

Indagine Epidemiologica Cremonese

Associazione tra inquinamento atmosferico e patologie respiratorie nella popolazione pediatrica del Distretto di Cremona



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	PREMESSA	5
2	METODOLOGIA.....	6
2.1	Disegno dello studio e popolazione in esame	6
2.2	Definizione degli esiti.....	6
2.3	Esposizione	6
2.4	Variabili aggiuntive	7
2.5	Analisi statistiche	7
3	RISULTATI.....	9
3.1	LA COORTE	9
3.2	GLI INQUINANTI.....	10
3.2.1	Valori di sintesi della distribuzione delle concentrazioni degli inquinanti	10
3.2.2	Distribuzione dei soggetti rispetto ai livelli AQG/interim target del WHO e ai limiti di concentrazione annua imposti dalla legge italiana per i diversi inquinanti.....	11
3.3	ASSOCIAZIONE TRA INQUINANTI E RICOVERI	12
3.3.1	PM 2.5	12
3.3.2	PM 10	15
3.3.3	NO2	18
3.4	ASSOCIAZIONE TRA INQUINANTI E ACCESSI AL PRONTO SOCCORSO.....	21
3.4.1	PM2.5	22
3.4.2	PM10.....	24
3.4.3	NO2	27
3.5	ASSOCIAZIONE TRA INQUINANTI E CONSUMO DI FARMACI PER L’OSTRUZIONE DELLE VIE AEREE.....	30
3.5.1	PM2.5.....	31
3.5.2	PM10.....	32
3.5.3	NO2	34
4	DISCUSSIONE	37
5	CONCLUSIONI	40
6	BIBLIOGRAFIA	41
7	APPENDICE.....	43

ABBREVIAZIONI

AQG	Air Quality Guidelines (Linee Guida per la Qualità dell’Aria)
ATC	Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica dei farmaci
ATS	Agenzia per la Tutela della Salute
CRF	Funzione Concentrazione-Risposta
DDD	Defined Daily Dose – Dose definita giornaliera
EMEP	European Monitoring and Evaluation Programme
GEE	Generalized Estimating Equations
IC 95%	Intervallo di confidenza al 95%
ICD-IX	International Classification of Diseases (Classificazione Internazionale delle Malattie) ed. 9
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
OR	Odds Ratio
NO2	Biossido di azoto
PM2.5	Materiale particolare <2.5 µm
PM10	Materiale particolare <10 µm
Rif	Riferimento
SDO	Scheda di Dimissione Ospedaliera
UTAQ	Urban Tool for Air Quality
WHO	World Health Organization - Organizzazione Mondiale della Sanità

1 PREMESSA

Le polveri sottili sono particolati finissimi, prodotti per la maggior parte dall'inquinamento, in grado di rimanere a lungo nell'aria e percorrere grandi distanze. Inoltre, grazie alle ridotte dimensioni, le polveri sottili penetrano facilmente nei polmoni. Numerose ricerche hanno dimostrato la correlazione tra l'esposizione alle polveri sottili e l'incremento del rischio di ricoveri per patologie respiratorie e cardiovascolari, asma, bronchiti croniche, tumori ai polmoni, diabete, minore fertilità e anche problematiche collegate alla salute mentale e peso insufficiente alla nascita. Il biossido di azoto (NO₂) è un inquinante atmosferico, la cui principale fonte di emissione è il traffico veicolare, seguito dagli impianti di riscaldamento civili e industriali, dalle centrali per la produzione di energia e da un ampio spettro di processi industriali. In letteratura sono presenti molti studi che identificano un'associazione tra l'incremento dei livelli di NO₂ ed eventi sanitari avversi. In particolare, per quel che concerne la fascia d'età pediatrica, è stata evidenziata un'associazione tra le concentrazioni atmosferiche giornaliere di NO₂ e la sintomatologia respiratoria nei bambini e l'incidenza di attacchi d'asma.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha pubblicato nel 2021 un documento [WHO] in cui definisce i livelli di concentrazione dei più importanti inquinanti atmosferici, tra cui il PM_{2.5}, il PM₁₀ e l'NO₂, oltre ai quali ci sono evidenze di effetti avversi per la salute umana. Si tratta in generale di valori soglia molto bassi, difficilmente raggiungibili in contesti industrializzati e urbani, almeno nel breve periodo. La WHO ha pertanto definito anche alcuni *interim target* (da 1 a 4 in ordine decrescente) per ciascun inquinante, nell'ottica di favorire un graduale avvicinamento ai valori ottimali. I valori soglia stabiliti dalla legge italiana [D.Lgs 155/2010] corrispondono al secondo interim target per il PM_{2.5} (25 µg/m³), a una concentrazione intermedia tra il secondo e il terzo interim target per il PM₁₀ (40 µg/m³) ed al primo interim target per l'NO₂ (40 µg/m³).

I bambini sono più suscettibili all'inquinamento atmosferico degli adulti [KURT], anche per lo sviluppo ancora parziale della capacità difensive polmonari ed una maggiore propensione all'attività fisica all'aperto. Inoltre, i danni subiti in questa età hanno un effetto più significativo rispetto ai danni che si verificano più "tardivamente" nella vita, sul rischio di patologia e di anni di vita persi per malattia/disabilità/morte prematura. Dal punto di vista puramente metodologico, l'utilizzo di soggetti in età pediatrica nello studio dell'associazione tra inquinamento e salute permette di eliminare l'effetto di alcuni significativi fattori confondenti di rischio, quali il tabagismo e le esposizioni occupazionali; con questa motivazione, si è quindi deciso di non includere nello studio i soggetti dall'età preadolescenziale in avanti (dagli 11 anni), età per la quale non è possibile escludere l'esposizione al fumo attivo. Altra motivazione ha invece portato ad escludere i soggetti in età prescolare: nei bambini con età inferiore ai 6 anni vi è una maggior difficoltà diagnostica delle patologie respiratorie, dovuta sia a motivi anatomici che alla scarsa collaborazione di tali pazienti nell'esecuzione di prove di funzionalità respiratoria.

Nel Comune di Cremona sono ubicate storiche attività produttive che costituiscono importanti fonti di pressione ambientale, soprattutto per l'emissione di contaminanti in atmosfera, sostenute da condizioni climatiche sfavorevoli, in particolare la quasi totale assenza di vento, data la sua collocazione nella zona centrale della Pianura Padana. Lo stato di salute della popolazione, costantemente monitorata dall'ATS Val Padana [profili di salute], ha nel tempo mostrato alcuni indicatori negativi nel comune di Cremona e nei comuni limitrofi rispetto al resto del territorio. Inoltre, la società civile esercita da tempo una pressione mediatica importante, alimentata dalla percezione di un impatto sanitario negativo causato dalla pressione ambientale. Al fine di creare evidenze scientifiche a supporto di decisioni e politiche di governo del territorio, l'ATS Val Padana sta realizzando uno studio epidemiologico sul distretto di Cremona che si articola in quattro linee progettuali distinte: questo rapporto ha l'obiettivo di presentare lo studio epidemiologico finalizzato a studiare la relazione tra inquinamento atmosferico e le principali patologie respiratorie pediatriche nella popolazione del distretto socio-sanitario di Cremona nel periodo tra il 2010 e il 2019.

2 METODOLOGIA

2.1 Disegno dello studio e popolazione in esame

Si tratta di uno studio retrospettivo di coorte nel contesto del distretto socio-sanitario di Cremona, avente una estensione di 867 Km² e una popolazione di 155369 abitanti, suddivisa in 47 comuni. La popolazione oggetto dello studio è costituita dai soggetti domiciliati nei comuni del distretto di Cremona di età compresa tra i 6 e gli 11 anni in ognuno dei singoli anni del periodo di osservazione (2010-2019), secondo lo schema riportato nella Tabella 2. Ogni soggetto è considerato come singola osservazione per ogni anno in cui rimane nella coorte. La fonte utilizzata per l'identificazione dei soggetti è l'Anagrafe degli Assistiti al 1° gennaio di ciascun anno. L'indirizzo di ogni soggetto per ciascun anno di permanenza nella coorte è stato georeferenziato tramite l'utilizzo delle Application Programming Interface (API) di Google Maps e di Microsoft Bing.

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

2.2 Definizione degli esiti

Gli esiti sanitari di interesse sono le principali patologie respiratorie, identificate da:

- Ricoveri ospedalieri per patologie respiratorie e sottogruppi di cause (fonte: flusso SDO). Nel periodo di studio sono stati considerati come casi i soggetti con almeno un ricovero all'anno, per ogni anno, con prima diagnosi una tra quelle elencate nella Tabella 1. Anni di osservazione 2010-2019.
- Accessi al Pronto Soccorso per patologie respiratorie e sottogruppi di cause. (fonte: flusso Pronto Soccorso). Nel periodo di studio sono stati considerati come casi i soggetti con almeno un accesso all'anno, per ogni anno, con prima diagnosi una tra quelle elencate nella Tabella 1. Anni di osservazione 2016-2019.
- Assunzione di farmaci per l'ostruzione delle vie aeree (fonte: flusso farmaceutica, codice ATC=R03*). Sono stati considerati come *trattati* i soggetti che hanno ricevuto almeno due prescrizioni nell'anno di un farmaco di interesse. Inoltre, sono state calcolate le dosi giornaliere (DDD) assunte annualmente da ogni soggetto della coorte. Anni di osservazione 2015-2019.

Si tratta quindi di un'analisi di prevalenza della malattia (non si formulano ipotesi sulla presenza della malattia prima dell'entrata nella coorte), a cui si aggiunge un'analisi del carico di malattia nel caso dei farmaci.

Tabella 1: diagnosi utilizzate per la selezione dei ricoveri e degli accessi al Pronto Soccorso

Diagnosi	ICD-IX
Malattie dell'apparato respiratorio	460-519
Infezioni respiratorie acute	460-466
Polmonite e Influenza	480-487
Asma bronchiale	493

Il primo gruppo di cause è quello complessivo, le successive due sono sottoinsiemi tra loro distinti e l'ultima è un'unica patologia.

2.3 Esposizione

Le concentrazioni medie annue ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) del PM10, PM2.5 e NO2 per ciascun anno del periodo di osservazione (2010-2019) sono state calcolate con il modello di dispersione degli inquinanti atmosferici UTAQ sviluppato da TerrAria srl [TerrAria]. Tale approccio scompone l'inquinamento atmosferico in due componenti: (1) le concentrazioni di background stimate dal modello europeo dell'European Monitoring and Evaluation Programme (EMEP), (2) il contributo locale, stimato attraverso le concentrazioni attribuibili al settore dei trasporti e ai restanti principali settori emissivi presenti sul dominio di calcolo (residenziale, industriale ed altre fonti). La mappa di ricaduta ha una risoluzione di celle di 50m x 50m e un'estensione di 51km x 37km, ed è stata costruita per comprendere tutti i 47 comuni del distretto socio-sanitario di Cremona. Ad ogni

soggetto dello studio è stato attribuito il valore stimato di concentrazione media annua dell'inquinante della cella in cui è domiciliato all'inizio dell'anno di riferimento.

Il livello di dettaglio al domicilio utilizzato per l'assegnazione dell'esposizione a ciascun soggetto in studio è adeguato allo studio della popolazione pediatrica, in quanto tale fascia di popolazione ha un margine di movimento nell'arco della giornata limitato e circoscritto all'area di domicilio.

2.4 Variabili aggiuntive

Per caratterizzare i soggetti in studio sono state considerate alcune variabili sociodemografiche, in particolare il sesso, l'età, la cittadinanza (italiana/straniera), l'indice di deprivazione – che è una misura della condizione di disagio socioeconomico degli abitanti di una determinata area (in questo caso la sezione di censimento) – e il comune di domicilio.

2.5 Analisi statistiche

Per ogni anno di osservazione, sono state analizzate le caratteristiche sociodemografiche della coorte nonché le distribuzioni delle concentrazioni dei tre inquinanti, riportando i soggetti con almeno una media annua di concentrazione al di sopra del 99° percentile e la distribuzione delle concentrazioni degli inquinanti rispetto ai livelli AQG/interim target del WHO e ai limiti di concentrazione annua imposti dalla legge italiana ed europea. Inoltre, in appendice sono riportati l'andamento delle concentrazioni medie annue e le distribuzioni medie annue delle concentrazioni dei singoli inquinanti.

Per l'analisi descrittiva, le concentrazioni dell'inquinante sono state suddivise utilizzando delle classi predefinite: per il PM2.5 <25, 25-29, 30+; per il PM10 <30, 30-34, 35+; per l'NO2 <20, 20-29, 30-39, 40+. Per ciascuna di queste classi è stata calcolata la prevalenza degli esiti di salute: il numero di bambini ricoverati (ogni 1000 abitanti); il numero di bambini con almeno un accesso al Pronto Soccorso (ogni 1000 abitanti); il numero di bambini trattati farmacologicamente (ogni 1000 abitanti) e il numero di dosi assunte (per 1000 abitanti-die).

Per valutare l'associazione tra gli inquinanti e gli esiti di salute sono state condotte due tipologie di analisi: in una prima analisi (stratificata) sono state utilizzate le classi definite per l'analisi descrittiva mentre una seconda analisi – mirata a individuare eventuali pattern nella relazione inquinante-esito – è stata condotta utilizzando la concentrazione dell'inquinante in continuo, al fine di creare delle funzioni concentrazione-risposta (CRF). L'unità di misura adottata per tutte le analisi è $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Il modello statistico utilizzato nelle analisi è il GEE (*Generalized Estimating Equations*) [Hanley]. Tale modello risulta efficiente nel caso di studi in cui i soggetti si ripetono (effetto *cluster*) in anni diversi (effetto *panel*). Nei modelli GEE, oltre alla concentrazione dell'inquinante (predittore), sono state aggiunte come covariate l'età del soggetto, il sesso, la cittadinanza e l'anno di riferimento. Nell'analisi per classi di esposizione definite, sono stati calcolati gli *Odds Ratio* (OR) e i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) mediante l'utilizzo del GEE univariato e multivariato, considerando come classe di riferimento quella più numerosa. L'*Odds Ratio* stima il rischio relativo dell'evento associato ad un determinato livello di esposizione rispetto alla classe di riferimento; un *Odds Ratio* pari a 1 indica che non c'è relazione tra l'esposizione e l'evento studiato in quanto il rischio tra gli esposti è uguale a quello dei non esposti.

La forma funzionale dell'analisi in continuo è stata rappresentata mediante l'utilizzo delle spline cubiche ristrette, definite anche naturali [Gould]. Il numero di nodi è stato selezionato confrontando il valore del *Bayesian information criterion* (BIC) dei differenti modelli e scegliendo quello con il BIC minore. In tutte le analisi il numero dei nodi risultante da questa selezione è stato pari a tre. Per il posizionamento dei nodi è stato seguito il criterio di Harrel che, nel caso di tre nodi, colloca i nodi al 10°, 50° e 90° percentile [Harrel]. Il termine di riferimento per il calcolo degli OR è il primo nodo della distribuzione dell'inquinante e, nelle analisi così come nelle rappresentazioni grafiche, non sono stati posti né restrizioni né vincoli al range della distribuzione dell'inquinante in esame. L'asse di rappresentazione degli OR è in scala logaritmica.

Le analisi statistiche sono state condotte considerando come area geografica di riferimento l'intero distretto socio-sanitario di Cremona. Poiché uno degli obiettivi dell'Indagine Epidemiologica Cremonese era la stima

dell'effetto degli insediamenti produttivi presenti a Cremona e in alcuni comuni della cintura, è stata valutata l'associazione inquinante – esito nelle tre sotto-aree così definite: comune di Cremona; comuni limitrofi selezionati nel protocollo di studio per via del potenziale impatto delle industrie che ospitano (Bonemerse, Crotta d'Adda, Gerre de' Caprioli, Sesto ed Uniti e Spinadesco); resto del distretto. Nei grafici, nelle tabelle e nel seguito del report, con “comuni limitrofi” si intendono quindi i sei comuni appena citati.

Le analisi sono state condotte utilizzando il software STATA v.18.

3 RISULTATI

3.1 LA COORTE

I soggetti arruolati nella coorte sono stati 21471 e hanno dato luogo a 81372 osservazioni nel corso del periodo in studio (media delle osservazioni per soggetto 3.8).

Tabella 2 - Distribuzione dei soggetti per anno di nascita e anno di osservazione

Anno nascita	anno di osservazione											Totale										
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019												
1998	1321																					1321
1999	1281	1296																				2577
2000	1317	1339	1354																			4010
2001	1281	1295	1309	1320																		5205
2002	1306	1316	1321	1321	1326																	6590
2003	1287	1320	1328	1334	1330	1332																7931
2004		1289	1303	1322	1310	1305	1303															7832
2005			1369	1369	1372	1374	1380	1390														8254
2006				1301	1289	1284	1294	1300	1307													7775
2007					1382	1374	1381	1396	1401	1404												8338
2008						1461	1475	1486	1491	1498												7411
2009							1447	1459	1461	1455												5822
2010								1422	1422	1424												4268
2011									1338	1345												2683
2012										1355												1355
Totale	7793	7855	7984	7967	8009	8130	8280	8453	8420	8481	81372											

Le coorti di nascita maggiormente rappresentate sono risultate essere quelle del 2005 e del 2007, quelle meno rappresentate il 1998 e il 2012. Il numero dei soggetti in studio per ogni singolo anno è rimasto sostanzialmente stabile, con una lieve crescita nel corso degli anni (2019 vs 2010 = +9%).

Tabella 3 - Caratteristiche sociodemografiche della coorte, per anno di osservazione

	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		Totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Totale</i>	7793	100	7855	100	7984	100	7967	100	8009	100	8130	100	8280	100	8453	100	8420	100	8481	100	81372	100
<i> sesso</i>																						
femmine	3783	48.5	3749	47.7	3799	47.6	3805	47.8	3789	47.3	3879	47.7	3945	47.6	4069	48.1	4054	48.1	4060	47.9	38932	47.8
maschi	4010	51.5	4106	52.3	4185	52.4	4162	52.2	4220	52.7	4251	52.3	4335	52.4	4384	51.9	4366	51.9	4421	52.1	42440	52.2
<i> eta (anni)</i>																						
6-8	3874	49.7	3925	50.0	4000	50.1	3992	50.1	4043	50.5	4119	50.7	4303	52.0	4367	51.7	4221	50.1	4124	48.6	40968	50.3
9-11	3919	50.3	3930	50.0	3984	49.9	3975	49.9	3966	49.5	4011	49.3	3977	48.0	4086	48.3	4199	49.9	4357	51.4	40404	49.7
<i> cittadinanza</i>																						
straniera	1564	20.1	1630	20.8	1761	22.1	1876	23.5	1927	24.1	2014	24.8	2152	26.0	2283	27.0	2293	27.2	2325	27.4	19825	24.4
italiana	6229	79.9	6225	79.2	6223	77.9	6091	76.5	6082	75.9	6116	75.2	6128	74.0	6170	73.0	6127	72.8	6156	72.6	61547	75.6
<i> comune</i>																						
Cremona	3420	43.9	3439	43.8	3424	42.9	3346	42.0	3386	42.3	3448	42.4	3505	42.3	3543	41.9	3565	42.3	3632	42.8	34708	42.7
Comuni limitrofi	411	5.3	439	5.6	457	5.7	472	5.9	476	5.9	471	5.8	496	6.0	493	5.8	482	5.7	497	5.9	4694	5.8
Resto del distretto	3962	50.8	3977	50.6	4103	51.4	4149	52.1	4147	51.8	4211	51.8	4279	51.7	4417	52.3	4373	51.9	4352	51.3	41970	51.6

Il lieve incremento della numerosità della coorte è dovuto principalmente all'aumento dei soggetti con cittadinanza straniera (+48%), mentre il numero di quelli con cittadinanza italiana rimane sostanzialmente invariato. Il numero dei maschi è leggermente più alto di quello delle femmine e la percentuale di stranieri è

più alta rispetto a quella della popolazione generale. Il 43% circa dei soggetti in studio vive nella città di Cremona, il 6% nei comuni limitrofi con insediamenti produttivi e il 51% nel resto dei Comuni del distretto.

In generale, le distribuzioni delle variabili sociodemografiche appaiono stabili nell'intero periodo di osservazione.

3.2 GLI INQUINANTI

3.2.1 Valori di sintesi della distribuzione delle concentrazioni degli inquinanti

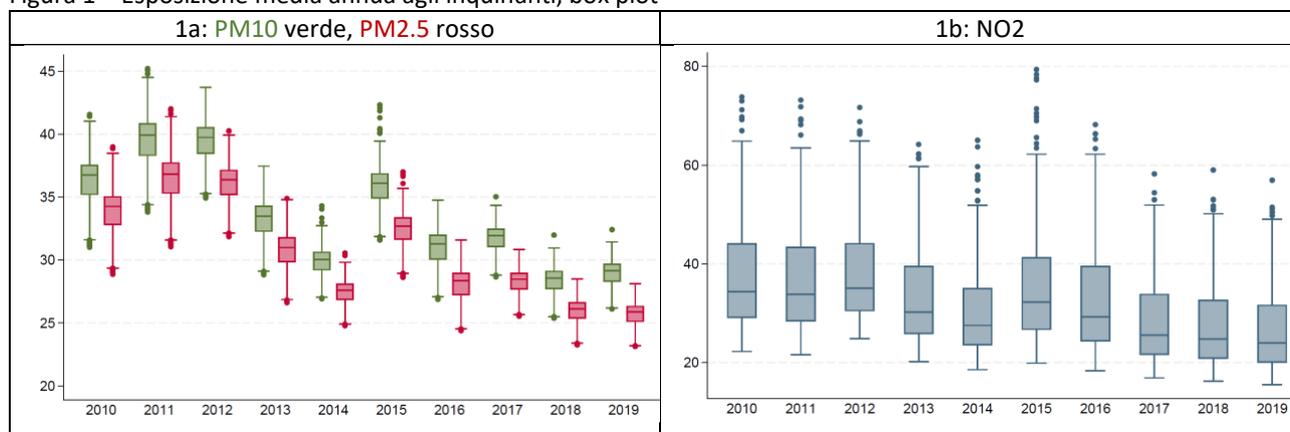
In questa sezione sono riportate le stime delle concentrazioni di inquinanti a cui sono stati esposti i soggetti della coorte. In tabella 4 sono rappresentate le esposizioni medie annue e le deviazioni standard per ogni anno indagato.

Tabella 4 – Esposizione media annua agli inquinanti, per anno, valori medi e deviazione standard

	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		Totale	
	media	dev. std	media	dev. std																		
PM2.5	33.9	1.7	36.4	1.8	36.1	1.4	30.7	1.4	27.4	0.9	32.4	1.3	28.0	1.3	28.3	0.9	25.9	0.9	25.7	0.9	30.4	4.0
PM10	36.3	1.7	39.5	1.9	39.4	1.5	33.2	1.5	29.9	1.0	35.8	1.4	30.9	1.4	31.7	1.0	28.4	1.0	28.9	1.0	33.3	4.1
NO2	36.2	8.0	35.5	8.0	36.8	7.2	32.1	7.2	28.9	6.3	33.7	8.0	31.2	7.9	27.2	6.4	26.3	6.3	25.4	6.1	31.2	8.2

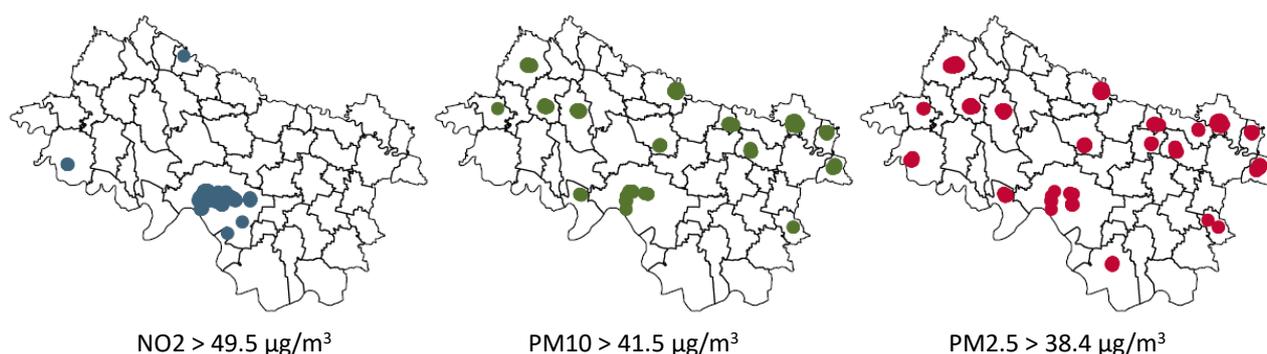
Per tutti e tre gli inquinanti in esame, le concentrazioni medie annue sono apparse in calo nel periodo di studio. Nello specifico, il decremento complessivo (2019 vs 2010) è del 24% per il PM 2.5, del 20% per il PM10 e del 30% per l'NO2. I grafici dell'andamento temporale e della variabilità annuale per inquinante sono riportati in appendice.

Figura 1 – Esposizione media annua agli inquinanti, box plot



Oltre a mostrare la maggior dispersione dell'NO2 rispetto al particolato (così come la presenza per questo inquinante di numerosi *outlier* all'estremo superiore della distribuzione), il grafico in Figura 1 evidenzia come nel tempo sia diminuita non solo la concentrazione degli inquinanti, ma anche la loro variabilità.

Figura 2 – Ubicazione dei soggetti con un'esposizione superiore al 99° percentile dell'inquinante (2010-2019)



L'analisi spaziale dell'ubicazione dei soggetti con un'esposizione media annua superiore al 99° percentile evidenzia per l'NO2 una maggiore densità in corrispondenza della tangenziale della città di Cremona. Più dispersa nell'intero distretto è la distribuzione del PM10 e soprattutto del PM2.5, anche se l'area della tangenziale resta coinvolta. Da notare inoltre che il 99° percentile rimane sempre al di sopra dei limiti di legge per tutti e tre gli inquinanti.

3.2.2 Distribuzione dei soggetti rispetto ai livelli AQG/interim target del WHO e ai limiti di concentrazione annua imposti dalla legge italiana per i diversi inquinanti

Nelle tabelle 5, 6 e 7 vengono rappresentate le distribuzioni dei soggetti nelle categorie di concentrazione media annua degli inquinanti definite dai livelli AQG e dagli interim target proposti nel documento del WHO, per ogni anno in studio.

Tabella 5 – Esposizione media annua a PM 2.5 rispetto ai livelli AQG/interim target del WHO

	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019	
PM2.5	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<5																				
5-9																				
10-14																				
15-24									38	0.5			167	2.0			1441	17.1	1890	22.3
25-34	5645	72.4	1663	21.2	1719	21.5	7967	100.0	7971	99.5	8074	99.3	8113	98.0	8453	100.0	6979	82.9	6591	77.7
>=35	2148	27.6	6192	78.8	6265	78.5					56	0.7								
totale	7793	100.0	7855	100.0	7984	100.0	7967	100.0	8009	99.5	8130	100.0	8280	100.0	8453	100.0	8420	100.0	8481	100.0

*limite annuale legge italiana ed europea 25 µg/m³

La Tabella 5 mostra come, riguardo al PM2.5, la quasi totalità dei casi si colloca oltre i limiti della normativa italiana; la situazione migliora in modo lieve nel corso degli anni.

Tabella 6 – Esposizione media annua a PM 10 rispetto ai livelli AQG/interim target del WHO

	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019	
PM10	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<15																				
15-19																				
20-29							269	3.4	3869	48.3			2044	24.7	650	7.7	8284	98.4	7696	90.7
30-39	7739	99.3	4044	51.5	4573	57.3	7698	96.6	4140	51.7	8120	99.9	6236	75.3	7803	92.3	136	1.6	785	9.3
40-49	54	0.7	3811	48.5	3411	42.7					10	0.1								
50-69																				
>=70																				
totale	7793	100.0	7855	100.0	7984	100.0	7967	100.0	8009	100.0	8130	100.0	8280	100.0	8453	100.0	8420	100.0	8481	100.0

*limite annuale legge italiana ed europea 40 µg/m³

Relativamente al PM10, invece, nel corso del periodo in studio (ad eccezione gli anni 2011 e 2012) pochissimi soggetti hanno abitato in aree dove il limite annuale previsto dalla normativa nazionale è stato superato (Tabella 6).

Tabella 7 – Esposizione media annua a NO2 rispetto ai valori soglia

NO2	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<10																					
10-19									144	1.8	1	0.0	156	1.9	874	10.3	1551	18.4	2117	25.0	
20-29	2281	29.3	2571	32.7	1739	21.8	3858	48.4	4806	60.0	3301	40.6	4310	52.1	4645	55.0	4011	47.6	3625	42.7	
30-39	2747	35.2	2562	32.6	3414	42.8	2342	29.4	2855	35.6	2340	28.8	1973	23.8	2850	33.7	2783	33.1	2692	31.7	
>=40*	2765	35.5	2722	34.7	2831	35.5	1767	22.2	204	2.5	2488	30.6	1841	22.2	84	1.0	75	0.9	47	0.6	
<i>totale</i>	<i>7793</i>	<i>100.0</i>	<i>7855</i>	<i>100.0</i>	<i>7984</i>	<i>100.0</i>	<i>7967</i>	<i>100.0</i>	<i>8009</i>	<i>98.2</i>	<i>8130</i>	<i>100.0</i>	<i>8280</i>	<i>100.0</i>	<i>8453</i>	<i>100.0</i>	<i>8420</i>	<i>100.0</i>	<i>8481</i>	<i>100.0</i>	

* *limite annuale legge italiana ed europea 40 µg/m³*

Il numero di soggetti che hanno vissuto in aree in cui il valore soglia annuale di NO2 è stato superato si è ridotto considerevolmente nel tempo, passando da 35% all'inizio del periodo di osservazione al 0.6% alla fine dello stesso (Tabella 7).

3.3 ASSOCIAZIONE TRA INQUINANTI E RICOVERI

Nell'analisi dei ricoveri sono stati considerati 21471 soggetti che hanno dato luogo a 81372 osservazioni nel corso del periodo in studio (media delle osservazioni per soggetto 3.8). In Tabella 8 si fornisce la distribuzione degli eventi per ciascuna causa di ricovero indagata in ciascun anno in studio e la relativa prevalenza.

Tabella 8 - soggetti con almeno un ricovero/anno per le patologie selezionate, per anno

PRIMA DIAGNOSI	2010 (N=7793)		2011 (N=7855)		2012 (N=7984)		2013 (N=7967)		2014 (N=8009)		2015 (N=8130)		2016 (N=8280)		2017 (N=8453)		2018 (N=8420)		2019 (N=8481)		TOTALE (N=81372)	
	N	‰	N	‰	N	‰	N	‰	N	‰	N	‰	N	‰	N	‰	N	‰	N	‰	N	‰
Malattie apparato respiratorio	86	11.0	66	8.4	57	7.1	76	9.5	89	11.1	50	6.2	67	8.1	75	8.9	60	7.1	60	7.1	686	8.4
Infezioni respiratorie acute	11	1.4	10	1.3	8	1.0	16	2.0	20	2.5	10	1.2	15	1.8	12	1.4	5	0.6	4	0.5	111	1.4
Polmonite e influenza	15	1.9	15	1.9	5	0.6	13	1.6	25	3.1	10	1.2	12	1.4	10	1.2	13	1.5	7	0.8	125	1.5
Asma	4	0.5	3	0.4	3	0.4	2	0.3					1	0.1			1	0.1			14	0.17

Il numero di soggetti con almeno un ricovero all'anno per le patologie selezionate è ridotto ed in decremento nel corso del periodo di osservazione. Ancora più esiguo è il numero dei soggetti ricoverati per asma, soprattutto dal 2014 in avanti.

Nei 10 anni, nell'intero distretto sono stati osservati mediamente 8.4 ricoveri per malattie dell'apparato respiratorio ogni 1000 soggetti in età pediatrica (IC95%: 7.8 – 9.1), con dei valori leggermente più bassi nei comuni limitrofi (6.4 ogni 1000 soggetti) rispetto al Comune di Cremona e al resto del distretto (rispettivamente, 8.6 e 8.5 ogni 1000 soggetti) ma con degli intervalli di confidenza sovrapponibili.

3.3.1 PM 2.5

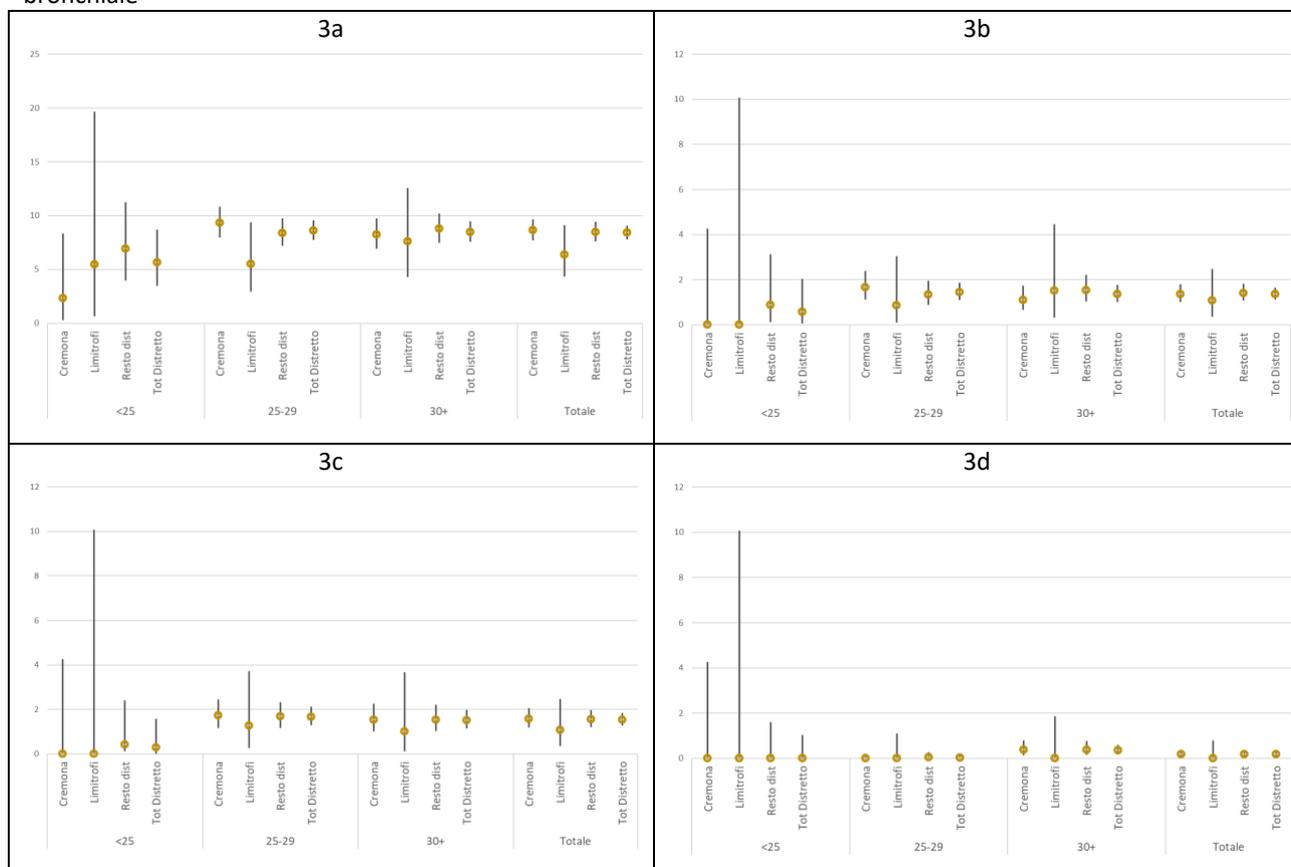
Nella Tabella 9 è riportata la distribuzione degli eventi, sia in numero assoluto che in percentuale, per livello di PM2.5, nelle tre aree considerate e nell'intero distretto di Cremona. Ad eccezione dei ricoveri per asma, la maggior frequenza di eventi si riscontra in corrispondenza della maggiore frequenza di popolazione e non all'aumentare della concentrazione dell'inquinante. Inoltre, le distribuzioni percentuali sono simili nelle tre aree.

Tabella 9 – numero assoluto (N) e percentuale (%) dei ricoveri per livello di PM2.5

PM2.5	soggetti	ricoveri									
		Mal. apparato respiratorio		Infezioni resp. acute		Polmonite e influenza		Asma			
		%	%	%	%	%	%	%	%	%	
Città di Cremona											
<25	863	2.5	2	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
25-29	17484	50.4	163	54.3	29	61.7	30	54.5	0	0.0	
30+	16361	47.1	135	45.0	18	38.3	25	45.5	6	100.0	
Totale	34708	100.0	300	100.0	47	100.0	55	100.0	6	100.0	
Comuni limitrofi											
<25	365	7.8	2	6.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
25-29	2363	50.3	13	43.3	2	40.0	3	60.0	0	0.0	
30+	1966	41.9	15	50.0	3	60.0	2	40.0	0	0.0	
Totale	4694	100.0	30	100.0	5	100.0	5	100.0	0	0.0	
Resto del distretto											
<25	2308	5.5	16	4.5	2	3.4	1	1.5	0	0.0	
25-29	20849	49.7	175	49.2	28	47.5	35	53.8	1	12.5	
30+	18813	44.8	165	46.3	29	49.2	29	44.6	7	87.5	
Totale	41970	100.0	356	100.0	59	100.0	65	100.0	8	100.0	
Totale distretto di Cremona											
<25	3536	4.3	20	2.9	2	1.8	1	0.8	0	0.0	
25-29	40696	50.0	351	51.2	59	53.2	68	54.4	1	7.1	
30+	37140	45.6	315	45.9	50	45.0	56	44.8	13	92.9	
Totale	81372	100.0	686	100.0	111	100.0	125	100.0	14	100.0	

In Figura 3, per ogni causa di ricovero indagata, sono rappresentate le prevalenze di ricovero con i relativi intervalli di confidenza per poter visualizzare eventuali pattern nei diversi livelli di esposizione e nelle aree a confronto.

Figura 3 – PM2.5: Prevalenze di ricovero (x 1000) e intervalli di confidenza al 95% per livelli di concentrazione e aree. 3a: Malattie dell'apparato respiratorio; 3b: Infezioni respiratorie acute; 3c: Polmonite e Influenza; 3d: Asma bronchiale



Le prevalenze di ricovero per malattie dell'apparato respiratorio sono inferiori per esposizioni di PM2.5 sotto i 25 µg/m³. Oltre questa soglia, le prevalenze si attestano a valori maggiori simili nelle tre aree confrontate (Figura 3a). Lo stesso pattern si osserva per le altre cause di ricovero anche se per l'asma la soglia è posizionata sui 30 µg/m³. 13 dei 14 ricoveri per asma sono stati infatti osservati in quest'ultima fascia di esposizione, con una prevalenza pari a 0.4 per 1000 soggetti (IC95%: 0.2 – 0.6) nel totale del distretto, a 0.4 (IC95%: 0.1 – 0.8) nel Comune di Cremona, a 0.00 (IC95%: 0.0 – 1.9) nei comuni limitrofi e a 0.4 (IC95%: 0.2 – 0.8) nel resto del distretto.

In Tabella 10 sono riportati gli Odds Ratio di ricovero per le patologie selezionate associati ai diversi livelli di esposizione al PM2.5 (classe di riferimento 25-29 µg/m³).

Tabella 10 – Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% per livello di PM2.5

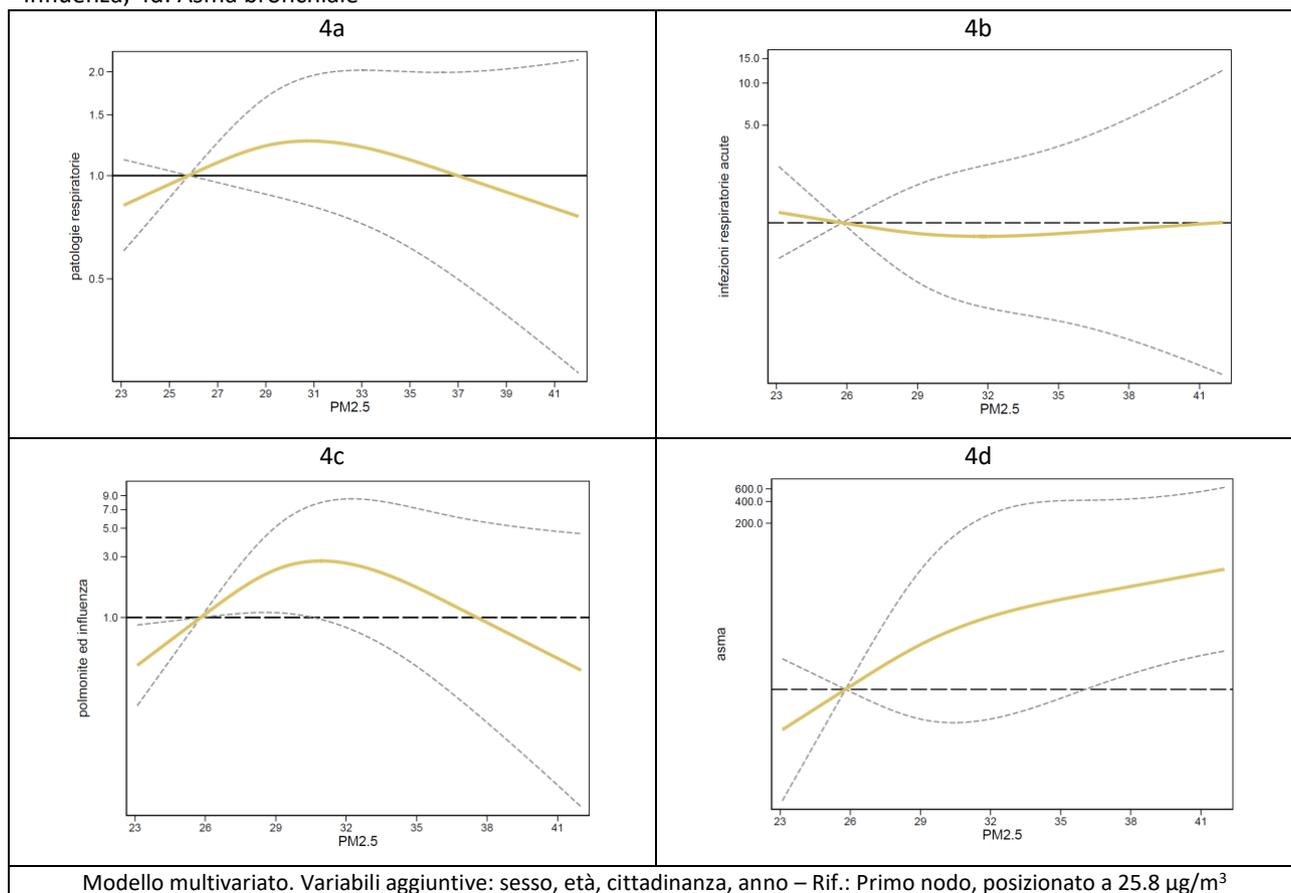
PM2.5	N ricoverati	modello multivariato*			
		OR	IC 95%		
malattie apparato respiratorio					
<25	3536	20	0.77	0.49	1.23
25-29	40696	351	rif	-	-
30+	37140	315	1.17	0.76	1.81
infezioni respiratorie acute					
<25	3536	2	1.04	0.26	4.14
25-29	40696	59	rif	-	-
30+	37140	50	0.92	0.38	2.23
polmonite e influenza					
<25	3536	1	0.23	0.04	1.46
25-29	40696	68	rif	-	-
30+	37140	56	1.67	0.54	5.14
asma					
<25	3536	0			
25-29	40696	1	rif	-	-
30+	37140	13	15.43	2.06	115.69

Variabili aggiuntive: sesso, età, cittadinanza, anno. Limite di legge italiano 25 µg/m³

L'analisi per classi di concentrazione stima che bambini che risiedono in una zona con esposizione media annua a PM2.5 superiore o uguale a 30 µg/m³ hanno un rischio maggiore di 15.43 volte (IC95%: 2.06 – 115.69) di essere ricoverati per asma rispetto alla fascia di esposizione intermedia (25-29 µg/m³). Per le altre cause di ricovero, gli intervalli di confidenza degli Odds Ratio includono il valore di riferimento (pari a 1) e quindi non è possibile formulare con ragionevole certezza un'ipotesi di associazione tra esito e livello di inquinante.

In Figura 4 sono rappresentati gli Odds Ratio di ricovero in funzione dell'esposizione al PM2.5 tramite spline cubiche, congiuntamente ai relativi intervalli di confidenza. La lettura integrata delle curve e degli intervalli di confidenza mostra come per i primi tre gruppi di cause non ci sia evidenza di associazione, mentre per l'asma la curva conferma un incremento di rischio associato ad un aumento dell'esposizione a PM2.5.

Figura 4 – PM2.5: Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% delle funzioni concentrazione-risposta per le diverse tipologie di ricoveri. 4a: Malattie dell'apparato respiratorio; 4b: Infezioni respiratorie acute; 4c: Polmonite e Influenza; 4d: Asma bronchiale



Modello multivariato. Variabili aggiuntive: sesso, età, cittadinanza, anno – Rif.: Primo nodo, posizionato a 25.8 µg/m³

3.3.2 PM 10

La Tabella 11 mostra la distribuzione dei ricoveri, sia in numero assoluto che in percentuale, per livello di PM10, nelle tre aree considerate e nell'intero distretto di Cremona. Come per il PM2.5, la maggior frequenza di eventi si riscontra in corrispondenza della maggiore frequenza di popolazione e non all'aumentare della concentrazione dell'inquinante, ad eccezione dei ricoveri per asma.

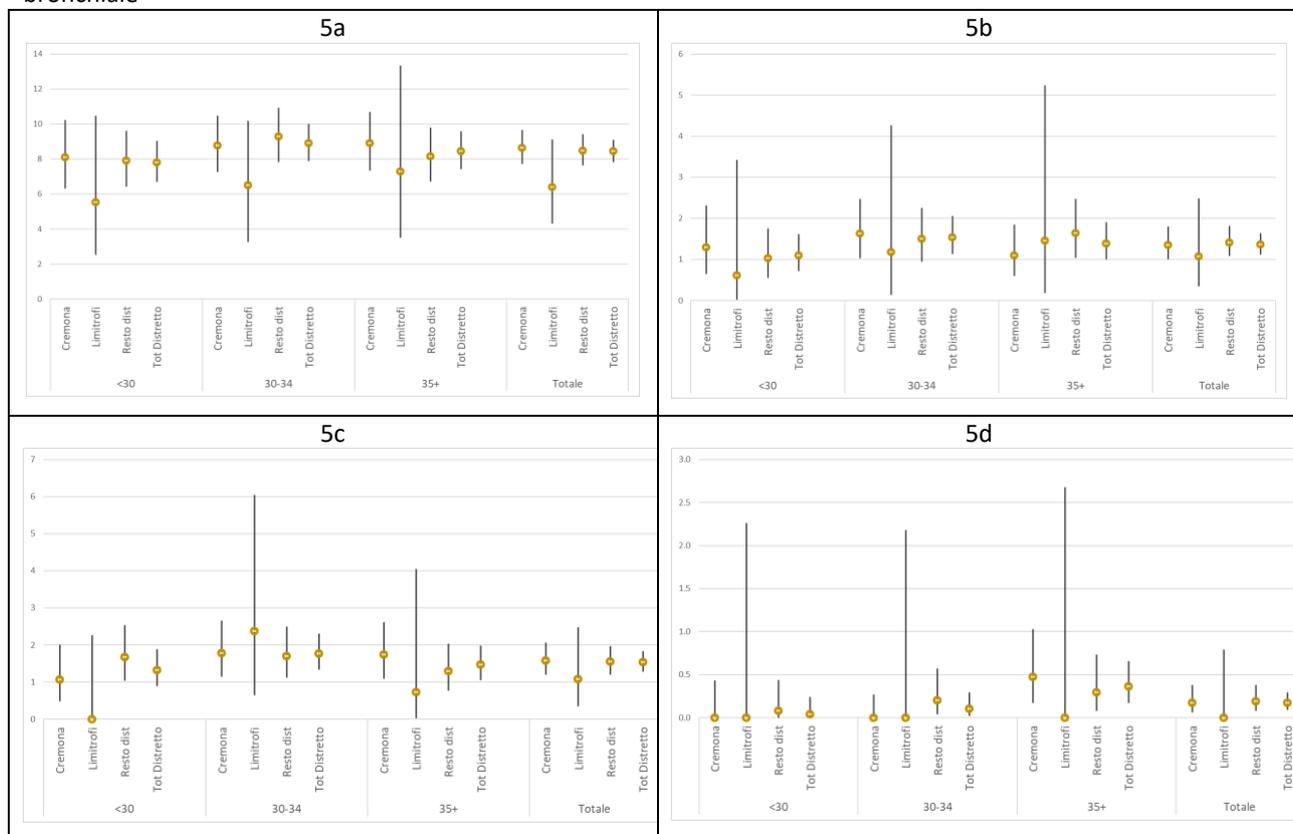
Nella città di Cremona tutti e 6 i ricoveri per asma osservati nei 10 anni sono concentrati tra i soggetti esposti a più di 35 µg/m³ mentre nei comuni limitrofi non sono stati osservati casi e nel resto del distretto ne sono stati osservati anche a concentrazioni minori: l'esiguità dei casi osservati non consente tuttavia di fare considerazioni sul differente numero di casi.

Tabella 11 – numero assoluto (N) e percentuale (%) dei ricoveri per livello di PM10

PM10	soggetti	%	ricoveri							
			apparato respiratorio		acute		polmonite e influenza		asma	
				%		%		%		%
Città di Cremona										
<30	8526	24.6	69	23.0	11	23.4	9	16.4	0	0.0
30-34	13477	38.8	118	39.3	22	46.8	24	43.6	0	0.0
35+	12705	36.6	113	37.7	14	29.8	22	40.0	6	100.0
Totale	34708	100.0	300	100.0	47	100.0	55	83.6	6	100.0
Comuni limitrofi										
<30	1629	34.7	9	30.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0
30-34	1689	36.0	11	36.7	2	40.0	4	80.0	0	0.0
35+	1376	29.3	10	33.3	2	40.0	1	20.0	0	0.0
Totale	4694	100.0	30	100.0	5	100.0	5	100.0	0	0.0
Resto del distretto										
<30	12657	30.2	100	28.1	13	22.0	21	32.3	1	12.5
30-34	15320	36.5	142	39.9	23	39.0	26	40.0	3	37.5
35+	13993	33.3	114	32.0	23	39.0	18	27.7	4	50.0
Totale	41970	100.0	356	100.0	59	100.0	65	100.0	8	100.0
Totale distretto di Cremona										
<30	22812	28.0	178	25.9	25	22.5	30	24.0	1	7.1
30-34	30486	37.5	271	39.5	47	42.3	54	43.2	3	21.4
35+	28074	34.5	237	34.5	39	35.1	41	32.8	10	71.4
Totale	81372	100.0	686	100.0	111	100.0	125	100.0	14	100.0

In Figura 5, per ogni causa di ricovero indagata, sono rappresentate le prevalenze di ricovero con i relativi intervalli di confidenza per poter visualizzare eventuali pattern nei diversi livelli di esposizione e nelle aree a confronto.

Figura 5 – PM10: Prevalenze di ricovero (x 1000) e intervalli di confidenza al 95% per livelli di concentrazione e aree. 5a: Malattie dell'apparato respiratorio; 5b: Infezioni respiratorie acute; 5c: Polmonite e Influenza; 5d: Asma bronchiale



Come osservato per il PM2.5, anche per il PM10 le prevalenze di ricovero per le differenti cause indagate sono inferiori per il livello più basso di esposizione all'inquinante (sotto i 30 µg/m³). Oltre questa soglia, le prevalenze si attestano a valori maggiori simili nelle tre aree confrontate (Figura 5). 10 ricoveri per asma sui 14 osservati si addensano nella fascia di esposizione superiore o uguale a 35 µg/m³, con una prevalenza nel distretto pari a 0.4 per 1000 soggetti (IC95%: 0.2 – 0.7), a 0.5 (IC95%: 0.2 – 1.0) nel Comune di Cremona, a 0.0 (IC95%: 0.0 – 2.7) nei comuni limitrofi e a 0.3 (IC95%: 0.1 – 0.7) nel resto del distretto.

La Tabella 12 riporta le distribuzioni dei casi e delle popolazioni dei 3 livelli di esposizione per il PM10, accompagnate dai valori degli Odds Ratio e i relativi intervalli di confidenza per lo studio dell'associazione tra classi di esposizione all'inquinante e ricoveri ospedalieri per le patologie selezionate.

Tabella 12 – Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% per livello di PM10

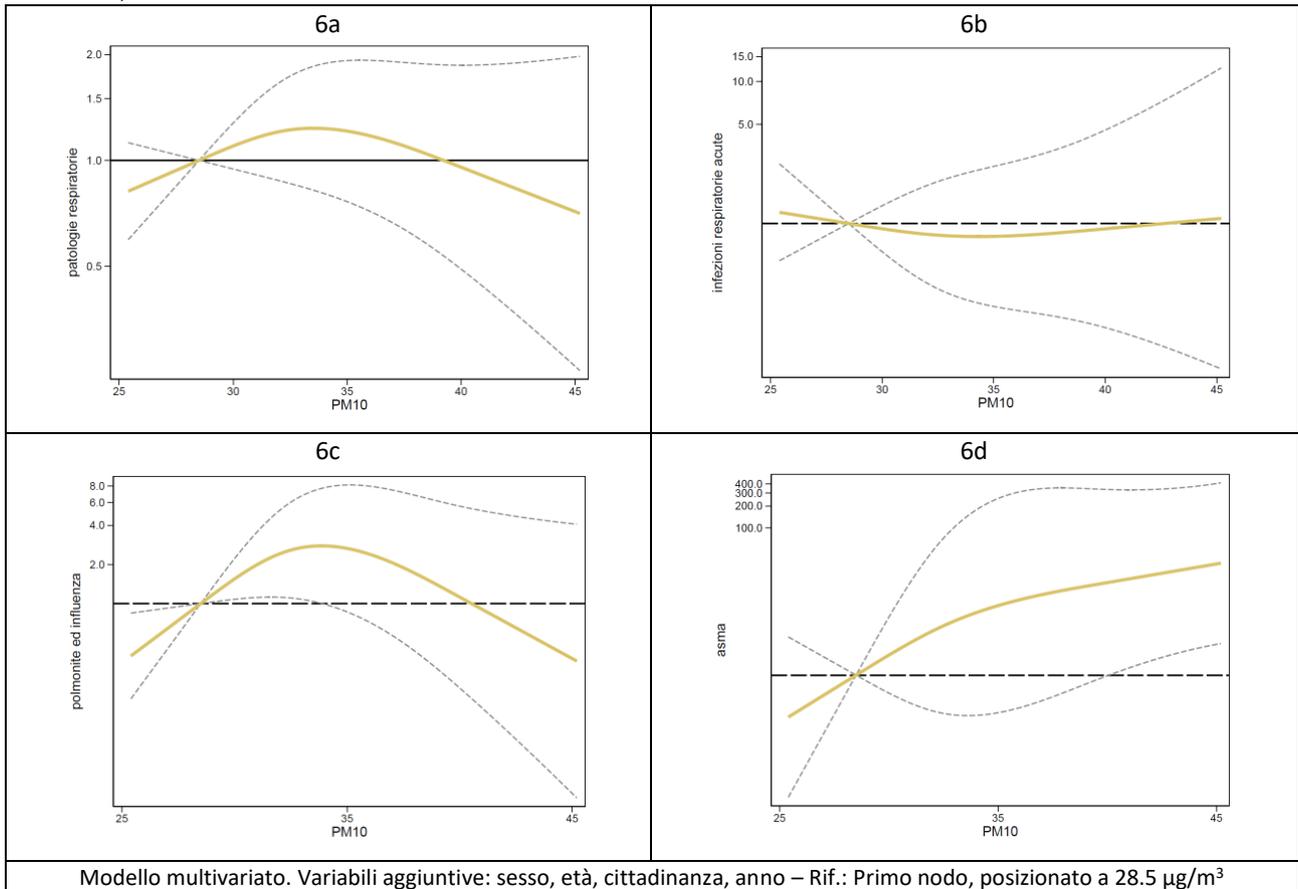
PM10	N	ricoverati	modello multivariato*		
			OR	IC 95%	
malattie apparato respiratorio					
<30	22812	178	0.97	0.73	1.28
30-34	30486	271	rif	-	-
35+	28074	237	1.32	0.87	1.99
infezioni respiratorie acute					
<30	22812	25	1.27	0.67	2.44
30-34	30486	47	rif	-	-
35+	28074	39	2.70	0.78	9.41
polmonite e influenza					
<30	22812	30	0.63	0.34	1.15
30-34	30486	54	rif	-	-
35+	28074	41	1.31	0.41	4.26
asma					
<30	22812	1	0.44	0.05	4.18
30-34	30486	3	rif	-	-
35+	28074	10	3.84	1.07	13.87

* Variabili aggiuntive: sesso, età, cittadinanza, anno. Limite di legge italiano 40 µg/m³

Come per il PM2.5, anche per il PM10 l'evidenza si ottiene solo nel caso dei ricoveri per asma: in particolare i bambini che risiedono in una zona con esposizione media annua superiore o uguale a 35 µg/m³, hanno un rischio maggiore di 3.84 volte (IC95%: 1.07 – 13.87) di essere ricoverati per asma rispetto alla fascia di esposizione intermedia (30-34 µg/m³). Per le altre cause di ricovero, tutti gli intervalli di confidenza degli Odds Ratio includono il valore di riferimento (pari a 1) e quindi non è possibile formulare con ragionevole certezza un'ipotesi di associazione tra esito e livello di inquinante. Gli andamenti degli Odds Ratio sono sostanzialmente analoghi a quelli ottenuti dall'analisi del PM2.5, a suggerire un comportamento simile tra i due inquinanti.

In Figura 6 sono rappresentati gli Odds Ratio di ricovero in funzione dell'esposizione al PM10 tramite spline cubiche, congiuntamente ai relativi intervalli di confidenza. La suggestione di un andamento della funzione concentrazione-risposta in costante crescita per livelli crescenti di PM10 è evidente unicamente per i ricoveri per asma.

Figura 6 – PM10: Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% delle funzioni concentrazione-risposta per le diverse tipologie di ricoveri. 6a: Malattie dell'apparato respiratorio; 6b: Infezioni respiratorie acute; 6c: Polmonite e Influenza; 6d: Asma bronchiale



3.3.3 NO2

La Tabella 13 mostra la distribuzione dei ricoveri, sia in numero assoluto che in percentuale, per livello di NO₂, nelle tre aree considerate e nell'intero distretto di Cremona. Il range dell'NO₂ è molto più ampio di quello degli altri due inquinanti. Come per le polveri sottili, la maggior frequenza di eventi è stata osservata in corrispondenza della maggiore frequenza di popolazione e non all'aumentare della concentrazione dell'inquinante, ad eccezione dei ricoveri per asma. La Tabella 13 consente di evidenziare anche la diversa distribuzione dell'esposizione: nella città di Cremona meno del 10% dei soggetti sono stati esposti a concentrazioni inferiori a 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; questa percentuale è circa dell'80% nei comuni limitrofi e nel resto del distretto.

Nella città di Cremona tutti e 6 i ricoveri per asma osservati nei 10 anni sono concentrati tra i soggetti esposti a più di 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, mentre nei comuni limitrofi non sono stati osservati casi e nel resto del distretto ne sono stati osservati anche a concentrazioni minori: l'esiguità dei casi osservati non consente tuttavia di fare considerazioni sul differente numero di casi.

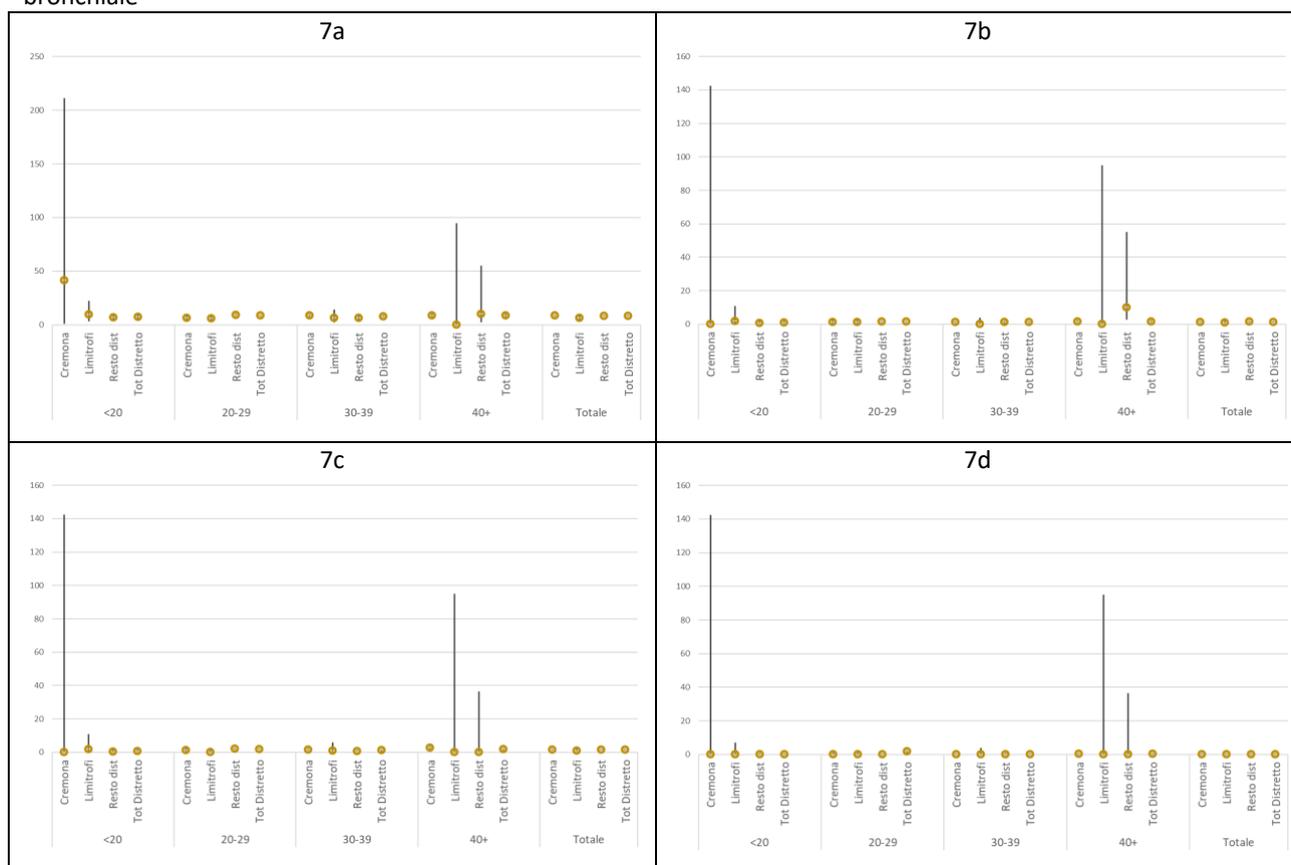
Tabella 13 – numero assoluto (N) e percentuale (%) dei ricoveri per livello di NO2

NO2	soggetti	%	ricoveri							
			apparato respiratorio		acute		polmonite e influenza		asma	
				%		%		%		%
Città di Cremona										
<20	24	0.1	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
20-29	3286	9.5	22	7.3	4	8.5	4	7.3	0	0.0
30-39	16710	48.1	147	49.0	20	42.6	26	47.3	0	0.0
40+	14688	42.3	130	43.3	23	48.9	25	45.5	6	100.0
Totale	34708	100.0	300	100.0	47	100.0	55	100.0	6	100.0
Comuni limitrofi										
<20	513	10.9	5	16.7	1	20.0	1	20.0	0	0.0
20-29	3219	68.6	19	63.3	4	80.0	3	60.0	0	0.0
30-39	925	19.7	6	20.0	0	0.0	1	20.0	0	0.0
40+	37	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Totale	4694	100.0	30	100.0	5	100.0	5	100.0	0	0.0
Resto del distretto										
<20	4306	10.3	29	8.1	3	5.1	2	3.1	0	0.0
20-29	28642	68.2	269	75.6	44	74.6	57	87.7	6	75.0
30-39	8923	21.3	57	16.0	11	18.6	6	9.2	2	25.0
40+	99	0.2	1	0.3	1	1.7	0	0.0	0	0.0
Totale	41970	100.0	356	100.0	59	100.0	65	100.0	8	100.0
Totale distretto di Cremona										
<20	4843	6.0	35	5.1	4	3.6	3	2.4	0	0.0
20-29	35147	43.2	310	45.2	52	46.8	64	51.2	6	42.9
30-39	26558	32.6	210	30.6	31	27.9	33	26.4	2	14.3
40+	14824	18.2	131	19.1	24	21.6	25	20.0	6	42.9
Totale	81372	100.0	686	100.0	111	100.0	125	100.0	14	100.0

In Figura 7, per ogni causa di ricovero indagata, sono rappresentate le prevalenze di ricovero con i relativi intervalli di confidenza per poter visualizzare eventuali pattern nei diversi livelli di esposizione e nelle aree a confronto.

Diversamente dalle polveri sottili, i grafici delle prevalenze di ricoveri non permettono di mettere in evidenza alcun pattern particolare.

Figura 7 – NO2: Prevalenze di ricovero (x 1000) e intervalli di confidenza al 95% per livelli di concentrazione e aree. 7a: Malattie dell'apparato respiratorio; 7b: Infezioni respiratorie acute; 7c: Polmonite e Influenza; 7d: Asma bronchiale



La Tabella 14 mostra le distribuzioni dei casi e delle popolazioni dei 4 livelli di esposizione per l'NO2, accompagnate dai valori degli Odds Ratio e i relativi intervalli di confidenza per lo studio dell'associazione tra classi di esposizione all'inquinante e ricoveri ospedalieri per le patologie selezionate.

Tabella 14 – Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% per livello di NO2

NO2	N	ricoverati	modello multivariato*		
			OR	LINF	LSUP
malattie apparato respiratorio					
<20	4843	35	0.95	0.66	1.37
20-29	35147	310	rif	-	-
30-39	26558	210	0.90	0.82	1.24
40+	14824	131	1.03	0.82	1.31
infezioni respiratorie acute					
<20	4843	4	0.96	0.38	2.47
20-29	35147	52	rif	-	-
30-39	16904	31	0.82	0.52	1.30
40+	14824	24	1.07	0.62	1.86
polmonite e influenza					
<20	4843	3	0.42	0.13	1.39
20-29	35147	64	rif	-	-
30-39	16904	33	0.73	0.46	1.14
40+	14824	25	1.06	0.62	1.80
asma					
<20	4843	0			
20-29	35147	6	rif	-	-
30-39	16904	2	0.43	0.09	2.1
40+	14824	6	2.29	0.73	7.15

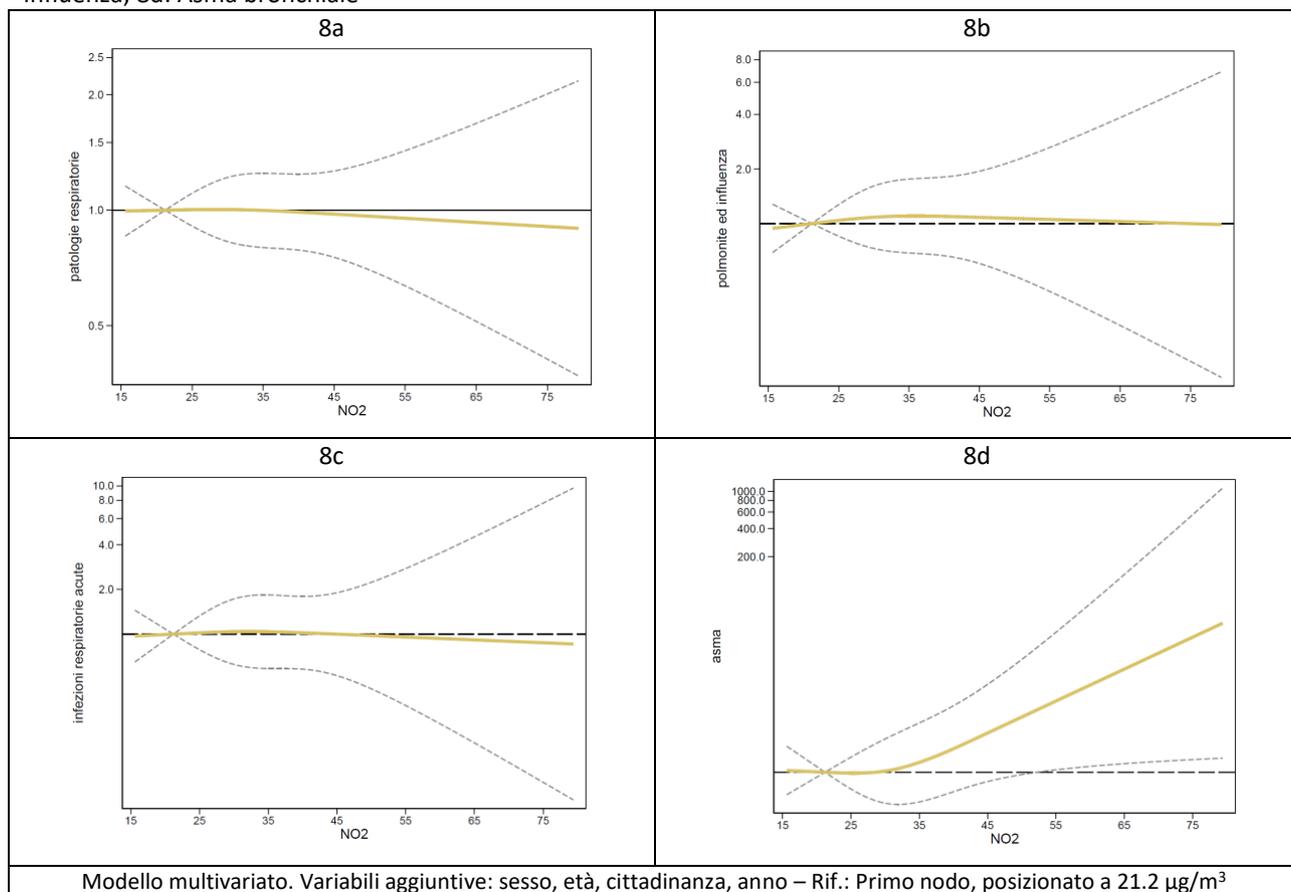
* Variabili aggiuntive: sesso, età, cittadinanza, anno. Limite di legge italiano 40 µg/m³

Rispetto a quanto evidenziato per le polveri sottili, l'analisi stratificata fornisce delle indicazioni più sfumate rispetto all'associazione tra inquinante e rischio di ricovero per asma (Tabella 14). L'OR di associazione tra esposizione all'inquinante e ricoveri per asma rimane rilevante anche per l'NO₂ con un valore di 2.29 nella fascia più esposta (>40 µg/m³), anche se non è possibile formulare con ragionevole certezza un'ipotesi di associazione tra esito e livello di esposizione, dati gli estremi dell'intervallo di confidenza.

In Figura 8 sono rappresentati gli Odds Ratio di ricovero in funzione dell'esposizione all'NO₂ tramite spline cubiche, congiuntamente ai relativi intervalli di confidenza.

L'analisi della funzione concentrazione – risposta mostra come, nei primi tre gruppi di cause, lo scostamento della curva dal valore nullo sia minimo mentre ancora una volta il rischio di ricovero per asma sembra crescere all'aumentare della concentrazione dell'inquinante (Figura 8d).

Figura 8 – NO₂: Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% delle funzioni concentrazione-risposta per le diverse tipologie di ricoveri. 8a: Malattie dell'apparato respiratorio; 8b: Infezioni respiratorie acute; 8c: Polmonite e Influenza; 8d: Asma bronchiale



3.4 ASSOCIAZIONE TRA INQUINANTI E ACCESSI AL PRONTO SOCCORSO

Sono state incluse in questa analisi 33364 osservazioni per 12870 soggetti, con una media di 2.6 osservazioni a soggetto. In tabella 15 si fornisce la distribuzione degli eventi per ciascuna causa di accesso indagata in ciascun anno in studio e la relativa prevalenza.

Tabella 15 – soggetti con almeno un accesso al Pronto Soccorso/anno per le patologie selezionate

DIAGNOSI	2016 (N=8280)		2017 (N=8453)		2018 (N=8420)		2019 (N=8481)		TOTALE (N=33634)	
	N	‰	N	‰	N	‰	N	‰	N	‰
malattie apparato respiratorio	253	30.6	230	27.2	270	32.1	278	32.8	1031	30.7
infezioni respiratorie acute	212	25.6	196	23.2	228	27.1	213	25.1	849	25.2
polmonite e influenza	27	3.3	13	1.5	28	3.3	49	5.8	117	3.5
asma	2	0.2	6	0.7	6	0.7	6	0.7	20	0.6

Gli accessi al Pronto Soccorso sono più numerosi rispetto ai ricoveri, con un lieve aumento negli ultimi due anni.

I valori di prevalenza nei comuni limitrofi sono, per tutte le cause analizzate, più bassi rispetto ai confronti: in questa area, infatti, la prevalenza di accessi per malattie dell'apparato respiratorio è di 18.3 accessi per 1000 (IC95%: 12.8 – 25.2) contro quella di 33.0 a Cremona (IC95%: 30.1 – 36.1) e di 30.1 nel resto del distretto (IC95%: 27.7 – 32.8). Lo stesso comportamento si osserva per i sottogruppi di cause specifici di accesso.

3.4.1 PM2.5

La Tabella 16 mostra la distribuzione degli accessi al Pronto Soccorso, sia in numero assoluto che in percentuale, per livello di PM2.5, nelle tre aree considerate e nell'intero distretto di Cremona. Le distribuzioni degli eventi ricalcano la distribuzione dell'esposizione e sono simili nelle tre aree considerate.

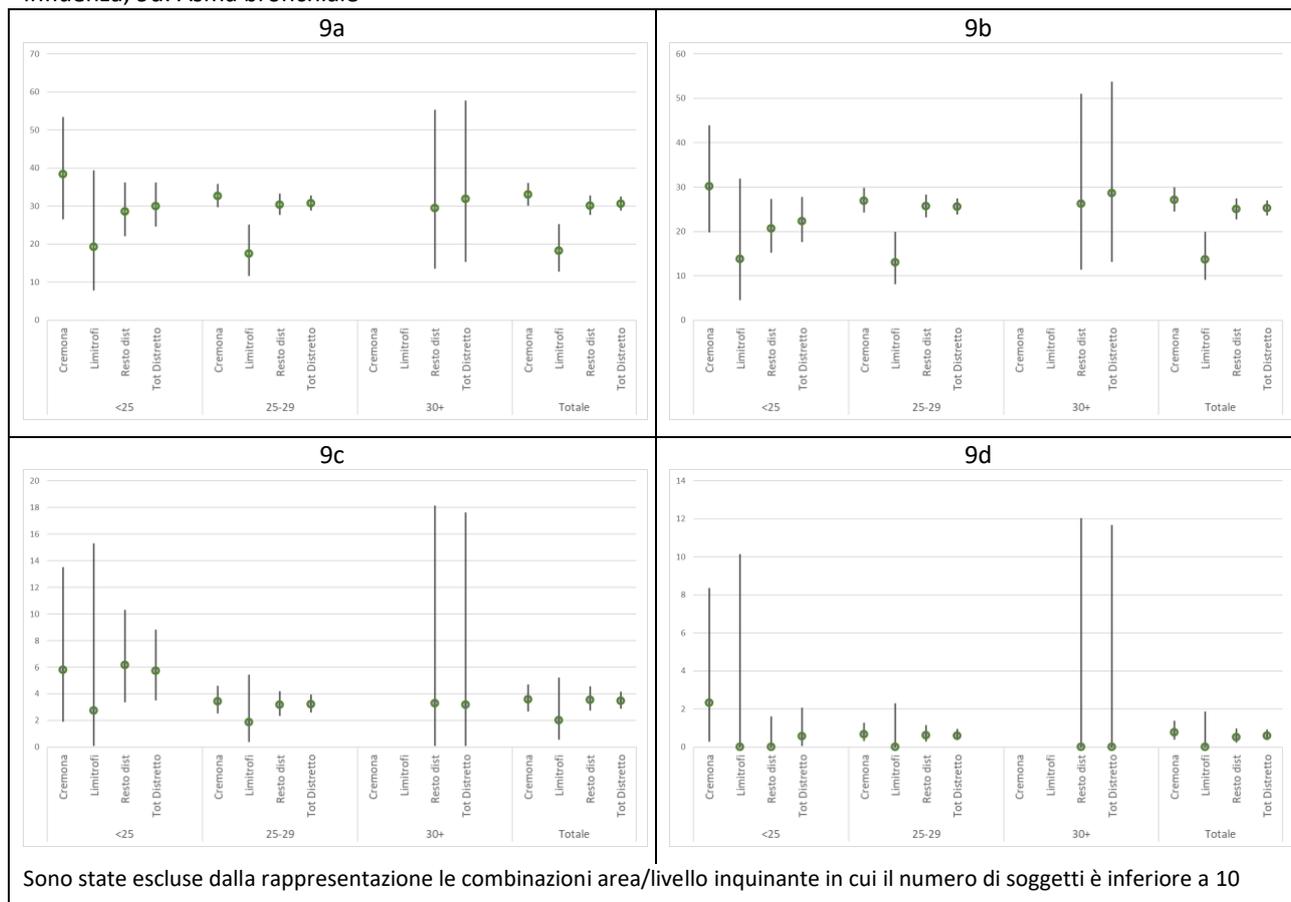
Tabella 16 – numero assoluto (N) e percentuale (%) degli accessi al Pronto Soccorso per livello di PM2.5

PM2.5	soggetti	%	accessi al Pronto Soccorso							
			apparato respiratorio		acute		polmonite e influenza		asma	
				%		%		%		%
Città di Cremona										
<25	861	6.0	33	7.0	26	6.7	5	9.8	2	18.2
25-29	13376	93.9	437	93.0	360	93.3	46	90.2	9	81.8
30+	8	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Totale	14245	100.0	470	100.0	386	100.0	51	100.0	11	100.0
Comuni limitrofi										
<25	362	18.4	7	19.4	5	18.5	1	25.0	0	0.0
25-29	1605	81.6	28	77.8	21	5.5	3	75.0	0	0.0
30+	1	0.1	1	2.8	1	0.3	0	0.0	0	0.0
Totale	1968	100.0	36	100.0	27	24.3	4	100.0	0	0.0
Resto del distretto										
<25	2275	13.1	65	12.4	47	10.8	14	22.6	0	0.0
25-29	14841	85.2	451	85.9	381	87.4	47	75.8	9	100.0
30+	305	1.8	9	1.7	8	1.8	1	1.6	0	0.0
Totale	17421	100.0	525	100.0	436	100.0	62	100.0	9	100.0
Totale distretto di Cremona										
<25	3498	10.4	105	10.2	78	9.2	20	17.1	2	10.0
25-29	29822	88.7	916	88.8	762	89.8	96	82.1	18	90.0
30+	314	0.9	10	1.0	9	1.1	1	0.9	0	0.0
Totale	33634	100.0	1031	100.0	849	100.0	117	100.0	20	100.0

La Figura 9 riporta, per ogni causa di accesso indagata, le prevalenze con i relativi intervalli di confidenza per poter visualizzare eventuali pattern nei diversi livelli di esposizione e nelle aree a confronto.

Per tutte le cause indagate non sembrano esserci differenze sostanziali tra i diversi livelli di concentrazione. Ad esempio, per le patologie respiratorie, considerando il distretto nella sua totalità le prevalenze sono per <25 µg/m³ 30.0 (IC95%: 24.6 – 36.2); 25-29 µg/m³ 30.7 (IC95%: 28.8 – 32.7) e 30+ µg/m³ 31.9 (IC95%: 15.4 – 57.8). Il dato che emerge è la minore prevalenza in corrispondenza dei Comuni limitrofi per <25 µg/m³ (19.3 (IC95%: 7.8 – 39.4)) e per 25-29 µg/m³ (17.5 (IC95%: 11.6 – 25.1)). L'andamento è analogo per i restanti gruppi di cause.

Figura 9 – PM2.5: Prevalenze di accesso al Pronto Soccorso (x 1000) e intervalli di confidenza al 95% per livelli di concentrazione e aree. 9a: Malattie dell'apparato respiratorio; 9b: Infezioni respiratorie acute; 9c: Polmonite e Influenza; 9d: Asma bronchiale



La Tabella 17 presenta le distribuzioni dei casi e delle popolazioni dei 3 livelli di esposizione per il PM2.5, accompagnate dai valori degli Odds Ratio e i relativi intervalli di confidenza per lo studio dell'associazione tra classi di esposizione all'inquinante e accessi al Pronto Soccorso per le patologie selezionate.

Tabella 17 – Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% per livello di PM2.5

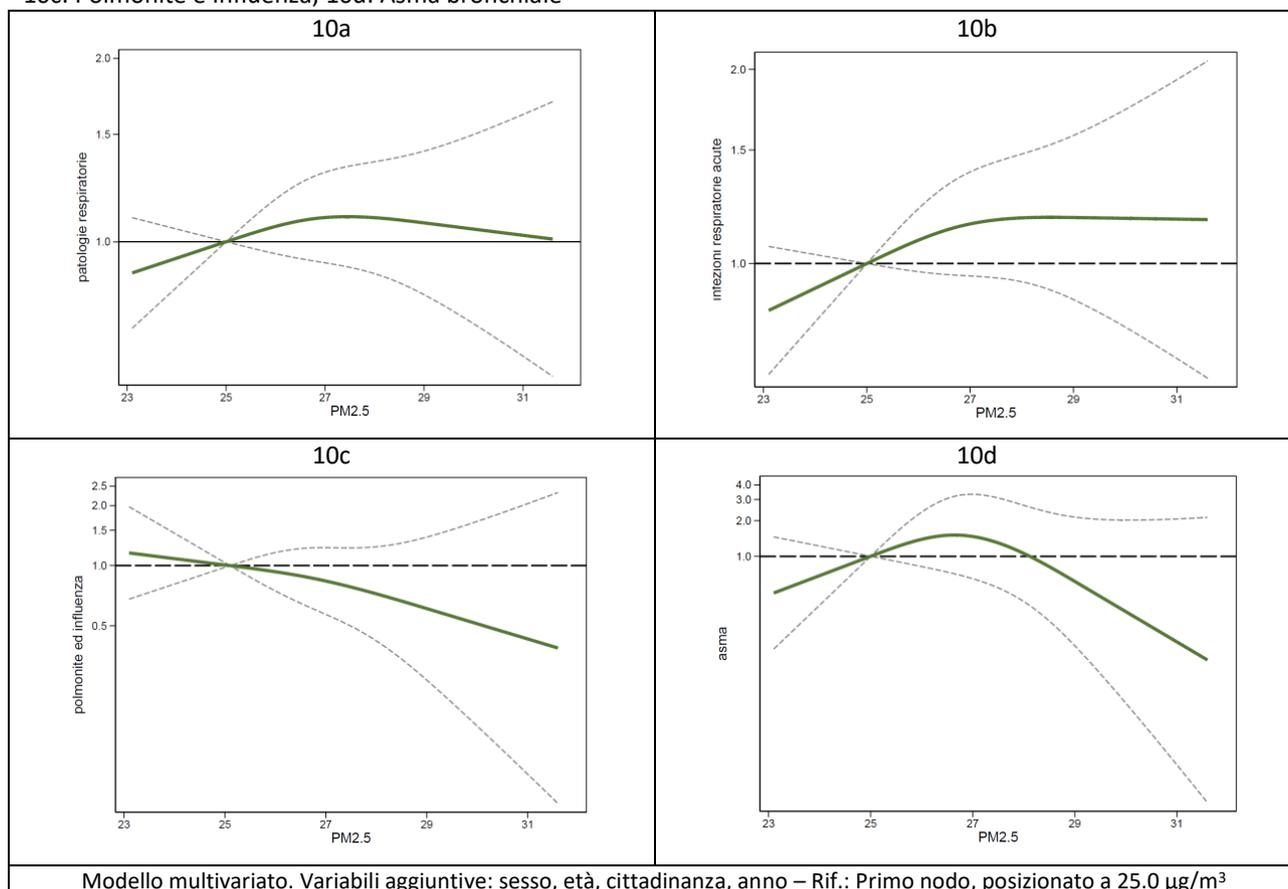
PM2.5	N	accessi	modello multivariato*		
			OR	IC 95%	
malattie apparato respiratorio					
<25	3498	105	0.93	0.74	1.17
25-29	29822	916	rif	-	-
30+	314	10	0.92	0.46	1.84
infezioni respiratorie acute					
<25	3498	78	0.85	0.66	1.09
25-29	29822	762	rif	-	-
30+	314	9	1.00	0.48	2.07
polmonite e influenza					
<25	3498	20	1.37	0.83	2.26
25-29	29822	96	rif	-	-
30+	314	1	1.10	0.16	7.42
asma					
<25	3498	2	1.07	0.30	3.85
25-29	29822	18	rif	-	-
30+	314	0			

*Variabili aggiuntive: sesso, età, cittadinanza, anno. Limite di legge italiano 25 µg/m³

Per tutte le cause di accesso al Pronto Soccorso, gli intervalli di confidenza degli Odds Ratio includono il valore di riferimento (pari a 1), in altri termini non è possibile formulare con ragionevole certezza un'ipotesi di associazione tra esito e livello di inquinante.

In Figura 10, gli Odds Ratio di accesso al Pronto Soccorso sono rappresentati in funzione dell'esposizione continua al PM2.5 tramite spline cubiche, congiuntamente ai relativi intervalli di confidenza.

Figura 10 – PM2.5: Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% delle funzioni concentrazione-risposta per le diverse tipologie di accesso al Pronto Soccorso. 10a: Malattie dell'apparato respiratorio; 10b: Infezioni respiratorie acute; 10c: Polmonite e Influenza; 10d: Asma bronchiale



Le curve rappresentate non suggeriscono alcuna associazione tra esposizione a PM2.5 e accessi al Pronto Soccorso per le cause selezionate.

3.4.2 PM10

La Tabella 18 mostra la distribuzione degli accessi al Pronto Soccorso, sia in numero assoluto che in percentuale, per livello di PM10, nelle tre aree considerate e nell'intero distretto di Cremona. Le distribuzioni degli eventi ricalcano la distribuzione dell'esposizione e sono simili nelle tre aree considerate.

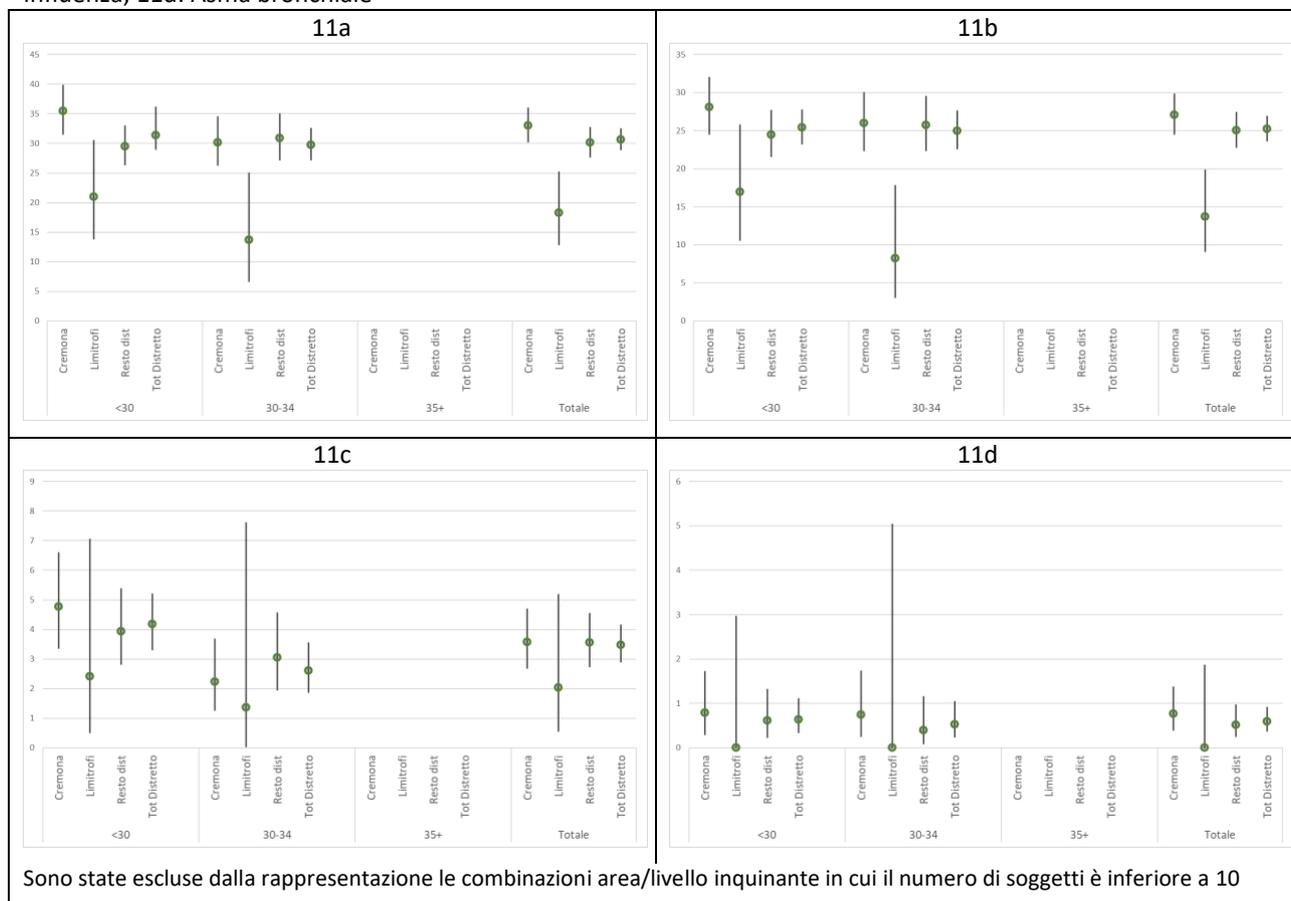
Il range del PM10 risulta essere leggermente più ampio di quello del PM2.5. Solo due soggetti sono stati esposti a livelli di concentrazione superiore a 35 µg/m³.

Tabella 18 – numero assoluto (N) e percentuale (%) degli accessi al Pronto Soccorso per livello di PM10

PM10	soggetti	%	accessi al Pronto Soccorso							
			apparato respiratorio		acute		polmonite e influenza		asma	
				%		%		%		%
Città di Cremona										
<30	7548	53.0	268	57.0	212	54.9	36	70.6	6	54.5
30-34	6695	47.0	202	43.0	174	45.1	15	29.4	5	45.5
35+	2	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Totale	14245	100.0	470	100.0	386	100.0	51	100.0	11	100.0
Comuni limitrofi										
<30	1239	63.0	26	72.2	21	77.8	3	75.0	0	0.0
30-34	729	37.0	10	27.8	6	22.2	1	25.0	0	0.0
35+	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Totale	1968	100.0	36	100.0	27	100.0	4	100.0	0	-
Resto del distretto										
<30	9887	56.8	292	55.6	242	55.5	39	62.9	6	66.7
30-34	7534	43.2	233	44.4	194	44.5	23	37.1	3	33.3
35+	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Totale	17421	100.0	525	100.0	436	100.0	62	100.0	9	100.0
Totale distretto di Cremona										
<30	18674	55.5	586	56.8	475	55.9	78	66.7	12	60.0
30-34	14958	44.5	445	43.2	374	44.1	39	33.3	8	40.0
35+	2	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Totale	33634	100.0	1031	100.0	849	100.0	117	100.0	20	100.0

La Figura 11, per ogni causa di accesso indagata, presenta le prevalenze con i relativi intervalli di confidenza per poter visualizzare eventuali pattern nei diversi livelli di esposizione e nelle aree a confronto.

Figura 11 – PM10: Prevalenze di accesso al Pronto Soccorso (x 1000) e intervalli di confidenza al 95% per livelli di concentrazione e aree. 11a: Malattie dell'apparato respiratorio; 11b: Infezioni respiratorie acute; 11c: Polmonite e Influenza; 11d: Asma bronchiale



Per tutte le cause indagate non sembrano esserci differenze sostanziali tra i diversi livelli di concentrazione. Ad esempio, per le patologie respiratorie, considerando il distretto nella sua totalità le prevalenze sono per <30 µg/m³ 31.4 (IC95%: 28.9 – 36.2); 30-34 µg/m³ 29.8 (IC95%: 27.1 – 32.6). In corrispondenza dei 35+ µg/m³ vi sono solo due soggetti, esclusi dall'analisi di prevalenza. Il dato che emerge è la minore prevalenza in corrispondenza dei Comuni limitrofi per <30 µg/m³ (21.0 (IC95%: 13.8 – 30.6)) e per 30-34 µg/m³ (13.7 (IC95%: 6.6 – 25.1)). L'andamento è analogo per i restanti gruppi di cause.

La Tabella 19 riporta le distribuzioni dei casi e delle popolazioni dei 3 livelli di esposizione per il PM10, accompagnate dai valori degli Odds Ratio e i relativi intervalli di confidenza per lo studio dell'associazione tra classi di esposizione all'inquinante e accessi al Pronto Soccorso per le patologie selezionate.

Tabella 19 – Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% per livello di PM10

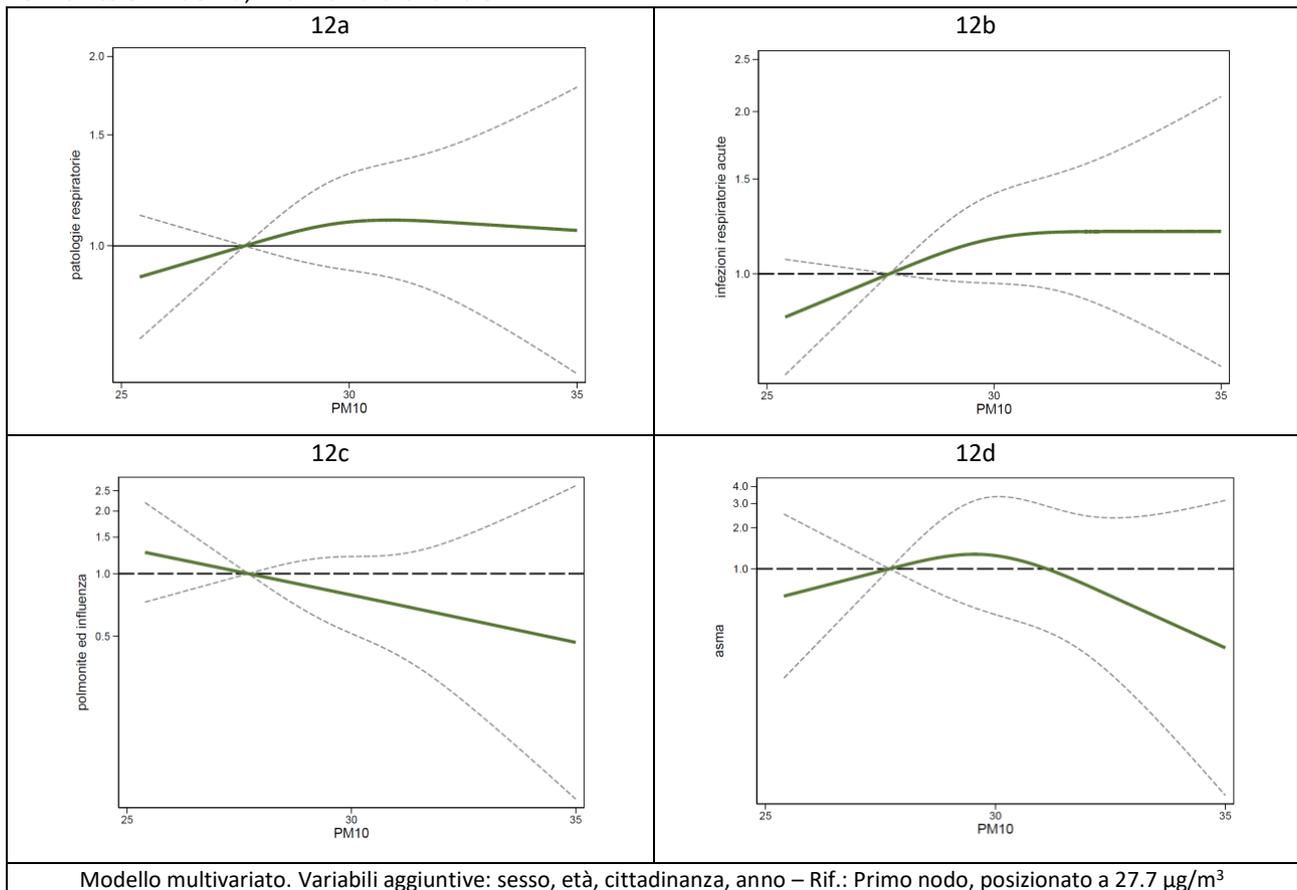
PM10	N	accessi	modello multivariato*		
			OR	IC 95%	
malattie apparato respiratorio					
<30	18674	586	rif	-	-
30-34	14958	445	1.09	0.88	1.35
35+	2	0			
infezioni respiratorie acute					
<30	18674	475	rif	-	-
30-34	14958	374	1.09	0.86	1.37
35+	2	0			
polmonite e influenza					
<30	18674	78	rif	-	-
30-34	14958	39	1.11	0.59	2.08
35+	2	0			
asma					
<30	18674	12	rif	-	-
30-34	14958	8	0.69	0.30	1.62
35+	2	0			

*Variabili aggiuntive: sesso, età, cittadinanza, anno. Limite di legge italiano 40 µg/m³

Così come per il PM2.5, per tutte le cause di accesso al Pronto Soccorso, gli intervalli di confidenza degli Odds Ratio includono il valore di riferimento (pari a 1), in altri termini non è possibile formulare con ragionevole certezza un'ipotesi di associazione tra esito e livello di inquinante.

In Figura 12 sono rappresentati gli Odds Ratio di accesso al Pronto Soccorso in funzione dell'esposizione al PM10 tramite spline cubiche, congiuntamente ai relativi intervalli di confidenza. I risultati ottenuti sono analoghi a quelli forniti dall'analisi del PM2.5 e non suggeriscono presenza di associazione tra polveri e accessi al Pronto Soccorso per patologie respiratorie.

Figura 12 – PM10: Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% delle funzioni concentrazione-risposta per le diverse tipologie di accesso al Pronto Soccorso. 12a: Malattie dell'apparato respiratorio; 12b: Infezioni respiratorie acute; 12c: Polmonite e Influenza; 12d: Asma bronchiale



3.4.3 NO2

La Tabella 20 mostra la distribuzione degli accessi al Pronto Soccorso, sia in numero assoluto che in percentuale, per livello di NO₂, nelle tre aree considerate e nell'intero distretto di Cremona. Le distribuzioni degli eventi ricalcano la distribuzione dell'esposizione e sono simili nelle tre aree considerate.

Il range dell'NO₂ è molto più ampio di quello degli altri due inquinanti. Il numero di soggetti al di sotto dei 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ differisce di molto tra Cremona e le restanti due aree: 0.2% per Cremona, 24.5% per Comuni limitrofi e 24.1% per il resto del distretto.

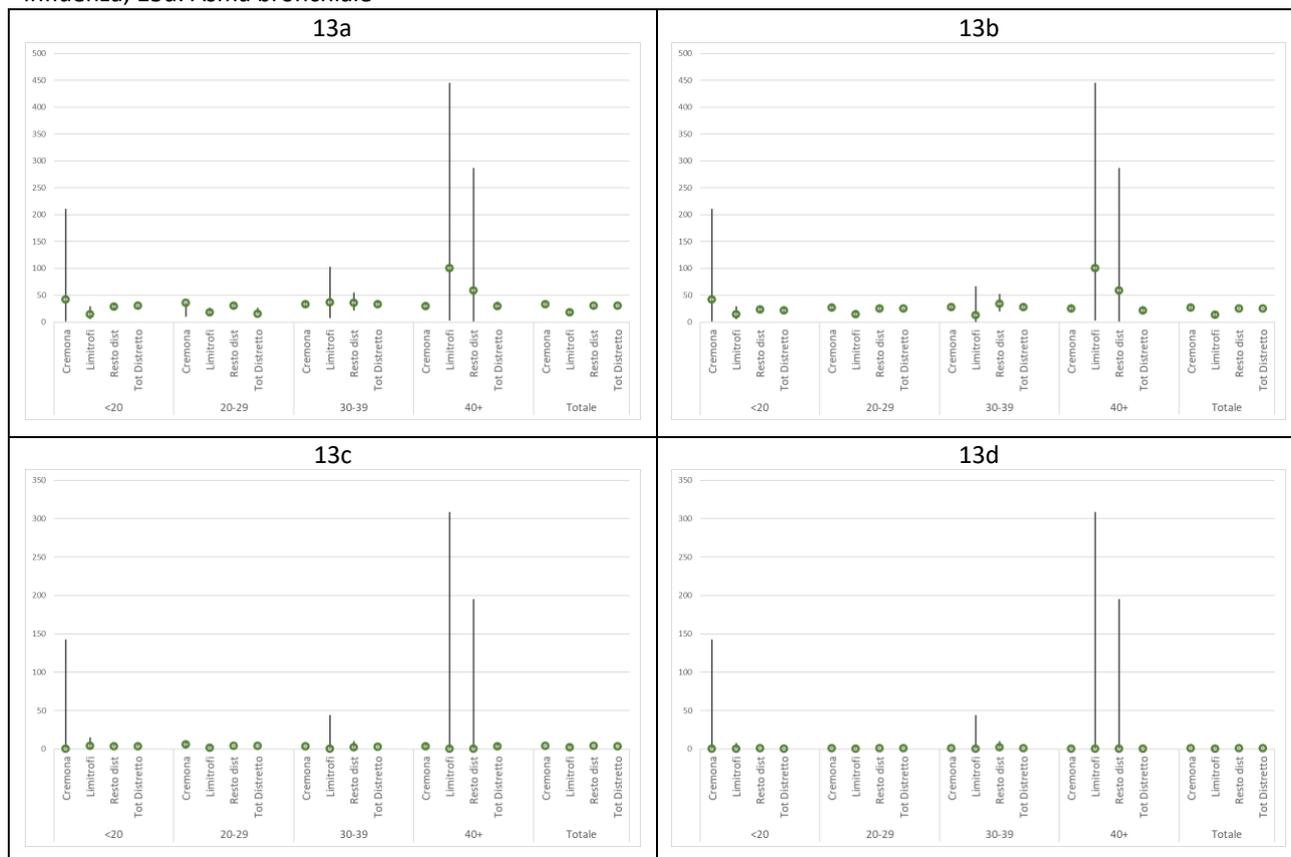
Tabella 20 – numero assoluto (N) e distribuzione percentuale (%) degli accessi al Pronto Soccorso per livello di NO2

NO2	soggetti	%	accessi al Pronto Soccorso							
			apparato respiratorio		acute		polmonite e influenza		asma	
				%		%		%		%
Città di Cremona										
<20	24	0.2	1	0.2	1	0.3	0	0.0	0	0.0
20-29	2522	17.7	89	18.9	67	17.4	15	29.4	2	18.2
30-39	9679	67.9	321	68.3	267	69.2	29	56.9	9	81.8
40+	2020	14.2	59	12.6	51	13.2	7	13.7	0	0.0
Totale	14245	100.0	470	100.0	386	100.0	51	100.0	11	100.0
Comuni limitrofi										
<20	482	24.5	7	19.4	5	18.5	2	50.0	0	0.0
20-29	1394	70.8	25	69.4	20	74.1	2	50.0	0	0.0
30-39	82	4.2	3	8.3	1	3.7	0	0.0	0	0.0
40+	10	0.5	1	2.8	1	3.7	0	0.0	0	0.0
Totale	1968	100.0	36	100.0	27	100.0	4	100.0	0	
Resto del distretto										
<20	4192	24.1	120	22.9	96	22.0	14	22.6	2	22.2
20-29	12675	72.8	385	73.3	321	73.6	47	75.8	6	66.7
30-39	537	3.1	19	3.6	18	4.1	1	1.6	1	11.1
40+	17	0.1	1	0.2	1	0.2	0	0.0	0	0.0
Totale	17421	100.0	525	100.0	436	100.0	62	100.0	9	100.0
Totale distretto di Cremona										
<20	4698	14.0	128	12.4	102	12.0	16	13.7	2	10.0
20-29	16591	49.3	499	48.4	408	48.1	64	54.7	8	40.0
30-39	10298	30.6	343	33.3	286	33.7	30	25.6	10	50.0
40+	2047	6.1	61	5.9	53	6.2	7	6.0	0	0.0
Totale	33634	100.0	1031	100.0	849	100.0	117	100.0	20	100.0

In Figura 13, per ogni causa di accesso indagata, sono rappresentate le prevalenze con i relativi intervalli di confidenza per poter visualizzare eventuali pattern nei diversi livelli di esposizione e nelle aree a confronto.

La prevalenza di Cremona per i livelli di concentrazione 40+ $\mu\text{g}/\text{m}^3$, è inferiore rispetto a quella delle restanti aree per malattie dell'apparato respiratorio e per infezioni respiratorie acute. Per entrambi i gruppi di patologie la prevalenza è rispettivamente 100.0 (IC95%: 2.5– 445.0) per i comuni limitrofi e di 58.8 con IC95%: 1.5– 286.9) per il resto del distretto, in confronto al valore di 29.2 (IC95%: 22.3– 37.5) per patologie respiratorie e 25.3 (IC95%: 18.9– 33.1) per le respiratorie acute di Cremona.

Figura 13 – NO2: Prevalenze di accesso al Pronto Soccorso (x 1000) e intervalli di confidenza al 95% per livelli di concentrazione e aree. 13a: Malattie dell'apparato respiratorio; 13b: Infezioni respiratorie acute; 13c: Polmonite e Influenza; 13d: Asma bronchiale



In Tabella 21 si presentano le distribuzioni dei casi e delle popolazioni dei 4 livelli di esposizione per l'NO2, accompagnate dai valori degli Odds Ratio e i relativi intervalli di confidenza per lo studio dell'associazione tra classi di esposizione all'inquinante e accessi al Pronto Soccorso per le patologie selezionate.

Tabella 21 – Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% per livello di NO2

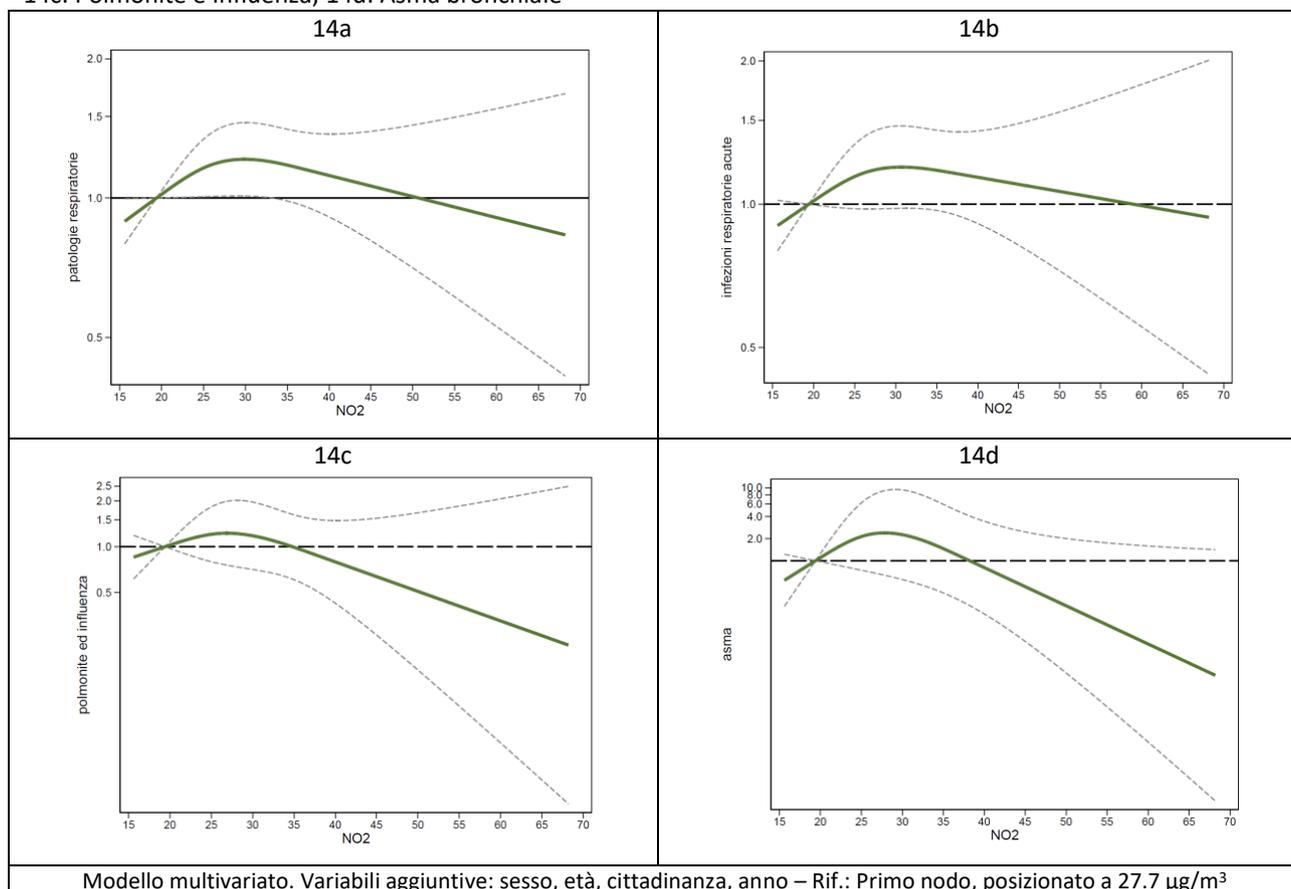
NO2	N	accessi PS	modello multivariato*		
			OR	LINF	LSUP
malattie apparato respiratorio					
<20	4698	128	0.86	0.69	1.06
20-29	16591	499	rif	-	-
30-39	10298	343	1.06	0.91	1.23
40+	2047	61	0.95	0.71	1.27
infezioni respiratorie acute					
<20	4698	102	0.86	0.68	1.08
20-29	16591	408	rif	-	-
30-39	10298	286	1.08	0.92	1.27
40+	2047	53	1.00	0.73	1.36
polmonite e influenza					
<20	4698	16	0.70	0.40	1.23
20-29	16591	64	rif	-	-
30-39	10298	30	0.71	0.45	1.11
40+	2047	7	0.93	0.41	2.13
asma					
<20	4698	2	0.92	0.26	3.31
20-29	16591	8	rif	-	-
30-39	10298	10	1.59	0.66	3.81
40+	2047	0			

*Variabili aggiuntive: sesso, età, cittadinanza, anno. Limite di legge italiano 40 µg/m³

Così come per le polveri sottili, anche per l'NO2 l'analisi stratificata (Tabella 21) non evidenzia associazione tra i livelli di inquinante e l'accesso al Pronto Soccorso.

In Figura 14 sono rappresentati gli Odds Ratio di accesso al Pronto Soccorso in funzione dell'esposizione al NO2 tramite spline cubiche, congiuntamente ai relativi intervalli di confidenza. Anche l'esame di tali curve non suggerisce presenza di associazione tra NO2 e accessi al Pronto Soccorso per patologie respiratorie.

Figura 14 – NO2: Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% delle funzioni concentrazione-risposta per le diverse tipologie di accesso al Pronto Soccorso. 14a: Malattie dell'apparato respiratorio; 14b: Infezioni respiratorie acute; 14c: Polmonite e Influenza; 14d: Asma bronchiale



3.5 ASSOCIAZIONE TRA INQUINANTI E CONSUMO DI FARMACI PER L'OSTRUZIONE DELLE VIE AEREE

Sono state incluse in questa analisi 41764 osservazioni per 14326 soggetti, con una media di 2.9 osservazioni a soggetto. Il numero di soggetti trattati, così come la quantità di farmaco assunta, appare in diminuzione nel corso degli anni. In Tabella 22 è fornita la distribuzione (assoluta e relativa) dei fenomeni indagati in ciascun anno in studio.

Tabella 22 – soggetti trattati e DDD pro-capite assunte, farmaci selezionati

	2015 (N=8130)		2016 (N=8280)		2017 (N=8453)		2018 (N=8420)		2019 (N=8481)		TOTALE (41764)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
trattati	439	54.0	409	49.4	373	44.1	365	43.3	371	43.7	1957	46.8
DDD	57431	19.4	46976	15.5	40264	13.1	38742	12.6	39307	12.7	222720	14.6

Il comune di Cremona e quelli limitrofi hanno una prevalenza di trattati simile pari a 43.3 a Cremona (IC95%: 40.3 – 46.4) e a 39.4 nei comuni limitrofi (IC95%: 32.0 – 47.9). Nel resto del distretto la prevalenza di trattati con farmaci per l'ostruzione delle vie aeree è invece superiore, arrivando a 50.6 (IC95%: 47.7 – 53.6).

3.5.1 PM2.5

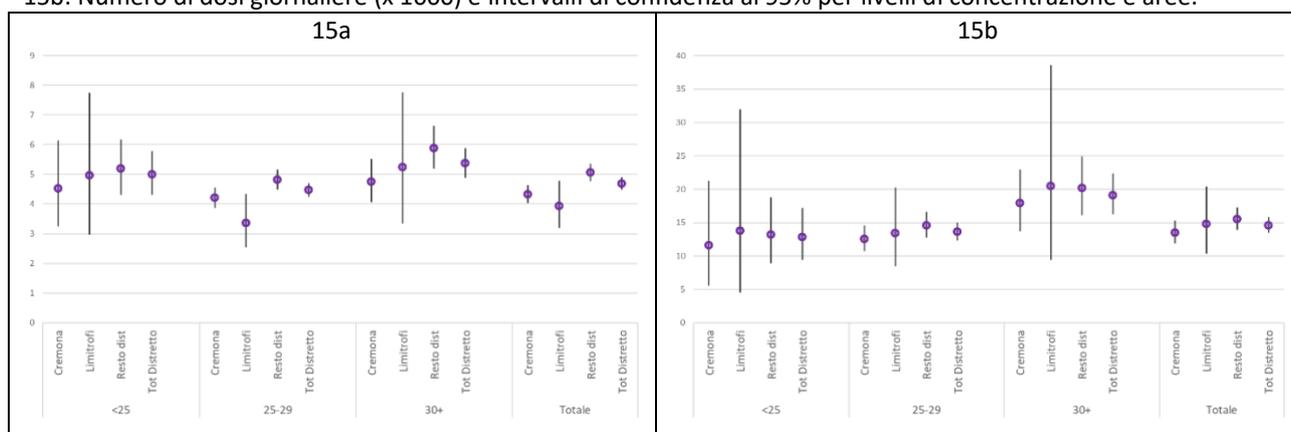
La Tabella 23 mostra la distribuzione dei soggetti trattati e delle dosi per abitante assunte (DDD), sia in numero assoluto che in percentuale, per livello di PM2.5, nelle tre aree considerate e nell'intero distretto di Cremona. Le distribuzioni dei trattati e delle DDD appaiono più sbilanciate verso le concentrazioni più elevate di quanto non lo sia la distribuzione dei soggetti e questo pattern è simile nelle tre aree considerate.

Tabella 23 – numero dei soggetti, dei trattati, delle dosi e loro distribuzione percentuale per livello di PM2.5

PM2.5	soggetti	%	trattati	%	DDD	%
Città di Cremona						
<25	861	4.9	39	5.1	3765	4.3
25-29	13426	75.9	565	73.8	61234	70.2
30+	3406	19.3	162	21.1	22218	25.5
Totale	17693	100.0	766	100.0	87218	100.0
Comuni limitrofi						
<25	362	14.8	18	18.8	1728	13.3
25-29	1638	67.2	55	57.3	8043	61.7
30+	439	18.0	23	24.0	3260	25.0
Totale	2439	100.0	96	100.0	13030	100.0
Resto del distretto						
<25	2275	10.5	118	10.8	11039	9.0
25-29	15194	70.2	732	66.8	80946	66.1
30+	4163	19.2	245	22.4	30487	24.9
Totale	21632	100.0	1095	100.0	122472	100.0
Totale distretto di Cremona						
<25	3498	8.4	175	8.9	16532	7.4
25-29	30258	72.4	1352	69.1	150223	67.4
30+	8008	19.2	430	22.0	55965	25.1
Totale	41764	100.0	1957	100.0	222720	100.0

La Figura 15 mostra i due indicatori analizzati con i relativi intervalli di confidenza per poter visualizzare eventuali pattern nei diversi livelli di esposizione e nelle aree a confronto.

Figura 15 – PM2.5: 15a: Prevalenze di trattati e intervalli di confidenza al 95% per livelli di concentrazione e aree - 15b: Numero di dosi giornaliere (x 1000) e intervalli di confidenza al 95% per livelli di concentrazione e aree.



I grafici mostrano valori più elevati in corrispondenza del livello più alto di esposizione (>30 µg/m³), soprattutto in riferimento alle DDD consumate. Ad esempio per il distretto totale i valori sono: 12.9 (IC95%: 9.4– 17.2) per <25 µg/m³; 13.6 (IC95%: 12.3– 15.0) tra i 25 e i 29 µg/m³ e 19.1 (IC95%: 16.2– 22.4) per 30+ µg/m³.

In Tabella 24 sono presentate le distribuzioni dei trattati, delle DDD e delle popolazioni dei 3 livelli di esposizione per il PM2.5, accompagnate dai valori degli Odds Ratio e i relativi intervalli di confidenza per lo studio dell'associazione tra classi di esposizione all'inquinante e consumo di farmaci per ostruzione delle vie respiratorie.

Tabella 24 – Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% per livello di PM2.5

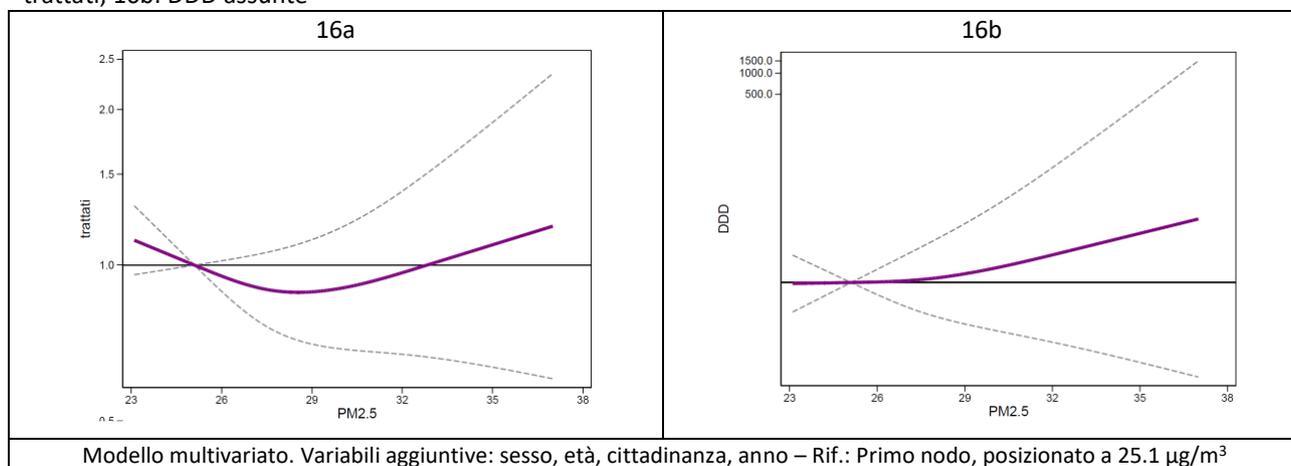
PM2.5	N	trattati	OR	IC 95%		modello multivariato*			
				DDD	OR	IC 9%	IC 9%		
<25	3498	175	1.19	0.99	1.42	16532	0.89	0.39	2.02
25-29	30258	1352	rif	-	-	150223	rif	-	-
30+	8008	430	1.01	0.74	1.37	55965	3.30	0.68	16.04

*Variabili aggiuntive: sesso, età, cittadinanza, anno.

L'analisi stratificata (Tabella 24) evidenzia un maggior utilizzo di farmaci (DDD) per valori di PM2.5 superiori a 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. I bambini che risiedono in zone con questo livello di esposizione hanno un consumo di farmaci per l'ostruzione delle vie respiratorie 3.3 volte superiore rispetto a quello dei bambini con esposizione tra i 25 e i 29 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (IC95%: 0.68 – 16.04).

In Figura 16 sono rappresentati gli Odds Ratio di consumo di farmaci in funzione dell'esposizione al PM2.5 tramite spline cubiche, congiuntamente ai relativi intervalli di confidenza.

Figura 16 – PM2.5: Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% delle funzioni concentrazione-risposta. 16a: soggetti trattati; 16b: DDD assunte



Coerentemente con l'analisi stratificata (Tabella 24) le rappresentazioni delle funzioni concentrazione – risposta (Figura 16) sembrano suggerire un eccesso di rischio associato a valori elevati di PM2.5 nell'analisi delle DDD.

3.5.2 PM10

La Tabella 25 mostra la distribuzione dei soggetti trattati e delle dosi per abitante assunte (DDD), sia in numero assoluto che in percentuale, per livello di PM10, nelle tre aree considerate e nell'intero distretto di Cremona.

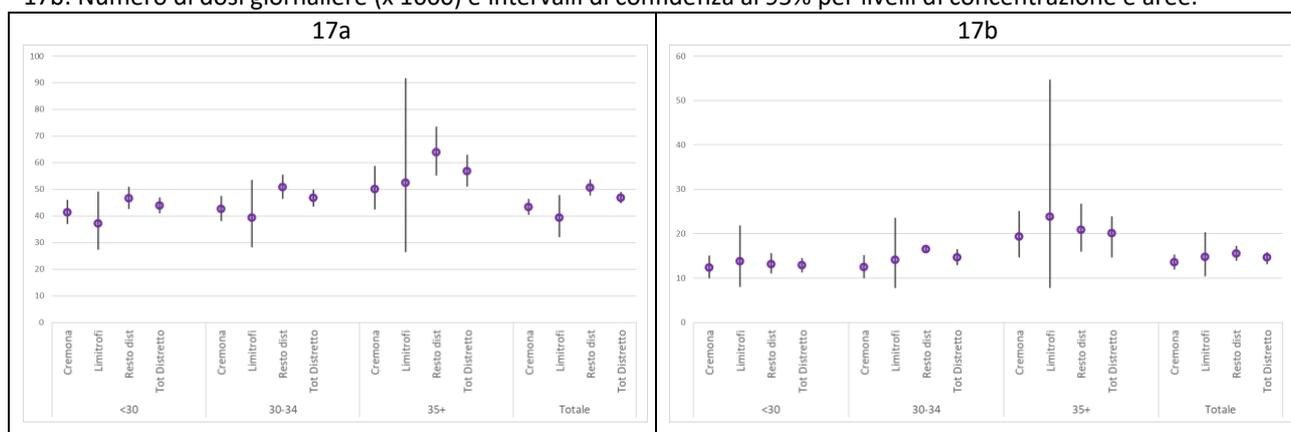
Tabella 25 – numero dei soggetti, dei trattati, delle dosi e loro distribuzione percentuale per livello di PM10

PM10	soggetti	%	trattati	%	DDD	%
Città di Cremona						
<30	7548	42.7	312	40.7	34032	39.0
30-34	7252	41.0	309	40.3	32859	37.7
35+	2893	16.4	145	18.9	20327	23.3
Totale	17693	100.0	766	100.0	87218	100.0
Comuni limitrofi						
<30	1239	50.8	46	47.9	6285	48.2
30-34	990	40.6	39	40.6	5087	39.0
35+	210	8.6	11	11.5	1658	12.7
Totale	2439	100.0	96	100.0	13030	100.0
Resto del distretto						
<30	9887	45.7	461	42.1	47311	38.6
30-34	8914	41.2	453	41.4	53698	43.8
35+	2831	13.1	181	16.5	21463	17.5
Totale	21632	100.0	1095	100.0	122472	100.0
Totale distretto di Cremona						
<30	18674	44.7	819	41.8	87628	39.3
30-34	17156	41.1	801	40.9	91644	41.1
35+	5934	14.2	337	17.2	43448	19.5
Totale	41764	100.0	1957	100.0	222720	100.0

Le distribuzioni dei trattati e delle DDD appaiono più sbilanciate verso le concentrazioni più elevate di quanto non lo sia la distribuzione dei soggetti e questo pattern è simile nelle tre aree considerate.

La Figura 17 riporta gli indicatori di consumo di farmaci analizzati con i relativi intervalli di confidenza per poter visualizzare eventuali pattern nei diversi livelli di esposizione e nelle aree a confronto. Come per il PM2.5, i grafici mostrano valori più elevati in corrispondenza del livello più alto di esposizione, soprattutto in riferimento alle dosi consumate. Ad esempio per l'intero distretto le stime sono pari a 12.9 (IC95%: 11.3–14.6) per concentrazioni inferiori a 25 µg/m³, a 14.6 (IC95%: 12.9–16.5) per concentrazioni tra i 30 e i 34 µg/m³ e a 20.1 (IC95%: 14.6–24.0) per concentrazioni superiori a 35 µg/m³.

Figura 17 – PM10: 17a: Prevalenze di trattati e intervalli di confidenza al 95% per livelli di concentrazione e aree - 17b: Numero di dosi giornaliere (x 1000) e intervalli di confidenza al 95% per livelli di concentrazione e aree.



La Tabella 26 presenta le distribuzioni dei trattati, delle DDD e delle popolazioni dei 3 livelli di esposizione per il PM10, accompagnate dai valori degli Odds Ratio e i relativi intervalli di confidenza per lo studio dell'associazione tra classi di esposizione all'inquinante e consumo di farmaci per ostruzione delle vie respiratorie.

Tabella 26 – Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% per livello di PM10

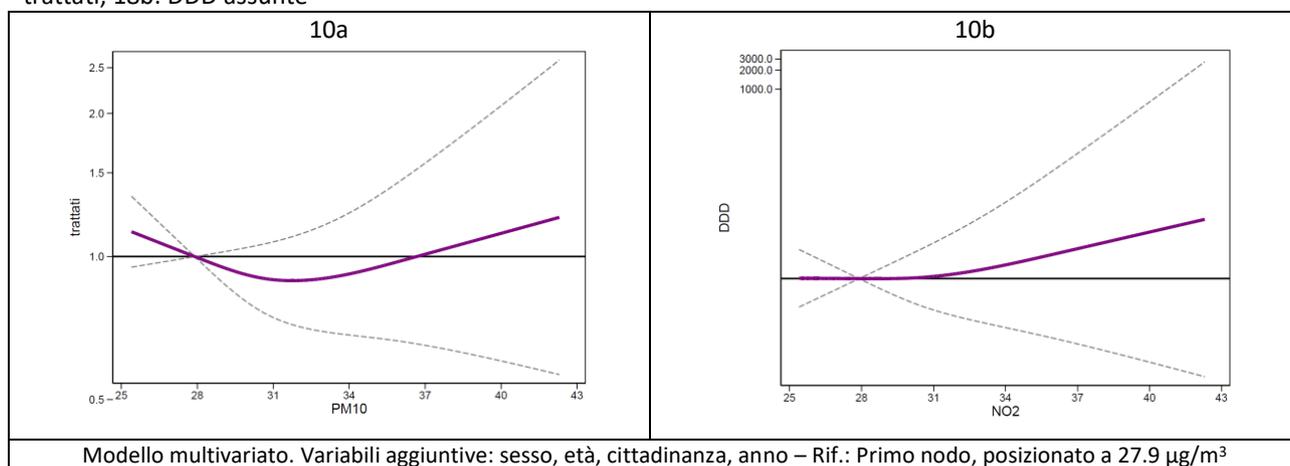
PM10	N	modello multivariato*							
		trattati	OR	IC 95%		DDD	OR	IC 95%	
<30	18674	819	rif	-	-	87629	rif	-	-
30-34	17156	801	1.04	0.89	1.21	91645	1.92	0.84	4.38
35+	5934	337	1.17	0.89	1.54	43447	6.09	1.18	31.50

*Variabili aggiuntive: sesso, età, cittadinanza, anno.

L'analisi stratificata (Tabella 26) evidenzia un maggior utilizzo di farmaci per livelli di esposizione a PM10 crescenti, con più intensità nell'analisi delle DDD. I bambini che risiedono in zone con esposizione tra 30 e 34 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ hanno un consumo di farmaci per l'ostruzione delle vie respiratorie di 1.92 volte (IC95%: 0.84 – 4.38) e i bambini con esposizione superiore o uguale a 35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di 6.09 volte (IC95%: 1.18 - 31.50) superiore a quello dei bambini con esposizione sotto i 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. L'eccesso di rischio rilevato per il livello superiore di concentrazione è improbabile che sia determinato da fluttuazioni casuali.

In Figura 18 sono rappresentati gli Odds Ratio di consumo di farmaci in funzione dell'esposizione al PM10 tramite spline cubiche, congiuntamente ai relativi intervalli di confidenza.

Figura 18 – PM10: Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% delle funzioni concentrazione-risposta. 18a: soggetti trattati; 18b: DDD assunte



Come per il PM2.5, sia l'analisi stratificata (Tabella 26) che quella delle funzioni concentrazione – risposta (Figura 18) sembrano suggerire che il consumo di farmaci per l'ostruzione delle vie aeree aumenti insieme alla concentrazione dell'inquinante.

3.5.3 NO2

La Tabella 27 mostra la distribuzione dei soggetti trattati e delle dosi per abitante assunte (DDD), sia in numero assoluto che in percentuale, per livello di NO2, nelle tre aree considerate e nell'intero distretto di Cremona. Le distribuzioni dei trattati e delle DDD sembra sovrapponibile a quella dei soggetti e questo pattern è simile nelle tre aree considerate.

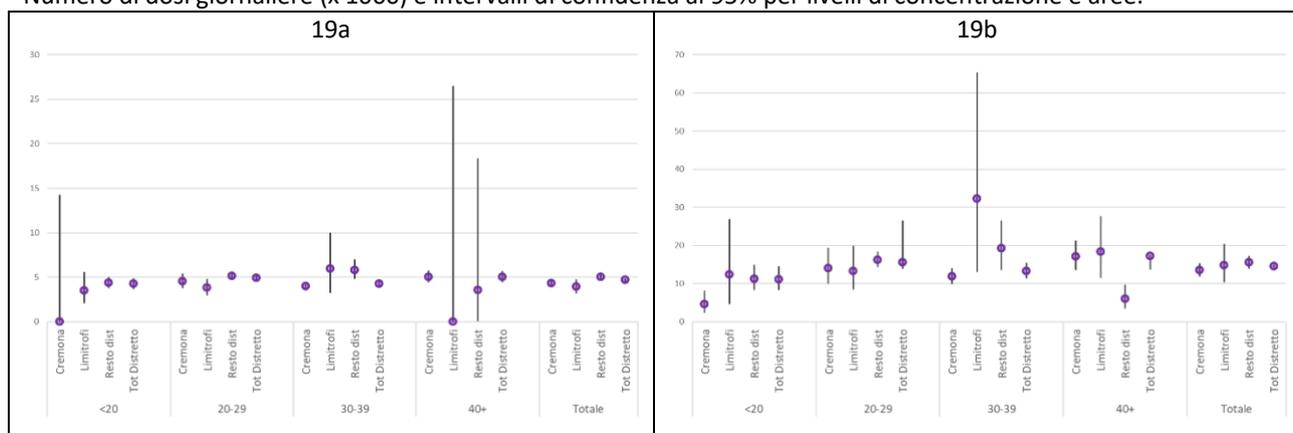
Tabella 27 – numero dei soggetti, dei trattati, delle dosi e loro distribuzione percentuale per livello di NO2

NO2	soggetti	%	trattati	%	DDD	%
Città di Cremona						
<20	24	0.1	0	0.0	39	0.0
20-29	2627	14.8	119	15.5	13424	15.4
30-39	10547	59.6	420	54.8	45555	52.2
40+	4495	25.4	227	29.6	28200	32.3
Totale	17693	100.0	766	100.0	87218	100.0
Comuni limitrofi						
<20	482	19.8	17	17.7	2045	15.7
20-29	1728	70.8	66	68.8	8510	65.3
30-39	217	8.9	13	13.5	2395	18.4
40+	12	0.5	0	0.0	80	0.6
Totale	2439	100.0	96	100.0	13030	100.0
Resto del distretto						
<20	4193	19.4	183	16.7	17007	13.9
20-29	15537	71.8	802	73.2	92125	75.2
30-39	1874	8.7	109	10.0	13276	10.8
40+	28	0.1	1	0.1	64	0.1
Totale	21632	100.0	1095	100.0	122472	100.0
Totale distretto di Cremona						
<20	4699	11.3	200	10.2	19091	8.6
20-29	19892	47.6	987	50.4	114059	51.2
30-39	12638	30.3	542	27.7	61226	27.5
40+	4535	10.9	228	11.7	28344	12.7
Totale	41764	100.0	1957	100.0	222720	100.0

In particolare per la città di Cremona, le distribuzioni dei trattati e delle DDD appaiono più sbilanciate verso le concentrazioni più elevate di quanto non lo sia la distribuzione dei soggetti.

La Figura 19 presenta gli indicatori di consumo di farmaci analizzati con i relativi intervalli di confidenza per poter visualizzare eventuali pattern nei diversi livelli di esposizione e nelle aree a confronto. I grafici non mettono in luce alcun pattern, né in relazione alla classe di esposizione, né all'area geografica.

Figura 19 – NO2: 19a: Prevalenze di trattati e intervalli di confidenza al 95% per livelli di concentrazione e aree - 19b: Numero di dosi giornaliere (x 1000) e intervalli di confidenza al 95% per livelli di concentrazione e aree.



In Tabella 28 sono riportate le distribuzioni dei trattati, delle DDD e delle popolazioni dei 4 livelli di esposizione per l'NO2, accompagnate dai valori degli Odds Ratio e i relativi intervalli di confidenza per lo studio dell'associazione tra classi di esposizione all'inquinante e consumo di farmaci per ostruzione delle vie respiratorie. L'analisi stratificata (Tabella 28) non rileva alcuna associazione tra esposizione a NO2 e consumo di farmaci per ostruzione delle vie respiratorie.

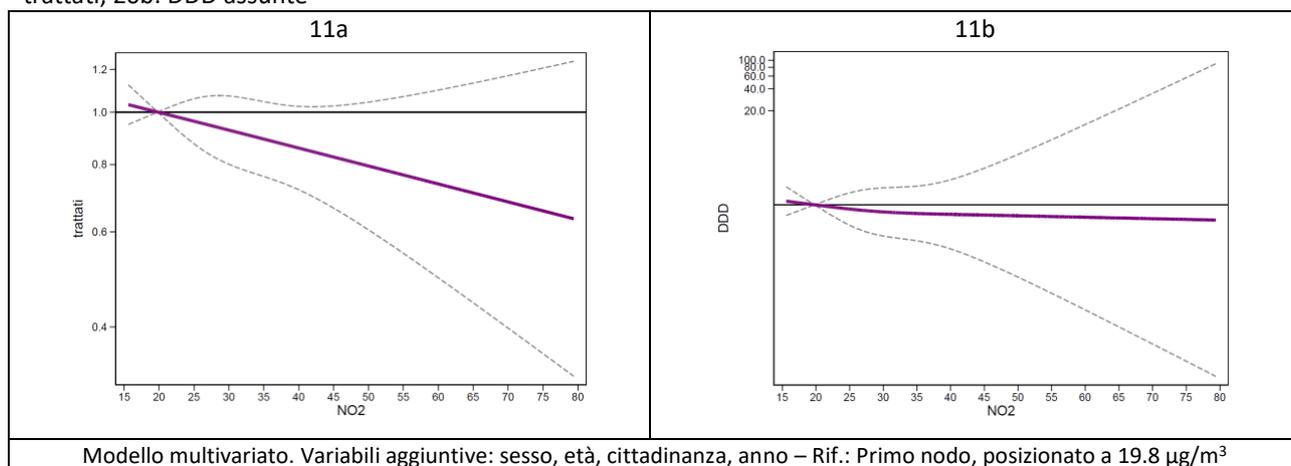
Tabella 28 –Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% per livello di NO2

NO2	N	trattati	OR	95%LI	95%LS	modello multivariato*			
						DDD	OR	95%LI	95%LS
<20	4699	200	0.93	0.78	1.09	19091	0.67	0.33	1.35
20-29	19892	987	rif	-	-	114059	rif	-	-
30-39	12638	542	0.88	0.79	0.99	61226	0.69	0.31	1.55
40+	4535	228	0.89	0.75	1.06	28344	0.58	0.16	2.09

*Variabili aggiuntive: sesso, età, cittadinanza, anno.

In Figura 20 sono rappresentati gli Odds Ratio di consumo di farmaci in funzione dell'esposizione all'NO2 tramite spline cubiche, congiuntamente ai relativi intervalli di confidenza. Al contrario delle polveri sottili, l'uso di farmaci non sembra associato ad una maggiore concentrazione di NO2 (Tabella 28 e Figura 20).

Figura 20 - NO2: Odds Ratio e intervalli di confidenza al 95% delle funzioni concentrazione-risposta. 20a: soggetti trattati; 20b: DDD assunte



4 DISCUSSIONE

L'obiettivo dello studio è quello di approfondire la relazione tra l'inquinamento atmosferico e le principali patologie respiratorie pediatriche nella popolazione del distretto sociosanitario di Cremona. Per farlo, si è potuto disporre di una stima molto dettagliata della media annua di tre tra i contaminanti atmosferici più importanti e nocivi, il PM_{2.5}, il PM₁₀ e l'NO₂, con una risoluzione spaziale di soli 50m x50m, relativa al periodo 2010-2019. Per ogni anno considerato, i soggetti arruolati sono stati i bambini tra i 6 e gli 11 anni di età, per un totale di circa 80.000 osservazioni complessive, riferite a circa 20.000 bambini. Le patologie respiratorie sono state identificate tramite il database amministrativo delle schede di dimissione ospedaliera che contengono i dati dei ricoveri ospedalieri (2010-2019), il flusso degli accessi al Pronto Soccorso (2016-2019) e il flusso delle prescrizioni farmaceutiche (2015-2019). Sono stati osservati dei tassi di ricovero piuttosto esigui: per le patologie respiratorie 8.4‰, per le patologie respiratorie acute 1.4‰, per polmoniti e influenza 1.5‰, per patologia asmatica 0.2‰. Analoga tendenza, anche se con valori lievemente più elevati, è stata osservata per i tassi di accesso al Pronto Soccorso, che sono stati rispettivamente 30.7‰, 25.2‰, 3.5‰, 0.6‰. Si sottolinea che non è possibile osservare le diverse tipologie di esito per tutto il periodo di osservazione, poiché il flusso del Pronto Soccorso è stato istituito da Regione Lombardia nel 2016 e non è stato possibile associare il corretto posizionamento spaziale alle ricette farmaceutiche precedenti il 2015, mentre il flusso dei ricoveri indaga anche il periodo precedente, periodo in cui si sono rilevate concentrazioni di inquinanti più alte.

Lo studio evidenzia una correlazione tra inquinamento e patologia asmatica, associazione positiva rilevata sia nell'esame dei ricoveri ospedalieri per asma, sia nell'esame delle prescrizioni di farmaci per l'ostruzione delle vie aeree. Va considerato infatti che l'utilizzo di tali farmaci in età pediatrica è un indicatore della presenza di patologia asmatica, una malattia infiammatoria cronica ad eziologia multifattoriale caratterizzata dall'ostruzione delle vie aeree con aumento delle resistenze al flusso espiratorio. Per l'asma si ha un trattamento individualizzato stabilito sulla base dello scenario clinico di ogni paziente, che può comprendere una terapia di mantenimento a lungo termine dell'asma cronica e una terapia al bisogno per le riacutizzazioni. Tali farmaci possono essere utilizzati in combinazione variabile e comprendono farmaci come broncodilatatori, glucocorticosteroidi, antiallergici, antileucotrieni, metilxantine e anticorpi monoclonali. Per tali eventi, più frequenti nei primi anni di osservazione (2010-2013) – caratterizzati da livelli più elevati di concentrazione degli inquinanti – le analisi hanno mostrato andamenti crescenti della funzione concentrazione-risposta.

Gli studi in letteratura che trattano l'associazione tra l'insorgenza o la prevalenza di asma sono molti e di diversa natura; alcuni, come il nostro, utilizzano database amministrativi quali i ricoveri, gli accessi al Pronto Soccorso e il consumo dei farmaci, altri si affidano a questionari o a misurazioni di marker biologici. Per la misurazione dell'esposizione, gli studi più recenti utilizzano valori di concentrazione degli inquinanti, altri la distanza dalle fonti emissive. Infine, alcuni studi si focalizzano sugli effetti a breve termine, utilizzando concentrazioni giornaliere, altri invece sugli effetti a lungo termine, utilizzando concentrazioni medie annue. Per motivi di congruità, per un confronto con i nostri risultati, nella presente sezione sono presi in esame solo studi analitici con caratteristiche simili, ovvero riferiti ad una popolazione pediatrica, che dispongano di valori annui di concentrazione degli inquinanti e che analizzino esiti sanitari individuati da database amministrativi. Un recente studio [Holst] condotto in Danimarca rileva un'associazione tra i ricoveri e l'assunzione di farmaci per asma e PM_{2.5} tra i bambini di età maggiore ai 6 anni, dopo aver eliminato l'effetto di variabili aggiuntive rispetto a quelle da noi considerate, come l'educazione e il reddito dei genitori e l'eventuale condizione di asmatici degli stessi. Per il PM₁₀ e l'NO₂ le evidenze sono più deboli. Uno studio condotto a Taiwan [KUO] tra il 2001 e il 2012 mostra un decremento dei tassi di ospedalizzazione per asma nel tempo, in corrispondenza ad un decremento della concentrazione degli inquinanti in esame, tra cui PM_{2.5}, PM₁₀ e NO₂. Uno studio canadese [Buteau] che investiga l'associazione tra PM_{2.5}, NO₂ e SO₂ di natura industriale e i ricoveri per asma, mostra un'associazione positiva soprattutto a basse concentrazioni degli inquinanti. Uno studio condotto negli USA [Huang] che identifica l'asma tramite l'integrazione di database quali i ricoveri, gli accessi al Pronto Soccorso, il consumo di farmaci e le visite specialistiche trova un'associazione positiva con l'aumento del PM_{2.5}. Tra gli studi riportati in letteratura che analizzano specificatamente la relazione tra consumo di farmaci per le vie respiratorie e inquinanti atmosferici, uno condotto in Svezia [Lindgren] su bambini da 0 a 6 anni, non riscontra associazione tra i valori di NO₂ e l'utilizzo di antistaminici e antiallergici

inalabili. Invece, un altro studio svedese, che esamina l'erogazione dei nostri stessi farmaci [OUDIN], riscontra un'associazione tra NO₂ e dosi assunte, mentre uno studio danese [Holst] tra PM_{2.5} e dosi assunte.

Il nostro studio conferma una possibile associazione tra polveri sottili e asma, rilevata sia nell'analisi dei ricoveri ospedalieri, sia nell'analisi delle prescrizioni di farmaci per l'ostruzione delle vie aeree, soprattutto in relazione alle dosi assunte più che al numero dei soggetti trattati. Per l'analisi dei farmaci, è possibile ipotizzare che l'associazione sia meno evidente perché il periodo di osservazione è il 2015-2019, anni in cui i valori di concentrazione degli inquinanti sono stati meno elevati e il differenziale tra i più esposti e i meno esposti ridotto. Relativamente ai ricoveri ospedalieri per patologia asmatica, è opportuno ricordare che il tasso di ospedalizzazione standardizzato in età pediatrica (<18 anni) per asma e gastroenterite rappresenta un indicatore introdotto nella Griglia Lea dal 2015 in sostituzione dell'indicatore più generico "Somma ponderata di tassi specifici per patologie evitabili", come indicatore ospedaliero indiretto volto a valutare l'inefficacia dei servizi di prevenzione e specialistici distrettuali dedicati alla cura di alcune patologie, e successivamente inserito tra gli indicatori del Nuovo Sistema di Garanzia per il monitoraggio dell'assistenza sanitaria. Inoltre, il tasso di ospedalizzazione per asma pediatrico è anche utilizzato dal Programma Nazionale Esiti (PNE) per la valutazione dell'appropriatezza delle performance assistenziali. Vi è quindi il rischio che negli ultimi anni di osservazione la pressoché assenza di ricoveri per asma non rappresenti una reale diminuzione della prevalenza della patologia in questione ma piuttosto una risposta ad indicazioni di buona prassi assistenziale. Al contrario, il dato relativo al consumo di farmaci risente poco di influenze correlate a variabili organizzative, quali ad esempio la tendenza alla deospedalizzazione [Thygesen].

L'asma ha per definizione un'eziologia multifattoriale e, pertanto, il suo sviluppo è condizionato dall'interazione tra più geni predisponenti e fattori ambientali. Diversi studi hanno messo in evidenza come l'inquinamento atmosferico sia uno dei molteplici fattori che concorrono ad aumentare il rischio di riacutizzazioni dei sintomi dell'asma, mentre prove crescenti suggeriscono come esposizioni a lungo termine a sostanze inquinanti possano contribuire allo sviluppo di asma di nuova insorgenza. Gli inquinanti considerati nello studio sono agenti gassosi (NO₂) e particolato atmosferico (PM), quest'ultimo in particolare ha effetti nocivi che dipendono, oltre che dalla concentrazione, anche dal diametro massimo delle particelle: il PM₁₀ comprende particelle definite 'inalabili' perché riescono a raggiungere l'albero bronchiale mentre il PM_{2.5} (particolato fine) comprende particelle con diametro inferiore a 2.5 μm definite 'respirabili' perché riescono a raggiungere le parti più profonde dell'apparato respiratorio come bronchioli e alveoli polmonari. Gli inquinanti atmosferici causano stress e danno ossidativo con innesco di processi di infiammazione e rimodellamento delle vie aeree che, in un individuo geneticamente predisposto, possono provocare asma clinico. Un fattore predisponente è l'atopia e gli inquinanti atmosferici possono aumentare il rischio di sensibilizzazione agli aero allergeni con conseguente attivazione di risposte immunologiche [Guarnieri]. È stato dimostrato come alcune sostanze siano associate a cambiamenti nella fisiologia e nell'espressione genica delle vie aeree superiori durante le riacutizzazioni, con l'identificazione di specifici processi molecolari infiammatori. Ad esempio, è stata correlata l'esposizione al particolato fine a diverse risposte infiammatorie epiteliali, inclusa l'induzione di callicreine tissutali e citochine infiammatorie che sono assenti nelle riacutizzazioni indotte da virus [Altman].

La lettura dei risultati dell'analisi sui ricoveri per le altre patologie respiratorie diverse dall'asma sembra non individuare possibili associazioni tra inquinanti ed esiti. Anche l'analisi degli accessi al Pronto Soccorso non fornisce alcuna indicazione rispetto ad una possibile associazione tra inquinanti ed esito di salute. A questo proposito, va considerato che gli accessi al Pronto Soccorso potrebbero essere indotti soprattutto da esposizioni a breve termine. Sono numerosi, infatti, gli studi in letteratura che si focalizzano sugli effetti a breve termine ed utilizzano concentrazioni medie giornaliere invece che annuali. L'accesso al Pronto Soccorso per malattie dell'apparato respiratorio in età pediatrica, inoltre può risultare un indicatore non adeguato allo scopo, in quanto generalmente la famiglia del paziente pediatrico tende ad avere come riferimento il proprio pediatra di fiducia e quindi ad accedere tendenzialmente meno al Pronto Soccorso per acuzie respiratorie. Un ulteriore elemento di inadeguatezza dell'indicatore sul Pronto Soccorso potrebbe essere dato dalla tendenza della popolazione ad accedere a questo servizio della rete di emergenza-urgenza in modo improprio. È noto, infatti, che per molti cittadini il Pronto Soccorso sia spesso il punto prevalente di riferimento anche per quelle richieste che dovrebbero essere erogate da altri servizi socioassistenziali presenti sul territorio, con differenti tendenze all'accesso nei vari strati socioeconomici della popolazione. È da considerare anche il "tetto" agli accessi che naturalmente si osserva per via della effettiva capacità di

questo servizio di rispondere ai bisogni di salute: è noto come questa struttura lavori sempre al limite della sua capacità.

Questo studio rappresenta una novità assoluta nella popolazione cremonese e si affianca alle poche esperienze lombarde sul tema, specie considerando la qualità della valutazione espositiva e della stessa analisi statistica. Un punto di forza è la capacità di indagare il fenomeno dal punto di vista spazio-temporale, utilizzando stime della concentrazione degli inquinanti per porzioni di territorio estremamente dettagliate (celle di 50mx50m) e considerando un tempo di osservazione prolungato, almeno per i ricoveri, il che in qualche modo contrasta il problema dell'esiguità del numero di osservati e della relativa rarità degli eventi, che determina l'incertezza delle stime. L'aver considerato l'età pediatrica, inoltre, riduce i potenziali confondimenti dovuti al fumo di tabacco e alle esposizioni occupazionali.

L'esame dei dati stratificati nei tre sottogruppi spaziali considerati ha mostrato delle distribuzioni simili nel comune di Cremona, nei comuni limitrofi e nel resto del distretto. L'analisi condotta (dal punto di vista statistico una valutazione dell'interazione tra i singoli inquinanti e il raggruppamento dei comuni nelle tre sotto-aree) non ha messo in evidenza differenze di rilievo, suggerendo come la relazione tra la concentrazione degli inquinanti e gli esiti di salute presi in esame non sia condizionata dalla sotto-area geografica considerata.

Lo studio ha messo in evidenza che la scelta dell'esito sanitario da studiare è cruciale. Il gruppo di cause "malattie dell'apparato respiratorio" include patologie probabilmente non riconducibili all'inquinamento atmosferico, indebolendo di conseguenza, come atteso, la specificità dell'associazione presa in esame. Inoltre, le "infezioni respiratorie acute" così come le "polmoniti" sono eventi acuti probabilmente più legati ad esposizioni a breve termine rispetto che a quella a più lungo termine da noi esaminata, anche se appare ragionevole ipotizzare come le due tipologie espositive siano fortemente correlate.

Un elemento di criticità, comune a tutti gli studi basati sui database amministrativi presenti in letteratura, è quello di non poter prendere in considerazione gli altri indirizzi in cui i bambini si spostano (la scuola, le aree sportive e ricreative frequentate), e nemmeno la differente altezza relativa ai piani delle abitazioni. Inoltre, non sono state raccolte informazioni concernenti la familiarità delle patologie occorse nei soggetti in studio, in particolare relativamente all'asma, per la quale esiste una predisposizione genetica.

5 CONCLUSIONI

Lo studio da noi condotto nel distretto sociosanitario di Cremona evidenzia un incremento del rischio di asma in età pediatrica all'aumentare dei livelli di inquinanti presi in esame, in modo particolare in relazione ai valori di particolato. I valori di concentrazione per i quali tale associazione appare più marcata fanno riferimento al periodo iniziale dello studio, mentre attualmente le emissioni di inquinanti sono più ridotte. Considerata la correlazione positiva tra inquinamento atmosferico e patologia asmatica si sottolinea come, per migliorare il controllo della patologia, sia importante limitare l'esposizione ai fattori di rischio. Tale limitazione porterebbe ad un minore impatto della patologia stessa sulla salute individuale e sul Sistema Sanitario e, seppure la relazione tra esposizione agli inquinanti atmosferici e le altre patologie respiratorie appaia sensibilmente più debole, si avrebbe un ulteriore vantaggio in quanto il peggioramento dell'asma e dello stato infiammatorio cronico delle vie respiratorie in età pediatrica si correla nel corso della vita ad una maggiore fragilità e suscettibilità dell'apparato respiratorio nei confronti di altre patologie.

Lo studio e la maggiore comprensione dei potenziali effetti nocivi degli inquinanti atmosferici forniscono prove a sostegno di politiche basate su nuove strategie di prevenzione ed intervento mirate e rafforzate, con l'obiettivo di migliorare la qualità dell'aria a favore della sanità pubblica. Per studi futuri, nell'ottica di aumentare la numerosità dei casi osservati, potrebbe essere interessante ampliare l'area geografica in esame, la fascia d'età dei soggetti in studio e identificare i soggetti prevalenti sulla base della Banca Dati Assistiti (BDA), metodologia sviluppata in Lombardia da anni per monitorare le malattie croniche nella popolazione assistita.

6 BIBLIOGRAFIA

Altman MC, Kattan M, O'Connor GT, Murphy RC, Whalen E, LeBeau P, Calatroni A, Gill MA, Gruchalla RS, Liu AH, Lovinsky-Desir S, Pongracic JA, Kercksmar CM, Khurana Hershey GK, Zoratti EM, Teach SJ, Bacharier LB, Wheatley LM, Sigelman SM, Gergen PJ, Togias A, Busse WW, Gern JE, Jackson DJ; National Institute of Allergy and Infectious Disease's Inner City Asthma Consortium. Associations between outdoor air pollutants and non-viral asthma exacerbations and airway inflammatory responses in children and adolescents living in urban areas in the USA: a retrospective secondary analysis. *Lancet Planet Health*. 2023 Jan;7(1):e33-e44. doi: 10.1016/S2542-5196(22)00302-3. PMID: 36608946; PMCID: PMC9984226.

Buteau S, Shekarrizfard M, Hatzopolou M, Gamache P, Liu L, Smargiassi A. Air pollution from industries and asthma onset in childhood: A population-based birth cohort study using dispersion modeling. *Environ Res*. 2020 Jun;185:109180. doi: 10.1016/j.envres.2020.109180. Epub 2020 Jan 25. PMID: 32278153.

Decreto Legislativo 13 agosto 2010, n. 155

Gould, W. W. 1993. sg19: Linear splines and piecewise linear functions. *Stata Technical Bulletin* 15: 13–17. Reprinted in *Stata Technical Bulletin Reprints*, vol. 3, pp. 98–104. College Station, TX: Stata Press.

Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 2014 May 3;383(9928):1581-92. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60617-6. PMID: 24792855; PMCID: PMC4465283.

Han K, Ran Z, Wang X, Wu Q, Zhan N, Yi Z, Jin T. Traffic-related organic and inorganic air pollution and risk of development of childhood asthma: A meta-analysis. *Environ Res*. 2021 Mar;194:110493. doi: 10.1016/j.envres.2020.110493. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33217436.

Hanley James A. and others, *Statistical Analysis of Correlated Data Using Generalized Estimating Equations: An Orientation*, *American Journal of Epidemiology*, Volume 157, Issue 4, 15 February 2003, Pages 364–375, <https://doi.org/10.1093/aje/kwf215>

Harrell FE: *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer, 2001

Holst GJ, Pedersen CB, Thygesen M, et al. Air pollution and family related determinants of asthma onset and persistent wheezing in children: nationwide case-control study. *BMJ*. 2020;370:m2791

Huang W, Schinasi LH, Kenyon CC, Moore K, Melly S, Hubbard RA, Zhao Y, Diez Roux AV, Forrest CB, Maltenfort M, De Roos AJ. Effects of ambient air pollution on childhood asthma exacerbation in the Philadelphia metropolitan Region, 2011-2014. *Environ Res*. 2021 Jun;197:110955. doi: 10.1016/j.envres.2021.110955. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33676951.

Kuo CY, Chan CK, Huang JL, Wu CY, Phan DV, Lo HY, Chan CL. Decline in hospitalization for childhood asthma in different air pollution regions in Taiwan, 2001-2012. *Int J Environ Health Res*. 2022 Jan;32(1):95-105. doi: 10.1080/09603123.2020.1729964. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32073299.

Kurt OK, Zhang J, Pinkerton KE. Pulmonary health effects of air pollution. *Pulm Med*. 2016;22:138–43

Liu, H.-Y.; Dunea, D.; Iordache, S.; Pohoata, A. A Review of Airborne Particulate Matter Effects on Young Children's Respiratory Symptoms and Diseases. *Atmosphere* 2018, 9, 150. <https://doi.org/10.3390/atmos9040150>

Lindgren A, Stroh E, Jakobsson K. Ever dispense of prescribed allergy medication in children growing up close to traffic: a registry-based birth cohort. *BMC Public Health*. 2015 Oct 6;15:1023. doi: 10.1186/s12889-015-2356-3. PMID: 26444543; PMCID: PMC4595113.

Oudin A, Bråbäck L, Oudin Åström D, Forsberg B. Air Pollution and Dispensed Medications for Asthma, and Possible Effect Modifiers Related to Mental Health and Socio-Economy: A Longitudinal Cohort Study of Swedish Children and Adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Nov 16;14(11):1392. doi: 10.3390/ijerph14111392. PMID: 29144419; PMCID: PMC5708031.

Maldonado, G. and Greenland, S., 1993. Simulation study of confounder-selection strategies. *American journal of epidemiology*, 138(11), pp.923-936.

Pan, W., 2001. Akaike's information criterion in generalized estimating equations. *Biometrics*, 57(1), pp.120-125.

Profili di salute della popolazione residente. ATS Val Padana <https://www.ats-valpadana.it/stato-di-salute-dei-cittadini>

Programma Nazionale Esiti <https://pne.agenas.it/>

TerrAria Studio modellistico sulla qualità dell'aria del territorio afferente il distretto di Cremona <https://www.ats-valpadana.it/documents/1654672/0/Studio+modellistico+inquinamento.pdf/b4eb15fa-682d-0034-7bc2-41b791c9d39c> (accesso il 25/07/2023)

Thygesen LC, Christiansen T, Garcia-Armesto S, Angulo-Pueyo E, Martínez-Lizaga N, Bernal-Delgado E; ECHO Consortium. Potentially avoidable hospitalizations in five European countries in 2009 and time trends from 2002 to 2009 based on administrative data. *Eur J Public Health*. 2015 Feb;25 Suppl 1:35-43. doi: 10.1093/eurpub/cku227. PMID: 25690128.

UTAQ. Quanto è pulita l'aria che respiri? <https://www.utaq.eu/it/> (accesso il 25/07/2023)

WHO global air quality guidelines. Particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva: World Health Organization; 2021

Wright, Rosalind J and Kelly J. Brunst. "Programming of respiratory health in childhood: influence of outdoor air pollution." *Current opinion in pediatrics* 25 2 (2013): 232-9.

7 APPENDICE

Figura A1 – PM2.5: distribuzione della concentrazione ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) per anno, 2010-2019

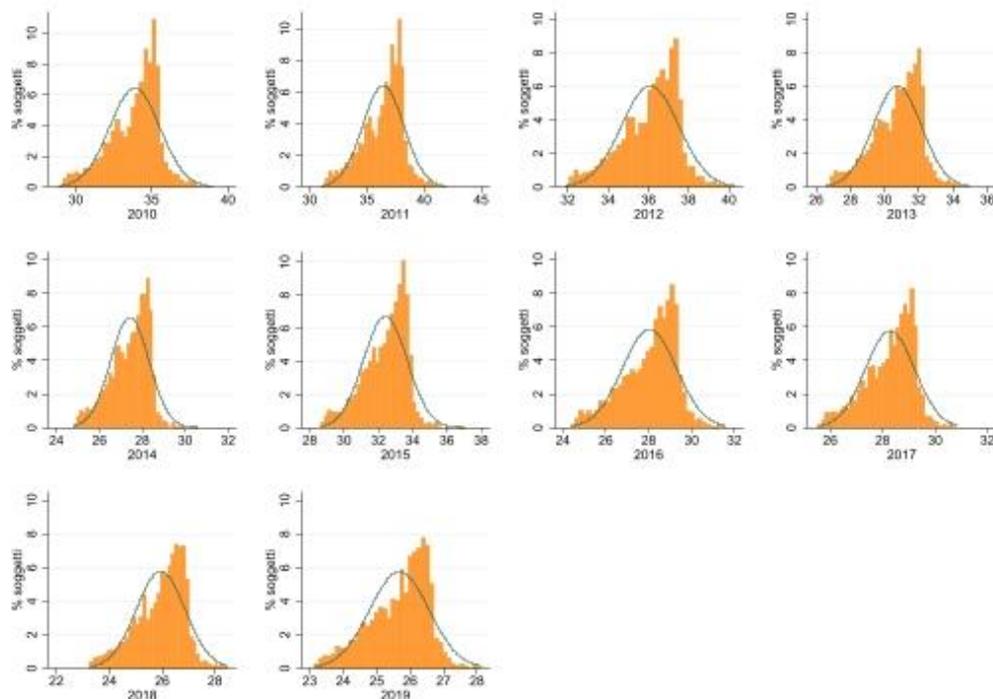


Figura A2 – PM10: distribuzione della concentrazione ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) per anno, 2010-2019

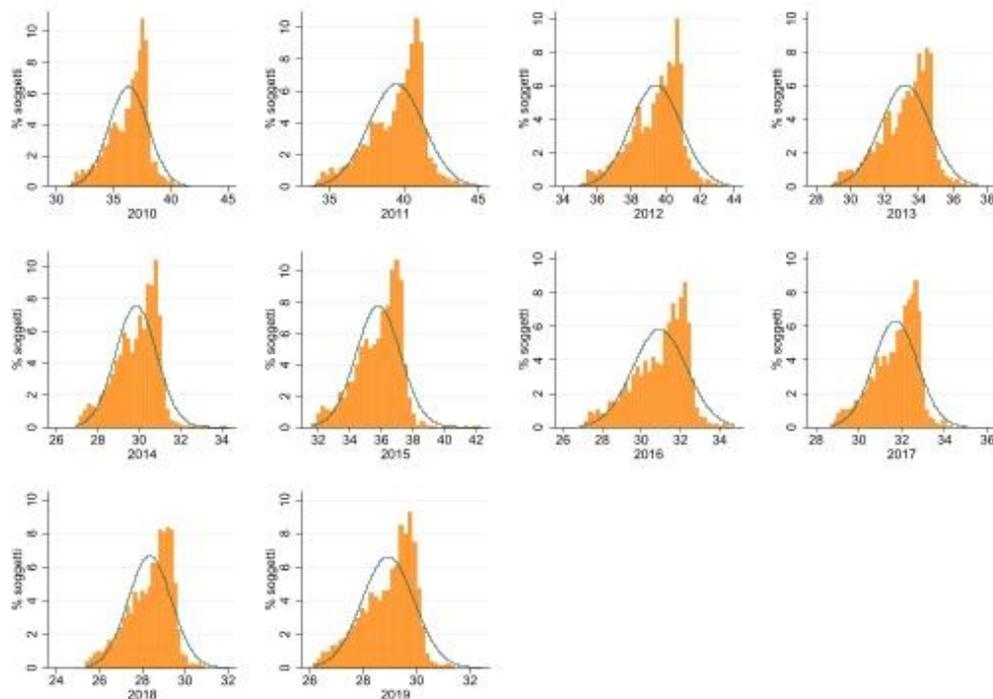


Figura A3 – NO2: distribuzione della concentrazione ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) per anno, 2010-2019

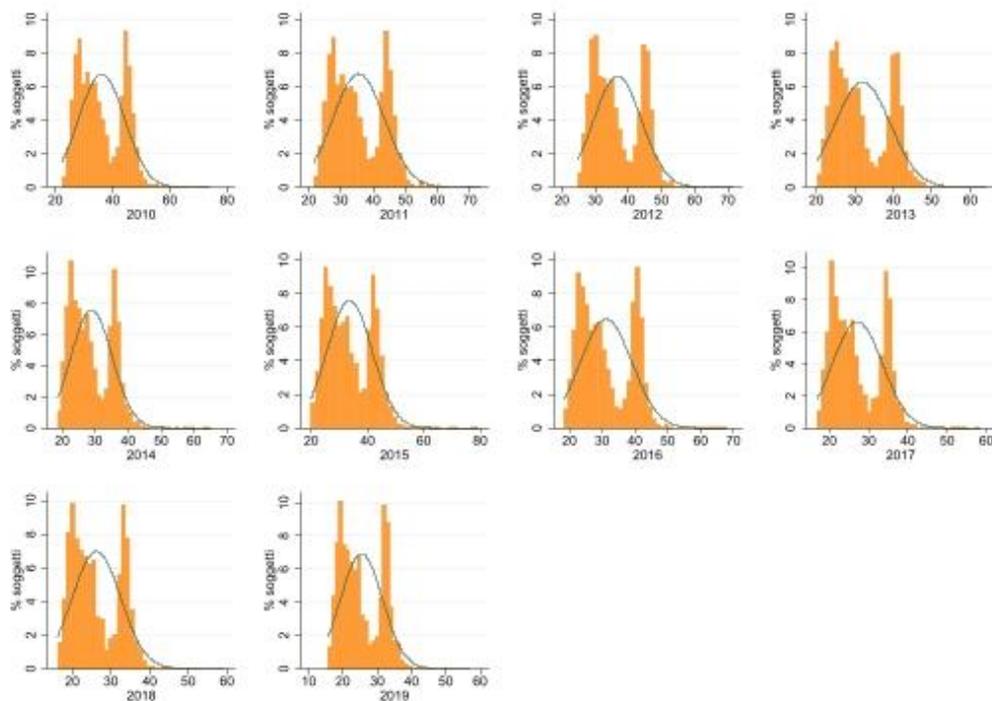


Figura A4 – Ubicazione dei soggetti con almeno un ricovero/anno

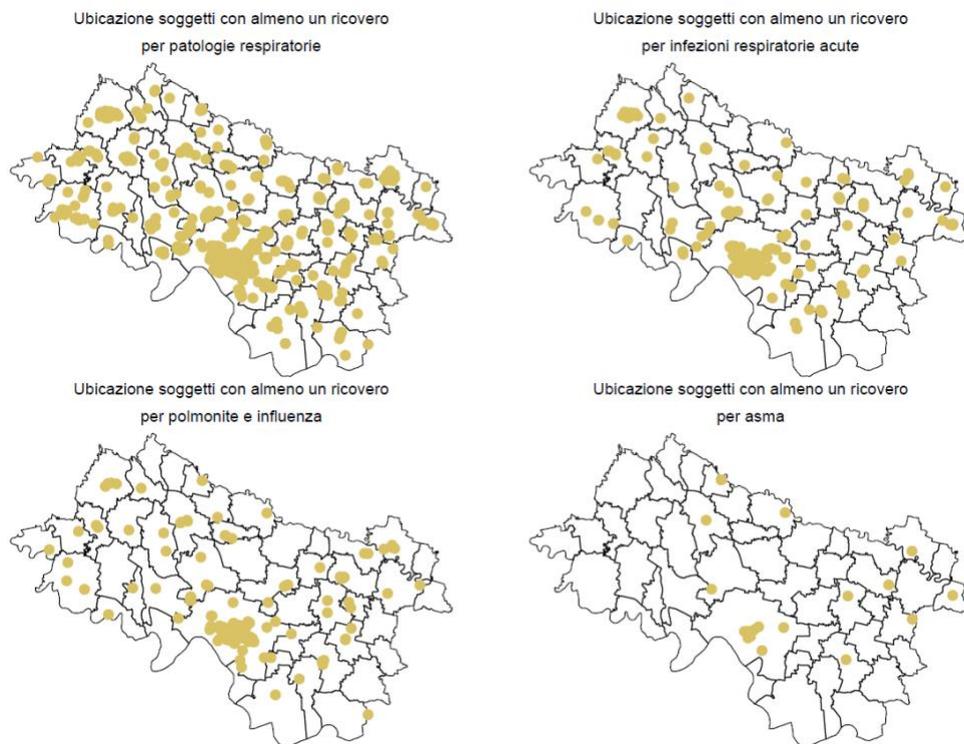


Figura A5 – Ubicazione dei soggetti con almeno un accesso al Pronto Soccorso/anno

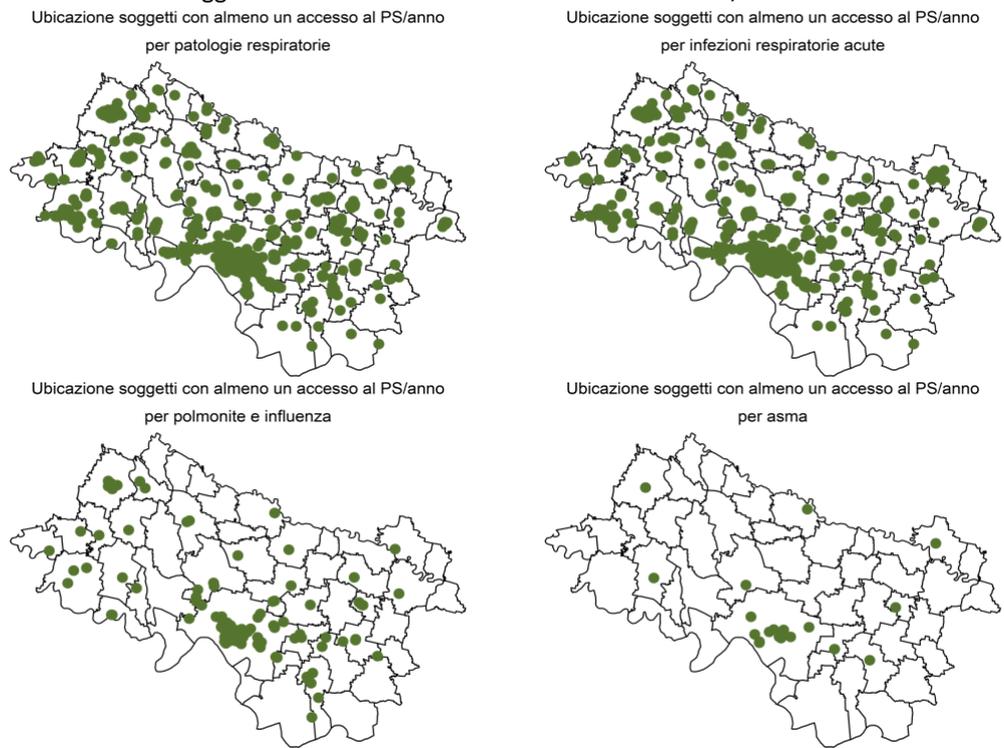


Figura A6 – Ubicazione dei soggetti con almeno due episodi prescrittivi/anno

Ubicazione soggetti con almeno due episodi prescrittivi/anno per ostruzione vie aeree

