. Tassi di peso molto basso alla nascita per area e livelli di NO2

In Tabella 28 sono stati rappresentati gli OR per le variabili considerate nello studio dell'effetto dell'NO2 sulle nascite con peso inferiore ai 1500 grammi. L'effetto dell'esposizione ad NO2, considerata come variabile categorica, è rappresentato attraverso OR grezzi e aggiustati per i potenziali confondenti contemporaneamente.

	casi	N	Analisi grezza		Analisi aggiustata	
			OR	95% CI	OR	95% CI
Livelli di esposizione in gravidanza						
<=25 µg/m ³	12	1.098	1.00		1.00	
25-30 µg/m ³	45	5.391	2.10	[1.13, 3.90]	4.27	[1.35, 13.54]
30-40 µg/m ³	29	2.526	1.62	[0.89, 2.98]	0.68	[0.16, 2.82]
>40 µg/m ³	8	392	1.35	[0.67, 2.70]	1.43	[0.38, 5.35]
Cittadinanza						
Italiana	53	6.246			1.00	
Straniera	41	3.161			1.08	[0.39, 3.00]
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori						
Alto	22	3.167			1.00	
Medio	46	4.431			1.63	[0.54, 4.88]
Basso	26	1.809			0.89	[0.29, 2.73]
Fascia d'età						
<=24 anni	12	1.098			1.00	
25-34 anni	45	5.391			1.32	[0.31, 5.59]
35-40 anni	29	2.526			1.41	[0.25, 7.93]
>40 anni	8	392			3.59	[0.51, 25.17]
Stagione nel primo trimestre						
Primavera o Autunno	44	4.799			1.00	
Inverno	25	2.422			1.18	[0.45, 3.11]
Estate	25	2.186			0.59	[0.20, 1.76]
Ordine di nascita						
					0.61	[0.27, 1.38]
Età gestazionale						
					0.31	[0.25, 0.38]

Tabella 28. Analisi dell'associazione tra peso molto basso alla nascita (<1500g) e livelli di esposizione a NO₂

Gli OR evidenziano un eccesso di rischio di nascere con peso molto basso per esposizioni a NO₂ tra i 25 e i 30 µg/m³ nel corso della gravidanza, al netto dell'età gestazionale che rappresenta il maggior determinante per l'esito indagato. Non è osservabile, tuttavia, alcuna tendenza all'aumento del rischio per livelli crescenti dell'inquinante.

L'analisi che considera l'esposizione come continua (per incrementi di 10 µg/m³ di NO₂) restituisce un OR grezzo di 1.06 (IC95% 0.86-1.30) e un OR aggiustato di 0.96 (IC95% 0.62-1.47), suggerendo la mancanza di un aumento del rischio di nascere con peso molto basso all'aumentare dell'esposizione ad NO₂.

La rappresentazione tramite *spline* (Figura 29 e Figura 30) conferma l'assenza di una relazione concentrazione-risposta.

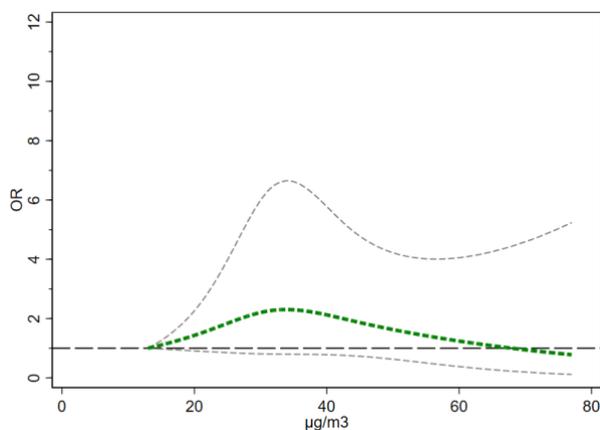


Figura 29. Rappresentazione tramite *spline* dei OR grezzi di peso molto basso alla nascita per esposizione a NO₂ durante la gravidanza.

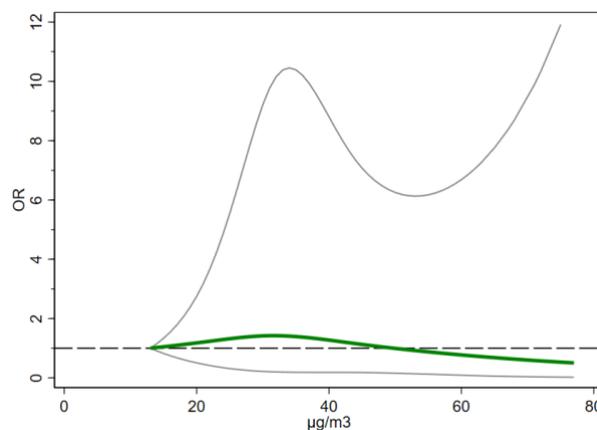


Figura 30. Rappresentazione tramite *spline* dei OR aggiustati di peso molto basso alla nascita per esposizione a NO₂ durante la gravidanza.

5 DISCUSSIONE

Diversi fattori hanno effetti sulla salute materna e infantile, come le condizioni biologiche, sociali e ambientali. Tra questi, l'inquinamento atmosferico costituisce senz'altro il più grande rischio ambientale per la salute dei giovani europei.

Lo scopo di questa linea progettuale dell'indagine epidemiologica Cremonese è quello di valutare l'impatto dell'inquinamento atmosferico sugli eventi avversi della riproduzione nella popolazione che tra il 2010 e il 2019 ha abitato nei pressi di Cremona, una tra le città più inquinate di Europa (European Environment Agency 2023). Analizzare tali esiti di salute può aiutare a capire se esista un effetto dell'inquinamento recente sulla salute della popolazione poiché il periodo di induzione è assimilabile alla durata della gravidanza.

Inoltre, il basso peso alla nascita e la ridotta età gestazionale sono esiti importanti poiché possono influire sulla mortalità neonatale e infantile, in particolare nei paesi a basso e medio reddito (Ghosh 2021), ma sono anche fattori di rischio chiave per la morbilità nel corso della vita, come ad esempio l'aumento del rischio di ipertensione, diabete e malattie cardiovascolari in età adulta (Curhan GC 1996). Quindi l'impatto dell'inquinamento atmosferico sugli esiti di salute perinatale potrebbe contribuire in modo sostanziale al carico globale complessivo di malattie attribuibili all'inquinamento atmosferico.

L'esposizione agli inquinanti atmosferici è in progressiva diminuzione negli anni per gli abitanti di Cremona e del suo distretto, come tendenza generale nei paesi occidentali. Ciononostante, le donne che tra il 2010 e il 2019 hanno iniziato una gravidanza sono state esposte nel primo trimestre ad una concentrazione di inquinanti atmosferici superiore ai limiti di legge per la media annua nel 26.6% dei casi per l'NO₂, e il 60.9% dei casi per il PM_{2.5}.

L'11.5% delle gravidanze si sono interrotte spontaneamente per la prima volta, dato inferiore a quello riportato nel rapporto di Istat (Istat 2017) con riferimento ai dati del 2015 (anno centrale rispetto a quelli in studio) che riporta un valore italiano pari al 14%. Secondo la letteratura internazionale di quegli anni (Alijotas-Reig J 2013), l'evento rappresenta l'esito di circa il 15% delle gravidanze clinicamente riconosciute. Il valore inferiore riportato nel presente studio è riconducibile alla selezione delle sole gravidanze avvenute tra le donne senza pregresso aborto spontaneo.

Tra i parti non gemellari e derivati da una gravidanza avviata senza tecniche di procreazione assistita, solo il 0.3% ha esitato in un nato morto, nel 5.5% dei casi il bambino è nato sottopeso, nell'1% molto sottopeso, il 6.3% dei parti è avvenuto prematuramente e l'1% molto prematuramente.

Questi dati risultano in linea con quanto riportato dal Ministero della Salute (Direzione Generale della Digitalizzazione, del Sistema Informativo Sanitario e della Statistica 2018) che, in riferimento ai dati CeDAP del 2015, riporta valori del 0.3% di nati morti, 7.4% di nati sottopeso, 1% di nati molto sottopeso, 6.9% di parti prematuri e l'1% di parti molto prematuri. Tali numeri sono lievemente superiori, probabilmente in quanto riferiti a tutte le nascite, senza le restrizioni apportate nel presente studio. Tali restrizioni, tuttavia, hanno permesso di ottenere maggiore specificità e limitare possibili diluizioni della stima di associazione.

L'analisi di associazione tra inquinanti ed eventi avversi della gravidanza ha fornito stime caratterizzate da una certa instabilità statistica, ma l'osservazione della direzione e delle tendenze permette di avere indicazioni sulla relazione. Sono emersi effetti, ancorché limitati, degli inquinanti studiati sull'abortività spontanea e sulla prematurità. Più marcata è risultata invece la relazione tra PM_{2.5} e peso molto basso alla nascita.

L'analisi di associazione con la natimortalità non ha invece messo in evidenza nessun effetto dell'esposizione al PM_{2.5} e dell'NO₂ durante la gravidanza.

Sebbene lo studio suggerisca alcune relazioni tra inquinanti atmosferici e parte degli eventi avversi della riproduzione, l'incertezza statistica delle stime pone dei limiti all'interpretazione. Questa imprecisione nelle stime può attribuirsi a diverse ragioni. È possibile che la nostra analisi non sia stata sufficientemente potente, dal punto di vista della numerosità della casistica, per rilevare effetti più sottili o che altre variabili non considerate, come ad esempio l'accesso ai servizi, abbiano influenzato i risultati introducendo un *bias*. Deve essere inoltre considerato che la popolazione studiata è esposta a un elevato inquinamento di fondo, che caratterizza l'intera area della Pianura Padana, e che riduce la variabilità nell'esposizione dei soggetti in studio. In questi casi diventa difficile stabilire un gruppo di riferimento con livelli di esposizione

significativamente più bassi per scopi di confronto. Negli studi epidemiologici, avere un gruppo di controllo con esposizioni apprezzabilmente inferiori è importante per rilevare gli effetti sulla salute dell'intera gamma espositiva, poiché fornisce il riferimento con cui valutare l'impatto di esposizioni più elevate. La capacità di stabilire una chiara relazione concentrazione-risposta tra i livelli di inquinanti e gli effetti sulla salute è limitata quando la maggior parte degli individui nella popolazione è esposta a concentrazioni simili. Tuttavia, è importante sottolineare che, nonostante la scarsa precisione dei risultati, il miglioramento continuo della qualità dell'aria rimane un obiettivo fondamentale per garantire la salute delle madri e dei loro feti, poiché l'assenza di evidenza di effetti negativi non implica necessariamente l'assenza di rischi potenziali: i risultati ottenuti nel presente studio non escludono una possibile vulnerabilità della gravidanza verso gli inquinanti atmosferici.

La letteratura riporta molteplici evidenze epidemiologiche sull'associazione tra inquinamento atmosferico ed eventi avversi della gravidanza quali aborto spontaneo, nascite pretermine e bambini nati sottopeso.

Per quanto riguarda gli aborti spontanei, l'impatto di PM_{2.5}, PM₁₀ e NO₂ sul rischio di perdita della gravidanza è emerso come statisticamente significativo in diversi studi di coorte (Gaskins AJ 2019) (Ha S 2018) (Enkhmaa D 2014), studi caso-controllo (M. X. Zhou W 2022) (Liang Z 2021) (L. L. Zhang 2019) (Leiser CL 2019) e studi di serie temporali (K. N. Dastoorpoor M 2021). Questi risultati sono stati ulteriormente confermati da metanalisi (Zhu 2022) (Grippio 2018) e revisioni della letteratura (Ha 2022). La consistenza di questo dato di letteratura avalla l'ipotesi che esista realmente un'associazione tra esposizione ad inquinanti atmosferici e rischio di abortività spontanea, nonostante il presente studio non abbia una numerosità della casistica sufficiente a rilevare correlazioni significative.

Il PM_{2.5} e l'NO₂ sono stati oggetto d'analisi anche per quanto riguarda il loro effetto sul rischio di nascite pretermine e basso peso alla nascita per i quali la letteratura scientifica riporta spesso correlazioni significative. In diversi articoli è stato indagato l'impatto di queste esposizioni sul peso alla nascita (I. E. Dastoorpoor M 2018) (Cândido da Silva 2014), sui parti prematuri (Gong Y 2022) (Steinle S 2020) (Saldiva SRDM 2018), o entrambi questi eventi avversi (Soares RD 2022) (Liu Y 2019), rilevando l'esistenza di un impatto sulla salute riproduttiva da parte degli inquinanti atmosferici.

Per quanto riguarda il peso molto basso alla nascita (<1500 grammi), sono state riscontrate associazioni positive con l'esposizione al PM₁₀ (Cho H 2022) e anche con PM_{2.5} e NO₂ (M. X. Zhou W 2023), specialmente per esposizioni nel primo e nel secondo trimestre.

Minori sono le evidenze sulla natimortalità: in letteratura sono pochi gli studi che indagano la relazione (Siddika N 2016) (Bekkar B 2020), alcuni suggeriscono un'associazione lieve ma non statisticamente significativa, altri addirittura la negano.

Addentrando nella realtà italiana, un importante studio che indaga l'effetto dell'inquinamento sulla salute riproduttiva è senz'altro Monitor, che, considerando come proxy dell'inquinamento la distanza degli inceneritori, ha rilevato associazioni positive con le nascite pretermine (R. A. Candela S 2013) e gli aborti spontanei (B. L. Candela S 2015) in Emilia-Romagna, territorio per molti versi simile a quello di Cremona.

Altro studio italiano che si è interessato degli eventi avversi della riproduzione è RISCRIPRO_SENTIERI (Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche 2015), che aveva lo scopo di indagare con disegno ecologico se vi fosse un aumentato rischio nelle zone classificate come Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche (SIN). La diversità di disegno e di esposizione non permette però di fare confronti con la presente indagine.

Per quanto riguarda la plausibilità biologica delle relazioni indagate, si segnala che numerosi studi sugli effetti degli inquinanti atmosferici sulla fisiologia fetale e materna hanno fornito prove consistenti riguardo i meccanismi associati ad esiti perinatali avversi. I meccanismi biologici alla base di tali esiti includono effetti diretti come il passaggio attraverso la placenta di particelle ultrafini che raggiungono così la circolazione fetale, ed effetti indiretti come stress ossidativo e infiammazione sistemici materni e placentari, modifiche epigenetiche nella placenta e nei tessuti fetali e potenziali alterazioni endocrine (Johnson NM 2021) (Saenen 2019). Un altro studio ha dimostrato che gli indici di vascolarizzazione placentare sono significativamente ridotti durante il primo trimestre nelle donne incinte esposte a concentrazioni più elevate di NO₂, il che suggerisce come anche questo inquinante gassoso influenzi la normale fisiologia placentare e di conseguenza l'esito della gravidanza e lo sviluppo fetale (Hettfleisch K 2017). Uno studio di coorte basato sulla popolazione olandese ha riscontrato un'associazione tra esposizione materna a livelli elevati di NO₂ e PM₁₀ e variazione dei markers di crescita e funzione placentare, tra i quali sFlt-1 fetale e PlGF che portano ad un profilo anti-

angiogenetico (van den Hooven EH 2012). Uno studio ha visto come un aumento di PM2.5, PM10, NO2, SO2 e CO sono positivamente associati al rischio di aborto spontaneo ricorrente, in particolare tali inquinanti vanno ad agire sul livello di metilazione del promotore di IGF2BP1 (Zhu. W. 2022). In un altro studio, si è visto come l'esposizione agli inquinanti atmosferici PM10, PM2.5 e NO2 durante il primo trimestre della gravidanza sia associata all'aumento della proteina PCSK9 (proteina coinvolta nel metabolismo del colesterolo), con conseguente basso peso alla nascita e aumentato rischio di parto cesareo d'urgenza (Macchi C 2021).

Il presente studio rappresenta una novità assoluta nella popolazione cremonese e si affianca alle poche esperienze italiane di utilizzo di modellistica per la stima dell'esposizione agli inquinanti aerodispersi. La definizione spaziale di tale modellistica, che si riferisce ad un grigliato di 50m², consente di cogliere differenze anche minime nei valori di esposizione degli abitanti del distretto di Cremona. Tale definizione assume ulteriore valore sotto l'ipotesi che le donne incinte abbiano la tendenza a mantenersi più stanziali rispetto al resto della popolazione, rendendo il dato d'esposizione più attendibile. Inoltre, le stime delle esposizioni, essendo mensili, sono caratterizzate anche da una grande risoluzione temporale che ha permesso di attribuire alle donne incluse nell'analisi l'esposizione media nel primo trimestre e nei nove mesi di gravidanza.

I database utilizzati hanno permesso di tenere in considerazione nelle analisi alcuni dei maggiori potenziali confondenti, sia dal punto di vista del dato individuale (cittadinanza, età materna, massimo livello di istruzione raggiunto dai genitori, ecc...) che aggregato (indice di deprivazione).

Parallelamente ai sopracitati punti di forza, lo studio presenta alcune limitazioni. Primo fra tutti l'origine dei dati che non sono raccolti ad hoc ma sono ricavati dai flussi sanitari correnti, istituiti per scopi diversi da quelli di ricerca epidemiologica: non contengono informazioni sullo stile di vita come l'abitudine al fumo, il consumo di alcol, il peso materno e il reddito familiare, che sono importanti predittori degli esiti della riproduzione. Lo studio inoltre non considera le malattie materne, sia acute che croniche, che durante il periodo gestazionale sono state associate ad un aumentato rischio di prematurità fetale (Karanth S 2021).

Tra le variabili non considerate, un altro determinante di potenziale impatto, soprattutto sulla natimortalità, è l'assistenza alla gravidanza che potrebbe avere un grado di accessibilità non uniforme nel territorio studiato. Inoltre, non sono state considerate le esposizioni occupazionali, ma data la popolazione in studio, si può ritenere che essa sia protetta da tali rischi grazie alla normativa vigente in Italia a protezione delle lavoratrici in gravidanza. In aggiunta, è ragionevole pensare che, nonostante le donne in gravidanza siano una categoria piuttosto stanziale, permanga necessariamente una mobilità che le porti a sconfinare in celle differenti da quella del proprio domicilio. Infine, valori di concentrazione degli inquinanti sono riferiti esclusivamente al periodo della gravidanza, non considerando dunque potenziali effetti riconducibili a esposizioni avvenute in momenti precedenti, periodi in cui peraltro le concentrazioni di inquinanti erano più elevate.

6 CONCLUSIONE

I risultati esposti in questo rapporto richiedono di essere interpretati con cautela per via della complessità degli esiti indagati, che riconoscono un'eziologia multifattoriale con coinvolgimento di aspetti sia biologici che ambientali.

Complessivamente, il nostro studio ha suggerito un'associazione tra esposizione a inquinanti aerodispersi e alcuni esiti avversi della gravidanza, seppure di limitata entità. Diversamente, i determinanti socioculturali, come il livello di studio, la cittadinanza e l'età materna, sono apparsi rilevanti sul rischio di eventi avversi, restituendo misure di associazione considerevoli e significative. Si auspica che tali risultati possano aiutare le Amministrazioni, i servizi sociosanitari e la società civile nella progettazione di azioni mirate alla tutela della salute materno-infantile.

Ispirandosi al principio di precauzione, è parimenti importante continuare a promuovere politiche di controllo dell'inquinamento atmosferico al fine di proteggere la salute riproduttiva delle donne del distretto di Cremona.

I risultati dello studio devono essere letti come ulteriore motivazione verso la riduzione dei fattori inquinanti e quindi verso l'adeguamento alla Direttiva sugli Impegni Nazionali di Riduzione delle Emissioni (NEC) (EUROPEAN COMMISSION 2021): essa mira a ridurre le emissioni dei cinque inquinanti con maggiore impatto

negativo sulla salute umana e sull'ambiente (NOx , COVNM, NH3, SO2 e PM2.5), investire in tecnologie verdi e proteggere l'ambiente naturale, il tutto con l'obiettivo di raggiungere zero emissioni nette di gas serra (UE, 2021).

Anche le raccomandazioni contenute nelle ultime linee guida sulla qualità dell'aria del WHO vanno in questa direzione (World Health Organization 2021): i nuovi valori obiettivo non sono certo di facile raggiungimento nel contesto della Pianura Padana poiché ad oggi le concentrazioni sono molto più elevate, ma consapevole di questa difficoltà comune in molte zone d'Europa e del mondo, WHO nel suo documento definisce anche una serie di obiettivi intermedi, meno ambiziosi dell'AQG, proprio per fornire obiettivi raggiungibili ai paesi più inquinati, al fine di motivarli nello sviluppo di politiche di riduzione dell'inquinamento realizzabili in tempi realistici. Progressi gradualmente nel raggiungimento degli obiettivi intermedi sono dunque fattibili ed auspicabili. La riduzione nelle concentrazioni degli inquinanti aerodispersi è già in atto nel territorio di Cremona e costituisce un dato consolidato negli ultimi rapporti sulla qualità dell'aria di ARPA Lombardia (ARPA Lombardia 2022). Questi risultati, frutto anche dell'aumentata sensibilità al tema, appaiono andare nella giusta direzione, verso un futuro in cui le esposizioni agli inquinanti atmosferici saranno ulteriormente ridotte, con l'impegno attivo di Amministrazioni, cittadini ed industria, a beneficio della qualità della vita e della salute pubblica.

7 BIBLIOGRAFIA

- Alijotas-Reig J, Garrido-Gimenez C. «Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage.» *Obstet Gynecol Surv*, 2013.
- ARPA Lombardia. «Rapporto sulla qualità dell'aria - Provincia di Cremona - Anno 2021.» 2022. <https://www.arpalombardia.it/Pages/Aria/Relazioni-e-valutazioni/Relazioni-Annuali-Provinciali.aspx?firstlevel=Relazioni%20e%20valutazioni>.
- Bekkar B, Pacheco S, Basu R, DeNicola N. «Association of Air Pollution and Heat Exposure With Preterm Birth, LowBirthWeight, and Stillbirth in the US, a systematic review.» *Jama Network Open*, 2020.
- Boldo E, Linares C, Aragonés N, Lumbreras J, Borge R, de la Paz D, Pérez-Gómez B, Fernández-Navarro P, García-Pérez J, Pollán M, Ramis R, Moreno T, Karanasiou A, López-Abente G. «Air quality modeling and mortality impact of fine particles reduction policies in Spain.» *Environ Res*, 2014; 128:15-26.
- C Badaloni, G Cattani, F de' Donato, A Gaeta, G Leone, P Michelozzi, Davoli, F Forastiere. «Big data in epidemiologia ambientale.» *Epidemiologia e Prevenzione*, 2018; 42 (1):46-59.
- Candela S, Bonvicini L, Ranzi A, Baldacchini F, Broccoli S, Cordioli M, Arretta E. «Exposure to emissions from municipal solid waste incinerators and miscarriages: A multisite study of the MONITER Project.» (Environment International) 2015.
- Candela S, Ranzi A, Bonvicini L, Baldacchini F, Marzarolli P, Evangelista A, Luberto F, Carretta E, Angelini P, Freni Sterrantino A, Broccoli S, Cordioli M, Ancona C, Forastiere F. «Air Pollution from Incinerators and Reproductive Outcomes. A Multisite Study.» *Epidemiology*, 2013.
- Cândido da Silva, A.M., Moi, G.P., Mattos, I.E. et al. «Low birth weight at term and the presence of fine particulate matter and carbon monoxide in the Brazilian Amazon: a population-based retrospective cohort study.» *BMC Pregnancy Childbirth*, 2014.
- Chersich MF, Pham MD, Areal A, Haghighi MM, Manyuchi A, Swift CP, Wernecke B, Robinson M, Hetem R, Boeckmann M, Hajat S, e Climate Change and Heat-Health Study Group. «Associations between high temperatures in pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight, and stillbirths: systematic review and meta-analysis.» *BMJ*. 2020 Nov 4;371:m3811, 2020.
- Cho H, Lee EH, Lee KS, Heo JS. «Machine learning-based risk factor analysis of adverse birth outcomes in very low birth weight infants.» *Scientific Reports*, 2022.
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. «Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men.» *Circulation*, 1996.
- «D.lgs. 13 agosto 2010, n. 155.» s.d. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2010/09/15/010G0177/sg> (consultato il giorno 08 22, 2023).
- Dastoorpoor M, Idani E, Goudarzi G, Khanjani N. «Acute effects of air pollution on spontaneous abortion, premature delivery, and stillbirth in Ahvaz, Iran: a time-series study.» *Environ Sci Pollut Res Int*, 2018.
- Dastoorpoor M, Khanjani N, Moradgholi A, Sarizadeh R, Cheraghi M, Estebarsari F. «Prenatal exposure to ambient air pollution and adverse pregnancy outcomes in Ahvaz, Iran: a generalized additive model.» *Int Arch Occup Environ Health*, 2021.
- DEP Lazio, ASL ROMA E, Regione Lazio, ccm, Ministero della Salute. viias. s.d. <https://www.viias.it/> (consultato il giorno 11 23, 2022).
- Direzione Generale della Digitalizzazione, del Sistema Informativo Sanitario e della Statistica. *Certificato di Assistenza al Parto (CeDAP) - Analisi dell'Evento Nascita Anno 2015*. Roma: Attività Editoriali Ministero della Salute, 2018.
- Enkhmaa D, Warburton N, Javzandulam B, Uyanga J, Khishigsuren Y, Lodoysamba S, Enkhtur S, Warburton D. «Seasonal ambient air pollution correlates strongly with spontaneous abortion in Mongolia.» *BMC Pregnancy Childbirth*, 2014.
- EPA, US. «Integrated science assessment (ISA) for ozone and related photochemical oxidants.» *United States Environmental Protection Agency*, 2020.
- EUROPEAN COMMISSION. «EU Action Plan: 'Towards Zero Pollution for Air, Water and Soil'.» 2021. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:52021DC0400>.

- European Environment Agency. «Health impacts of air pollution in Europe.» Rapporto Annuale, 2021.
- European Environment Agency. «European city air quality viewer.» 2023.
<https://www.eea.europa.eu/themes/air/urban-air-quality/european-city-air-quality-viewer>
 (consultato il giorno 08 22, 2023).
- Ferrari Fabrizio, Maffei Giuseppe - TerrAria s.r.l. «Studio modellistico sulla qualità dell'aria del territorio afferente al distretto di Cremona .» Relazione tecnica, 2022.
- Fridays for future Italia*. 2022. <https://fridaysforfutureitalia.it/>.
- Gaskins AJ, Hart JE, Chavarro JE, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Laden F, Mahalingaiah S. «Air pollution exposure and risk of spontaneous abortion in the Nurses' Health Study II.» *Human Reproduction*, 2019.
- Ghosh, R., et al. «Ambient and household PM2.5 pollution and adverse perinatal outcomes: a meta-regression and analysis of attributable global burden for 204 countries and territories.» *PLoS Med*, 2021: 18(9), e1003718.
- Giannini S, Baccini M, Randi G, Bonafe G, Lauriola P, Ranzi A. «Estimating deaths attributable to airborne particles: sensitivity of the results to different exposure assessment approaches.» *Environmental health*, 2017: Apr;16:13.
- Gong Y, Sun P, Fu X, Jiang L, Yang M, Zhang J, Li Q, Chai J, He Y, Shi C, Wu J, Li Z, Yu F, Ba Y, Zhou G. «The type of previous abortion modifies the association between air pollution and the risk of preterm birth.» *Environ Res.*, 2022.
- Grippio, A., et al. «Air pollution exposure during pregnancy and spontaneous abortion and stillbirth.» *Review of Environmental Health*, 2018: 33(3), pp. 247-264.
- Gruppo Collaborativo EPIAIR2. «Inquinamento Atmosferico e Salute Umana.» *Epidemiologia e Prevenzione*, 2013: 37(4-5) suppl 2: 1-86.
- Ha S, Sundaram R, Buck Louis GM, Nobles C, Seeni I, Sherman S, Mendola P. «Ambient air pollution and the risk of pregnancy loss: a prospective cohort study.» *Fertil. Steril.*, 2018.
- Ha, S., Ghimire, S. & Martinez, V. «Outdoor Air Pollution and Pregnancy Loss: a Review of Recent Literature.» *Current Epidemiology Reports*, 2022.
- Harrell, Frank E. *Regression Modeling Strategies With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. New York, NY: Springer, 2001.
- Health Effects Institute. «Systematic review and meta-analysis of selected health effects of long-term exposure to traffic-related air pollution, Special Report 23.» 2022.
- Health effects institute. State of global air 2019.* . Boston, 2019.
- Hettfleisch K, Bernardes LS, Carvalho MA, Pastro LD, Vieira SE, Saldiva SR, Saldiva P, Francisco RP. «Short-Term Exposure to Urban Air Pollution and Influences on Placental Vascularization Indexes.» *Environ Health Perspect*, 2017.
- IARC. *Outdoor Air Pollution. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 109*. 2015.
- Istat. *La salute riproduttiva della donna*. Roma: Temi - Letture statistiche, 2017.
- Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche. «Valutazione del rischio riproduttivo in aree a forte pressione ambientale (RISCRIPRO_SENTIERI).» Rapporto, 2015.
- Istituto Superiore di Sanità. «Rapporti ISTISAN 19/9.» *Linee guida per la valutazione di impatto sanitario (DL.vo 104/2017)*. 2019. https://www.iss.it/documents/20126/45616/19_9_web.pdf/4bebb80b-6290-82b8-59d6-0f851ae303cf?t=1581099461900.
- J Chen, G Hoek. «Long-term exposure to PM and all-cause and cause-specific mortality: A systematic review and meta-analysis.» *Environmental International*, 2020: 143 (2020) 105974.
- Johnson NM, Hoffmann AR, Behlen JC, Lau C, Pendleton D, Harvey N, Shore R, Li Y, Chen J, Tian Y, Zhang R. «Air pollution and children's health-a review of adverse effects associated with prenatal exposure from fine to ultrafine particulate matter.» *Environ Health Prev Med*, 2021.
- Karanth S, Vijay C, Mol CJS, Vijaykumar N, Devaraj U, Balakrishnan H. «Study of Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnant Women with Respiratory Complications.» *J. South Asian Fed. Obstet. Gynecol*, 2021.

- Khomenko S, Cirach M, Pereira-Barboza E, Mueller N, Barrera-Gómez J, Rojas-Rueda D, de Hoogh K, Hoek G, Nieuwenhuijsen M. «Premature mortality due to air pollution in European cities: a health impact assessment.» *Lancet Planet Health*, 2021: Mar;5(3):e121-e134.
- Kowalski M, Kowalska K, Kowalska M. «Health benefits related to the reduction of PM concentration in ambient air, Silesian Voivodeship, Poland.» *Int J Occup Med Environ Health*, 2016: 29(2):209-17.
- Leiser CL, Hanson HA, Sawyer K, Steenblik J, Al-Dulaimi R, Madsen T, Gibbins K, Hotaling JM, Ibrahim YO, VanDerslice JA, Fuller M. «Acute effects of air pollutants on spontaneous pregnancy loss: a case-crossover study.» *Fertility and Sterility*, 2019.
- Liang Z, Xu C, Liang S, Cai TJ, Yang N, Li SD, Wang WT, Li YF, Wang D, Ji AL, Zhou LX, Liang ZQ. «Short-term ambient nitrogen dioxide exposure is associated with increased risk of spontaneous abortion: A hospital-based study.» *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2021.
- Liu Y, Xu J, Chen D, Sun P, Ma X. «The association between air pollution and preterm birth and low birth weight in Guangdong, China.» *BMC Public Health*, 2019.
- M Stafoggia, G Cattani, C Ancona, A Ranzi. «La valutazione dell'esposizione della popolazione italiana per lo studio della relazione tra inquinamento atmosferico nel periodo 2016-2019 e COVID-19.» *Epidemiologia e Prevenzione*, 2020: 44 (5-6) Suppl 2:161-168.
- M Stafoggia, T Bellander, S Bucci, M Davoli, K Hoogh, F de' Donato, C Gariazzo, A Lyapustin, P Michelozzi, M Renzi, M Scortichini, A Shtein, G Viegi, I Kloog, J Schwartz. «Estimation of daily PM10 and PM2.5 concentrations in Italy, 2013–2015, using a spatiotemporal land-use random-forest model.» *Environment International*, 2019: Volume 124, March 2019, Pages 170-179.
- Macchi C, Iodice S, Persico N, Ferrari L, Cantone L, Greco MF, Ischia B, Dozio E, Corsini A, Sirtori CR, Ruscica M, Bollati V. «Maternal exposure to air pollutants, PCSK9 levels, fetal growth and gestational age - An Italian cohort.» *Environ Int*, 2021.
- Nyadanu, S. D., et al. «Prenatal exposure to ambient air pollution and adverse birth outcomes: an umbrella review of 36 systematic reviews and meta-analyses.» *Environmental Pollution* 306, 2022: 119465.
- Orsini, N., and S. Greenland. «A procedure to tabulate and plot results after flexible modeling of a quantitative covariate.» *Stata Journal*, 2011: 11: 1–29.
- Pascal M, Corso M, Chanel O, Declercq C, Badaloni C, Cesaroni G, Henschel S, Meister K, Haluza D, Martin-Olmedo P, Medina S, Aphekom group. «Assessing the public health impacts of urban air pollution in 25 European cities: results of the Aphekom project.» *Sci Total Environ*, 2013: 2013 Apr 1;449:390-400.
- Peiwei Xu, Xiaoqing He, Shengliang He, Jinbin Luo, Qiang Chen, Zuoyi Wang, Aihong Wang, Beibei Lu, Lizhi Wu, Yuan Chen, Dandan Xu, Weizhong Chen, Zhijian Chen, Xiaofeng Wang, Xiaoming Lou. «Personal exposure to PM2.5-bound heavy metals associated.» *Environmental Science and Pollution Research*, 2021: 28:6691–6699.
- Pey J, Querol X, Alastuey A, Forastiere F, Stafoggia M. «African dust outbreaks over the Mediterranean Basin during 2001-2011: PM10 concentrations, phenomenology and trends, and its relation with synoptic and mesoscale meteorology.» *Atmos Chem Phys*, 2013: 13:1395-1410.
- Pozzer A, Bacer S, Sappadina S, Predicatori F, Caleffi A. «Long-term concentrations of fine particulate matter and impact on human health in Verona, Italy.» *ATMOSPHERIC POLLUTION RESEARCH*, 2019: Jun;10(3): 731-738.
- Pun, V. C., et al. «Ambient and household air pollution on early-life determinants of stunting — a systematic review and meta-analysis.» *Environmental Science and Pollution Research International*, 2021: 28(21) pp. 26404-26412.
- Riccardo Pertile, Mariangela Pedron, Silvano Piffer. «RAPPORTO ANNUALE SULL'ABORTIVITÀ. Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento.» 2020. https://www.epicentro.iss.it/territorio/trento/pdf/Report_AbortiSpontanei_Anno2019.pdf (consultato il giorno 08 22, 2023).
- 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.» *Epidemiologia & Prevenzione*, 2020.
- Saenen, N.D., Martens, D.S., Neven, K.Y. et al. «Air pollution-induced placental alterations: an interplay of oxidative stress, epigenetics, and the aging phenotype?» *Clin Epigenet*, 2019.

- Saldiva SRDM, Barrozo LV, Leone CR, Failla MA, Bonilha EDA, Bernal RTI, Oliveira RCd, Saldiva PHN. «Small-Scale Variations in Urban Air Pollution Levels Are Significantly Associated with Premature Births: A Case Study in São Paulo, Brazil.» *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2018.
- Sasha Khomenko, Marta Cirach, Evelise Pereira-Barboza, Natalie Mueller, Jose Barrera-Gómez, David Rojas-Rueda, Kees de Hoogh, Gerard Hoek,. *Premature mortality due to air pollution in European cities: a health impact assessment*. 2021.
- Siddika N, Balogun HA, Amegah AK, et al. «Prenatal ambient air pollution exposure and the risk of stillbirth: systematic review and meta-analysis of the empirical evidence.» *Occupational and Environmental Medicine*, 2016.
- Soares RD, Dos Santos M, de Moura FR, Muccillo-Baisch AL, Baisch PRM, Soares MCF, da Silva Júnior FMR. «Gestational and Neonatal Outcomes in Cities in the Largest Coal Mining Region in Brazil.» *Int J Environ Res Public Health*, 2022.
- Steinle S, Johnston HJ, Loh M, Mueller W, Vardoulakis S, Tantrakarnapa K, Cherrie JW. «In Utero Exposure to Particulate Air Pollution during Pregnancy: Impact on Birth Weight and Health through the Life Course.» *Int J Environ Res Public Health*, 2020.
- Sylvia Medina, Alain Le Tertre, Michael Saklad, on behalf of the Apehis Collaborative Network. «The Apehis project: Air Pollution and Health-A European Information System.» *Air Qual Atmos Health*, 2009: 2009 Dec;2(4):185-198.
- Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, Diver WR, Gapstur SM, Pope CA 3rd, Prada D, Samet J, Thurston G, Cohen A. «Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations.» *CA Cancer J Clin*. 2020 Aug, s.d.: 25:10.3322.
- UTAQ. *Quanto è pulita l'aria che respiri?* s.d. <https://www.utaq.eu/it/>.
- van den Hooven EH, Pierik FH, de Kluienaar Y, Hofman A, van Ratingen SW, Zandveld PY, Russcher H, Lindemans J, Miedema HM, Steegers EA, Jaddoe VW. «Air pollution exposure and markers of placental growth and function: the generation R study.» *Environ Health Perspect*, 2012.
- Vohra K, Vodonos A, Schwartz J, Marais EA, Sulprizio MP, Mickley LJ. «Global mortality from outdoor fine particle pollution generated by fossil fuel combustion: Results from GEOS-Chem.» *Environ Res*, 2021: Apr;195:110754.
- World Health Organization. «Air Quality Guidelines.» 2005.
- . *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision*. WHO Library Cataloguing, 2010.
- . «WHO global air quality guidelines. Particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide,» 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240034228>.
- Xiaosan Luo, Zhen Zhao, Jiawen Xie, Jun Luo, Yan Chen, Hongbo Li, Ling Jin. «Pulmonary bioaccessibility of trace metals in PM2.5 from different.» *Chemosphere*, 2019: 218 (2019) 915e921.
- Yang, B. Y., et al. «Ambient air pollution and diabetes: a systematic review and meta-analysis.» *Environmental Research*, 2020: 180, 108817.
- Yu, Z., et al. «Gestational exposure to ambient particulate matter and preterm birth: an updated systematic review and meta-analysis.» *Environmental Research*, 2022: 212(Pt C), 113381.
- Zhang, H., et al. «Ambient air pollution and stillbirth: an updated systematic review and meta-analysis of epidemiological studies.» *Environmental Pollution*, 2021: 278, 116752 .
- Zhang, L., Liu, W., Hou, K. et al. «Air pollution-induced missed abortion risk for pregnancies.» *Nature Sustainability*, 2019.
- Zhou W, Ming X, Chen Q, Liu X, Yin P. «The acute effect and lag effect analysis between exposures to ambient air pollutants and spontaneous abortion: a case-crossover study in China, 2017-2019.» *Environmental Science and Pollution Research international*, 2022.
- Zhou W, Ming X, Yang Y, Hu Y, He Z, Chen H,. «Associations.» *Frontiers in Public Health*, 2023.
- Zhu, W., et al. «The correlation between chronic exposure to particulate matter and spontaneous abortion: a meta-analysis.» *Chemosphere*, 2022: 286(Pt 2), 131802.
- Zhu. W., Gu, Y., Li, M. et al. «Integrated single-cell RNA-seq and DNA methylation reveal the effects of air pollution in patients with recurrent spontaneous abortion.» *Clin Epigenet*, 2022.

Allegato 1

Analisi stratificata per area di domicilio

GUIDA ALLA LETTURA

Informazioni generali

Per ciascun esito sanitario e per ciascun inquinante considerato (PM2.5 ed NO2), si riporta una tabella riassuntiva delle analisi effettuate come approfondimento sulle aree oggetto di studio. Nelle tabelle si può prendere visione dei risultati dell'analisi di regressione logistica sui livelli di esposizione, con la correzione per i principali potenziali confondenti. L'oggetto di ogni tabella è specificato nel titolo.

Risultati e tabelle

Ogni tabella è costituita da 4 sezioni. Nella prima "Tutto il distretto" sono ripresi, per un confronto più immediato, i risultati delle analisi riportate nel rapporto principale: si tratta dell'analisi corretta per i principali confondenti applicata sull'intero distretto di Cremona. La seconda sezione ripete la stessa analisi restringendo la casistica alle sole donne domiciliate nella città di Cremona e nei comuni limitrofi sede di insediamenti industriali. Si è ritenuto di accorpate queste due aree poiché è esiguo il numero di donne che appartiene ai comuni limitrofi con insediamenti industriali (poco più del 5%) e perché, come tipologia di inquinanti, le due aree possono considerarsi omogenee. Nella terza sezione, la stessa analisi ristretta si riferisce alle sole donne domiciliate nel resto del distretto di Cremona. Infine, la quarta sezione riporta ancora una volta l'analisi nell'intero distretto, ma con la correzione ulteriore dell'area di domicilio, per limitare l'effetto di questa sulle stime di associazione tra inquinanti ed esiti sanitari. In tale analisi è possibile prendere visione anche dell'impatto dell'area di domicilio sugli eventi analizzati.

In ogni sezione è riportato il numero di casi in ciascun livello delle variabili considerate (casi), la numerosità dei soggetti inclusi nelle elaborazioni (N), la stima della misura di associazione (OR) e, tra parentesi quadre, il relativo intervallo di confidenza al 95% (95% CI).

Nel rapporto principale si è scelto di rappresentare solo l'analisi su tutto il distretto senza la correzione per area poiché tale analisi è la più robusta e i risultati sono pressoché sovrapponibili a quella con la correzione per area. Le analisi ristrette, vedendosi ridotta la numerosità della casistica considerata, presentano stime maggiormente incerte.

Abortività spontanea e PM2.5

	Tutto il distretto				Città di Cremona + Comuni con insediamenti				Resto del distretto				Correzione per area			
	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI
Livelli di esposizione a PM2.5 nel primo trimestre																
<=25 µg/m ³	538	4.056	1.00		281	2.024	1.00		257	2.032	1.00		538	4.056	1.00	
25-30 µg/m ³	179	1.403	1.01	[0.82, 1.25]	91	729	0.94	[0.71, 1.25]	88	674	1.09	[0.81, 1.48]	179	1.403	1.01	[0.82, 1.25]
30-35 µg/m ³	175	1.200	1.18	[0.95, 1.48]	92	607	1.17	[0.86, 1.60]	83	593	1.19	[0.86, 1.66]	175	1.200	1.19	[0.95, 1.48]
>35 µg/m ³	510	3.656	1.11	[0.90, 1.36]	253	1.875	1.06	[0.80, 1.41]	257	1.781	1.15	[0.85, 1.55]	510	3.656	1.11	[0.90, 1.36]
Cittadinanza																
Italiana	907	6.943	1.00		445	3.426	1.00		462	3.517	1.00		907	6.943	1.00	
Straniera	416	2.882	1.30	[1.13, 1.49]	240	1.587	1.39	[1.15, 1.69]	176	1.295	1.20	[0.98, 1.47]	416	2.882	1.30	[1.13, 1.49]
Indice di deprivazione																
I quintile (meno deprivato)	394	3.174	1.00		184	1.528	1.00		210	1.646	1.00		394	3.174	1.00	
II quintile	244	1.720	1.19	[1.00, 1.42]	86	616	1.17	[0.89, 1.55]	158	1.104	1.18	[0.94, 1.49]	244	1.720	1.18	[0.99, 1.41]
III quintile	234	1.681	1.12	[0.94, 1.35]	103	739	1.12	[0.86, 1.47]	131	942	1.13	[0.88, 1.45]	234	1.681	1.12	[0.93, 1.35]
IV quintile	203	1.510	1.03	[0.85, 1.25]	107	765	1.08	[0.82, 1.42]	96	745	0.98	[0.75, 1.29]	203	1.510	1.04	[0.85, 1.26]
V quintile (più deprivato)	306	2.033	1.23	[1.03, 1.46]	228	1.524	1.20	[0.96, 1.50]	78	509	1.27	[0.93, 1.72]	306	2.033	1.24	[1.04, 1.48]
Fascia d'età																
<=24 anni	156	1.232	1.00		96	640	1.00		60	592	1.00		156	1.232	1.00	
25-34 anni	582	5.747	0.84	[0.68, 1.03]	275	2.825	0.69	[0.52, 0.90]	307	2.922	1.06	[0.77, 1.45]	582	5.747	0.84	[0.68, 1.03]
35-40 anni	488	2.813	1.63	[1.32, 2.02]	259	1.500	1.44	[1.08, 1.91]	229	1.313	1.93	[1.38, 2.68]	488	2.813	1.63	[1.32, 2.02]
>40 anni	176	523	4.06	[3.11, 5.30]	87	270	3.38	[2.36, 4.85]	89	253	5.10	[3.42, 7.62]	176	523	4.06	[3.11, 5.30]
Stagione ad inizio gravidanza																
Primavera o Autunno	684	5.261	1.00		363	2.701	1.00		321	2.560	1.00		684	5.261	1.00	
Inverno	382	2.622	1.08	[0.91, 1.29]	178	1.283	0.96	[0.75, 1.23]	204	1.339	1.22	[0.95, 1.57]	382	2.622	1.08	[0.91, 1.29]
Estate	336	2.432	1.12	[0.94, 1.34]	176	1.251	1.07	[0.83, 1.37]	160	1.181	1.19	[0.91, 1.54]	336	2.432	1.12	[0.94, 1.34]
Area di domicilio																
Città di Cremona													645	4.688	1.00	
Comuni con insediamenti													72	547	1.06	[0.80, 1.39]
Resto del distretto													685	5.080	1.04	[0.91, 1.18]

Tabella 1a. Analisi stratificata dell'associazione tra abortività spontanea e PM2.5

Abortività spontanea ed NO2

	Tutto il distretto				Città di Cremona + Comuni con insediamenti				Resto del distretto				Correzione per area			
	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI
Livelli di esposizione ad NO2 nel primo trimestre																
<=25 µg/m³	482	3.709	1.00		162	1.168	1.00		320	2.541	1.00		482	3.709	1.00	
25-30 µg/m³	208	1.554	1.06	[0.88, 1.28]	109	816	0.99	[0.75, 1.30]	99	738	1.12	[0.85, 1.49]	208	1.554	1.09	[0.89, 1.32]
30-40 µg/m³	337	2.367	1.11	[0.92, 1.33]	149	1.140	0.98	[0.74, 1.29]	188	1.227	1.18	[0.91, 1.55]	337	2.367	1.14	[0.94, 1.37]
>40 µg/m³	375	2.685	1.06	[0.87, 1.29]	297	2.111	1.07	[0.80, 1.43]	78	574	1.07	[0.75, 1.55]	375	2.685	1.12	[0.89, 1.41]
Cittadinanza																
Italiana	907	6.943	1.00		445	3.426	1.00		462	3.517	1.00		907	6.943	1.00	
Straniera	416	2.882	1.30	[1.13, 1.49]	240	1.587	1.39	[1.15, 1.68]	176	1.295	1.20	[0.98, 1.47]	416	2.882	1.30	[1.13, 1.49]
Indice di deprivazione																
I quintile (meno deprivato)	394	3.174	1.00		184	1.528	1.00		210	1.646	1.00		394	3.174	1.00	
II quintile	244	1.720	1.19	[1.00, 1.42]	86	616	1.18	[0.89, 1.56]	158	1.104	1.18	[0.94, 1.49]	244	1.720	1.18	[0.99, 1.41]
III quintile	234	1.681	1.13	[0.94, 1.35]	103	739	1.13	[0.86, 1.48]	131	942	1.13	[0.88, 1.45]	234	1.681	1.12	[0.93, 1.35]
IV quintile	203	1.510	1.03	[0.85, 1.25]	107	765	1.08	[0.82, 1.42]	96	745	0.98	[0.74, 1.29]	203	1.510	1.04	[0.85, 1.26]
V quintile (più deprivato)	306	2.033	1.22	[1.02, 1.45]	228	1.524	1.20	[0.96, 1.50]	78	509	1.27	[0.93, 1.72]	306	2.033	1.24	[1.03, 1.48]
Fascia d'età																
<=24 anni	156	1.232	1.00		96	640	1.00		60	592	1.00		156	1.232	1.00	
25-34 anni	582	5.747	0.84	[0.68, 1.03]	275	2.825	0.69	[0.53, 0.90]	307	2.922	1.06	[0.77, 1.45]	582	5.747	0.84	[0.68, 1.03]
35-40 anni	488	2.813	1.63	[1.31, 2.01]	259	1.500	1.44	[1.08, 1.90]	229	1.313	1.92	[1.38, 2.68]	488	2.813	1.63	[1.32, 2.02]
>40 anni	176	523	4.07	[3.12, 5.31]	87	270	3.40	[2.37, 4.88]	89	253	5.08	[3.40, 7.59]	176	523	4.07	[3.12, 5.32]
Stagione ad inizio gravidanza																
Primavera o Autunno	684	5.261	1.00		363	2.701	1.00		321	2.560	1.00		684	5.261	1.00	
Inverno	382	2.622	1.11	[0.94, 1.31]	178	1.283	0.95	[0.76, 1.21]	204	1.339	1.21	[0.94, 1.56]	382	2.622	1.09	[0.92, 1.29]
Estate	336	2.432	1.09	[0.93, 1.29]	176	1.251	1.05	[0.82, 1.34]	160	1.181	1.17	[0.92, 1.48]	336	2.432	1.11	[0.94, 1.31]
Area di domicilio																
Città di Cremona													645	4.688	1.00	
Comuni con insediamenti													72	547	1.09	[0.82, 1.45]
Resto del distretto													685	5.080	1.07	[0.93, 1.24]

Tabella 2a. Analisi stratificata dell'associazione tra abortività spontanea ed NO2

Natimortalità e PM2.5

	Tutto il distretto				Città di Cremona + Comuni con insediamenti				Resto del distretto				Correzione per area			
	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI
Livelli di esposizione a PM2.5 in gravidanza																
<=25 µg/m³	4	1.454	1.00		2	687	1.00		2	767	1.00		4	1.454	1.00	
25-30 µg/m³	13	2.858	1.45	[0.44, 4.81]	5	1.392	1.11	[0.19, 6.55]	8	1.466	1.81	[0.34, 9.67]	13	2.858	1.45	[0.44, 4.81]
30-35 µg/m³	10	3.593	0.89	[0.28, 2.82]	5	1.907	0.81	[0.16, 4.15]	5	1.686	0.97	[0.19, 4.88]	10	3.593	0.89	[0.28, 2.84]
>35 µg/m³	1	1.499	0.22	[0.03, 1.84]	1	754	0.44	[0.05, 4.14]		745	1.00		1	1.499	0.22	[0.03, 1.82]
Cittadinanza																
Italiana	17	6.244	1.00		9	3.068	1.00		8	3.176	1.00		17	6.244	1.00	
Straniera	11	3.160	1.01	[0.43, 2.33]	4	1.672	0.58	[0.18, 1.88]	7	1.488	1.52	[0.48, 4.83]	11	3.160	0.99	[0.42, 2.35]
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori																
Alto	4	3.166	1.00		1	1.808	1.00		3	1.358	1.00		4	3.166	1.00	
Medio	13	4.429	2.63	[0.86, 8.08]	8	2.046	8.97	[1.18, 68.36]	5	2.383	1.00	[0.24, 4.18]	13	4.429	2.65	[0.82, 8.51]
Basso	11	1.809	6.24	[1.81, 21.55]	4	886	15.05	[1.79, 126.22]	7	923	3.52	[0.78, 15.96]	11	1.809	6.25	[1.76, 22.19]
Fascia d'età																
<=24 anni	1	1.097	1.00			564	1.00		1	533	1.00		1	1.097	1.00	
25-34 anni	16	5.391	4.61	[0.62, 34.57]	8	2.623	0.50	[0.07, 3.80]	8	2.768	2.00	[0.26, 15.67]	16	5.391	4.67	[0.61, 35.66]
35-40 anni	10	2.524	6.87	[0.90, 52.27]	4	1.354	0.55	[0.06, 5.31]	6	1.170	3.91	[0.48, 31.63]	10	2.524	6.91	[0.90, 52.83]
>40 anni	1	392	4.76	[0.32, 70.74]	1	199	1.00			193	1.00		1	392	4.83	[0.32, 73.91]
Stagione ad inizio gravidanza																
Primavera o Autunno	11	4.797	1.00		5	2.437	1.00		6	2.360	1.00		11	4.797	1.00	
Inverno	10	2.421	1.57	[0.66, 3.78]	5	1.214	1.80	[0.52, 6.25]	5	1.207	1.38	[0.39, 4.88]	10	2.421	1.58	[0.66, 3.79]
Estate	7	2.186	1.51	[0.57, 3.97]	3	1.089	1.38	[0.33, 5.73]	4	1.097	1.60	[0.43, 6.00]	7	2.186	1.51	[0.57, 3.97]
Area di domicilio																
Città di Cremona													12	4.224	1.00	
Comuni con insediamenti													1	516	0.61	[0.08, 4.88]
Resto del distretto													15	4.664	1.01	[0.44, 2.29]

Tabella 3a. Analisi stratificata dell'associazione tra natimortalità e PM2.5

Natimortalità ed NO2

	Tutto il distretto				Città di Cremona + Comuni con insediamenti				Resto del distretto				Correzione per area			
	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI
Livelli di esposizione ad NO2 in gravidanza																
<=25 µg/m³	6	2.416	1.00		1	446	1.00		5	1.970	1.00		6	2.416	1.00	
25-30 µg/m³	10	2.105	1.89	[0.70, 5.10]	1	627	0.81	[0.05, 12.61]	9	1.478	2.25	[0.78, 6.52]	10	2.105	1.79	[0.64, 5.01]
30-40 µg/m³	9	3.082	1.18	[0.41, 3.40]	9	1.997	2.21	[0.27, 18.40]		1.085	1.00		9	3.082	0.98	[0.33, 2.92]
>40 µg/m³	3	1.801	0.71	[0.18, 2.88]	2	1.670	0.62	[0.06, 6.35]	1	131	3.53	[0.37, 33.43]	3	1.801	0.53	[0.10, 2.87]
Cittadinanza																
Italiana	17	6.244	1.00		9	3.068	1.00		8	3.176	1.00		17	6.244	1.00	
Straniera	11	3.160	1.06	[0.45, 2.48]	4	1.672	0.56	[0.17, 1.83]	7	1.488	1.63	[0.53, 5.05]	11	3.160	1.02	[0.43, 2.41]
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori																
Alto	4	3.166	1.00		1	1.808	1.00		3	1.358	1.00		4	3.166	1.00	
Medio	13	4.429	2.51	[0.79, 7.95]	8	2.046	8.75	[1.16, 66.09]	5	2.383	0.97	[0.23, 4.11]	13	4.429	2.60	[0.80, 8.43]
Basso	11	1.809	5.82	[1.66, 20.41]	4	886	15.17	[1.81, 127.09]	7	923	3.41	[0.77, 15.16]	11	1.809	6.03	[1.69, 21.52]
Fascia d'età																
<=24 anni	1	1.097	1.00			564	1.00		1	533	1.00		1	1.097	1.00	
25-34 anni	16	5.391	4.60	[0.61, 34.48]	8	2.623	0.49	[0.07, 3.62]	8	2.768	2.17	[0.27, 17.23]	16	5.391	4.73	[0.62, 35.75]
35-40 anni	10	2.524	6.92	[0.91, 52.52]	4	1.354	0.53	[0.06, 4.81]	6	1.170	4.27	[0.53, 34.64]	10	2.524	7.03	[0.93, 53.36]
>40 anni	1	392	4.85	[0.32, 72.75]	1	199	1.00			193	1.00		1	392	4.97	[0.33, 75.12]
Stagione ad inizio gravidanza																
Primavera o Autunno	11	4.797	1.00		5	2.437	1.00		6	2.360	1.00		11	4.797	1.00	
Inverno	10	2.421	1.78	[0.76, 4.18]	5	1.214	1.85	[0.55, 6.21]	5	1.207	1.59	[0.46, 5.41]	10	2.421	1.79	[0.76, 4.21]
Estate	7	2.186	1.42	[0.56, 3.58]	3	1.089	1.40	[0.37, 5.33]	4	1.097	1.51	[0.44, 5.20]	7	2.186	1.48	[0.58, 3.77]
Area di domicilio																
Città di Cremona													12	4.224	1.00	
Comuni con insediamenti													1	516	0.47	[0.05, 4.53]
Resto del distretto													15	4.664	0.73	[0.30, 1.80]

Tabella 4a. Analisi stratificata dell'associazione tra natimortalità ed NO2

Prematurità e PM2.5

	Tutto il distretto				Città di Cremona + Comuni con insediamenti				Resto del distretto				Correzione per area			
	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI
Livelli di esposizione a PM2.5 in gravidanza																
<=25 µg/m³	87	1.455	1.00		37	687	1.00		50	768	1.00		87	1.455	1.00	
25-30 µg/m³	176	2.859	1.01	[0.77, 1.31]	92	1.392	1.20	[0.81, 1.79]	84	1.467	0.86	[0.59, 1.24]	176	2.859	1.01	[0.77, 1.31]
30-35 µg/m³	240	3.594	1.10	[0.85, 1.42]	122	1.907	1.17	[0.79, 1.72]	118	1.687	1.06	[0.75, 1.51]	240	3.594	1.10	[0.85, 1.42]
>35 µg/m³	92	1.499	1.01	[0.74, 1.38]	47	754	1.15	[0.73, 1.81]	45	745	0.91	[0.59, 1.40]	92	1.499	1.01	[0.74, 1.38]
Cittadinanza																
Italiana	353	6.246	1.00		168	3.068	1.00		185	3.178	1.00		353	6.246	1.00	
Straniera	242	3.161	1.35	[1.11, 1.64]	130	1.672	1.42	[1.08, 1.86]	112	1.489	1.29	[0.97, 1.71]	242	3.161	1.34	[1.10, 1.63]
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori																
Alto	163	3.167	1.00		91	1.808	1.00		72	1.359	1.00		163	3.167	1.00	
Medio	274	4.431	1.23	[1.00, 1.52]	127	2.046	1.25	[0.93, 1.69]	147	2.385	1.20	[0.88, 1.62]	274	4.431	1.24	[1.00, 1.53]
Basso	158	1.809	1.70	[1.32, 2.20]	80	886	1.81	[1.27, 2.59]	78	923	1.59	[1.10, 2.31]	158	1.809	1.70	[1.32, 2.20]
Fascia d'età																
<=24 anni	70	1.098	1.00		38	564	1.00		32	534	1.00		70	1.098	1.00	
25-34 anni	303	5.391	1.06	[0.79, 1.41]	139	2.623	0.98	[0.66, 1.47]	164	2.768	1.14	[0.75, 1.75]	303	5.391	1.06	[0.80, 1.42]
35-40 anni	182	2.526	1.51	[1.11, 2.06]	103	1.354	1.64	[1.08, 2.51]	79	1.172	1.39	[0.87, 2.21]	182	2.526	1.51	[1.11, 2.07]
>40 anni	40	392	2.29	[1.49, 3.53]	18	199	2.07	[1.12, 3.84]	22	193	2.57	[1.40, 4.73]	40	392	2.30	[1.50, 3.55]
Stagione ad inizio gravidanza																
Primavera o Autunno	289	4.799	1.00		141	2.437	1.00		148	2.362	1.00		289	4.799	1.00	
Inverno	162	2.422	1.12	[0.92, 1.37]	84	1.214	1.18	[0.89, 1.57]	78	1.208	1.06	[0.80, 1.41]	162	2.422	1.12	[0.92, 1.37]
Estate	144	2.186	1.10	[0.89, 1.36]	73	1.089	1.14	[0.85, 1.53]	71	1.097	1.05	[0.77, 1.43]	144	2.186	1.10	[0.89, 1.36]
Area di domicilio																
Città di Cremona													270	4.224	1.00	
Comuni con insediamenti													28	516	0.88	[0.58, 1.31]
Resto del distretto													297	4.667	1.00	[0.84, 1.20]

Tabella 5a. Analisi stratificata dell'associazione tra prematurità e PM2.5

Prematurità ed NO2

	Tutto il distretto				Città di Cremona + Comuni con insediamenti				Resto del distretto				Correzione per area			
	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI
Livelli di esposizione ad NO2 in gravidanza																
<=25 µg/m³	134	2.418	1.00		22	446	1.00		112	1.972	1.00		134	2.418	1.00	
25-30 µg/m³	132	2.106	1.14	[0.89, 1.46]	29	627	0.94	[0.53, 1.66]	103	1.479	1.25	[0.95, 1.65]	132	2.106	1.16	[0.90, 1.49]
30-40 µg/m³	210	3.082	1.22	[0.98, 1.53]	137	1.997	1.34	[0.84, 2.12]	73	1.085	1.20	[0.88, 1.63]	210	3.082	1.29	[1.01, 1.65]
>40 µg/m³	119	1.801	1.20	[0.92, 1.56]	110	1.670	1.29	[0.80, 2.07]	9	131	1.33	[0.65, 2.71]	119	1.801	1.31	[0.96, 1.79]
Cittadinanza																
Italiana	353	6.246	1.00		168	3.068	1.00		185	3.178	1.00		353	6.246	1.00	
Straniera	242	3.161	1.34	[1.10, 1.62]	130	1.672	1.39	[1.06, 1.82]	112	1.489	1.30	[0.98, 1.72]	242	3.161	1.34	[1.10, 1.63]
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori																
Alto	163	3.167	1.00		91	1.808	1.00		72	1.359	1.00		163	3.167	1.00	
Medio	274	4.431	1.25	[1.01, 1.55]	127	2.046	1.27	[0.94, 1.71]	147	2.385	1.20	[0.89, 1.62]	274	4.431	1.24	[1.01, 1.54]
Basso	158	1.809	1.72	[1.33, 2.22]	80	886	1.82	[1.28, 2.61]	78	923	1.58	[1.10, 2.29]	158	1.809	1.70	[1.32, 2.20]
Fascia d'età																
<=24 anni	70	1.098	1.00		38	564	1.00		32	534	1.00		70	1.098	1.00	
25-34 anni	303	5.391	1.07	[0.80, 1.42]	139	2.623	0.98	[0.66, 1.46]	164	2.768	1.16	[0.76, 1.77]	303	5.391	1.07	[0.80, 1.42]
35-40 anni	182	2.526	1.52	[1.11, 2.07]	103	1.354	1.62	[1.06, 2.47]	79	1.172	1.41	[0.88, 2.24]	182	2.526	1.52	[1.11, 2.07]
>40 anni	40	392	2.33	[1.51, 3.58]	18	199	2.06	[1.11, 3.82]	22	193	2.63	[1.43, 4.86]	40	392	2.33	[1.51, 3.59]
Stagione ad inizio gravidanza																
Primavera o Autunno	289	4.799	1.00		141	2.437	1.00		148	2.362	1.00		289	4.799	1.00	
Inverno	162	2.422	1.12	[0.92, 1.36]	84	1.214	1.18	[0.89, 1.56]	78	1.208	1.03	[0.78, 1.37]	162	2.422	1.12	[0.92, 1.36]
Estate	144	2.186	1.08	[0.88, 1.33]	73	1.089	1.13	[0.84, 1.52]	71	1.097	1.00	[0.74, 1.35]	144	2.186	1.07	[0.87, 1.32]
Area di domicilio																
Città di Cremona													270	4.224	1.00	
Comuni con insediamenti													28	516	0.98	[0.64, 1.49]
Resto del distretto													297	4.667	1.12	[0.90, 1.40]

Tabella 6a. Analisi stratificata dell'associazione tra prematurità ed NO2

Estrema prematurità e PM2.5

	Tutto il distretto				Città di Cremona + Comuni con insediamenti				Resto del distretto				Correzione per area			
	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI
Livelli di esposizione a PM2.5 in gravidanza																
<=25 µg/m³	14	1.455	1.00		6	687	1.00		8	768	1.00		14	1.455	1.00	
25-30 µg/m³	28	2.859	0.96	[0.50, 1.84]	11	1.392	0.84	[0.32, 2.20]	17	1.467	1.06	[0.43, 2.59]	28	2.859	0.96	[0.50, 1.85]
30-35 µg/m³	45	3.594	1.19	[0.63, 2.25]	26	1.907	1.44	[0.56, 3.68]	19	1.687	0.99	[0.41, 2.36]	45	3.594	1.20	[0.63, 2.26]
>35 µg/m³	11	1.499	0.69	[0.31, 1.52]	4	754	0.55	[0.17, 1.84]	7	745	0.80	[0.27, 2.37]	11	1.499	0.69	[0.31, 1.52]
Cittadinanza																
Italiana	51	6.246	1.00		24	3.068	1.00		27	3.178	1.00		51	6.246	1.00	
Straniera	47	3.161	1.68	[1.05, 2.68]	23	1.672	1.54	[0.78, 3.05]	24	1.489	1.83	[0.98, 3.45]	47	3.161	1.67	[1.05, 2.66]
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori																
Alto	23	3.167	1.00		12	1.808	1.00		11	1.359	1.00		23	3.167	1.00	
Medio	43	4.431	1.30	[0.76, 2.22]	20	2.046	1.38	[0.63, 3.02]	23	2.385	1.20	[0.58, 2.51]	43	4.431	1.30	[0.76, 2.22]
Basso	32	1.809	2.13	[1.15, 3.95]	15	886	2.24	[0.90, 5.56]	17	923	1.97	[0.85, 4.53]	32	1.809	2.12	[1.15, 3.93]
Fascia d'età																
<=24 anni	14	1.098	1.00		7	564	1.00		7	534	1.00		14	1.098	1.00	
25-34 anni	47	5.391	0.90	[0.47, 1.71]	23	2.623	0.94	[0.36, 2.43]	24	2.768	0.85	[0.35, 2.04]	47	5.391	0.90	[0.47, 1.72]
35-40 anni	31	2.526	1.47	[0.72, 2.98]	14	1.354	1.32	[0.45, 3.86]	17	1.172	1.61	[0.63, 4.10]	31	2.526	1.47	[0.73, 2.99]
>40 anni	6	392	1.95	[0.70, 5.47]	3	199	2.03	[0.47, 8.83]	3	193	1.86	[0.44, 7.88]	6	392	1.98	[0.71, 5.55]
Stagione ad inizio gravidanza																
Primavera o Autunno	47	4.799	1.00		22	2.437	1.00		25	2.362	1.00		47	4.799	1.00	
Inverno	24	2.422	1.01	[0.59, 1.72]	12	1.214	1.11	[0.51, 2.42]	12	1.208	0.93	[0.45, 1.93]	24	2.422	1.01	[0.59, 1.72]
Estate	27	2.186	1.30	[0.79, 2.15]	13	1.089	1.36	[0.67, 2.75]	14	1.097	1.26	[0.62, 2.56]	27	2.186	1.30	[0.79, 2.14]
Area di domicilio																
Città di Cremona													44	4.224	1.00	
Comuni con insediamenti													3	516	0.61	[0.19, 1.99]
Resto del distretto													51	4.667	1.08	[0.71, 1.64]

Tabella 7a. Analisi stratificata dell'associazione tra estrema prematurità e PM2.5

Estrema prematurità ed NO2

	Tutto il distretto				Città di Cremona + Comuni con insediamenti				Resto del distretto				Correzione per area			
	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI
Livelli di esposizione ad NO2 in gravidanza																
<=25 µg/m ³	17	2.418	1.00		2	446	1.00		15	1.972	1.00		17	2.418	1.00	
25-30 µg/m ³	25	2.106	1.66	[0.89, 3.07]	4	627	1.40	[0.25, 7.76]	21	1.479	1.85	[0.95, 3.60]	25	2.106	1.68	[0.90, 3.14]
30-40 µg/m ³	39	3.082	1.71	[0.96, 3.06]	27	1.997	2.80	[0.67, 11.77]	12	1.085	1.39	[0.63, 3.06]	39	3.082	1.85	[1.00, 3.41]
>40 µg/m ³	17	1.801	1.27	[0.63, 2.54]	14	1.670	1.69	[0.38, 7.52]	3	131	3.29	[0.89, 12.19]	17	1.801	1.44	[0.63, 3.34]
Cittadinanza																
Italiana	51	6.246	1.00		24	3.068	1.00		27	3.178	1.00		51	6.246	1.00	
Straniera	47	3.161	1.67	[1.05, 2.67]	23	1.672	1.49	[0.75, 2.93]	24	1.489	1.86	[1.00, 3.47]	47	3.161	1.67	[1.05, 2.66]
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori																
Alto	23	3.167	1.00		12	1.808	1.00		11	1.359	1.00		23	3.167	1.00	
Medio	43	4.431	1.32	[0.78, 2.25]	20	2.046	1.41	[0.65, 3.08]	23	2.385	1.20	[0.58, 2.48]	43	4.431	1.31	[0.77, 2.24]
Basso	32	1.809	2.14	[1.16, 3.96]	15	886	2.31	[0.93, 5.72]	17	923	1.94	[0.85, 4.43]	32	1.809	2.11	[1.14, 3.90]
Fascia d'età																
<=24 anni	14	1.098	1.00		7	564	1.00		7	534	1.00		14	1.098	1.00	
25-34 anni	47	5.391	0.91	[0.48, 1.74]	23	2.623	0.95	[0.36, 2.46]	24	2.768	0.88	[0.36, 2.14]	47	5.391	0.91	[0.48, 1.74]
35-40 anni	31	2.526	1.49	[0.73, 3.03]	14	1.354	1.29	[0.44, 3.78]	17	1.172	1.70	[0.65, 4.42]	31	2.526	1.50	[0.73, 3.05]
>40 anni	6	392	2.03	[0.72, 5.69]	3	199	2.07	[0.47, 9.06]	3	193	2.06	[0.48, 8.83]	6	392	2.05	[0.73, 5.76]
Stagione ad inizio gravidanza																
Primavera o Autunno	47	4.799	1.00		22	2.437	1.00		25	2.362	1.00		47	4.799	1.00	
Inverno	24	2.422	1.01	[0.60, 1.68]	12	1.214	1.05	[0.49, 2.27]	12	1.208	0.95	[0.47, 1.91]	24	2.422	1.01	[0.60, 1.68]
Estate	27	2.186	1.24	[0.77, 2.00]	13	1.089	1.31	[0.64, 2.68]	14	1.097	1.13	[0.58, 2.20]	27	2.186	1.22	[0.75, 1.98]
Area di domicilio																
Città di Cremona													44	4.224	1.00	
Comuni con insediamenti													3	516	0.70	[0.21, 2.31]
Resto del distretto													51	4.667	1.21	[0.73, 2.01]

Tabella 8a. Analisi stratificata dell'associazione tra estrema prematurità ed NO2

Basso peso alla nascita e PM2.5

	Tutto il distretto				Città di Cremona + Comuni con insediamenti				Resto del distretto				Correzione per area			
	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI
Livelli di esposizione a PM2.5 in gravidanza																
<=25 µg/m³	72	1.455	1.00		30	687	1.00		42	768	1.00		72	1.455	1.00	
25-30 µg/m³	173	2.859	1.36	[0.92, 2.00]	79	1.392	1.27	[0.69, 2.31]	94	1.467	1.46	[0.88, 2.44]	173	2.859	1.36	[0.92, 2.01]
30-35 µg/m³	192	3.594	1.05	[0.72, 1.54]	99	1.907	1.10	[0.61, 1.98]	93	1.687	1.04	[0.63, 1.74]	192	3.594	1.06	[0.72, 1.56]
>35 µg/m³	81	1.499	1.22	[0.77, 1.92]	44	754	1.57	[0.82, 3.01]	37	745	0.94	[0.48, 1.83]	81	1.499	1.23	[0.78, 1.95]
Cittadinanza																
Italiana	330	6.246	1.00		158	3.068	1.00		172	3.178	1.00		330	6.246	1.00	
Straniera	188	3.161	0.85	[0.64, 1.13]	94	1.672	0.82	[0.55, 1.24]	94	1.489	0.89	[0.59, 1.34]	188	3.161	0.86	[0.65, 1.15]
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori																
Alto	151	3.167	1.00		81	1.808	1.00		70	1.359	1.00		151	3.167	1.00	
Medio	243	4.431	1.15	[0.87, 1.51]	111	2.046	1.16	[0.77, 1.75]	132	2.385	1.08	[0.73, 1.59]	243	4.431	1.12	[0.85, 1.49]
Basso	124	1.809	1.16	[0.79, 1.71]	60	886	1.17	[0.68, 2.00]	64	923	1.15	[0.66, 1.99]	124	1.809	1.14	[0.77, 1.68]
Fascia d'età																
<=24 anni	68	1.098	1.00		34	564	1.00		34	534	1.00		68	1.098	1.00	
25-34 anni	259	5.391	0.83	[0.57, 1.21]	119	2.623	0.89	[0.53, 1.50]	140	2.768	0.74	[0.43, 1.27]	259	5.391	0.82	[0.56, 1.20]
35-40 anni	159	2.526	1.04	[0.68, 1.58]	87	1.354	1.15	[0.64, 2.06]	72	1.172	0.91	[0.50, 1.67]	159	2.526	1.04	[0.68, 1.58]
>40 anni	32	392	1.00	[0.54, 1.84]	12	199	0.60	[0.27, 1.34]	20	193	1.47	[0.62, 3.48]	32	392	1.00	[0.54, 1.84]
Stagione ad inizio gravidanza																
Primavera o Autunno	254	4.799	1.00		122	2.437	1.00		132	2.362	1.00		254	4.799	1.00	
Inverno	137	2.422	0.94	[0.70, 1.26]	69	1.214	0.97	[0.64, 1.48]	68	1.208	0.95	[0.63, 1.43]	137	2.422	0.95	[0.71, 1.27]
Estate	127	2.186	1.03	[0.76, 1.37]	61	1.089	1.05	[0.69, 1.59]	66	1.097	1.00	[0.66, 1.51]	127	2.186	1.03	[0.77, 1.37]
Età gestazionale																
			0.36	[0.33, 0.39]			0.36	[0.32, 0.40]			0.36	[0.32, 0.40]			0.36	[0.33, 0.39]
Ordine di nascita																
			0.58	[0.48, 0.71]			0.57	[0.43, 0.77]			0.58	[0.44, 0.76]			0.58	[0.47, 0.71]
Area di domicilio																
Città di Cremona													227	4.224	1.00	
Comuni con insediamenti													25	516	1.03	[0.62, 1.71]
Resto del distretto													266	4.667	1.18	[0.92, 1.52]

Tabella 9a. Analisi stratificata dell'associazione tra basso peso alla nascita e PM2.5

Basso peso alla nascita ed NO2

	Tutto il distretto				Città di Cremona + Comuni con insediamenti				Resto del distretto				Correzione per area			
	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI
Livelli di esposizione ad NO2 in gravidanza																
<=25 µg/m³	126	2.418	1.00		16	446	1.00		110	1.972	1.00		126	2.418	1.00	
25-30 µg/m³	109	2.106	0.84	[0.60, 1.18]	23	627	1.05	[0.49, 2.25]	86	1.479	0.85	[0.58, 1.26]	109	2.106	0.87	[0.62, 1.23]
30-40 µg/m³	179	3.082	0.88	[0.64, 1.21]	119	1.997	1.45	[0.75, 2.78]	60	1.085	0.80	[0.51, 1.25]	179	3.082	1.01	[0.71, 1.44]
>40 µg/m³	104	1.801	1.01	[0.71, 1.43]	94	1.670	1.60	[0.84, 3.05]	10	131	1.42	[0.51, 3.94]	104	1.801	1.27	[0.82, 1.96]
Cittadinanza																
Italiana	330	6.246	1.00		158	3.068	1.00		172	3.178	1.00		330	6.246	1.00	
Straniera	188	3.161	0.84	[0.63, 1.13]	94	1.672	0.79	[0.53, 1.19]	94	1.489	0.90	[0.60, 1.34]	188	3.161	0.86	[0.64, 1.14]
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori																
Alto	151	3.167	1.00		81	1.808	1.00		70	1.359	1.00		151	3.167	1.00	
Medio	243	4.431	1.15	[0.87, 1.52]	111	2.046	1.20	[0.80, 1.80]	132	2.385	1.09	[0.74, 1.61]	243	4.431	1.13	[0.86, 1.50]
Basso	124	1.809	1.16	[0.79, 1.71]	60	886	1.16	[0.68, 1.99]	64	923	1.15	[0.66, 2.00]	124	1.809	1.14	[0.77, 1.68]
Fascia d'età																
<=24 anni	68	1.098	1.00		34	564	1.00		34	534	1.00		68	1.098	1.00	
25-34 anni	259	5.391	0.82	[0.56, 1.20]	119	2.623	0.87	[0.52, 1.48]	140	2.768	0.74	[0.43, 1.28]	259	5.391	0.82	[0.56, 1.19]
35-40 anni	159	2.526	1.03	[0.68, 1.57]	87	1.354	1.12	[0.62, 2.02]	72	1.172	0.92	[0.50, 1.69]	159	2.526	1.04	[0.68, 1.59]
>40 anni	32	392	0.97	[0.53, 1.80]	12	199	0.59	[0.27, 1.33]	20	193	1.48	[0.61, 3.56]	32	392	0.99	[0.54, 1.83]
Stagione ad inizio gravidanza																
Primavera o Autunno	254	4.799	1.00		122	2.437	1.00		132	2.362	1.00		254	4.799	1.00	
Inverno	137	2.422	0.98	[0.73, 1.30]	69	1.214	0.94	[0.61, 1.45]	68	1.208	1.02	[0.69, 1.52]	137	2.422	0.99	[0.74, 1.31]
Estate	127	2.186	1.06	[0.79, 1.43]	61	1.089	1.04	[0.69, 1.58]	66	1.097	1.04	[0.68, 1.58]	127	2.186	1.04	[0.78, 1.39]
Età gestazionale			0.36	[0.33, 0.39]			0.36	[0.32, 0.40]			0.36	[0.32, 0.40]			0.36	[0.33, 0.39]
Ordine di nascita			0.58	[0.47, 0.70]			0.56	[0.42, 0.76]			0.57	[0.44, 0.75]			0.57	[0.47, 0.70]
Area di domicilio																
Città di Cremona													227	4.224	1.00	
Comuni con insediamenti													25	516	1.16	[0.68, 2.01]
Resto del distretto													266	4.667	1.34	[0.97, 1.84]

Tabella 10a. Analisi stratificata dell'associazione tra basso peso alla nascita ed NO2

Peso molto basso alla nascita e PM2.5

	Tutto il distretto				Città di Cremona + Comuni con insediamenti				Resto del distretto				Correzione per area			
	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI
Livelli di esposizione a PM2.5 in gravidanza																
<=25 µg/m³	12	1.455	1.00		5	687	1.00		7	768	1.00		12	1.455	1.00	
25-30 µg/m³	29	2.859	2.06	[0.49, 8.55]	12	1.392	0.91	[0.11, 7.71]	17	1.467	2.83	[0.66, 12.05]	29	2.859	2.21	[0.53, 9.20]
30-35 µg/m³	40	3.594	1.38	[0.33, 5.80]	19	1.907	0.32	[0.02, 4.41]	21	1.687	3.12	[1.06, 9.20]	40	3.594	1.63	[0.40, 6.62]
>35 µg/m³	13	1.499	2.37	[0.37, 15.03]	5	754	1.72	[0.05, 57.99]	8	745	4.88	[0.56, 42.31]	13	1.499	2.53	[0.35, 18.50]
Cittadinanza																
Italiana	53	6.246	1.00		26	3.068	1.00		27	3.178	1.00		53	6.246	1.00	
Straniera	41	3.161	0.98	[0.36, 2.69]	15	1.672	0.10	[0.01, 0.81]	26	1.489	2.73	[0.70, 10.65]	41	3.161	1.02	[0.36, 2.93]
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori																
Alto	22	3.167	1.00		10	1.808	1.00		12	1.359	1.00		22	3.167	1.00	
Medio	46	4.431	1.87	[0.58, 6.00]	22	2.046	4.56	[0.26, 79.30]	24	2.385	1.67	[0.29, 9.80]	46	4.431	1.71	[0.52, 5.65]
Basso	26	1.809	1.19	[0.34, 4.09]	9	886	0.47	[0.03, 6.72]	17	923	1.82	[0.31, 10.76]	26	1.809	1.11	[0.31, 3.99]
Fascia d'età																
<=24 anni	12	1.098	1.00		6	564	1.00		6	534	1.00		12	1.098	1.00	
25-34 anni	45	5.391	1.34	[0.32, 5.59]	18	2.623	0.15	[0.02, 0.90]	27	2.768	2.92	[0.28, 30.37]	45	5.391	1.30	[0.31, 5.43]
35-40 anni	29	2.526	1.60	[0.31, 8.30]	14	1.354	0.21	[0.02, 2.24]	15	1.172	2.78	[0.22, 35.11]	29	2.526	1.65	[0.31, 8.67]
>40 anni	8	392	2.64	[0.35, 20.09]	3	199	0.05	[0.00, 0.72]	5	193	7.34	[0.39, 138.92]	8	392	2.21	[0.29, 16.55]
Stagione ad inizio gravidanza																
Primavera o Autunno	44	4.799	1.00		17	2.437	1.00		27	2.362	1.00		44	4.799	1.00	
Inverno	25	2.422	1.29	[0.43, 3.86]	11	1.214	5.60	[0.62, 50.62]	14	1.208	0.93	[0.26, 3.40]	25	2.422	1.32	[0.44, 3.92]
Estate	25	2.186	0.63	[0.21, 1.87]	13	1.089	2.20	[0.14, 35.45]	12	1.097	0.14	[0.03, 0.73]	25	2.186	0.57	[0.19, 1.72]
Età gestazionale			0.32	[0.27, 0.39]			0.23	[0.13, 0.41]			0.31	[0.22, 0.42]			0.32	[0.26, 0.39]
Ordine di nascita			0.66	[0.30, 1.45]			0.38	[0.04, 4.13]			0.67	[0.28, 1.61]			0.63	[0.28, 1.41]
Area di domicilio																
Città di Cremona													39	4.224	1.00	
Comuni con insediamenti													2	516	0.87	[0.11, 6.77]
Resto del distretto													53	4.667	2.31	[0.92, 5.78]

Tabella 11a. Analisi stratificata dell'associazione tra peso molto basso alla nascita e PM2.5

Peso molto basso alla nascita ed NO2

	Tutto il distretto				Città di Cremona + Comuni con insediamenti				Resto del distretto				Correzione per area			
	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI	casi	N	OR	95% CI
Livelli di esposizione ad NO2 in gravidanza																
<=25 µg/m ³	16	2.418	1.00		1	446	1.00		15	1.972	1.00		16	2.418	1.00	
25-30 µg/m ³	29	2.106	4.27	[1.35, 13.54]	4	627	246.61	[18.97, 3206.31]	25	1.479	7.40	[2.05, 26.71]	29	2.106	4.41	[1.40, 13.94]
30-40 µg/m ³	33	3.082	0.68	[0.16, 2.82]	23	1.997	63.34	[4.50, 892.26]	10	1.085	1.16	[0.21, 6.30]	33	3.082	0.93	[0.20, 4.18]
>40 µg/m ³	16	1.801	1.43	[0.38, 5.35]	13	1.670	154.03	[13.89, 1707.69]	3	131	3.13	[0.36, 26.78]	16	1.801	2.24	[0.41, 12.34]
Cittadinanza																
Italiana	53	6.246	1.00		26	3.068	1.00		27	3.178	1.00		53	6.246	1.00	
Straniera	41	3.161	1.08	[0.39, 3.00]	15	1.672	0.14	[0.02, 1.15]	26	1.489	2.89	[0.75, 11.13]	41	3.161	1.04	[0.38, 2.87]
Massimo livello di studi raggiunto dai genitori																
Alto	22	3.167	1.00		10	1.808	1.00		12	1.359	1.00		22	3.167	1.00	
Medio	46	4.431	1.63	[0.54, 4.88]	22	2.046	3.51	[0.34, 35.87]	24	2.385	1.43	[0.35, 5.83]	46	4.431	1.63	[0.53, 5.03]
Basso	26	1.809	0.89	[0.29, 2.73]	9	886	0.33	[0.03, 3.41]	17	923	1.89	[0.40, 8.85]	26	1.809	0.96	[0.29, 3.15]
Fascia d'età																
<=24 anni	12	1.098	1.00		6	564	1.00		6	534	1.00		12	1.098	1.00	
25-34 anni	45	5.391	1.32	[0.31, 5.59]	18	2.623	0.23	[0.02, 2.27]	27	2.768	1.76	[0.19, 16.46]	45	5.391	1.39	[0.33, 5.83]
35-40 anni	29	2.526	1.41	[0.25, 7.93]	14	1.354	0.24	[0.02, 3.20]	15	1.172	1.30	[0.10, 17.53]	29	2.526	1.49	[0.28, 8.00]
>40 anni	8	392	3.59	[0.51, 25.17]	3	199	0.09	[0.01, 1.03]	5	193	8.77	[0.62, 124.92]	8	392	3.60	[0.52, 24.75]
Stagione ad inizio gravidanza																
Primavera o Autunno	44	4.799	1.00		17	2.437	1.00		27	2.362	1.00		44	4.799	1.00	
Inverno	25	2.422	1.18	[0.45, 3.11]	11	1.214	4.59	[0.51, 41.66]	14	1.208	0.65	[0.19, 2.24]	25	2.422	1.12	[0.42, 3.04]
Estate	25	2.186	0.59	[0.20, 1.76]	13	1.089	1.98	[0.24, 16.46]	12	1.097	0.13	[0.02, 0.82]	25	2.186	0.54	[0.18, 1.65]
Età gestazionale			0.31	[0.25, 0.38]			0.25	[0.16, 0.37]			0.29	[0.19, 0.44]			0.31	[0.25, 0.39]
Ordine di nascita			0.61	[0.27, 1.38]			0.41	[0.06, 2.94]			0.57	[0.21, 1.53]			0.59	[0.26, 1.33]
Area di domicilio																
Città di Cremona													39	4.224	1.00	
Comuni con insediamenti													2	516	0.65	[0.08, 5.02]
Resto del distretto													53	4.667	1.90	[0.61, 5.93]

Tabella 12a. Analisi stratificata dell'associazione tra peso molto basso alla nascita ed NO2

