



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA  
FACOLTA' DI SCIENZE STATISTICHE

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN  
STATISTICA, POPOLAZIONE E SOCIETA'

Tesi di Laurea

STUDIO DEI POSSIBILI EFFETTI DELL'INQUINAMENTO ATMOSFERICO  
SULLA FUNZIONALITA' RESPIRATORIA IN UN PANEL DI SOGGETTI  
ASMATICI ADULTI

Relatore: CH.MO Prof. Simonato Lorenzo

Laureando: De Mola Simone

ANNO ACCADEMICO 2006-2007



# INDICE

## Capitolo 1: Introduzione

1.1 Studio SAVE 1

## Capitolo 2: Background

2.1 Inquinamento

2.1.1 Gli inquinanti dello studio

2.2 Asma

2.3 Pef e Fev1

2.4 Effetti dell'inquinamento sull'asma

2.5 Studi recenti

## Capitolo 3: Materiali e metodi

3.1 Costruzione della coorte

3.2 Dati in analisi

3.3 Variabili in analisi

3.4 Metodi statistici

## **Capitolo 4: Risultati**

### 4.1 Statistiche descrittive

4.1.1 Statistiche descrittive per FEV1 e PEF mattina e sera per tutti i soggetti

4.1.2 Statistiche descrittive per FEV1 e PEF mattina e sera per i soggetti con più di 50 misure

4.1.3 Statistiche descrittive per i soggetti con più e meno di 50 misure

### 4.2 Grafici PEF e FEV1 medio giornaliero

### 4.3 Grafici con relazione tra PEF e FEV1 mattutino e serale ed inquinanti

### 4.4 Risultati effetto del livello di esposizione ai diversi inquinanti sul PEF E FEV1 del mattino e della sera

4.4.1 Effetto del diverso livello di esposizione ai diversi inquinanti sul PEF mattino

4.4.2 Effetto del diverso livello di esposizione ai diversi inquinanti sul PEF sera

4.4.3 Effetto del diverso livello di esposizione ai diversi inquinanti sul FEV1 mattina

4.4.4 Effetto del diverso livello di esposizione ai diversi inquinanti sul FEV1 sera

## **Capitolo 5: Conclusioni**

## **Bibliografia**

## Capitolo 1: Introduzione

Questa tesi è stata sviluppata in seguito allo stage svolto nel periodo marzo 2007-luglio 2007 presso il Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica dell'Università di Padova per conto dell'Azienda Ospedaliera di Padova .

Il lavoro fa parte di uno studio in corso nel Comune di Padova, denominato “Save1- Traffico veicolare e salute nel Comune di Padova”, il cui scopo è l'individuazione di possibili legami tra inquinamento ed alcuni outcome di salute (in particolare per specifiche patologie cardiache e respiratorie).

In questa tesi verrà studiato il legame tra inquinamento ed una coorte di asmatici, analizzando due indici di funzionalità respiratoria, il PEF ed il FEV1.

I dati relativi ai pazienti malati d'asma per la costruzione della coorte sono stati forniti dall'USLL 16 di Padova; le visite sono state effettuate dal reparto di Fisiopatologia Respiratoria dell'Ospedale di Padova.

I dati relativi all'inquinamento sono stati raccolti tramite le centraline mobili e fisse dell'ARPAV, situate in diverse zone di Padova.

Il Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica si è occupato della parte statistica dello studio: la stesura del questionario e l'analisi dei dati raccolti.

I dati relativi ai pazienti sono stati raccolti quotidianamente tramite uno strumento in dotazione ad ogni soggetto, il Piko-1.

Sono state inoltre prese in analisi alcune variabili che potevano influenzare le analisi, e considerate come confondenti.

Queste variabili confondenti riguardano sia gli aspetti atmosferici (umidità, pressione e temperatura) sempre forniti quotidianamente dell'ARPAV, che aspetti individuali dei diversi pazienti (se fumatori, se facevano uso di cortisonici).

Per verificare le associazioni tra le variabili dipendenti e le variabili espositive si è utilizzato il programma statistico STATA Specail Ediction 8.0, che ci ha permesso di fare un'analisi basandoci sulle equazioni di stima generalizzate (GEE).

## 1.1 Studio SAVE 1

Lo studio “SAVE1 - Traffico veicolare e salute nel Comune di Padova” è nato nell’anno 2003 su idea e proposta dell’ARPAV (Agenzia Regionale per la Prevenzione Ambientale del Veneto). Si tratta di un’indagine epidemiologica di durata biennale che ha lo scopo di studiare gli effetti a breve termine dell’inquinamento atmosferico in due gruppi ad alto rischio: una coorte di asmatici e una coorte di cardiopatici.

Gli studi prospettici, detti anche longitudinali o di coorte, comprendono una vasta serie di indagini che hanno la caratteristica comune di prevedere l’osservazione di uno o più gruppi di soggetti per valutare l’incidenza di un fenomeno. Il periodo di follow-up (ovvero periodo in cui sono seguiti i pazienti) varia a seconda delle caratteristiche del fenomeno in studio: può essere di qualche mese nella valutazione dell’efficacia di una terapia o di molti anni nello studio di fattori di rischio il cui effetto si esplica dopo un lungo periodo di latenza.

L’organizzazione di questo progetto ha previsto il coinvolgimento di tre diversi enti: l’ARPAV, l’Università degli Studi di Padova e l’ULSS n° 16. L’ARPAV, promotore dello studio stesso, ha fornito le rilevazioni periodiche degli inquinanti atmosferici PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> ed CO. Al Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica dell’Università di Padova, sono stati affidati diversi compiti: la stesura, secondo criteri statistici, dei questionari da sottoporre ai soggetti; l’implementazione del database per archiviare i dati raccolti per tutta la durata dello studio; l’analisi statistica dei dati acquisiti per verificare l’esistenza o meno di relazioni significative tra le diverse caratteristiche rilevate sulle unità statistiche (i pazienti asmatici) ed il fattore espositivo (l’inquinamento). Coinvolto nel progetto SAVE1 è anche l’ULSS n° 16 di Padova che ha fornito i dati sanitari relativi ai soggetti affetti da asma, come le prescrizioni di farmaci, i dati anagrafici, le informazioni relative a patologie presenti o pregresse, necessari per un quadro clinico completo dei pazienti che hanno preso parte allo studio. Il CED (Centro Elaborazione Dati) ha poi estrapolato dagli archivi i dati necessari alla definizione della coorte. Infine, essendo i pazienti affetti da patologie respiratorie i soggetti più esposti a subire gli effetti negativi delle sostanze inquinanti, sono risultate necessarie competenze pneumologiche: il decorso clinico dei pazienti asmatici è stato quindi affidato ad un’equipe di medici che lavorano nell’ambulatorio di Fisiopatologia Respiratoria dell’Ospedale di Padova.

## Capitolo 2: Background

### 2.1 Inquinamento

L'analisi della stima dell'effetto dell'inquinamento atmosferico sulla funzionalità respiratoria degli asmatici in studio, ha richiesto la raccolta giornaliera dei dati ambientali nelle zone in studio.

In questo studio sono stati utilizzati come indicatori di inquinamento: SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CO, PM<sub>10</sub>.

Il monitoraggio dell'inquinamento atmosferico è attuato per mezzo di una rete integrata costituita da una cabina ricollocabile e due mezzi mobili dell'ARPAV per il rilievo continuo degli inquinanti da traffico, 34 punti dell'area urbana scelti per il monitoraggio del benzene atmosferico, 4 centraline fisse di proprietà dell'ARPAV per il rilievo in continuo degli inquinanti atmosferici e delle variabili meteorologiche posizionate in : zona Arcella, situata in via Aspetti, nell'immediata periferia a Nord del centro di Padova, in una zona con intenso traffico veicolare ed elevata densità abitativa; zona Mandria , situata in via Ca' Rasi nella zona periferica a Sud Ovest e sottovento rispetto al centro di Padova; zona Ospedale, situata in via Giustiniani, zona centrale dell'agglomerato urbano, in un'area caratterizzata da elevata densità abitativa ed intenso traffico veicolare; zona Industriale, situata in via Nicodemi, zona periferica ad Est del centro di Padova con densità abitativa media.

#### 2.1.1 Gli inquinanti dello studio

##### Ossidi di Azoto (NO<sub>x</sub>)

Pur essendo presenti in atmosfera diverse specie di ossidi di azoto, per quanto riguarda l'inquinamento dell'aria si fa quasi esclusivamente riferimento al termine NO<sub>x</sub> che sta ad indicare la somma pesata del monossido di azoto (NO) e del biossido di azoto (NO<sub>2</sub>).

Questi gas si generano a causa dei processi di combustione negli autoveicoli e negli impianti industriali e di riscaldamento, indipendentemente dal tipo di combustibile utilizzato.

Il biossido di azoto (NO<sub>2</sub>) è una sostanza altamente reattiva che si forma nell'atmosfera attraverso l'ossidazione di azoto (NO). L'NO<sub>2</sub> è quindi un inquinante secondario, perché non emesso direttamente e si ritrova in atmosfera un po' ovunque, con concentrazioni abbastanza costanti.

L'azione sull'uomo dell'ossido di azoto è relativamente lenta al contrario del biossido di azoto che risulta molto più tossico: è un gas irritante per le mucose e può contribuire all'insorgere di varie alterazioni delle funzioni polmonari, bronchiti croniche, asma ed enfisema polmonare. Lunghe esposizioni anche a basse concentrazioni provocano una drastica diminuzione delle difese polmonari con conseguente aumento del rischio di affezioni alle vie respiratorie.

Sull'ambiente invece inquina contribuendo ad originare lo smog fotochimico.

Si stima che gli ossidi di azoto contribuiscano per il 30% alla formazione delle piogge acide (il restante è imputabile al biossido di zolfo e ad altri inquinanti), inoltre danneggiano anche edifici e monumenti, provocando un invecchiamento accelerato in molti casi irreversibile.

Negli ultimi anni le emissioni antropiche di ossidi di azoto sono aumentate enormemente, soprattutto a causa dell'aumento del traffico veicolare, e questo ha comportato di conseguenza un aumento dei livelli di concentrazione nelle aree urbane.

### **Ossidi di Zolfo (SO<sub>x</sub>)**

Normalmente gli ossidi di zolfo presenti in atmosfera sono l'anidride solforosa (SO<sub>2</sub>) e l'anidride solforica (SO<sub>3</sub>); questi composti vengono anche indicati con il termine comune SO<sub>x</sub>.

L'anidride solforosa o biossido di zolfo è un gas incolore, irritante, non infiammabile, molto solubile in acqua e dall'odore pungente. Dato che è più pesante dell'aria tende a stratificarsi nelle zone più basse. Deriva dall'ossidazione dello zolfo nel corso dei processi di combustione delle sostanze che contengono questo elemento, sono quindi responsabili delle sue emissioni le centrali termoelettriche, l'industria, gli impianti di riscaldamento domestico e gli autoveicoli alimentati a gasolio.

Dall'ossidazione dell'anidride solforosa si origina l'anidride solforica o triossido di zolfo che, reagendo con l'acqua sia liquida che allo stato di vapore, origina rapidamente l'acido solforico, responsabile in gran parte del fenomeno delle piogge acide.

Nel corso degli ultimi anni, grazie agli interventi che sono stati adottati per il miglioramento della qualità dei combustibili e per la diffusione della metanizzazione degli impianti di riscaldamento, l'emissione degli ossidi di zolfo nelle aree urbane dei Paesi Occidentali si è notevolmente ridotta, per cui l'importanza del biossido di zolfo come inquinante è leggermente diminuita.

A causa dell'elevata solubilità in acqua viene facilmente assorbito dalle mucose del naso e dal tratto superiore dell'apparato respiratorio aumentando la resistenza delle vie aeree al passaggio dell'aria. L'esposizione ad alte concentrazioni di questa sostanza può provocare l'aumento delle secrezioni delle mucose, bronchite, tracheite e temporanee difficoltà respiratorie in persone sofferenti di asma. L'esposizione nel breve termine può inoltre portare ad una riduzione delle funzioni polmonari, mentre nel lungo periodo, alte concentrazioni di SO<sub>2</sub> congiuntamente ad alti livelli di Polveri Sospese, provocano malattie respiratorie, alterazioni delle difese polmonari e l'aggravamento di disturbi cardiovascolari.

L'azione principale operata dagli ossidi di zolfo ai danni dell'ambiente consiste nell'acidificazione delle precipitazioni meteorologiche con la conseguente compromissione dell'equilibrio degli

ecosistemi interessati. Gli effetti corrosivi dell'acido solforico si riscontrano anche sui materiali da costruzione, sui metalli, sulle vernici, sui monumenti e sulle opere d'arte. A basse concentrazioni il biossido di zolfo provoca un rallentamento nella crescita delle piante, mentre ad alte concentrazioni determina la morte alterandone la fisiologia in modo irreparabile.

### **Monossido di carbonio(CO)**

Il monossido di carbonio è un inquinante primario, un gas velenoso inodore, incolore ed insapore, derivante da combustioni incomplete (cioè processi ossidativi che avvengono in carenza di ossigeno) e prodotto per lo più dalle esalazioni dei veicoli specialmente non catalizzati e in zone in cui sono presenti rallentamenti del traffico. La distribuzione di CO è molto variabile nel tempo e nello spazio, con differenze notevoli a breve distanza dalle fonti di emissione. Esso entra nell'apparato circolatorio e riduce notevolmente la capacità del sangue di distribuire ossigeno agli organi e ai tessuti del corpo. L'esposizione a CO causa maggiori danni a individui affetti da disturbi cardiovascolari. I primi sintomi sono la minore prontezza di riflessi, senso di affaticamento, mal di testa, vertigini; successivamente può condurre alla perdita di memoria, perdita del controllo muscolare, fino alla morte.

### **Particolato Atmosferico (PM)**

Le particelle sospese sono sostanze allo stato solido o liquido che, a causa delle loro piccole dimensioni, restano sospese in atmosfera per tempi più o meno lunghi. Queste polveri totali sospese o PTS vengono anche indicate come PM (Particulate Matter).

Spesso il particolato rappresenta l'inquinante a maggiore impatto ambientale nelle aree urbane, tanto da indurre le autorità competenti a disporre dei blocchi del traffico per ridurre il fenomeno. Il particolato nell'aria può essere costituito da diverse sostanze, e nelle aree urbane sono generate dalle centrali termiche e dagli autoveicoli (diesel in particolare). Fanno parte di questa categoria anche le polveri prodotte dall'abrasione dei freni, dei pneumatici e del manto stradale.

La concentrazione nell'atmosfera di queste particelle viene comunque limitata dalla naturale tendenza alla deposizione per effetto della gravità e dall'azione delle piogge.

Le polveri PM<sub>10</sub> rappresentano il particolato che ha un diametro inferiore a 10 micron, mentre le polveri PM<sub>2,5</sub> hanno un diametro inferiore a 2.5 micron.

Il PM<sub>10</sub> è in grado di penetrare nell'apparato respiratorio, mentre il PM<sub>2,5</sub> è in grado di raggiungere la parte più profonda del polmone.

Le particelle che si depositano nel tratto extratoracico possono causare effetti irritativi come secchezza e infiammazione; quelle che si depositano nel tratto tracheobronchiale possono causare

costrizione e riduzione delle capacità epurativa dell'apparato respiratorio, aggravamento delle malattie respiratorie croniche ed eventuali neoplasie. Le particelle con diametro inferiore ai 5-6  $\mu\text{m}$  possono depositarsi nei bronchioli e negli alveoli e causare infiammazioni, fibrosi e neoplasie. Queste polveri sono presenti maggiormente in zone con attività industriali e traffico veicolare. Inoltre aggravano le malattie respiratorie croniche come l'asma, la bronchite e l'enfisema. L'inalazione prolungata di queste particelle può provocare una broncopolmonite cronica accompagnata spesso da enfisema polmonare.

## 2.2 Asma

Dal punto di vista fisiopatologico l'asma si può definire come una malattia infiammatoria delle vie aeree caratterizzata da bronco-ostruzione reversibile spontaneamente o dopo trattamento, ed associata ad ipersensibilità bronchiale (BHR Bronchial hyperresponsiveness); può anche essere caratterizzata da una componente allergica. Dal punto di vista epidemiologico non c'è ancora un accordo generale sulla definizione diagnostica.

Nel 1995 l'Organizzazione Mondiale della sanità (OMS) e Iniziativa Mondiale sull'Asma (GINA) hanno classificato l'asma bronchiale in quattro stadi di gravità, basati sulla frequenza dei sintomi e sul grado di ostruzione del flusso aereo; quest'ultimo viene misurato attraverso il Picco di Flusso Respiratorio (PEF Peak Expiratory Flow Rate) ed espresso in termini di percentuale del valore teorico per età ed altezza, o come percentuale rispetto al migliore valore personale osservato nel soggetto in esame.

Gli stadi sono i seguenti:

- Stadio I: asma lieve intermittente

E' caratterizzata da sintomi che si presentano due volte alla settimana o meno con attacchi di breve durata (da poche ore a pochi giorni) e di intensità variabile. Il PEF è maggiore o uguale all'80%, e la sua variabilità è inferiore al 20%, variazione che si calcola come:

$$\text{PEF}_{\text{giornaliero}} = \frac{(\text{PEF}_{\text{serale}} - \text{PEF}_{\text{mattutino}})}{1/2 * (\text{PEF}_{\text{serale}} - \text{PEF}_{\text{mattutino}})} * 100$$

Non viene curata con trattamenti continui ma solo con broncodilatatori al momento degli attacchi.

- Stadio II : asma persistente lieve

E' caratterizzata da sintomi che si presentano più di due volte alla settimana, ma meno di uno al giorno, con attacchi che possono essere abbastanza gravi da influenzare le attività giornaliere. Il valore di PEF è maggiore o uguale all' 80% e la sua variabilità giornaliera è tra il 20 e il 30%. I farmaci che possono essere usati in questo stadio sono i corticosteroidi per via inalatoria o il Cromalin o il Nedrocomil.

- Stadio III : asma persistente moderata

E' caratterizzata da sintomi giornalieri che richiedono l'assunzione di beta 2 agonisti a breve azione per via inalatoria; gli attacchi possono presentarsi 2 volte la settimana e possono essere talmente gravi da influenzare l'attività. Il PEF è compreso tra il 60 e l'80%, e la sua variabilità è maggiore del 30%. I farmaci elettivi sono i corticosteroidi per via inalatoria a medio dosaggio, oppure i corticosteroidi a basso dosaggio associati ai beta 2 agonisti a lunga azione o a Teofillina a rilascio ritardato.

- Stadio IV : asma persistente grave

E' caratterizzata da sintomi continui, limitata attività fisica e frequenti attacchi asmatici. Il PEF è uguale o inferiore al 60% e la sua variabilità è maggiore del 30%. I farmaci elettivi sono i corticosteroidi per via inalatoria ad alto dosaggio, associati a broncodilatatori come il beta 2-agonisti a lunga durata d'azione, o Teofillina a lento rilascio.

## 2.3 Pef e Fev1

Per il monitoraggio dell'andamento dell'asma è stato utilizzato il metodo di funzionalità respiratoria il quale prevede la misurazione del PEF e del FEV1.

Queste misure sono state registrate tramite il Piko-1, un apparecchio in consegna a ciascun partecipante allo studio. Sono state eseguite due misure al giorno, una mattutina ed una serale, in diversi periodi.

Il test di funzionalità respiratoria è rappresentato dall'espiazione forzata: il paziente deve riempire i propri polmoni d'aria ed espirarla successivamente con tutta la forza a sua disposizione in un unico atto, tramite apposito boccaglio, all'interno dello strumento il quale registra i parametri:

-**PEF (Peak Expiratory Flow)**, picco di flusso espiratorio che indica la velocità massima con la quale l'aria esce dal polmone all'inizio dell'espiazione. Rappresenta il flusso massimo dei primi 10-20 millisecondi dell'espiazione forzata,

-**FEV1 (Forced Expiratory Volume in one second)**, volume espiratorio massimo nel primo secondo, che indica la quantità d'aria espulsa durante il primo secondo di espiazione forzata. Il volume espiratorio forzato in 1 secondo è un parametro che si ottiene dall'analisi del volume in rapporto al tempo. Il soggetto sano espelle gran parte dell'aria inspirata nel primo secondo di espiazione forzata. Il FEV1 è perciò un indice di pervietà delle vie aeree e varia inversamente e linearmente con il grado di ostruzione bronchiale.

Entrambi i valori hanno dei valori di riferimento in base all'età, sesso e altezza.

## 2.4 Effetti dell'inquinamento sull'asma

Il problema dell'inquinamento atmosferico come fattore di rischio per lo sviluppo di patologia respiratoria è stato focalizzato nella seconda metà di questo secolo in rapporto, da un lato, al modificarsi della qualità dell'aria per la presenza di immissioni industriali e urbane, dall'altro alla evidenza epidemiologica di una associazione tra modificazioni di indicatori sanitari (eccesso di morbilità e mortalità) e innalzamento dei livelli di inquinanti aerei. Un pattern misto di inquinamento atmosferico definisce la qualità dell'aria urbana e industriale. Nei paesi industrializzati occidentali, in seguito alla promulgazione di leggi per il controllo dell'aria, si è assistito a una notevole riduzione dell'inquinamento aereo, principalmente di quello di origine industriale.

In Europa vari studi epidemiologici sono stati condotti per valutare gli effetti della esposizione acuta e cronica ad inquinamento atmosferico. Tutti questi studi hanno chiaramente dimostrato che i

sintomi o le malattie respiratorie oppure l'alterazione della funzione polmonare sono associati con l'inquinamento atmosferico.

Negli Stati Uniti è stato dimostrato un effetto di tipo "dose risposta" dell'inquinamento atmosferico sulla mortalità totale, ed in particolare per malattie cardio-respiratorie, anche dopo avere aggiustato per il fumo ed altri fattori di rischio.

Le leggi da tempo promulgate sul controllo dell'inquinamento aereo hanno avuto più effetto su alcuni rispetto ad altri inquinanti e anche le concentrazioni attuali, pur ridotte rispetto al passato, possono ancora causare patologia e morte in alcune fasce di pazienti, specialmente in occasione di particolari eventi atmosferici sfavorevoli.

La possibilità di prevenire gli effetti correlati alla qualità dell'aria che si respira ha come base la definizione dei livelli di inquinanti ritenuti critici per la salute; ad essi si adegueranno i processi industriali e produttivi di ogni Paese, regolando le emissioni e modificando i meccanismi. I limiti di concentrazione fissati per i livelli di inquinamento esterno attualmente in uso non sono completamente efficaci nell'impedire il verificarsi di effetti sanitari, essendosi questi osservati con esposizioni a dosi più basse degli standard di riferimento. Per quanto attiene la qualità dell'aria interna (con eccezione degli ambienti industriali) non esistono invece valori di riferimento, e molta parte dell'intervento preventivo è in questo caso pertinente al singolo cittadino (che deve essere messo a conoscenza del problema). Di primaria importanza è la limitazione dell'esposizione al fumo di sigaretta, che rappresenta la più importante fonte di inquinamento interno. È inoltre fondamentale l'adeguato controllo delle altre fonti di emissione (cucine, caldaie) e l'attenzione a garantire un buon ricambio dell'aria.

## 2.5 Studi recenti

Verranno ora riportati alcuni studi recenti in cui si ricercano delle associazioni tra inquinamento atmosferico ed asma.

Questi studi sono stati effettuati in varie parti del mondo, per soggetti asmatici adulti.

### **Effetti a breve termine di bassi livelli di inquinamento dell'aria atmosferica sulla salute respiratoria di adulti affetti da asma moderata o grave.**

*(Hélène Deasqueyroux, Jean-Claude Pujet, Michel Prosper, Fabien Squinazi, and Isabelle Momas),*

© ERS Journals Ltd 2000

Questo studio è stato effettuato per valutare l'effetto dell'inquinamento dell'aria su dei pazienti sofferenti di una forma grave d'asma.

Lo studio, effettuato a Parigi, è durato 13 mesi (novembre 1995, novembre 1996), ed è stato condotto su 60 asmatici gravi (62% femmine, età media 55 anni).

I pazienti sono stati inseriti in uno studio follow-up dove venivano monitorati tutti gli attacchi d'asma.

I livelli di SO<sub>2</sub> (anidride solforosa), PM<sub>10</sub> (polveri), NO<sub>2</sub> (biossido di azoto), e O<sub>3</sub> (ozono) sono stati forniti dai sistemi della qualità dell'aria.

Il modello utilizzato per l'analisi statistica, tiene in considerazione l'autocorrelazione delle risposte, del tempo, del tempo atmosferico, di variabili aereobiologiche e di alcune caratteristiche individuali del soggetto (età, rapporto tra il FEV<sub>1</sub> e il suo valore atteso, se fumatore, allergie, uso di steroidi).

Queste analisi rilevano delle associazioni significative tra PM<sub>10</sub> e O<sub>3</sub>, ed attacchi d'asma.

### **Effetti dell'inquinamento dell'aria sull'apparato respiratorio in adulti tra i 50 e i 70 anni.**

*(S.C. van der Zee, G. Hoek, M.H. Boezen, J.P. Schouten, J.H. van Wijnen, B. Brunekreef),  
Environmental Research Section A 2002*

Lo studio ha investigato sull'associazione tra inquinamento atmosferico e funzioni respiratorie in un gruppo di 489 adulti, tra i 50 e i 70 anni con sintomi cronici respiratori, residenti nell'aria urbana e non urbana dell'Olanda.

I soggetti sono stati selezionati tramite un questionario di screening.

Lo studio è durato per tre inverni consecutivi, ed è iniziato nel 1992/1993.

I pazienti registravano il PEF(picco di flusso respiratorio), in un diario giornaliero.

Quotidianamente sono stati registrati i valori di PM10, fumo nero, SO2, NO2.

Tra la zona urbana e non urbana la grande differenza tra gli inquinanti la si riscontrava tra SO2 e NO2.

Sono stati considerati dei confondenti come le variazioni meteorologiche, le infezioni respiratorie, i trend di lungo periodo.

I soggetti non sono stati divisi in fumatori e non fumatori, visto che non si conosce come il fumo influisca sui soggetti, sia fumatori che non fumatori che ex fumatori.

Nell'aria urbana si è riscontrata associazione tra concentrazione di PM10, fumo nero e SO2 e diminuzione del PEF mattutino(inferiore del 20% del valore medio).

Nella zona non urbana non sono state riscontrate associazioni significative.

### **L'inquinamento atmosferico e la funzione polmonare nel soggetto adulto.**

*(Susanna Lagorio, Francesco Forastiere, Riccardo Pistelli, Ivano Iavarone, Paola Michelozzi, Valeria Fano, Achille Marconi, Giovanni Ziemacki and Bart D Ostro), A Global Acces Science Source 2006*

Lo studio è stato effettuato per valutare se i livelli quotidiani delle sostanze inquinanti dell'aria hanno un effetto misurabile sulla funzione polmonare di 29 soggetti, tra i 18 ed i 64 anni, malati di asma cronica e malattia del cuore ischemica.

Gli oggetti di studio sono stati selezionati fra i pazienti esterni dei reparti di cardiologia e di pneumologia dell'ospedale cattolico dell'università a Roma (UCSC) inclusa nei programmi clinici sistematici di aggiornamento.

Eleggibili per lo studio erano i residenti di Roma, viventi nei tratti di censimento distanti più o meno di 2 chilometri dell'aria sei che controlla le stazioni di raccolta dati considerate in questo studio.

I soggetti in analisi sono stati sottoposti a prove ripetute di funzione polmonare tramite spirometria ripetuta, in due indagini di un mese.

Il periodo di tempo di interesse è stato di 67 giorni nel totale, dal 24 maggio al 24 giugno e dal 18 novembre a 22 Dicembre 1999. Questi periodi sono stati scelti sulla base delle analisi di serie cronologiche storiche dei livelli di inquinamento atmosferico a Roma, vista la loro alta variabilità nelle concentrazioni delle sostanze inquinanti dell'aria.

Gli inquinanti analizzati sono stati: le polveri Pm10 - Pm2.5, il diossido di azoto(NO2), il monossido di carbonio (CO), l'ozono (O3) e l'anidride solforosa (SO2). I dati sono stati forniti dalla regione. I rapporti fra le concentrazioni delle sostanze inquinanti dell'aria ed i parametri di funzione polmonare sono stati analizzati dalle equazioni di valutazione generalizzate (GEE) per i dati del panel.

Per determinare quali inquinanti fossero dannosi è stato analizzato il FEV1.

Per gli asmatici, il decremento di quest'ultimo è stato associato all'aumentare del Pm2.5 e dell'NO2.

Questo studio suggerisce che l'effetto negativo di breve durata di esposizione alle sostanze inquinanti dell'aria su volume e su flusso respiratori è limitato agli individui con la funzione respiratoria già alterate.

### **Ozono e PM2.5 , esposizione ed effetti sulla salute polmonari acuti: Uno studio dei Hikers nel Great Smoky Mountains National Park.**

*(Steven P. Girardot, P. Barry Ryan, Susan M. Smith, Wayne T. Davis, Charles B. Hamilton, Richard A. Obenour, James R. Renfro, Kimberly A. Tromatore, and Gregory D. Reed), Environmental Health Perspectives 2006*

Questo studio è stato effettuato in New Hampshire (USA), per determinare gli effetti delle polveri (PM2.5) e dell'ozono (O3) sulla salute polmonare.

Sono stati osservati soggetti tra i 18 e gli 82 anni, in 71 giorni, in un periodo di tempo tra il 2002 e l'estate del 2003. Dal 10 agosto 2002 al 16 ottobre 2002 (29 giorni di studio) e dal 17 giugno 2003 al 27 agosto 2003 (42 giorni di studio).

Ai livelli di polveri ed ozono giornaliero sono stati registrati anche umidità e temperatura.

Degli 817 soggetti studiati solo 354 hanno rispettato le richieste: non fumatore e non utilizzo di broncodilatatori 48 ore prima della prova.

Ai 354 individui è stato registrato il FEV1.

Non sono state trovate associazioni significative di cambiamenti acuti nella funzione polmonare con le sostanze inquinanti.

### **Variazione del PEF in donne in buona salute con concentrazione di Pm10, Pm2.5, SO4(2-) durante la stagione estiva.**

*(Luke P. Naehler, Theodore R. Holford, William S. Beckett, Kathleen Belanger, Elizabeth W. Triche, Michael B. Bracken, and Brian P. Leaderer), Am J Respir Crit Med 1999*

In questo studio viene analizzato il rapporto tra inquinamento atmosferico ed il cambio quotidiano di PEF.

Il campione in questione è formato da 473 donne non fumatrici, tra i 19 ed i 43 anni.

Lo studio è stato effettuato in Virginia nei periodi estivi del 1995 ed il 1996.

I dati dell'inquinamento atmosferico sono stati raccolti quotidianamente ed sono stati rilevati i valori delle polveri Pm2.5 e Pm10, dell' SO4(2-), dell'H+, dell' O3. Sono inoltre stati raccolti i dati giornalieri meteorologici come la temperatura.

I dati relativi al PEF sono stati raccolti dalle donne due volte al giorno per due settimane.

Il decremento del PEF mattutino è risultato significativamente associato all'aumentare dell'H+ e del Pm2.5.

Il decremento del PEF serale è stato significativamente associato solamente all'aumento del O3.

### **Particelle ultrafine nell'aria urbana e funzione respiratoria fra asmatici adulti.**

*(P. Penttinen, K.L. Timonen, P.Tiittanen, A. Mirme, J. Ruuskanen, J. Pekkanen), © ERS Journals Ltd 2001*

In questo studio si analizza l'associazione tra le particelle ultrafine (Pm10, Pm5-10, Pm2.5), e l'infiammazione alveolare e le successive malattie cardiopolmonari.

Per esaminare questa ipotesi è stato misurato il PEF di un campione di 57 adulti asmatici (non fumatori), su 78 selezionati inizialmente, ed il livello di inquinamento atmosferico giornaliero.

Le associazioni fra lo stato di salute dei pazienti e gli indicatori di inquinamento atmosferico sono state esaminate secondo i modelli a più variabili di regressione.

Lo è stato condotto durante l'inverno e la primavera del 1996-1997 (1 novembre 1996-30 aprile 1997) per un totale di 125 giorni, ad Helsinki, Finlandia, dove c'è un basso livello di ozono(O<sub>3</sub>) nell'aria.

I valori di PEF sono stati registrati dai soggetti tre volte al giorno: la prima dalle 6.00 alle 12.00, la seconda dalla 14.00 alle 18.00, la terza dalle 18.00 alle 0.00.

In conclusione è risultato che la concentrazione media quotidiana del numero delle particelle, ma non la massa delle particelle, è stata associata negativamente con le deviazioni quotidiane di PEF.

Gli effetti più forti sono stati visti per le particelle nelle gamme ultrafine.

Tuttavia, l'effetto delle particelle ultrafine non può essere separato dalle altre sostanze inquinanti generate dal traffico, vale a dire ossido, diossido d'azoto e l'ossido di carbonio nitrico.

## Capitolo 3: Materiali e metodi

### 3.1 Costruzione della corte

I soggetti sono stati individuati attraverso il database contenente tutte le prescrizioni di farmaci dei residenti nella città di Padova informatizzato dal 1997.

Questo database conteneva sia i dati personali che le informazioni riguardanti le prescrizioni dei farmaci, codificate con il sistema ATC (sistema Anatomico Terapeutico Chimico).

Nel sistema di ATC i farmaci sono divise in parecchie serie di gruppi in relazione all'organo interessato, al meccanismo di azione ed alle caratteristiche chimiche e terapeutiche del principio attivo.

Per la selezione del panel sono state considerate le prescrizioni dei farmaci  $\beta_2$  agonisti (ATC R03A) durante il periodo 1999-2003.

La Figura 1 mostra in dettaglio il diagramma di flusso della selezione del panel.

Il numero totale di prescrizioni dei farmaci antiasmatici ammonta a 118.025, da cui sono stati estratti 23.207 oggetti con almeno un prescrizione annua.

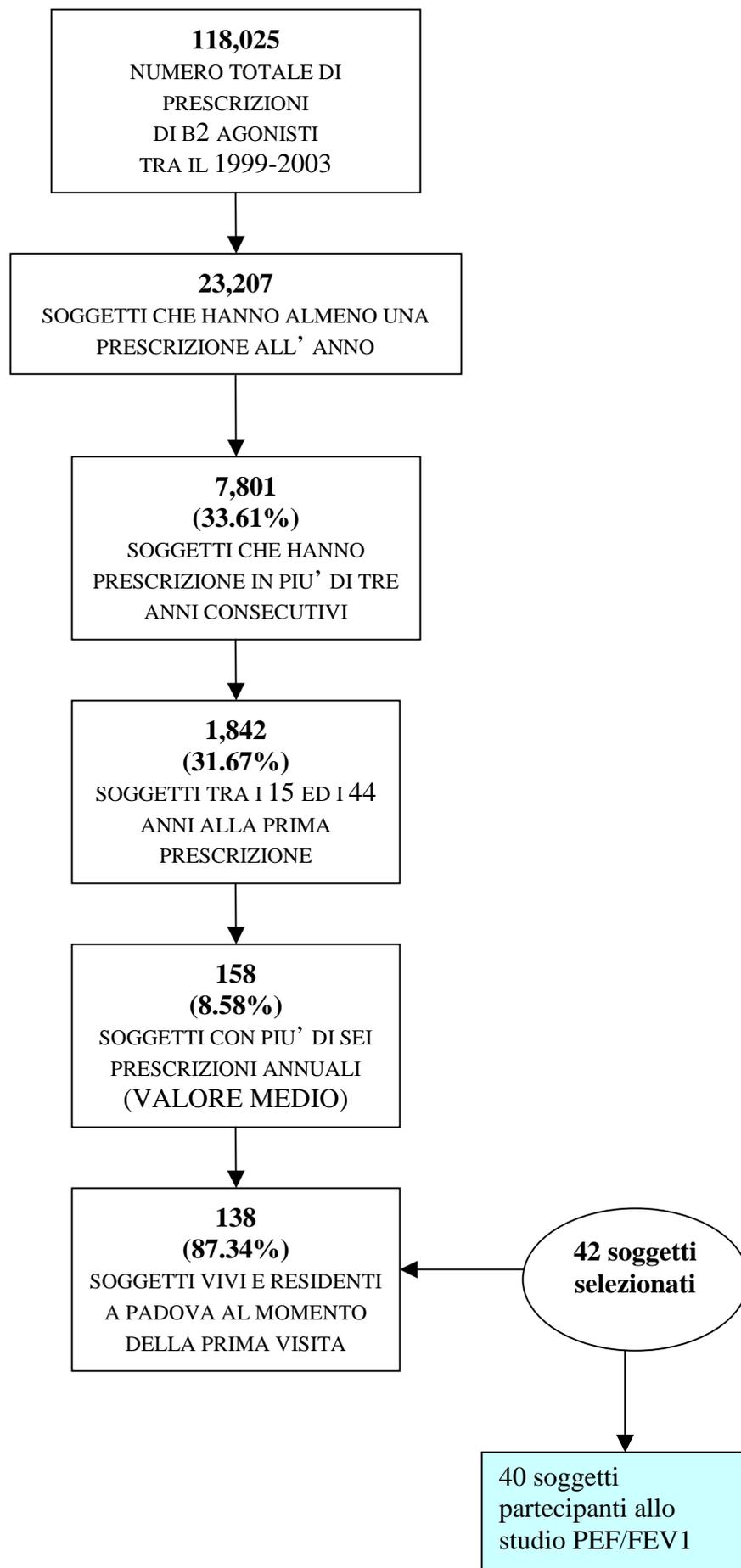
Sono stati considerati i consumatori di questi farmaci con almeno una prescrizione di R03A/all'anno, durante i tre anni successivi e appartenenti al quartile con il più alto consumo di farmaci (asmatici persistenti).

Il panel è così composto da 138 soggetti, tra i 15 - 44 anni, alla prima prescrizione, appartenente al quartile col più alto consumo di farmaci (più di 6 prescrizioni annuali).

La numerosità del campione è stata calcolata in base alla variazione attesa dei parametri primari (NO espirato e pH del condensato espiratorio). Assumendo come rilevante una differenza di concentrazioni di NO espirato di 15 ppb e considerando la variabilità delle misure dedotta da dati della letteratura e del nostro laboratorio un numero di 32 pazienti risulta sufficiente per respingere l'ipotesi nulla con una potenza del 90% e livello di significatività del 5%. Poichè si prevedeva di perdere durante il follow-up circa il 20% della casistica, verranno reclutati per lo studio 40 soggetti.

Il campione di soggetti asmatici è stato selezionato tramite un campionamento stratificato. Le unità sono state ordinate nello strato secondo la distribuzione dei valori, e selezionate tramite selezione sistematica.

Fig. 3.1 Schema selezione del panel



### 3.2 Dati in analisi

Il protocollo di ricerca dello studio SAVE1 prevede lo svolgimento di 6 visite. I pazienti sono stati esaminati, presso il Servizio di Fisiopatologia Respiratoria del Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica dell'Università di Padova, tre volte all'anno in corrispondenza dei diversi picchi di inquinamento. Durante il periodo invernale, nei mesi di gennaio-febbraio, l'inquinamento è caratterizzato da alti livelli di particolato (PM<sub>10</sub> e PM<sub>2,5</sub>) e bassi livelli di ozono (O<sub>3</sub>); nel periodo estivo (giugno-luglio) si verifica la situazione inversa cioè alti livelli di ozono e basso particolato; nella stagione autunnale di settembre-ottobre si ha una situazione intermedia dei livelli degli inquinanti. Come si può notare non è stato preso in considerazione il periodo primaverile per la maggiore presenza di allergeni (come i pollini) rispetto alle altre stagioni. Gli allergeni, infatti, scatenano attacchi d'asma e possono essere fonte di confondimento nell'analisi.

Ad ogni paziente è stato somministrato all'inizio dello studio un questionario per la rilevazione di dati anagrafici ed abitudini di vita, in particolare per conoscere se il paziente era fumatore o non fumatore (ex-fumatore) e la terapia farmacologica utilizzata. Sono state poi svolte delle prove di funzionalità respiratoria per classificare la gravità dell'asma individuale nelle quattro categorie usuali:

Lieve intermittente
Lieve persistente
Moderata persistente
Grave persistente

I dati riguardanti l'esposizione ambientale sono stati forniti dalle centraline di rilevamento degli inquinanti di proprietà dell'ARPAV e con campionamento personale delle polveri. Tali dati sono stati appunto forniti dall'ARPAV di Padova e dal Dipartimento di Medicina ambientale e Sanità Pubblica dell'Università di Padova. I risultati riportati in questa tesi si riferiscono solamente ai dati di inquinamento ARPA poiché i dati del campionamento personale sono stati rilevati una sola

giornata per ogni visita per ciascun soggetto e sono stati correlati ai biomarkers respiratori utilizzati per lo studio principale.

Lo studio prevedeva la raccolta dei dati relativi al PEF e FEV1 di ogni soggetto della coorte di asmatici per poi incrociarli coi dati giornalieri relativi agli inquinanti forniti dall'ARPAV.

Durante periodi di circa 1 mese a cavallo della visita i soggetti dovevano misurare in 2 occasioni (mattina e sera) attraverso lo strumento Piko-1 i valori di funzionalità respiratoria. Queste misurazioni sono state effettuate durante le prime 5 visite dello studio.

<b>Visita</b>	<b>Periodo</b>	<b>Giorni</b>
Visita 1	15 Giugno 2004 – 15 Luglio 2004	31
Visita 2	1 Ottobre 2004 – 31 Ottobre 2004	31
Visita 3	15 Gennaio 2005 – 15 Febbraio 2005	32
Visita 4	15 Giugno 2005 – 15 Luglio 2005	31
Visita 5	1 Ottobre 2005 – 31 Ottobre 2005	31

Alla fine della raccolta dei dati, si sono ottenute un gran numero di misure, non tutte utilizzabili per lo studio. Si è così effettuata una pulizia di tutti i record registrati.

Una prima selezione è stata selezionare il PEF con valori compresi tra 100 e 998. Si passa così da 12797 record registrati di PEF e FEV1 a 10973 record. Vengono così eliminati valori particolarmente anomali.

Per ogni soggetto sono state considerate 2 misure giornaliere, una mattutina ed una serale. Entravano a fare parte delle misure del mattino quelle misure comprese tra le 4.00 e le 12.00, mentre per la sera sono state prese le misure tra le 18.00 e le 2.00.

Ai pazienti è stato chiesto di effettuare tre misure nell'arco di tre minuti, in realtà sono state registrate più misure nell'arco degli intervalli appena segnalati.

Si è così utilizzato la prima misura registrata alla mattina e l'ultima registrata la sera, quindi due misure al giorno di PEF e due di FEV1.

Si passa così da 4426 record al mattino e 4294 record alla sera. Da questi valori sono stati tolti dei valori anomali segnalati dal Prof. Maestrelli di Medicina del Lavoro, per il PEF mattino, 3 per il FEV1 mattino, 4 per il PEF sera e 4 per il FEV1 sera.

I record sono così risultati 2110 la mattina e 2009 la sera per un totale di 2662 record, aventi almeno una misura.

E' stato perciò ottenuto un dataset con record univoci per ciascun giorno e soggetto, dove è presente almeno un valore del PEF mattutino o serale.

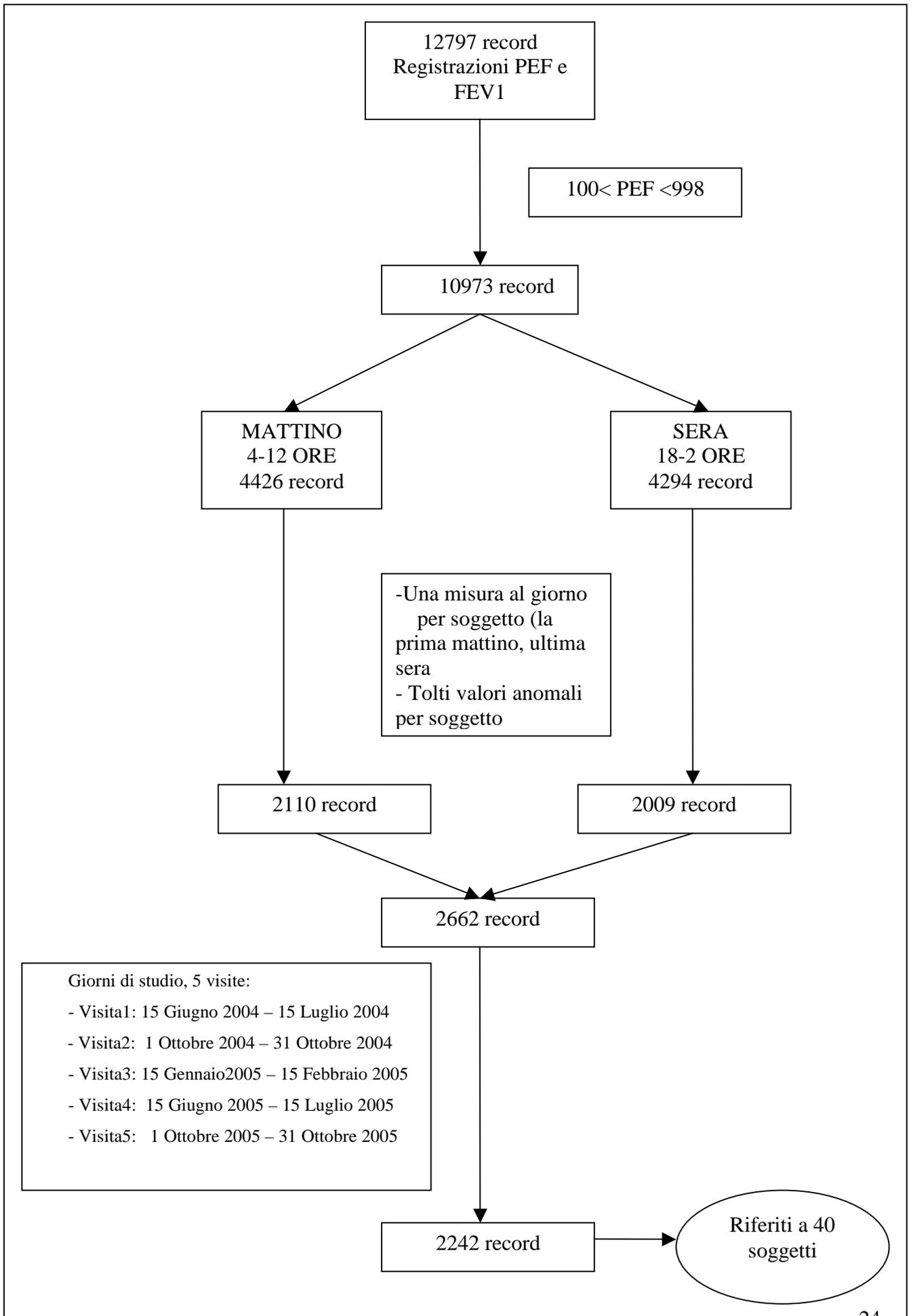
Lo studio SAVE si è articolato in 6 visite (estate 2004, autunno 2004, inverno 2005, estate 2005, autunno 2005, inverno 2006). Il monitoraggio del PEF/FEV1 è stato effettuato invece durante le prime cinque visite in periodi della durata di 31/32 giorni.

Dai 2662 record sono stati perciò esclusi i giorni al di fuori di quelli in studio arrivando a 2242 record per i quali è presente un valore di PEF/FEV1 mattino o sera.

I dati giornalieri di PEF sono stati incrociati con i dati di inquinamento atmosferico del medesimo giorno forniti dall'ARPA.

Viene sotto riportato in dettaglio lo schema di flusso della selezione dei record.

Fig. 3.2 Scema selezione dei record



### 3.3 Variabili in analisi

Nelle seguenti tabelle sono riportate le varie variabili utilizzate, divise in variabili dipendenti, variabili indipendenti e variabili confondenti.

#### Variabili dipendenti

Tab. 3.1 Variabili dipendenti

Nome della variabile	Breve descrizione	Tipo di variabile
<b>PEF</b>	Picco di flusso espiratorio	Continua
<b>FEV1</b>	Volume espiratorio massimo in 1 secondo	Continua

#### Variabili espositive o indipendenti

Tab. 3.2 Variabili espositive o indipendenti

Nome della variabile	Breve descrizione	Tipo di variabile
<b>PM<sub>10</sub></b>	Media giornaliera dai dati dell'ARPAV: Rilevati sia alla Mandria che all'Arcella	Continua
<b>SO<sub>2</sub></b>	Media giornaliera dai dati dell'ARPAV: Rilevati dal 1/01/2002 alla Mandria e dall'1/01/2004 all'Arcella	Continua
<b>NO<sub>2</sub></b>	Media giornaliera dai dati dell'ARPAV: Rilevati sia alla Mandria che all'Arcella	Continua
<b>CO</b>	Massimo della media mobile dai dati dell'ARPAV: Rilevati sia alla Mandria che all'Arcella	Continua

## Variabili confondenti

Tab. 3.3 Variabili confondenti

Nome della variabile	Breve descrizione	Tipo di variabile
<b>Temperatura</b>	Media giornaliera dai dati dell'ARPAV: Rilevati dal 1/01/2002 alla Mandria e dall'1/01/2003 all'Arcella	Continua
<b>Umidità relativa</b>	Media giornaliera dai dati dell'ARPAV: Rilevati dal 1/01/2002 alla Mandria e dall'1/01/2003 all'Arcella	Continua
<b>Pressione atmosferica</b>	Media giornaliera dai dati dell'ARPAV: Rilevati dal 1/01/2002 alla Mandria	Continua
<b>Terapia farmacologica</b>	Classificazione della terapia: <b>0</b> = non uso di cortisonici inalatori <b>1</b> = cortisonici a basso dosaggio (fino a 0.4 mg/die budesonide equivalenti) <b>2</b> = cortisonici a medio dosaggio (0.4 - 0.8 mg/die budesonide equivalenti) <b>3</b> = cortisonici ad alto dosaggio (> 0.8 mg/die budesonide equivalenti o corticosteroidi sistemici)	Qualitativa discretizzata
<b>Fumo attivo</b>	<b>0</b> = non fumatore o ex fumatore <b>1</b> = fumatore	Dicotomica

### 3.4 Metodi statistici

I modelli lineari generalizzati (GLM) sono il metodo standard usato per adattare modelli di regressione per dati che seguono una distribuzione appartenente alla famiglia esponenziale. Spesso i ricercatori sono interessati all'analisi di dati che provengono da un disegno longitudinale, da dati con misure ripetute o da un disegno cluster, dove esistono correlazioni tra le osservazioni di un dato soggetto. Le equazioni di stima generalizzate (GEE) sono state sviluppate per estendere i GLM ai dati correlati.

McCullagh and Nelder (1989) introdussero i GLM per dati provenienti dalla famiglia esponenziale con la forma:

$$f_Y(y, \theta, \phi) = \exp \{ (y\theta - b(\theta)) / a(\phi) + c(y, \phi) \}$$

dove  $a(\cdot)$ ,  $b(\cdot)$  e  $c(\cdot)$  sono noti,  $\theta$  è il parametro canonico e  $\phi$  è il parametro di dispersione. Il modello lineare generalizzato è quindi dato da:

$$g(\mu_i) = g(E[Y_i]) = x_i^T \beta$$

dove  $x_i$  è un vettore  $p \times 1$  di covariate per l' $i$ -esimo soggetto e  $\beta$  è un vettore  $p \times 1$  dei parametri di regressione. Una delle proprietà dei GLM è che permettono di adattare sia i modelli lineari che i modelli non lineari sotto una sola struttura. È possibile adattare modelli per i quali i dati sottostanti provengono da una distribuzione normale, Gaussiana inversa, gamma, Poisson, binomiale, geometrica e binomiale negativa con opportuna scelta della funzione di legame  $g(\cdot)$ .

Liang e Zeger (1986) introdussero le equazioni di stima generalizzate (GEE) per tener conto delle correlazioni tra le osservazioni nei modelli lineari generalizzati e per far fronte ad assunzioni inappropriate sulla varianza. Le GEE sono usate per caratterizzare la probabilità marginale di un insieme di variabili risposta come funzione di un insieme di variabili in studio. Supponiamo  $Y_{ij}$  con  $i = 1, \dots, n$  e  $j = 1, \dots, t$  essere la variabile risposta per l' $i$ -esimo soggetto al tempo  $j$ -esimo assumendo che le osservazioni in soggetti differenti siano indipendenti; tuttavia riconosciamo l'esistenza di associazione tra le variabili risposta osservate nel medesimo soggetto. Nell'impostazione dei modelli GEE non si assume che le  $Y_{ij}$  siano un membro della famiglia esponenziale, ma assumiamo invece che la media e la varianza siano caratterizzate come nei GLM. Il modello di regressione marginale è:

$$g(E[Y_{ij}]) = x_{ij}^T \beta$$

dove  $x_{ij}$  è un vettore  $p \times 1$  delle variabili in studio (covariate) per l' $i$ -esimo soggetto al tempo  $j$ -esimo,  $\beta$  sono i  $p$  parametri di regressione e  $g(\cdot)$  è la funzione di legame. Le scelte più comuni per la funzione di legame sono:  $g(a) = a$  per dati quantitativi come le misure (legame identità),  $g(a) = \log(a)$  per i conteggi (legame logaritmico) o  $g(a) = \log(a / (1-a))$  per dati binari (legame logit). La varianza è definita come funzione della media, cioè:

$$\text{Var}(Y_{ij}) = \phi V(\mu_{ij})$$

dove  $V(\mu_{ij})$  è una funzione nota della varianza e  $\phi$  è un parametro di scala noto o stimato.

Una specificazione in più che viene fatta nella procedura di stima GEE è la determinazione della matrice di correlazione delle misure ripetute  $R(\alpha)$  chiamata *working correlation matrix* la quale può essere definita arbitrariamente. Questa matrice è di dimensione  $n \times n$  perché si assume che il numero di volte che i soggetti vengono misurati sia fissato. Si ipotizza inoltre che la matrice  $R$  dipenda da un vettore di parametri  $\alpha$  che sono gli stessi per tutti i soggetti: essi rappresentano la dipendenza media tra le osservazioni ripetute in ogni soggetto.

A seconda del software che si utilizza per stimare i coefficienti di regressione, sono a disposizione differenti strutture della matrice di correlazione. Noi per le nostre analisi abbiamo usato Stata (versione Special edition 8.0), dove sono a disposizione sei tipi di struttura: indipendente, scambiabile, non strutturata, autoregressiva, M-dipendente e fissata (tabella 4.4).

Tab 3.4 Tipi di struttura della working correlation matrix

Struttura	Definizione	Esempio	Numero Parametri
<b>Indipendente</b>	$R_{u,v} = 1$ se $u = v$ $= 0$ altrimenti	$\begin{pmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & 1 \end{pmatrix}$	0
<b>Scambiabile</b>	$R_{u,v} = 1$ se $u = v$ $= \rho$ altrimenti	$\begin{pmatrix} 1 & \alpha & \dots & \alpha \\ \alpha & 1 & \dots & \alpha \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \alpha & \alpha & \dots & 1 \end{pmatrix}$	1
<b>Non strutturata</b>	$R_{u,v} = 1$ se $u = v$ $= \rho_{u,v}$ altrimenti	$\begin{pmatrix} 1 & \rho_{1,2} & \dots & \rho_{1,t} \\ \rho_{1,2} & 1 & \dots & \rho_{2,t} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \rho_{1,t} & \rho_{2,t} & \dots & 1 \end{pmatrix}$	$t(t-1)/2$
<b>Autoregressiva</b>	$R_{u,v} = 1$ se $u = v$ $= r^{ u-v }$ altrimenti	$\begin{pmatrix} 1 & \rho & \dots & \rho^{t-1} \\ \rho & 1 & \dots & \rho^{t-2} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \rho^{t-1} & \rho^{t-2} & \dots & 1 \end{pmatrix}$	1
<b>M-dipendente</b>	$R_{u,v} = 1$ se $u = v$ $= \rho_{ u-v }$ altrimenti	$\begin{pmatrix} 1 & \rho_1 & \dots & \rho_{t-1} \\ \rho_1 & 1 & \dots & \rho_{t-2} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \rho_{t-1} & \rho_{t-2} & \dots & 1 \end{pmatrix}$	$0 < M \leq t-1$
<b>Fissata</b>	$R_{u,v} = 1$ se $u = v$ $= r_{u,v}$ altrimenti	$\begin{pmatrix} 1 & r_{1,2} & \dots & r_{1,t} \\ r_{1,2} & 1 & \dots & r_{2,t} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ r_{1,t} & r_{2,t} & \dots & 1 \end{pmatrix}$	0 (specificato dall'utilizzatore)

Per la scelta della matrice  $R$  adatta ai dati in studio Liang e Zeger hanno fornito queste brevi indicazioni: se, in un disegno bilanciato e completo, il numero delle osservazioni per cluster è piccolo allora è raccomandata la matrice di correlazione non strutturata; per i dataset con misure *mistimed* allora è ragionevole usare una struttura M-dipendente o autoregressiva; infine per i dataset con osservazioni raggruppate, una matrice scambiabile è la più appropriata. In generale si può dire che un'analisi di sensibilità delle stime dei parametri, con i loro errori standard, ottenute da differenti strutture di correlazione può guidare nella scelta.

L'associazione tra inquinanti atmosferici e outcomes sanitari viene esaminata utilizzando regressioni logistiche marginali per gli outcomes binari e modelli lineari marginali per le variabili continue, basate sulle equazioni di stima generalizzate (GEE). La struttura della *working correlation matrix* utilizzata per questo studio è di tipo scambiabile. Questo metodo genera stimatori robusti, indipendentemente dallo specificare la matrice di covarianza, ed i coefficienti possono essere interpretati usualmente essendo l'autocorrelazione inclusa nella covarianza. L'ipotesi che gli indici

di funzionalità respiratoria e i biomarkers di infiammazione polmonare varino con i livelli di esposizione ambientale o individuale agli inquinanti viene testata utilizzando la procedura *xtgee* di Stata (versione Special Edition 8.0).

## Capitolo 4: Risultati

### 4.1 Statistiche descrittive

Sono state effettuate le statistiche descrittive sia su tutti i soggetti sia per i soggetti con più di 50 misure.

#### 4.1.1 Statistiche descrittive per FEV1 e PEF mattina e sera per tutti i soggetti

Tab 4.1 Tabelle statistiche descrittive per FEV1 e PEF mattina e sera per tutti i soggetti

<b>FEV1 MATTINO</b>							
<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Ds</b>	<b>Min</b>	<b>1°Q</b>	<b>Mediana</b>	<b>3°Q</b>	<b>Max</b>
1856	2.423	0.753	0.51	1.86	2.33	2.99	6.55

<b>FEV1 SERA</b>							
<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Ds</b>	<b>Min</b>	<b>1°Q</b>	<b>Mediana</b>	<b>3°Q</b>	<b>Max</b>
1735	2.487	0.814	0.53	1.93	2.41	3.02	6.96

<b>PEF MATTINO</b>							
<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Ds</b>	<b>Min</b>	<b>1°Q</b>	<b>Mediana</b>	<b>3°Q</b>	<b>Max</b>
1856	341.877	115.713	120	257	315	430	872

<b>PEF SERA</b>							
<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Ds</b>	<b>Min</b>	<b>1°Q</b>	<b>Mediana</b>	<b>3°Q</b>	<b>Max</b>
1735	350.880	123.995	112	261	326	439	915

	<b>PEF/FEV1 matt</b>	<b>PEF/FEV1 sera</b>
<b>NUMERO ATTESO DI MISURAZIONI</b> (156 giorni x 40 soggetti)	6240	6240
<b>NUMERO OSSERVATO DI MISURAZIONI</b>	1856 (29.7%)	1735 (27.8%)

Il numero di misurazioni atteso, sia del PEF che del FEV1, è di 6240 misure, dato da 156 giorni di studio per 40 soggetti. Il numero osservato di misure è stato di 1856 (29.7% dell'atteso) per i dati mattutini e di 1735 (27.8% dell'atteso) per quelli serali. le percentuali di dati ottenuti sono abbastanza inferiori a quelle attese.

Si è perciò deciso di analizzare separatamente i pazienti che avevano effettuato più 50 misure.

#### 4.1.2 Statistiche descrittive per FEV1 e PEF mattina e sera per i soggetti con più di 50 misure

Tab 4.2 Tabelle statistiche descrittive per FEV1 e PEF mattina e sera per i soggetti con più di 50 misure

<b>FEV1 MATTINO</b>							
<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Ds</b>	<b>Min</b>	<b>1°Q</b>	<b>Mediana</b>	<b>3°Q</b>	<b>Max</b>
1492	2.307	0.656	0.51	1.80	2.23	2.89	6.03

<b>FEV1 SERA</b>							
<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Ds</b>	<b>Min</b>	<b>1°Q</b>	<b>Mediana</b>	<b>3°Q</b>	<b>Max</b>
1434	2.382	0.71	0.53	1.89	2.32	2.92	6.74

<b>PEF MATTINO</b>							
<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Ds</b>	<b>Min</b>	<b>1°Q</b>	<b>Mediana</b>	<b>3°Q</b>	<b>Max</b>
1492	327.121	107.388	120	251	300	417	767

<b>PEF SERA</b>							
<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Ds</b>	<b>Min</b>	<b>1°Q</b>	<b>Mediana</b>	<b>3°Q</b>	<b>Max</b>
1434	336.787	115.323	112	254	315	422	840

	<b>PEF/FEV1 matt</b>	<b>PEF/FEV1 sera</b>
<b>NUMERO ATTESO DI MISURAZIONI</b> (156 giorni x 19 soggetti)	2964	2964
<b>NUMERO OSSERVATO DI MISURAZIONI</b>	1492 (50.3%)	1434 (48.4%)

In questo caso il numero atteso di misurazioni è di 2964 misure, ottenuta da 156 giorni per 19 soggetti con più di 50 misure.

Sono state misurate 1492 misure, (50.3% dell'atteso) al mattino, e 1434 misure, (48.4% dell'atteso) alla sera.

#### 4.1.3 Statistiche descrittive per i soggetti con più e meno di 50 misure

Inizialmente per lo studio erano stati presi in considerazione tutti i 40 soggetti.

Analizzando però il numero di registrazione di PEF e FEV1 effettuato per entrambi i soggetti, si è notato che alcuni individui avevano un numero limitato di record.

Sono state così effettuate le analisi oltre che per tutti i soggetti, per 19 soggetti con più di 50 misure registrate.

Le tabelle sotto riportate rappresentano delle statistiche descrittive tra il gruppo dei 40 individui divisi tra chi ha più di 50 misure (21 soggetti) e chi ha meno di 50 misure (19 soggetti).

È stato messo in relazione il numero di visite ad alcune variabili: il sesso, al tipo di terapia adottata dal paziente, alla classificazione dell'asma, e se il paziente fosse non fumatore (comprendendo gli ex fumatori) o fumatore.

Tab. 4.3 Tabella delle frequenze e percentuali di colonna del numero di visite rispetto al sesso.

	MENO DI 50 VISITE	PIU' DI 50 VISITE	TOTALE
MASCHIO	14 (66.67)	6 (31.58)	20 (50)
FEMMINA	7 (33.33)	13 (68.42)	20 (50)

Statistica	Df	Valore	Prob
Chi-quadro	1	4.9123	0.0267

Tab 4.4 Tabella delle frequenze e percentuali di colonna del numero di visite rispetto alla terapia.

	MENO DI 50 VISITE	PIU' DI 50 VISITE	TOTALE
Non uso cortisonici	5 (23.81)	8 (42.11)	13 (32.50)
Dosaggio basso	6 (28.57)	3 (15.79)	9 (22.50)
Dosaggio medio	4 (19.05)	6 (31.58)	10 (25.00)
Dosaggio alto	6 (28.57)	2 (10.53)	8 (20.00)

Statistica	Df	Valore	Prob
Chi-quadro	3	4.0023	0.2612

Tab 4.5 Tabella delle frequenze e percentuali di colonna del numero di visite rispetto alla classificazione d'asma.

	MENO DI 50 VISITE	PIU' DI 50 VISITE	TOTALE
Grave persistente	10 (47.62)	9 (47.37)	19 (47.50)
Lieve intermittente	1 (4.76)	2 (10.53)	3 (7.50)
Lieve persistente	3 (14.29)	2 (10.53)	5 (12.50)
Moderata persistente	7 (33.33)	6 (31.58)	13 (32.50)

Statistica	Df	Valore	Prob
Chi-quadro	3	0.5643	0.9046

Tab 4.6 Tabella delle frequenze e percentuali di colonna del numero di visite rispetto alla classificazione fumatore- non fumatore.

	MENO DI 50 VISITE	PIU' DI 50 VISITE	TOTALE
Non fumatore/ ex-fumatore	10 (47.62)	16 (84.21)	26 (65.00)
Fumatore	11 (52.38)	3 (15.79)	14 (35.00)

Statistica	Df	Valore	Prob
Chi-quadro	1	5.8707	0.0154

Dalle statistiche descrittive effettuate è risultato che i pazienti con più di 50 misure differivano significativamente solamente per il sesso (% maggiore di donne) e per l'abitudine al fumo (% maggiore di non fumatori), ma non per la gravità dell'asma e la terapia adottata.

#### 4.2 Grafici PEF e FEV1 medio giornaliero

I seguenti grafici (*figura 4.1 - 4.4*) riportano l'andamento medio giornaliero e serale del PEF e del FEV1 durante tutto il periodo di studio, diviso nelle cinque visite.

È evidente una notevole variabilità nelle misure di entrambi i parametri.

È importante sottolineare che l'analisi dei due parametri in rapporto all'inquinamento atmosferico riportata nel paragrafo 4.4 (utilizzando i modelli GEE) non è stata effettuata sui pazienti raggruppati nei singoli giorni, ma individualmente sui valori di ogni singolo paziente

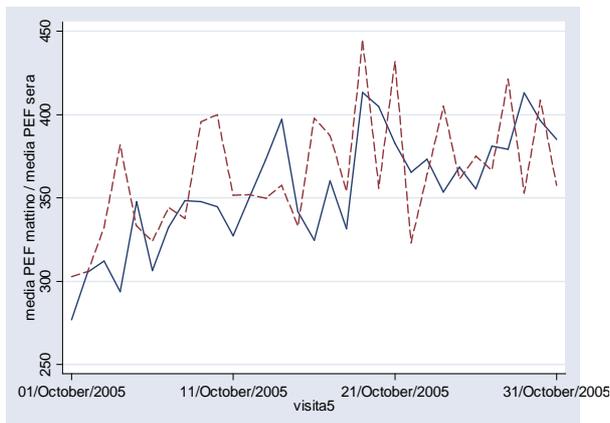
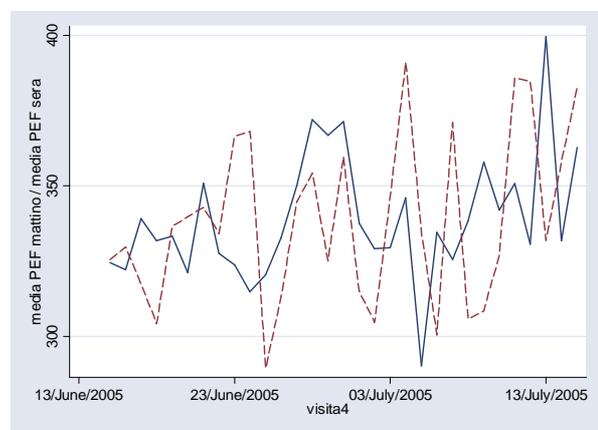
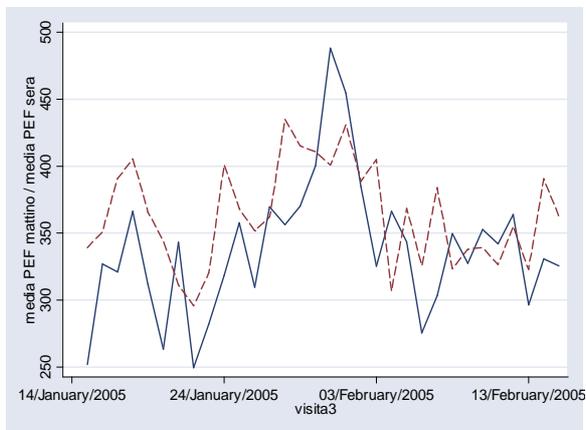
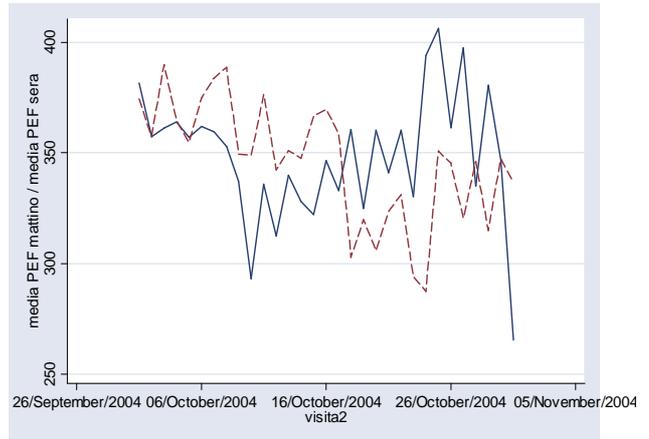
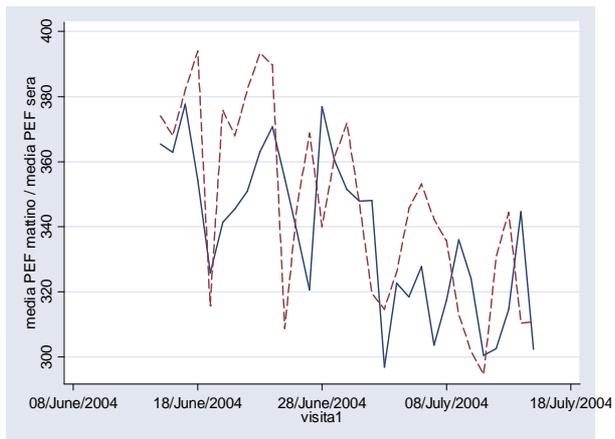


Figura 4.1 Grafici PEF medio giornaliero per le misure riferite a tutti i soggetti

Andamento della media giornaliera del PEF mattutino (linea continua) in relazione con l'andamento della media giornaliera del PEF serale (linea tratteggiata).

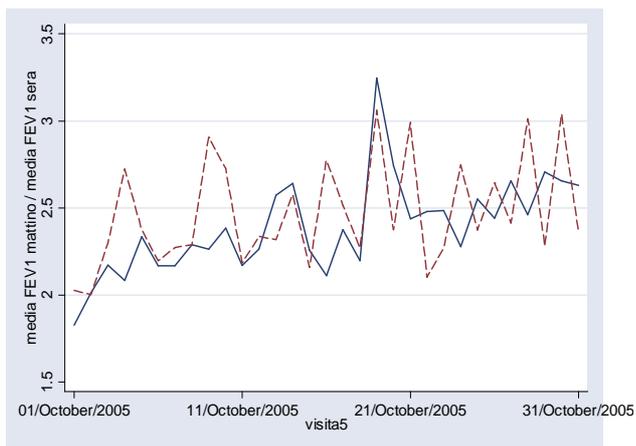
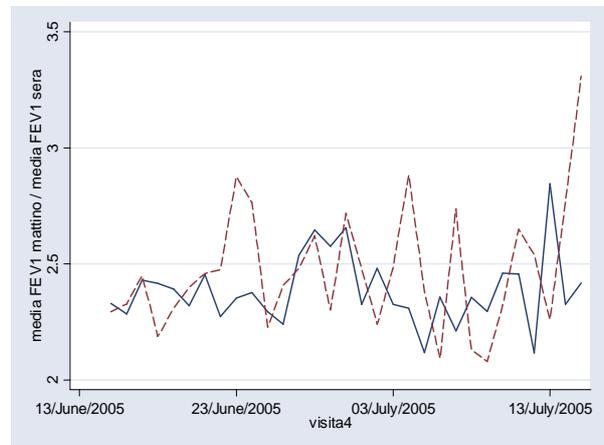
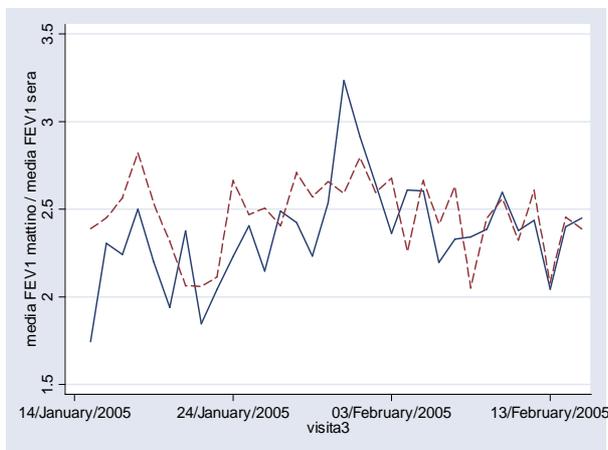
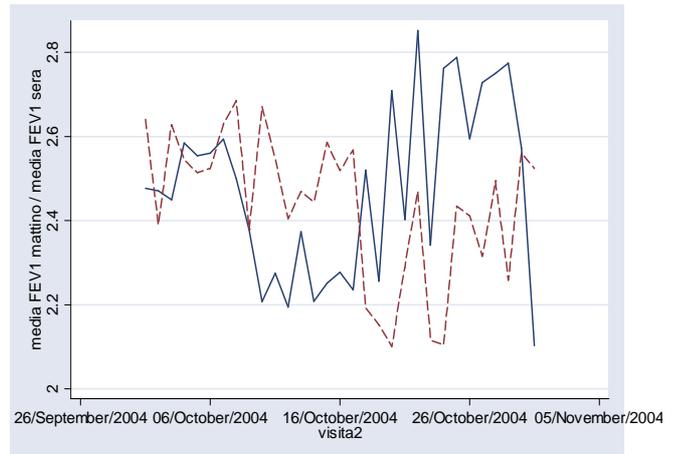
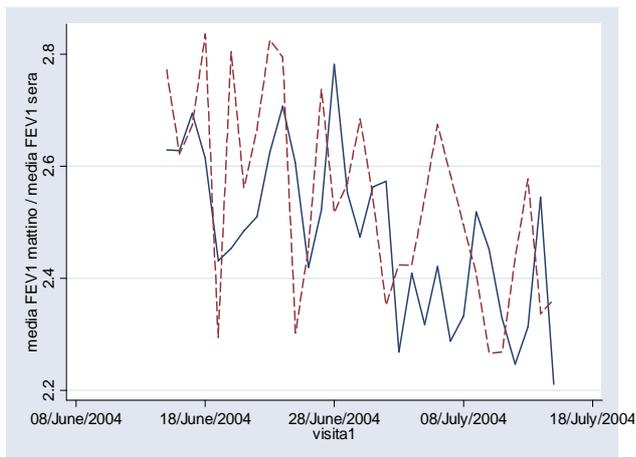


Figura 4.2 Grafici FEV1 medio giornaliero per le misure riferite a tutti i soggetti

Andamento della media giornaliera del FEV1 mattutino (linea continua) in relazione con l'andamento della media giornaliera del FEV1 serale (linea tratteggiata).

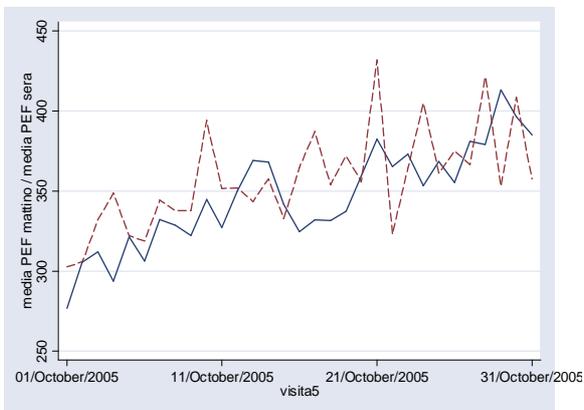
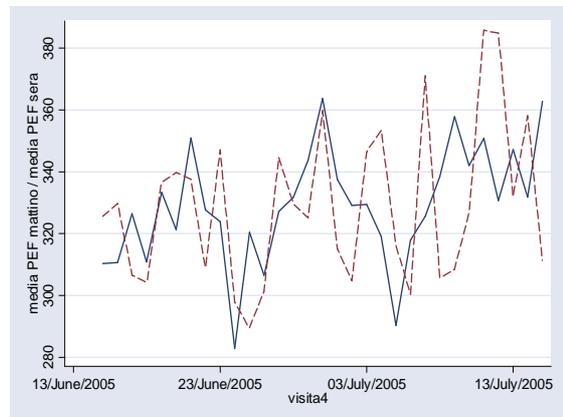
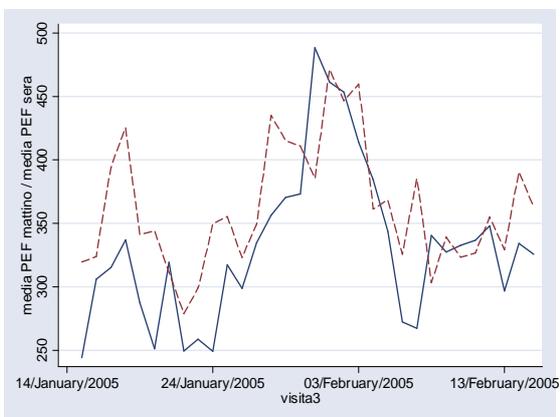
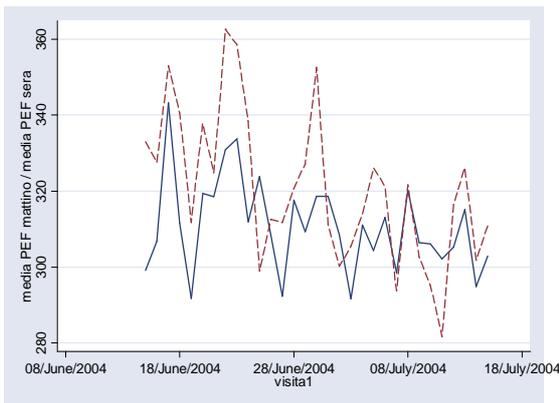


Figura 4.3 Grafici PEF medio giornaliero per le misure riferite ad i soggetti con più di 50 misure

Andamento della media giornaliera del PEF mattutino (linea continua) in relazione con l'andamento della media giornaliera del PEF serale (linea tratteggiata).

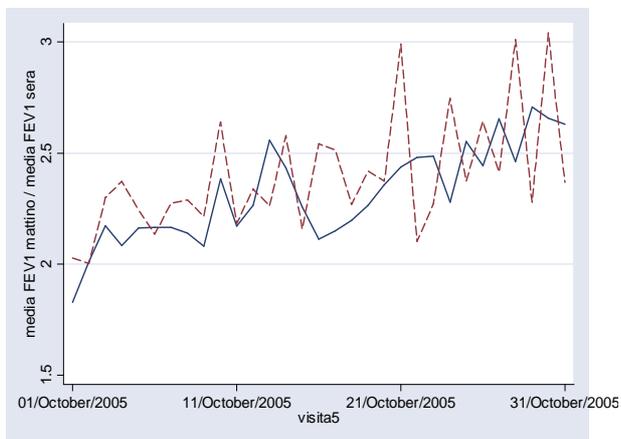
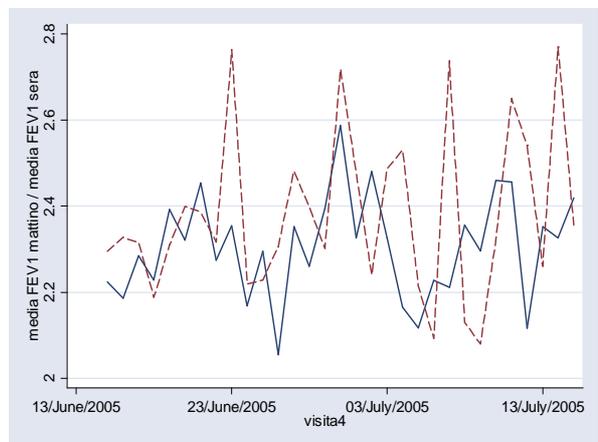
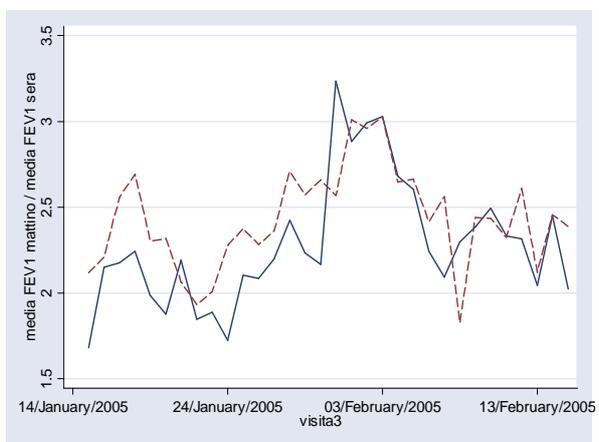
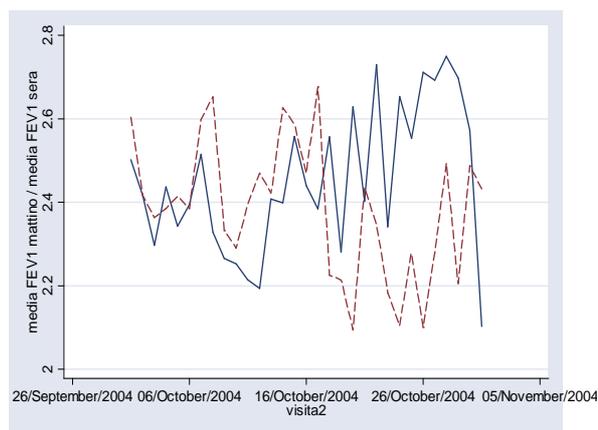
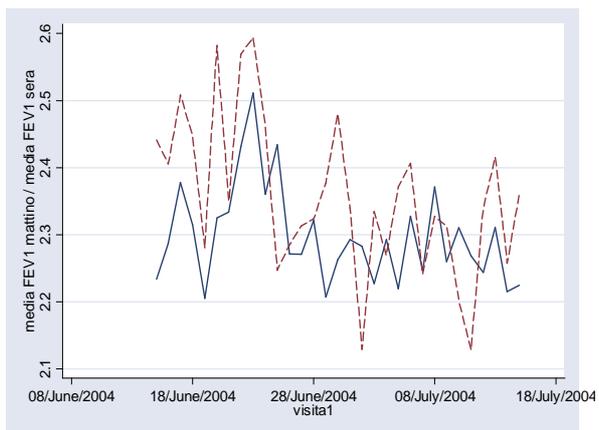


Figura 4.4 Grafici PEF medio giornaliero per le misure riferite ad i soggetti con più di 50 misure

Andamento della media giornaliera del FEV1 mattutino (linea continua) in relazione con l'andamento della media giornaliera del FEV1 serale (linea tratteggiata).

### 4.3 Grafici con relazione tra PEF e FEV1 mattutino e serale ed inquinanti

Nelle grafici che seguono (*da figura 4.5 a figura 4.20*) sono stati messi in relazione i singoli inquinanti con la media giornaliera degli indicatori PEF e FEV1 mattutino e serale. Si sono utilizzati il PEF e FEV1 per tutti i soggetti.

È da considerare che in natura è altamente improbabile riscontrare la presenza di un solo tipo di inquinante in una determinata zona: solitamente diversi inquinanti interagiscono tra loro e rende difficile valutare singolarmente il singolo contributo.

Ogni inquinante è inoltre influenzato da umidità e temperatura, le quali sono state registrate quotidianamente con la pressione e considerate nello studio come confondenti.

Si può notare, nella maggior parte dei casi, una relazione negativa tra inquinante ed i parametri PEF e FEV1: ad incrementi dell'uno corrispondono decrementi dell'altro e viceversa.

Figura 4.5 Andamento della media giornaliera del FEV1 mattutino (linea continua) in relazione con l'andamento dell'SO2 (linea tratteggiata).

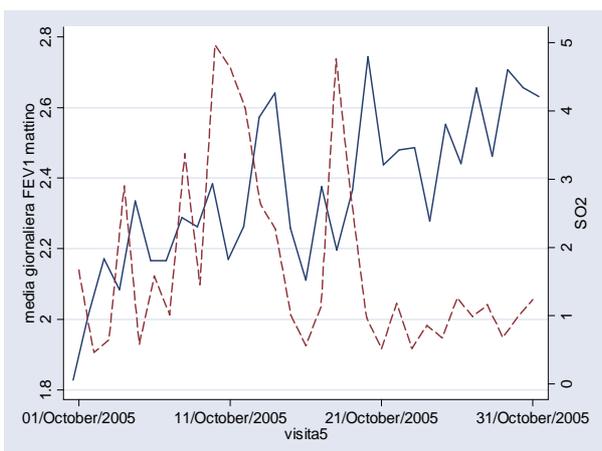
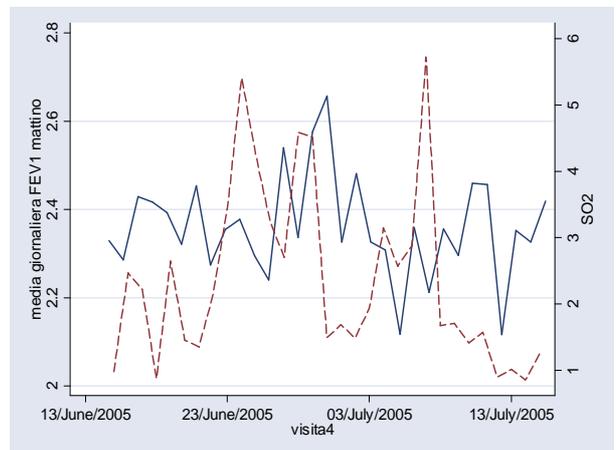
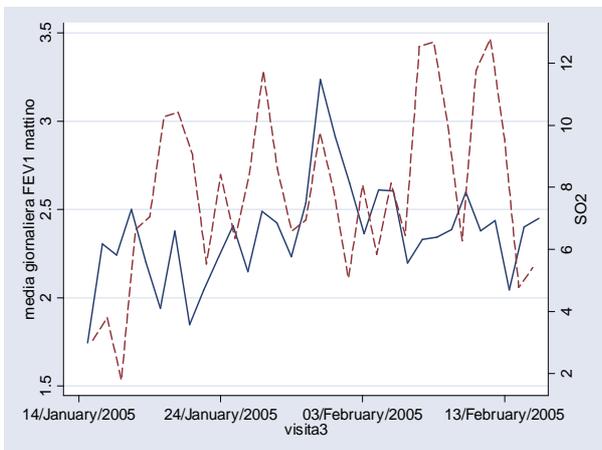
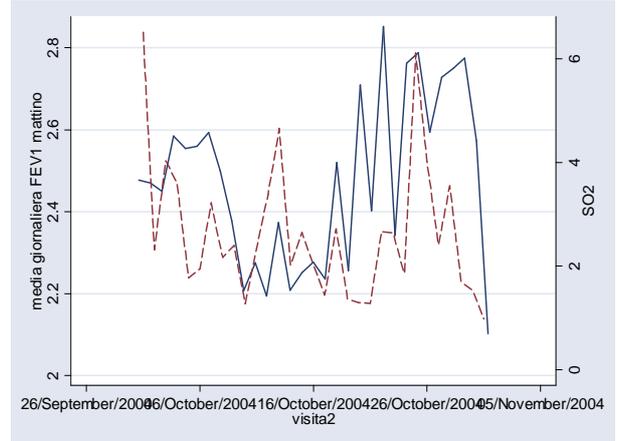
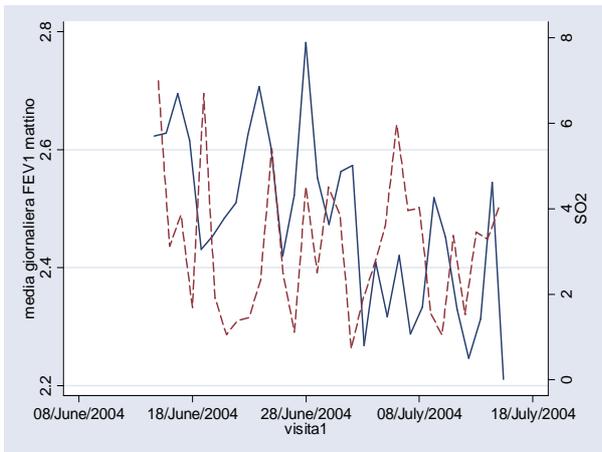


Figura 4.6 Andamento della media giornaliera del FEV1 serale (linea continua) in relazione con l'andamento dell'SO2 (linea tratteggiata).

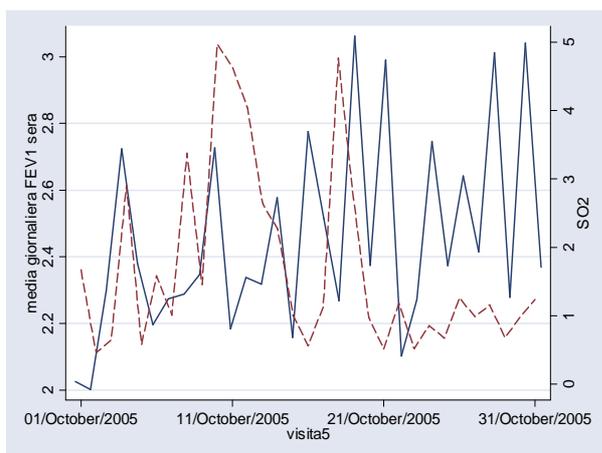
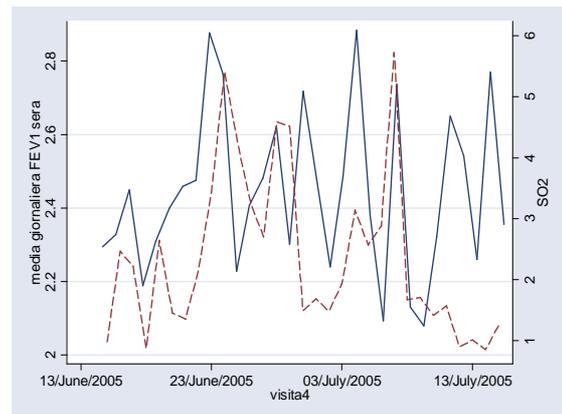
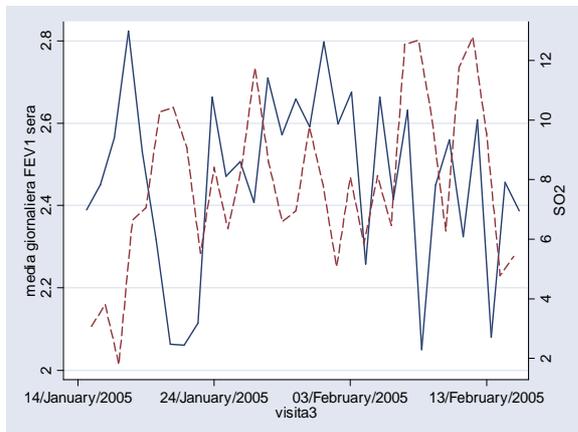
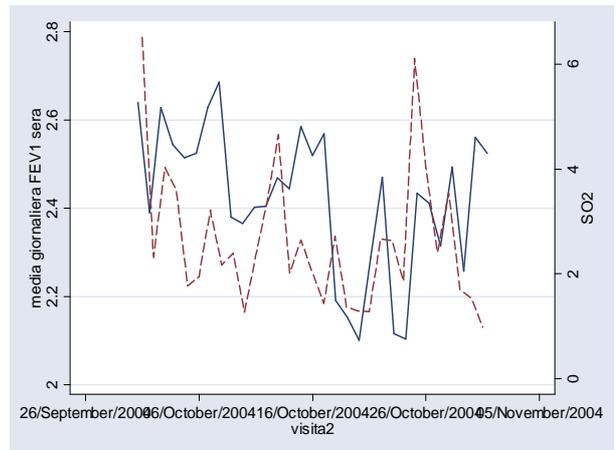
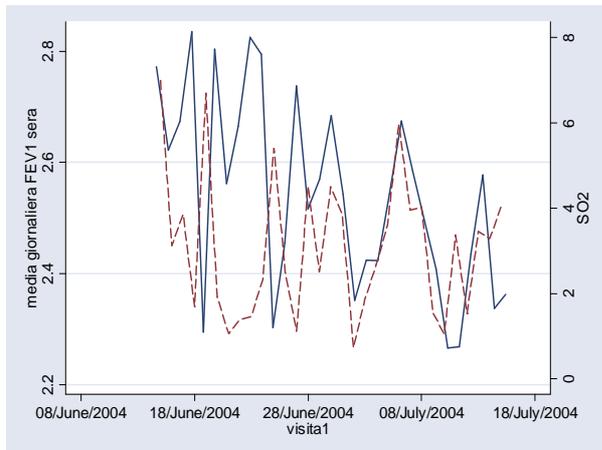


Figura 4.7 Andamento della media giornaliera del PEF mattutino (linea continua) in relazione con l'andamento dell'SO<sub>2</sub> (linea tratteggiata).

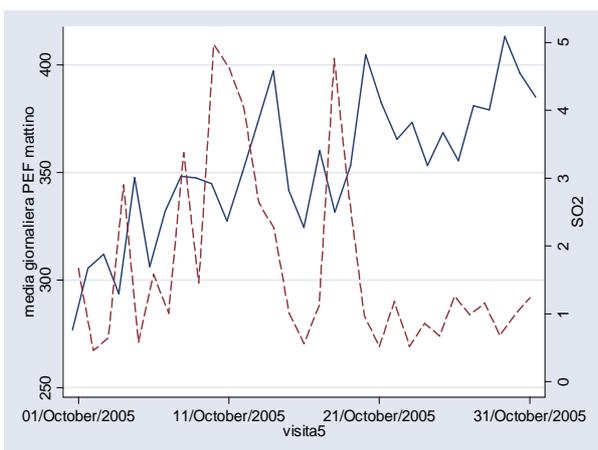
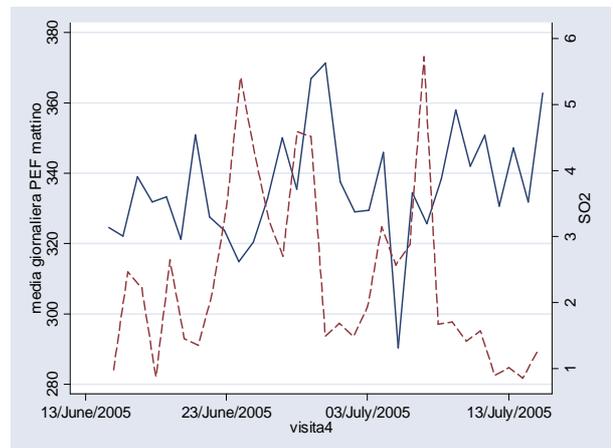
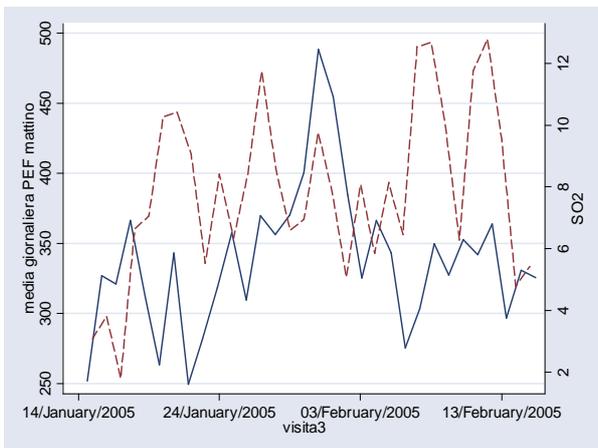
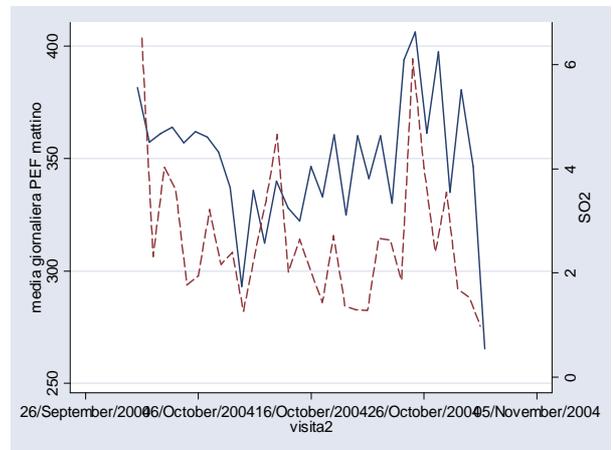
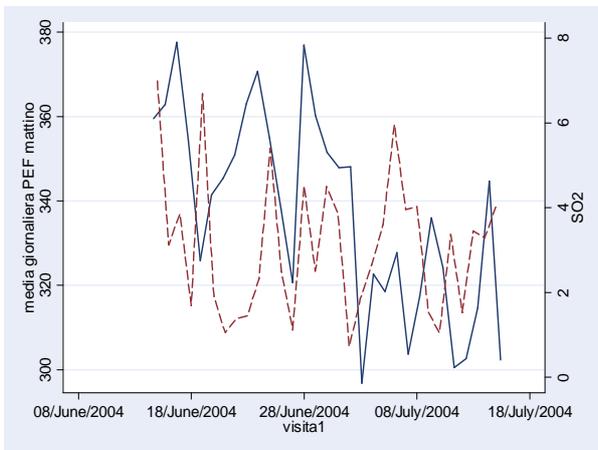


Figura 4.8 Andamento della media giornaliera del PEF serale (linea continua) in relazione con l'andamento dell'SO<sub>2</sub> (linea tratteggiata).

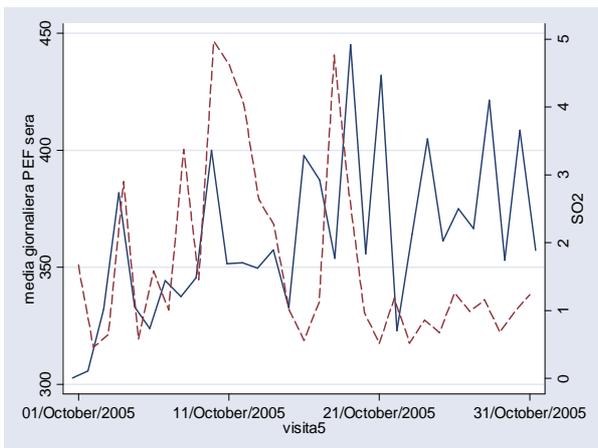
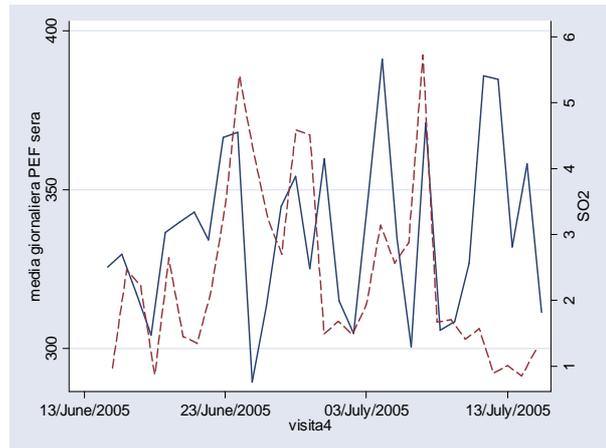
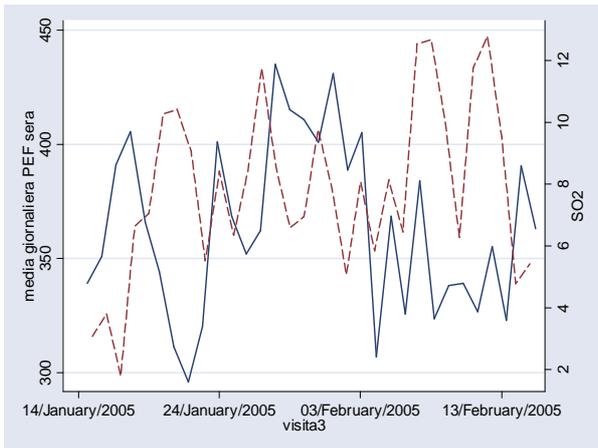
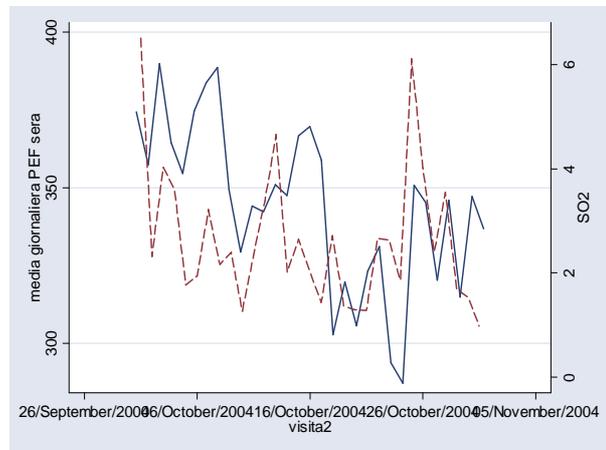
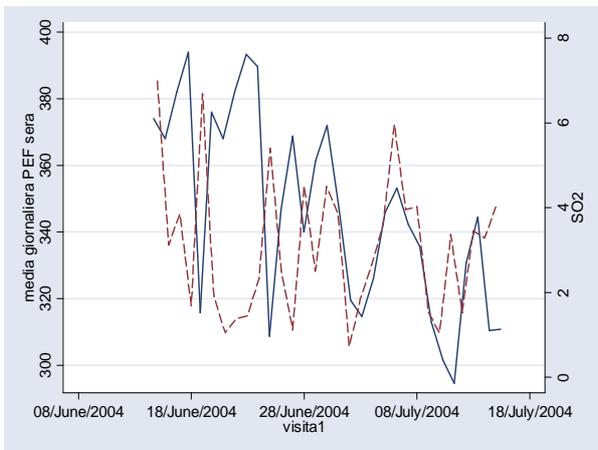


Figura 4.9 Andamento della media giornaliera del FEV1 mattutino (linea continua) in relazione con l'andamento dell'NO2 (linea tratteggiata).

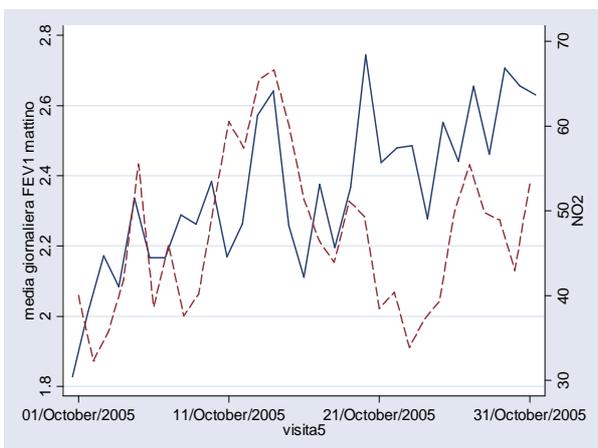
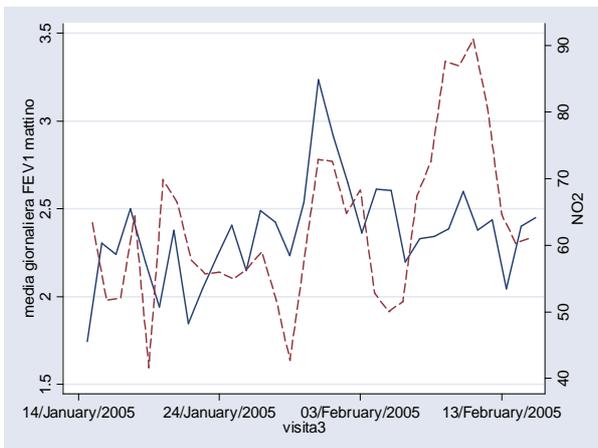
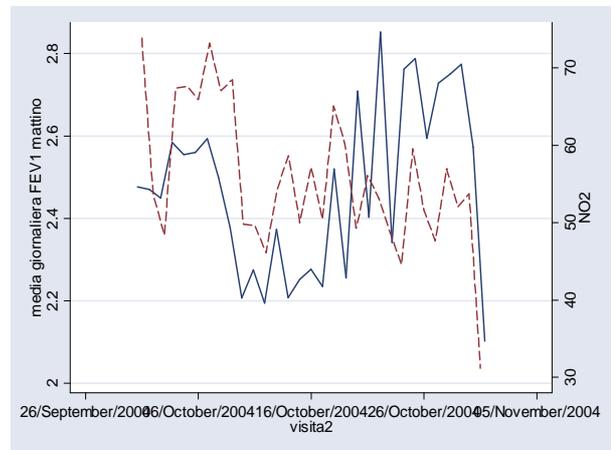
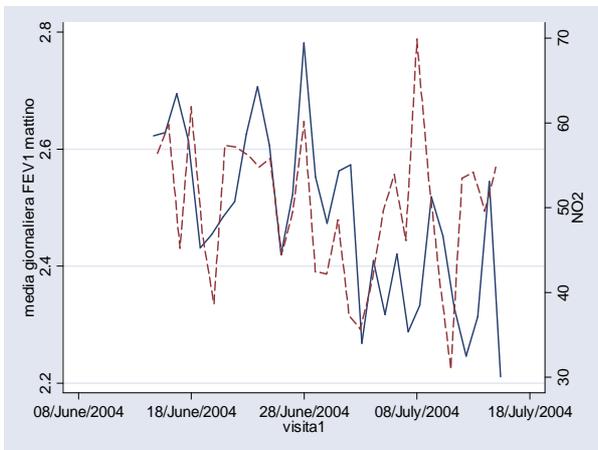


Figura 4.10 Andamento della media giornaliera del FEV1 serale (linea continua) in relazione con l'andamento dell'NO2 (linea tratteggiata).

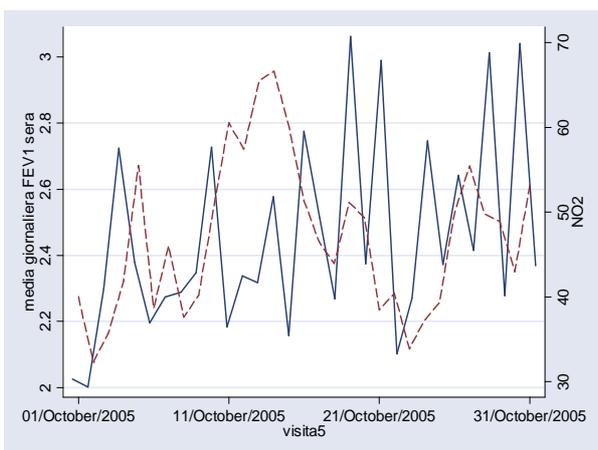
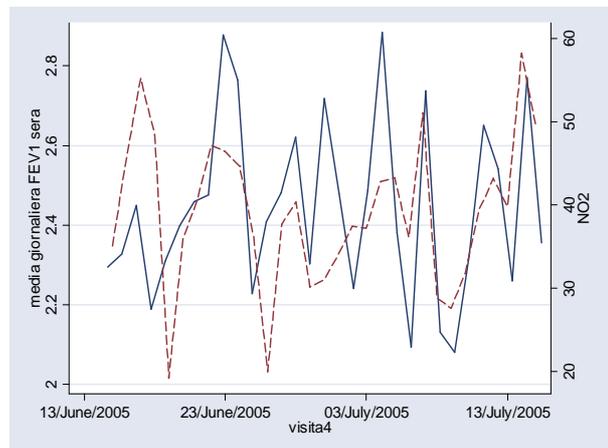
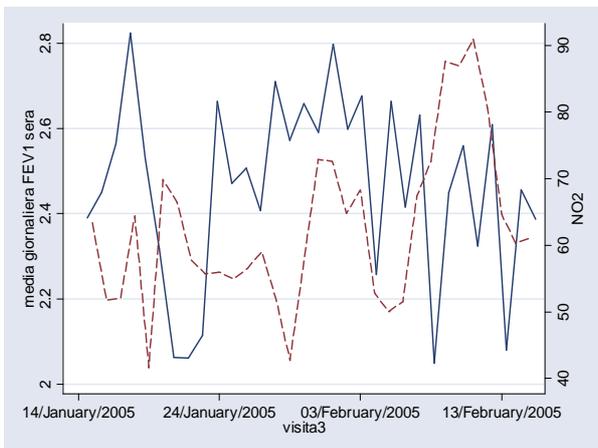
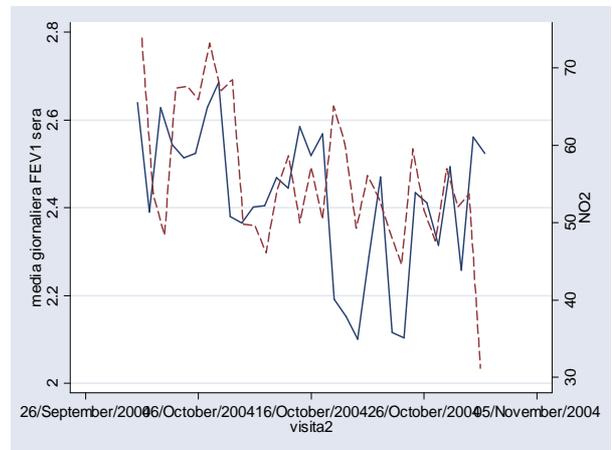
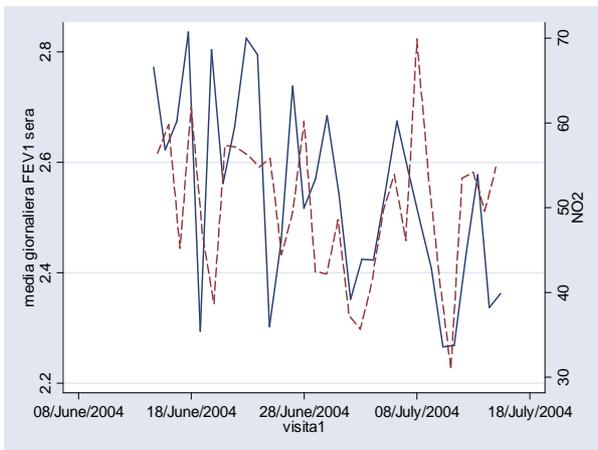


Figura 4.11 Andamento della media giornaliera del PEF mattutino (linea continua) in relazione con l'andamento dell'NO<sub>2</sub> (linea tratteggiata).

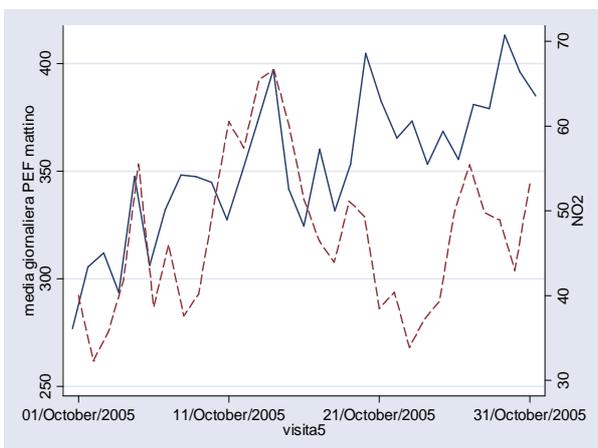
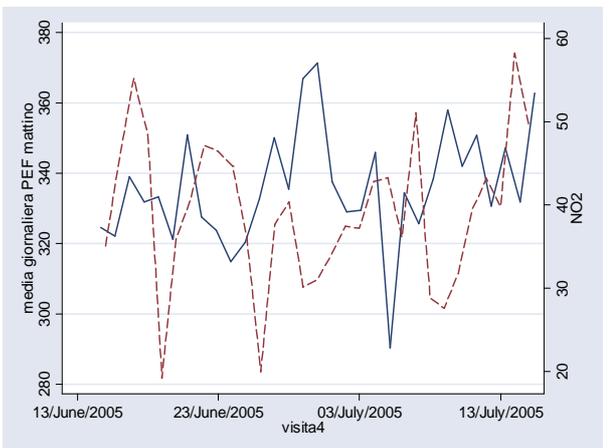
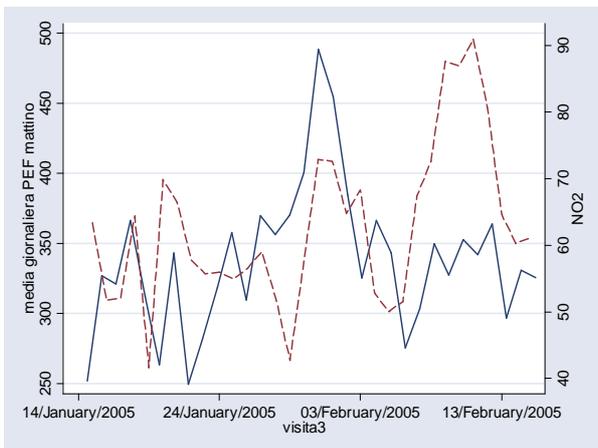
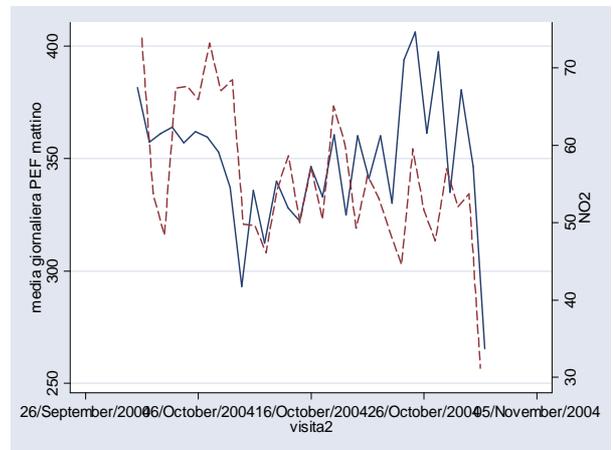
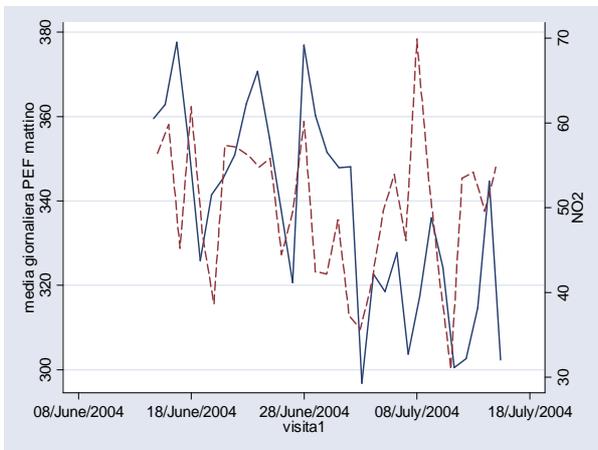


Figura 4.12 Andamento della media giornaliera del PEF serale (linea continua) in relazione con l'andamento dell'NO<sub>2</sub>(linea tratteggiata).

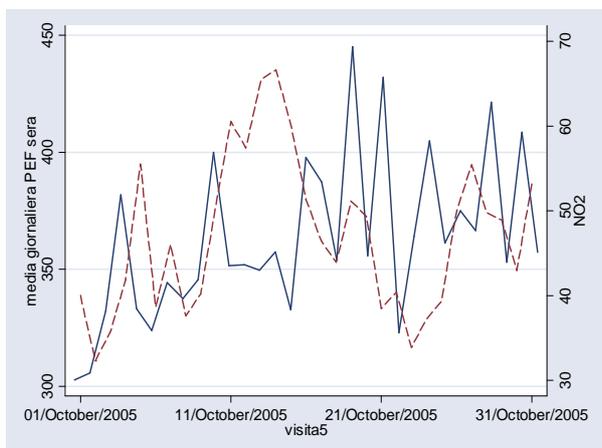
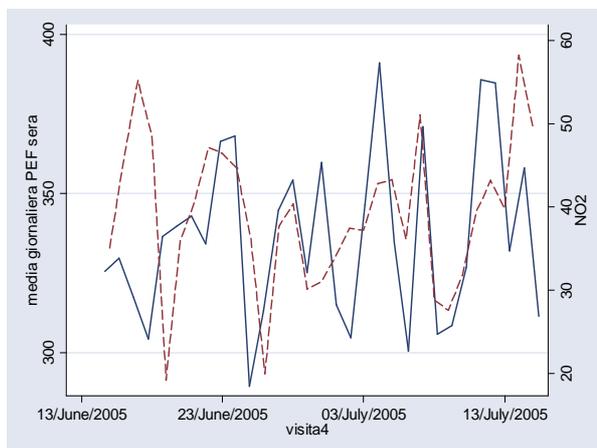
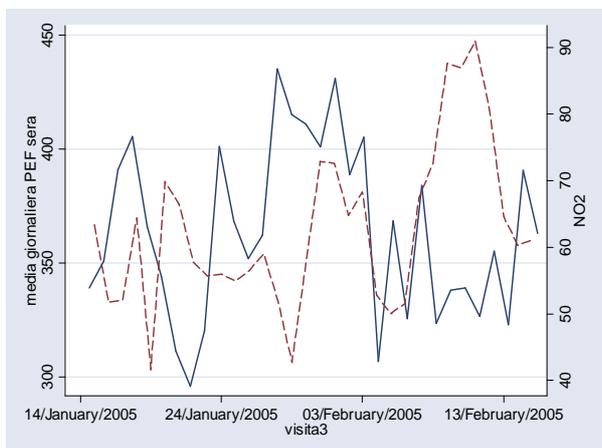
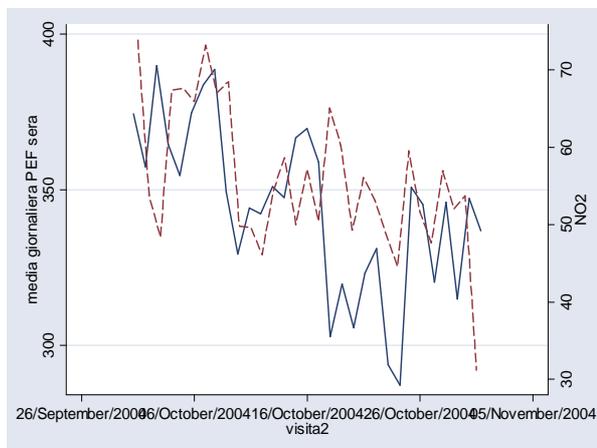
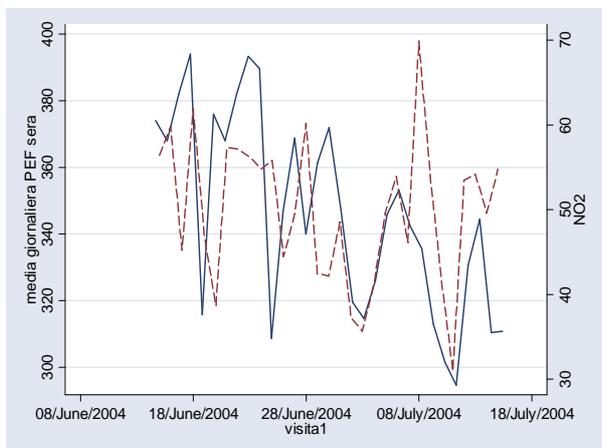


Figura 4.13 Andamento della media giornaliera del FEV1 mattutino (linea continua) in relazione con l'andamento dell'CO (linea tratteggiata).

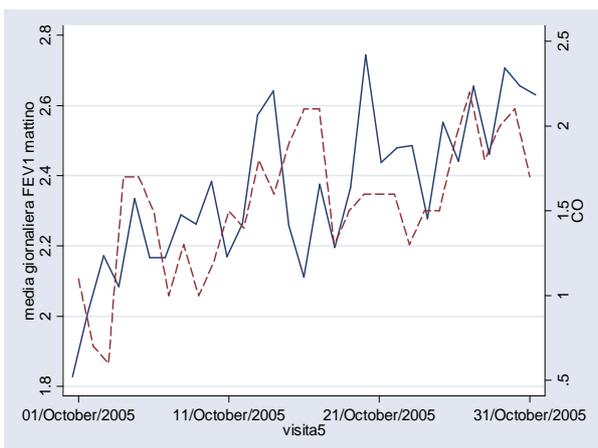
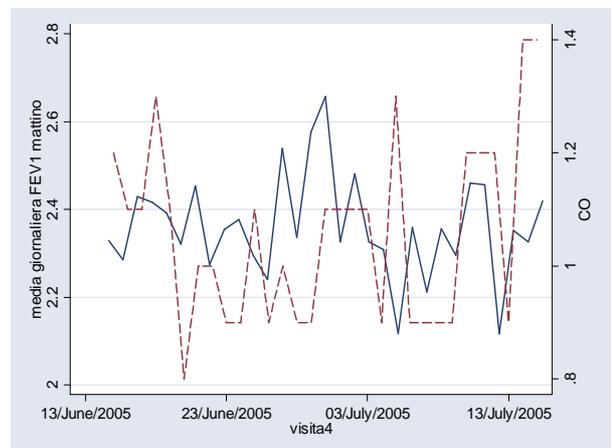
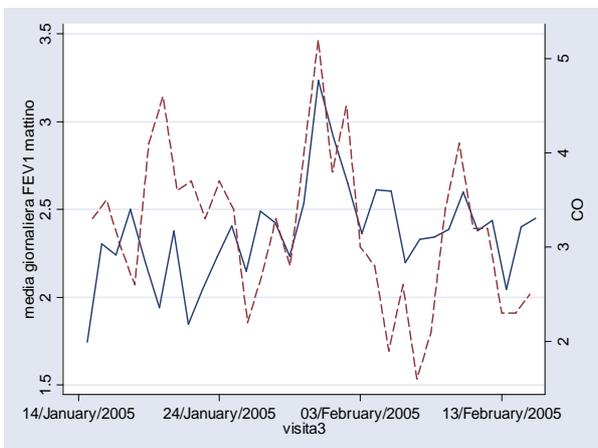
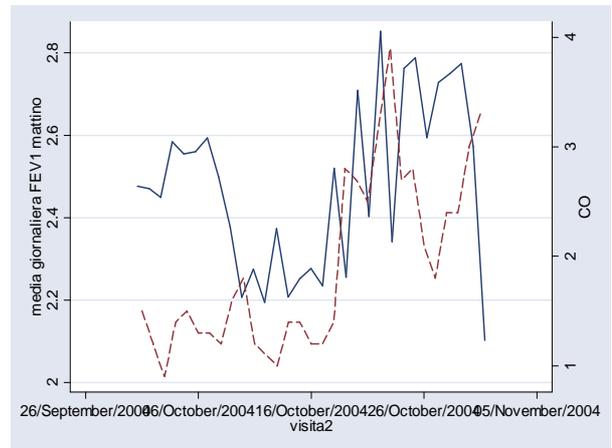
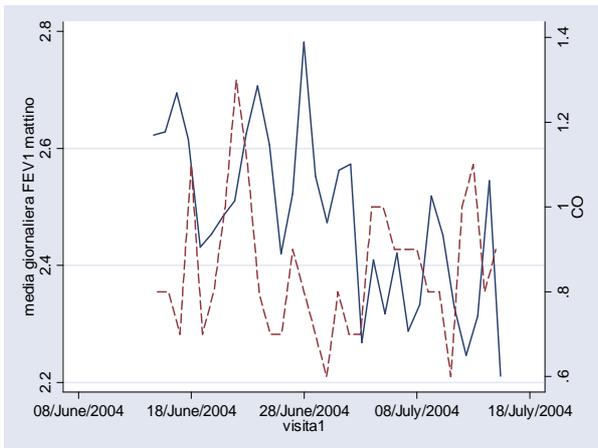


Figura 4.14 Andamento della media giornaliera del FEV1 serale (linea continua) in relazione con l'andamento dell'CO (linea tratteggiata).

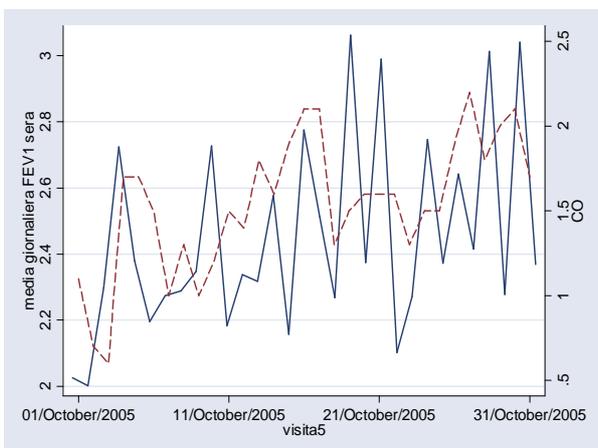
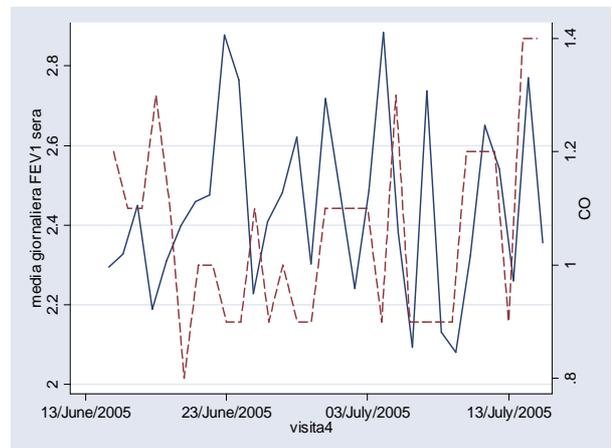
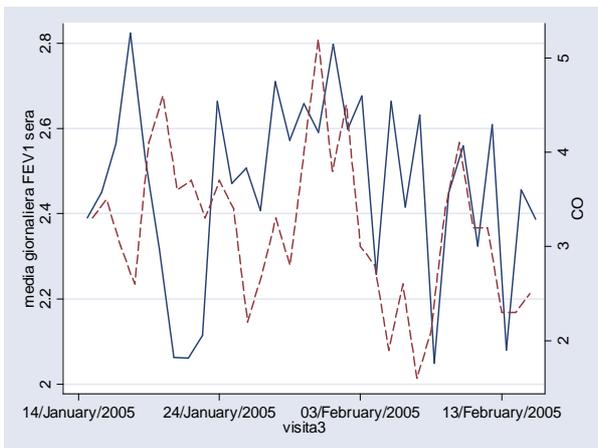
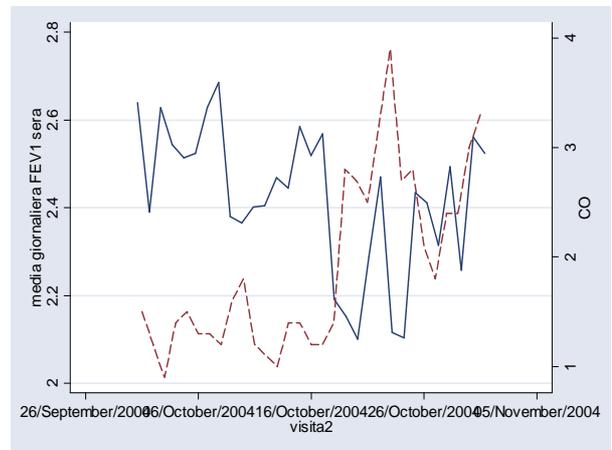
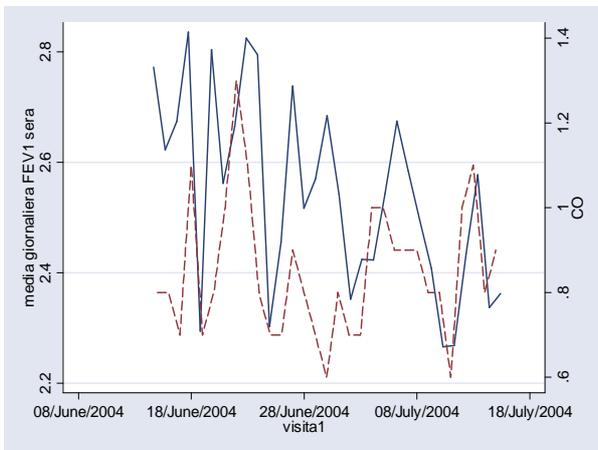


Figura 4.15 Andamento della media giornaliera del PEF mattutino (linea continua) in relazione con l'andamento dell'CO (linea tratteggiata).

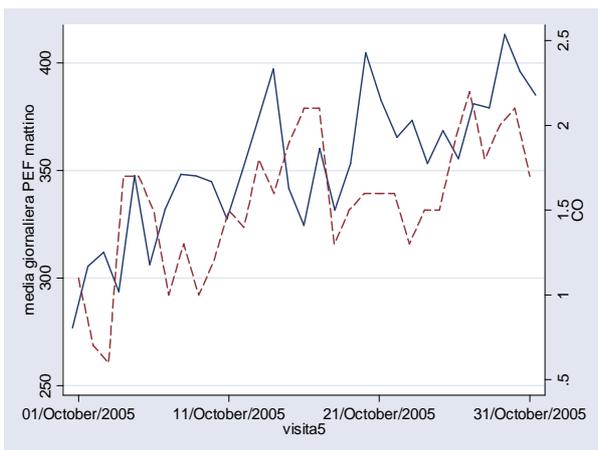
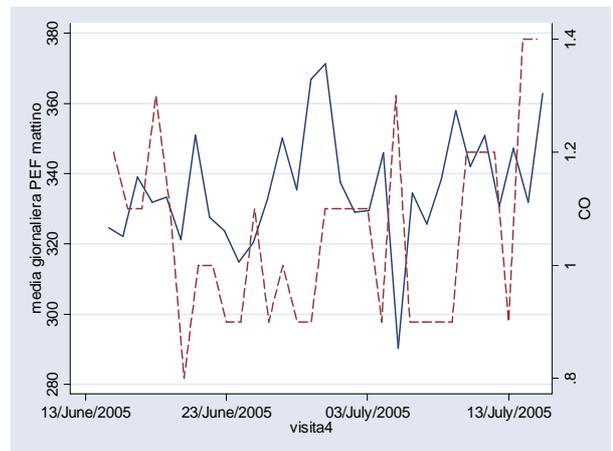
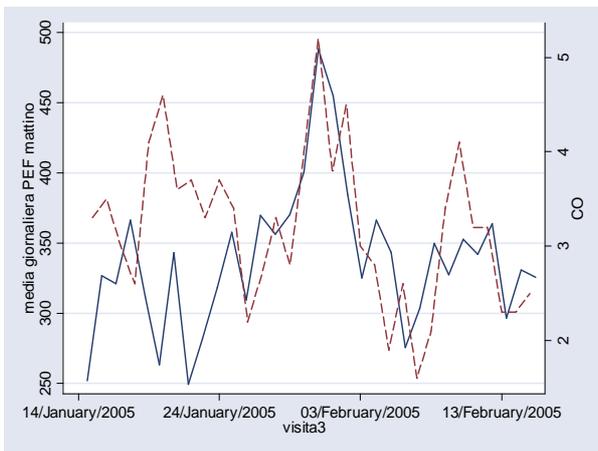
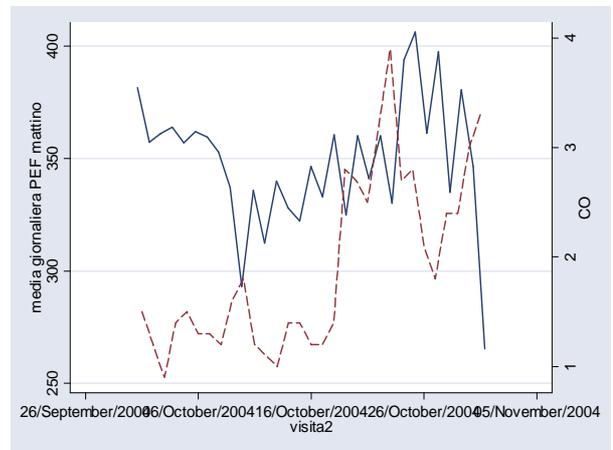
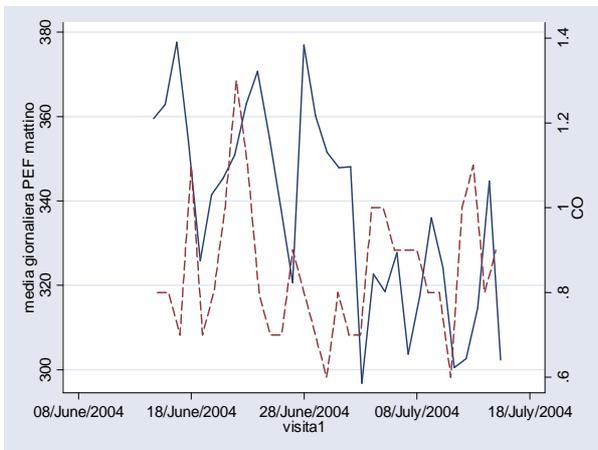


Figura 4.16 Andamento della media giornaliera del PEF serale (linea continua) in relazione con l'andamento dell'CO (linea tratteggiata).

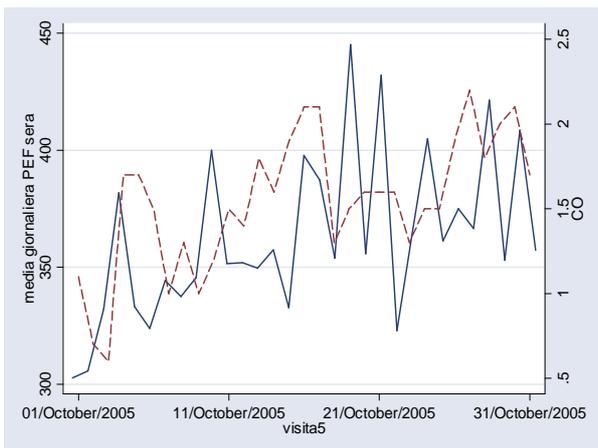
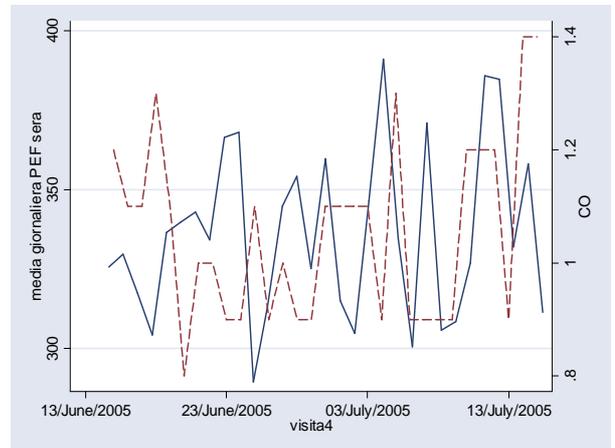
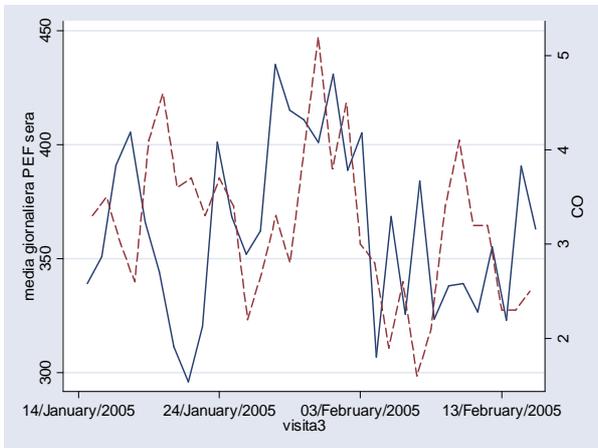
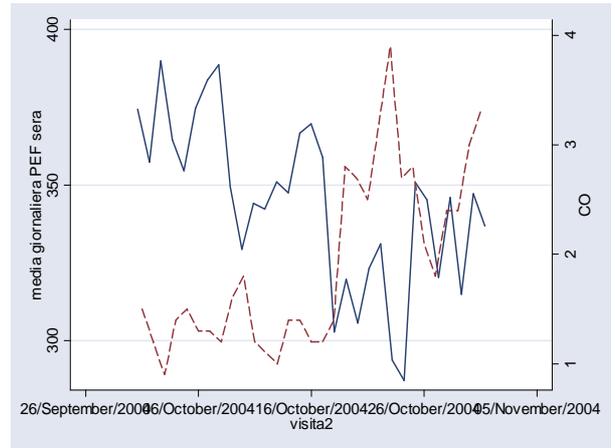
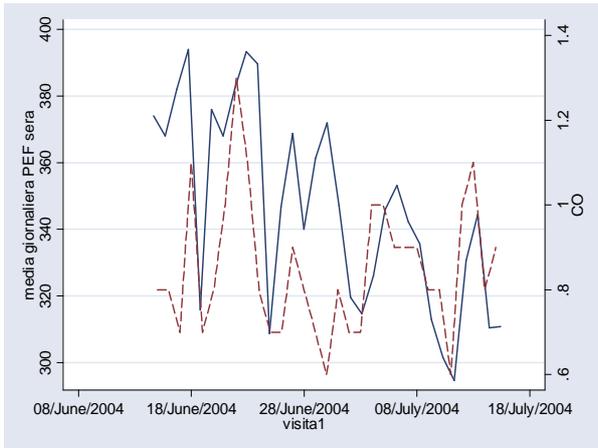


Figura 4.17 Andamento della media giornaliera del FEV1 mattino (linea continua) in relazione con l'andamento dell'PM10 (linea tratteggiata).

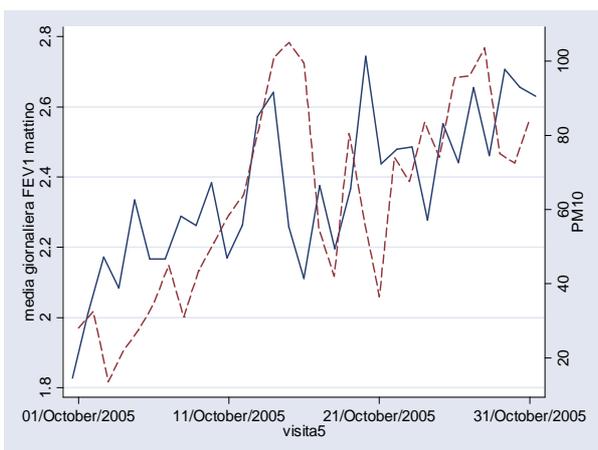
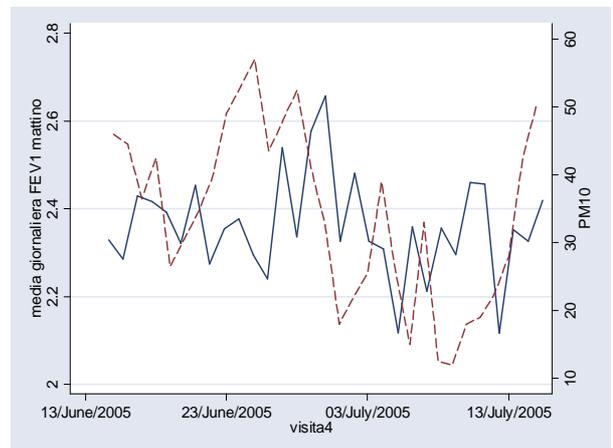
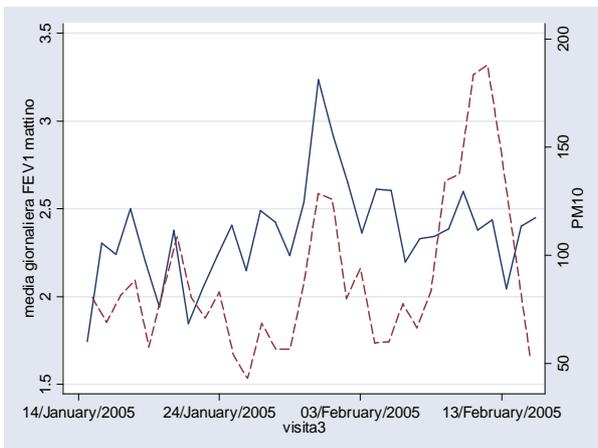
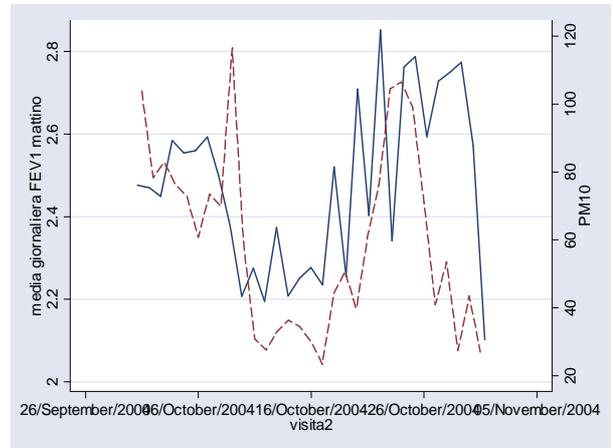
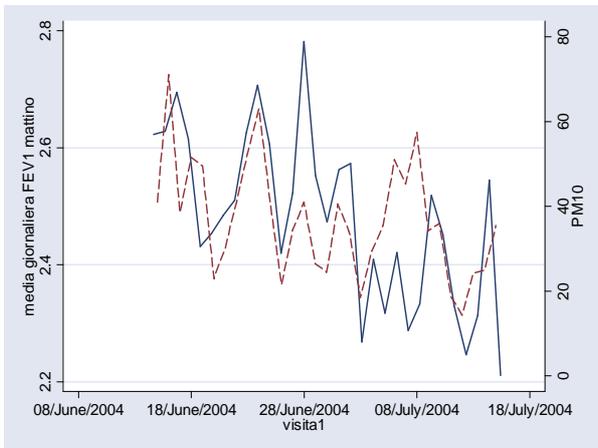


Figura 4.18 Andamento della media giornaliera del FEV1 serale (linea continua) in relazione con l'andamento dell'PM10 (linea tratteggiata).

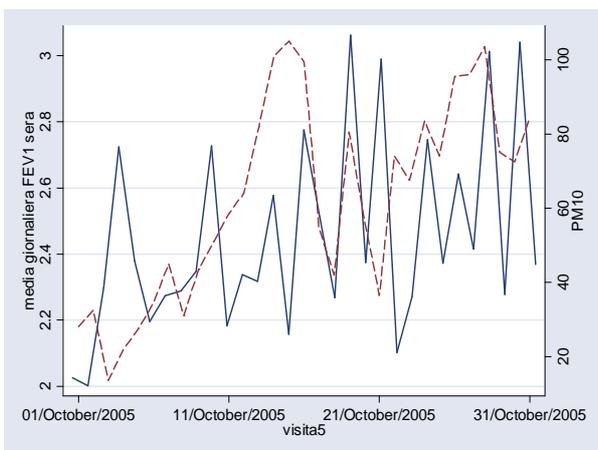
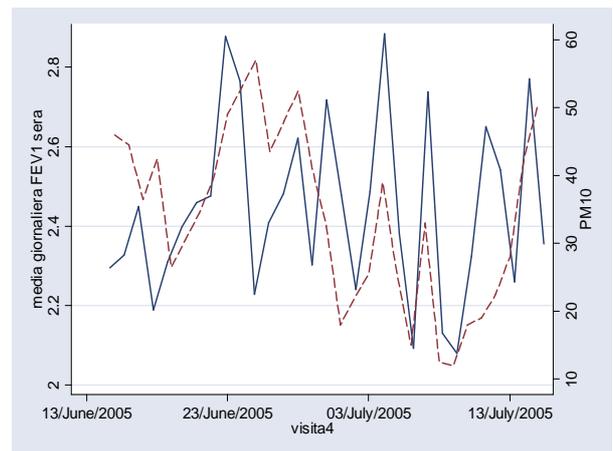
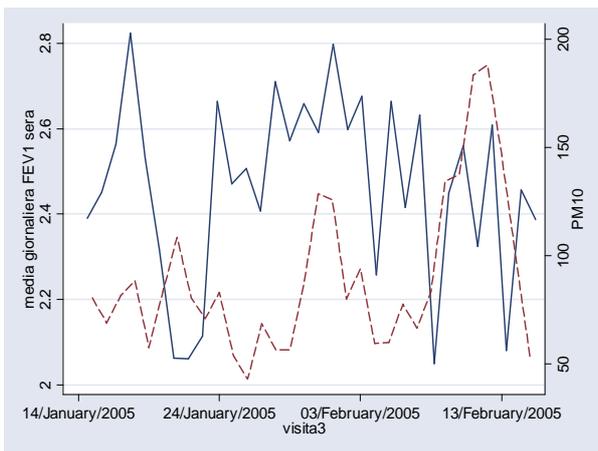
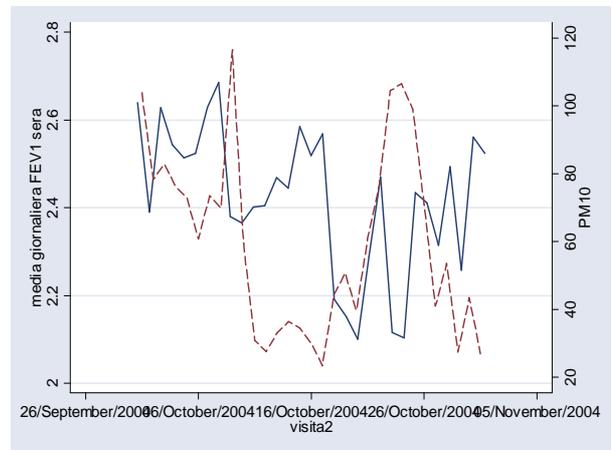
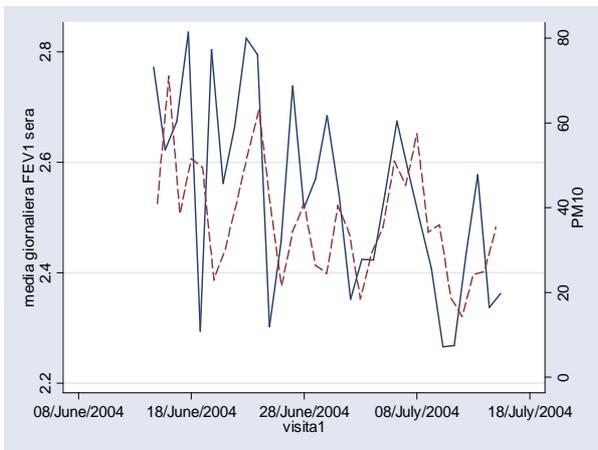


Figura 4.19 Andamento della media giornaliera del PEF mattutino (linea continua) in relazione con l'andamento dell'PM10 (linea tratteggiata).

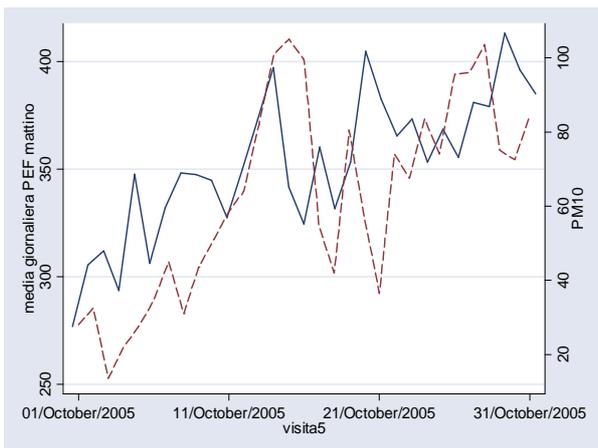
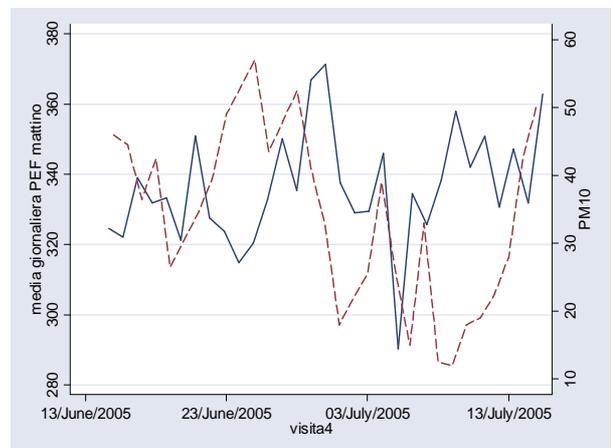
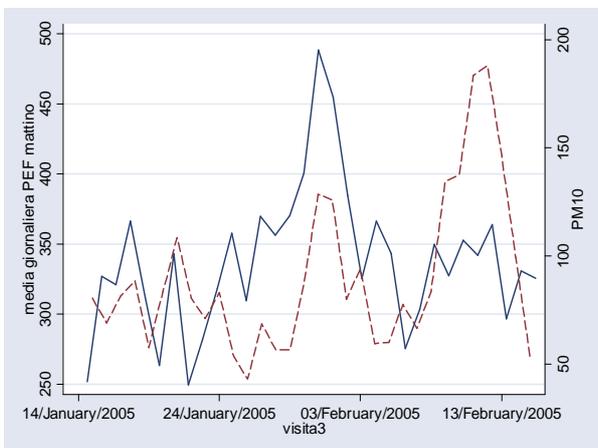
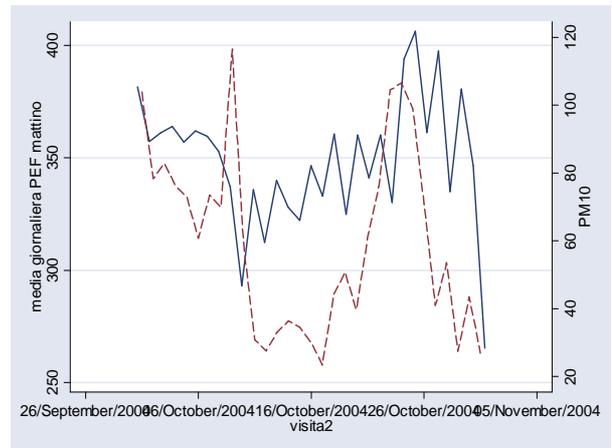
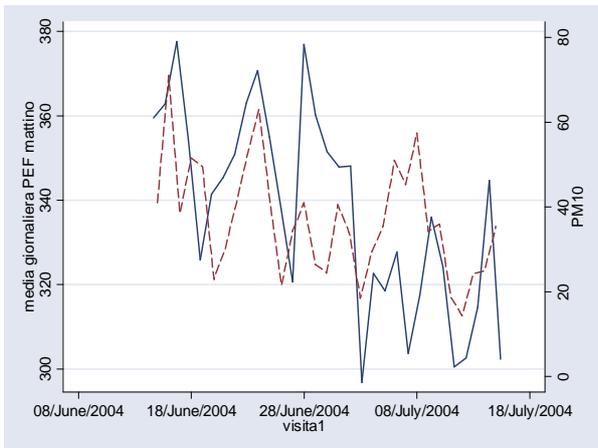
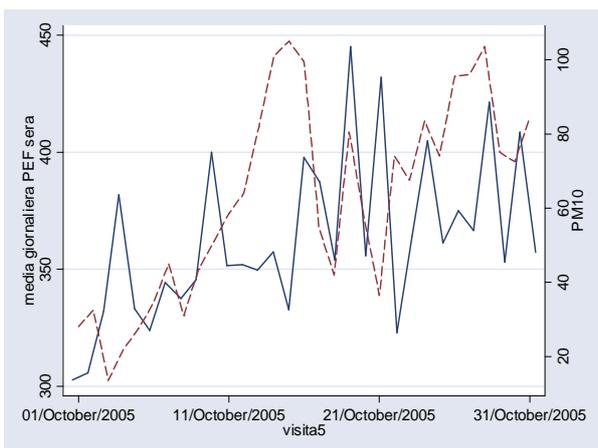
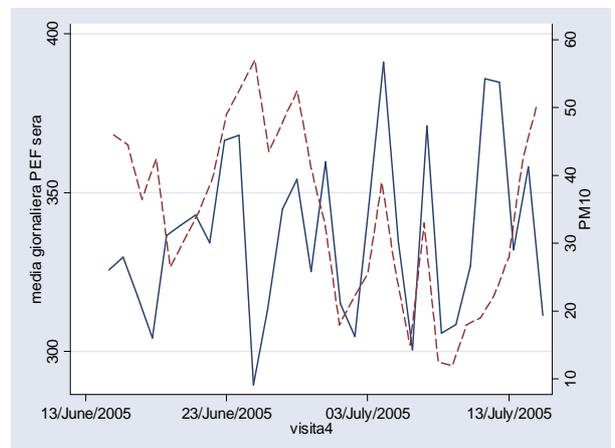
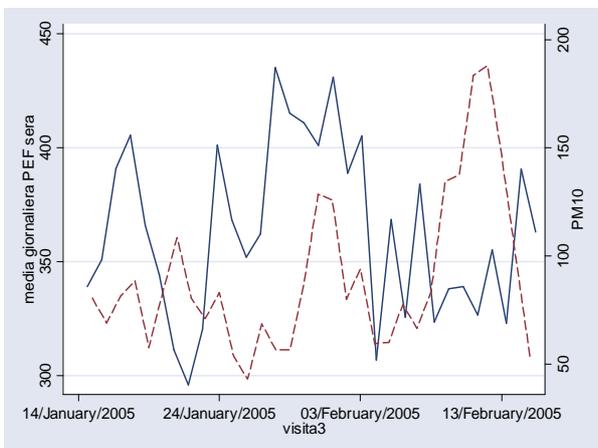
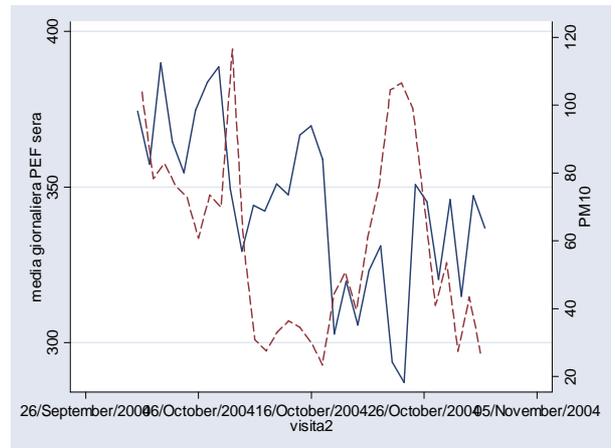
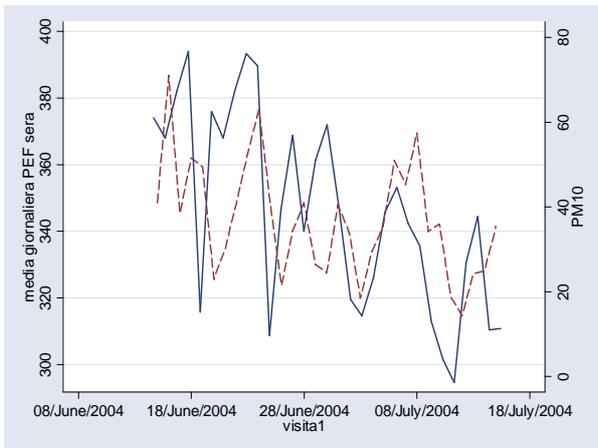


Figura 4.20 Andamento della media giornaliera del PEF serale (linea continua) in relazione con l'andamento dell'PM10 (linea tratteggiata).



#### **4.4 Risultati effetto del livello di esposizione ai diversi inquinanti sul PEF E FEV1 del mattino e della sera**

Nelle tabelle e nei grafici che seguono sono riportati i risultati dell'analisi sull'associazione tra i 4 inquinanti indagati in questo studio e il PEF e FEV1 mattutino e serale. Lo studio è stato effettuato sia per tutti i soggetti, sia per i soggetti con più di misure.

L'effetto stimato del singolo inquinante sul PEF e sul FEV1 è espresso in termini di variazione assoluta del PEF e FEV1 associata ad un ipotetico incremento di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  per CO) dell'inquinante. Inoltre è riportata la variazione percentuale (VP) rispetto alla media del PEF e FEV1 mattutino e serale.

Da evidenziare il fatto che la maggior parte delle stime di effetto sono risultate negative. Questo sta a significare che ad un incremento dell'inquinante è associata una diminuzione della funzionalità respiratoria, come atteso. Nei casi in cui i valori non sono risultati negativi (alcune misure del Pm10 e dell'NO<sub>2</sub>), le stime mostrano valori molto vicine allo zero.

Si riscontrano degli effetti statisticamente significativi per il monossido di carbonio (CO) sul PEF mattutino e serale per i soggetti con più di 50 misure per tutti i lag. Il monossido di carbonio è inoltre risultato significativo a lag0, lag3 e lag03 nel PEF sera per tutti i soggetti.

#### 4.4.1 Effetto del diverso livello di esposizione ai diversi inquinanti sul PEF mattino

inquinante	TUTTI SOGGETTI (1856 oss.)							SOGGETTI PIU' DI 50 MISURE (1492 oss.)						
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	lconf	lcsup	VP	Coef.	Std. Err.	z	P> z	lconf	lcsup	VP
pm10	0.44	0.64	0.69	0.49	-0.81	1.70	0.13	0.02	0.68	0.03	0.97	-1.30	1.35	0.01
pm10L1	0.42	0.65	0.65	0.52	-0.86	1.70	0.12	0.06	0.70	0.09	0.93	-1.31	1.43	0.02
pm10L01	0.44	0.65	0.67	0.50	-0.84	1.71	0.13	0.04	0.69	0.06	0.95	-1.32	1.40	0.01
pm10L2	0.43	0.65	0.66	0.51	-0.85	1.71	0.13	0.12	0.73	0.16	0.87	-1.31	1.55	0.04
pm10L3	0.49	0.62	0.79	0.43	-0.73	1.72	0.14	0.16	0.66	0.23	0.81	-1.14	1.45	0.05
pm10L03	0.46	0.65	0.70	0.48	-0.82	1.74	0.13	0.09	0.71	0.13	0.90	-1.29	1.47	0.03
so2	-3.40	9.82	-0.35	0.73	-22.64	15.84	-0.99	-8.42	11.62	-0.72	0.47	-31.20	14.36	-2.57
so2L1	-5.00	9.74	-0.51	0.61	-24.09	14.09	-1.46	-8.13	11.60	-0.70	0.48	-30.87	14.60	-2.49
so2L01	-4.29	9.90	-0.43	0.67	-23.69	15.12	-1.25	-8.41	11.80	-0.71	0.48	-31.53	14.71	-2.57
so2L2	-4.46	9.66	-0.46	0.64	-23.38	14.47	-1.30	-6.69	11.57	-0.58	0.56	-29.37	15.99	-2.05
so2L3	-3.48	10.11	-0.34	0.73	-23.29	16.33	-1.02	-5.95	12.08	-0.49	0.62	-29.62	17.73	-1.82
so2L03	-4.32	10.20	-0.42	0.67	-24.31	15.68	-1.26	-7.66	12.22	-0.63	0.53	-31.62	16.29	-2.34
no2	-0.87	1.77	-0.49	0.62	-4.34	2.59	-0.26	-0.57	1.94	-0.29	0.77	-4.38	3.24	-0.18
no2L1	-0.96	1.81	-0.53	0.60	-4.51	2.58	-0.28	-0.54	1.93	-0.28	0.78	-4.32	3.24	-0.17
no2L01	-0.94	1.82	-0.52	0.61	-4.50	2.62	-0.27	-0.57	1.97	-0.29	0.77	-4.43	3.29	-0.17
no2L2	-0.88	1.77	-0.50	0.62	-4.34	2.58	-0.26	-0.60	1.94	-0.31	0.76	-4.40	3.20	-0.18
no2L3	-0.65	1.79	-0.36	0.72	-4.15	2.85	-0.19	-0.33	1.96	-0.17	0.86	-4.17	3.50	-0.10
no2L03	-0.88	1.84	-0.48	0.63	-4.50	2.73	-0.26	-0.54	2.02	-0.27	0.79	-4.49	3.41	-0.17
co	-5.48	3.48	-1.57	0.12	-12.31	1.35	-1.60	-8.59	3.50	-2.45	<b>0.01</b>	-15.45	-1.73	<b>-2.63</b>
coL1	-5.37	3.43	-1.57	0.12	-12.10	1.36	-1.57	-8.50	3.54	-2.40	<b>0.02</b>	-15.43	-1.56	<b>-2.60</b>
coL01	-5.48	3.49	-1.57	0.12	-12.33	1.36	-1.60	-8.64	3.55	-2.43	<b>0.02</b>	-15.60	-1.68	<b>-2.64</b>
coL2	-5.06	3.41	-1.49	0.14	-11.75	1.62	-1.48	-8.43	3.50	-2.41	<b>0.02</b>	-15.28	-1.58	<b>-2.58</b>
coL3	-5.52	3.22	-1.71	0.09	-11.84	0.79	-1.62	-8.78	3.20	-2.74	<b>0.01</b>	-15.05	-2.51	<b>-2.68</b>
coL03	-5.50	3.47	-1.58	0.11	-12.31	1.31	-1.61	-8.83	3.50	-2.52	<b>0.01</b>	-15.70	-1.96	<b>-2.70</b>

Tab 4.7 Effetto del livello di esposizione ai diversi inquinanti sul PEF mattino, per tutti i soggetti e per i soggetti con più di 50 misure. I valori sono espressi in termine di variazione del PEF associato ad un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m<sup>3</sup> (1 µg/m<sup>3</sup> per CO). E' stato usato un intervallo di confidenza del 95%.

Grafici del livello di esposizione ai diversi inquinanti sul PEF mattino

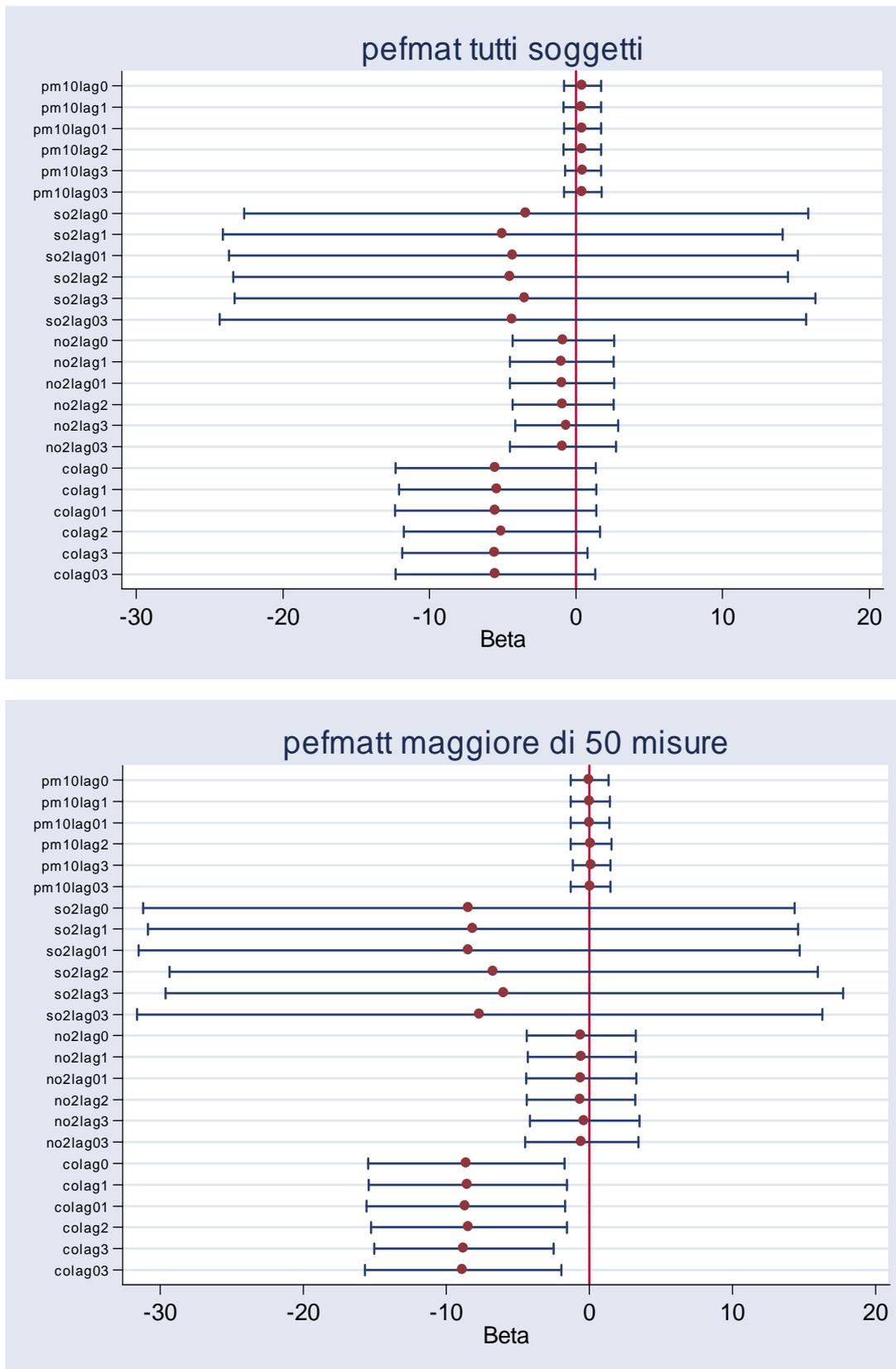


Fig 4.21 Effetto del livello di esposizione ai diversi inquinanti sul Pef mattino

#### 4.4.2 Effetto del diverso livello di esposizione ai diversi inquinanti sul PEF sera

inquinante	TUTTI SOGGETTI (1735 oss.)							SOGGETTI PIU' DI 50 MISURE (1434 oss.)						
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	lconf	lcsup	VP	Coef.	Std. Err.	z	P> z	lconf	lcsup	VP
pm10	-0.42	0.76	-0.56	0.58	-1.91	1.06	-0.12	-0.72	0.85	-0.85	0.39	-2.38	0.94	-0.21
pm10L1	-0.54	0.80	-0.68	0.50	-2.11	1.02	-0.15	-0.81	0.89	-0.91	0.37	-2.56	0.94	-0.24
pm10L01	-0.49	0.78	-0.62	0.53	-2.01	1.04	-0.14	-0.77	0.87	-0.88	0.38	-2.48	0.94	-0.23
pm10L2	-0.49	0.76	-0.64	0.52	-1.99	1.00	-0.14	-0.68	0.85	-0.80	0.42	-2.35	0.98	-0.20
pm10L3	-0.41	0.69	-0.59	0.56	-1.77	0.95	-0.12	-0.62	0.77	-0.81	0.42	-2.12	0.88	-0.18
pm10L03	-0.46	0.76	-0.61	0.55	-1.95	1.03	-0.13	-0.70	0.85	-0.83	0.41	-2.36	0.96	-0.21
so2	-13.34	8.66	-1.54	0.12	-30.30	3.63	-3.80	-13.07	9.92	-1.32	0.19	-32.52	6.37	-3.88
so2L1	-15.15	8.13	-1.86	0.06	-31.09	0.79	-4.32	-14.98	9.24	-1.62	0.11	-33.09	3.13	-4.45
so2L01	-14.48	8.50	-1.70	0.09	-31.13	2.17	-4.13	-14.24	9.71	-1.47	0.14	-33.28	4.79	-4.23
so2L2	-14.82	8.03	-1.85	0.07	-30.56	0.92	-4.22	-14.90	9.16	-1.63	0.10	-32.85	3.04	-4.42
so2L3	-14.74	8.11	-1.82	0.07	-30.64	1.16	-4.20	-15.49	9.16	-1.69	0.09	-33.45	2.47	-4.60
so2L03	-14.97	8.46	-1.77	0.08	-31.56	1.62	-4.27	-15.00	9.65	-1.55	0.12	-33.92	3.91	-4.45
no2	-0.44	2.14	-0.21	0.84	-4.64	3.75	-0.13	0.40	2.47	0.16	0.87	-4.45	5.25	0.12
no2L1	-0.65	2.00	-0.32	0.75	-4.56	3.27	-0.18	0.30	2.30	0.13	0.90	-4.21	4.80	0.09
no2L01	-0.55	2.09	-0.26	0.79	-4.65	3.56	-0.16	0.36	2.42	0.15	0.88	-4.38	5.11	0.11
no2L2	-0.71	2.04	-0.35	0.73	-4.71	3.29	-0.20	0.47	2.30	0.21	0.84	-4.03	4.97	0.14
no2L3	-0.55	2.16	-0.26	0.80	-4.79	3.68	-0.16	0.52	2.46	0.21	0.83	-4.29	5.33	0.15
no2L03	-0.59	2.16	-0.27	0.79	-4.83	3.65	-0.17	0.49	2.48	0.20	0.84	-4.37	5.34	0.14
co	-7.53	3.82	-1.97	0.05	-15.01	-0.05	-2.15	-9.30	4.22	-2.21	<b>0.03</b>	-17.57	-1.04	<b>-2.76</b>
coL1	-7.15	3.84	-1.86	0.06	-14.69	0.38	-2.04	-9.17	4.22	-2.17	<b>0.03</b>	-17.45	-0.89	<b>-2.72</b>
coL01	-7.44	3.88	-1.92	0.06	-15.05	0.17	-2.12	-9.36	4.28	-2.19	<b>0.03</b>	-17.74	-0.98	<b>-2.78</b>
coL2	-7.59	3.95	-1.92	0.06	-15.33	0.16	-2.16	-9.49	4.34	-2.18	<b>0.03</b>	-18.00	-0.97	<b>-2.82</b>
coL3	-7.43	3.79	-1.96	0.05	-14.85	-0.01	-2.12	-9.34	4.10	-2.28	<b>0.02</b>	-17.38	-1.30	<b>-2.77</b>
coL03	-7.57	3.93	-1.92	0.05	-15.28	0.14	-2.16	-9.54	4.32	-2.21	<b>0.03</b>	-18.00	-1.07	<b>-2.83</b>

Tab 4.8 Effetto del livello di esposizione ai diversi inquinanti sul PEF sera, per tutti i soggetti e per i soggetti con più di 50 misure. I valori sono espressi in termine di variazione del PEF associato ad un incremento dell'inquinante pari a  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  per CO). E' stato usato un intervallo di confidenza del 95%.

Grafici del livello di esposizione ai diversi inquinanti sul PEF sera

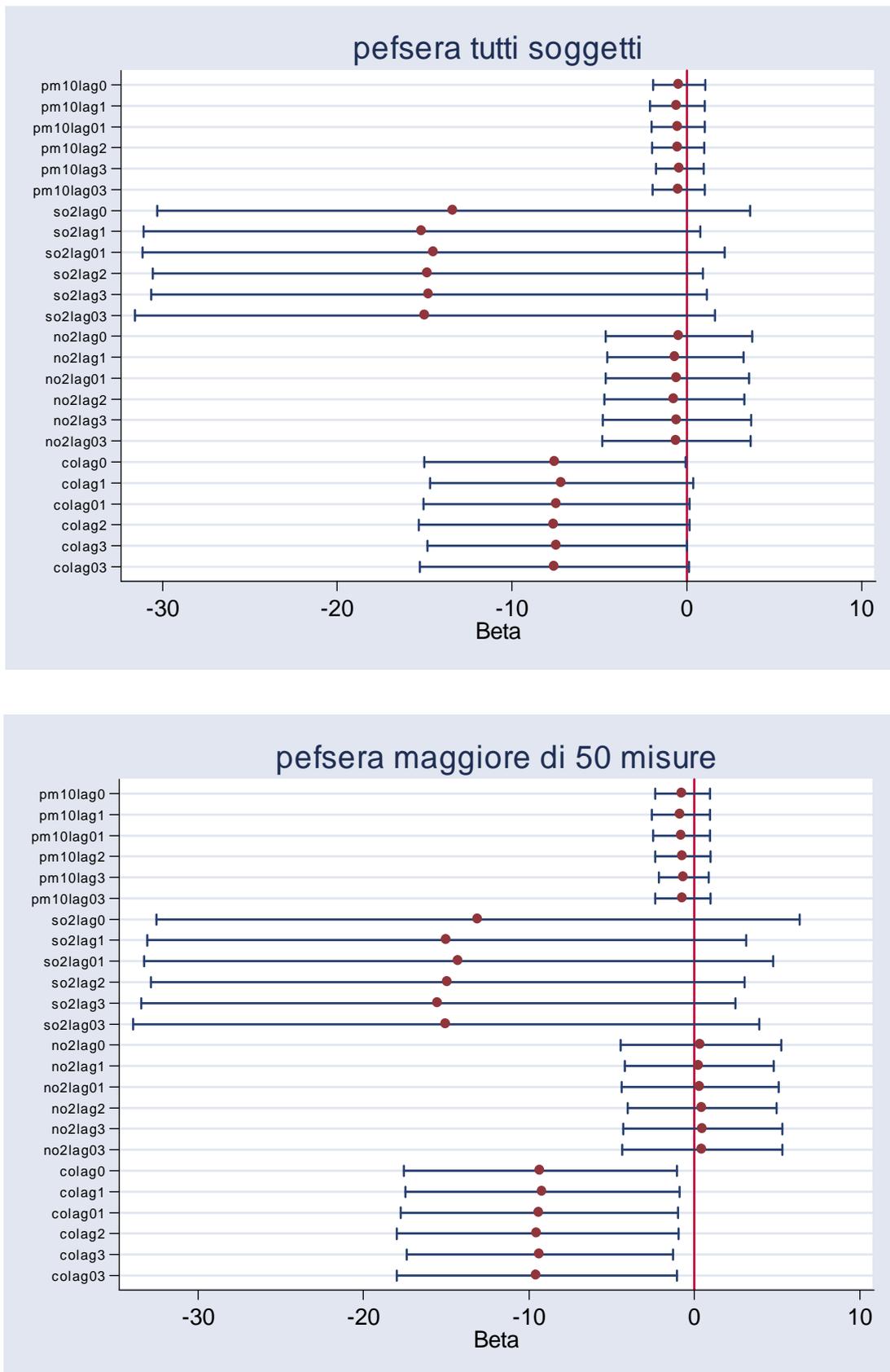


Fig 4.22 Effetto del livello di esposizione ai diversi inquinanti sul Pef sera

#### 4.4.3 Effetto del diverso livello di esposizione ai diversi inquinanti sul FEV1 mattina

inquinante	TUTTI SOGGETTI (1856 oss.)							SOGGETTI PIU' DI 50 MISURE (1492 oss.)						
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	lclin	lcsup	VP	Coef.	Std. Err.	z	P> z	lclin	lcsup	VP
pm10	0.000	0.004	0.020	0.982	-0.008	0.008	0.004	-0.003	0.004	-0.750	0.452	-0.011	0.005	-0.130
pm10L1	0.000	0.004	0.040	0.966	-0.008	0.008	0.007	-0.002	0.004	-0.590	0.555	-0.011	0.006	-0.107
pm10L01	0.000	0.004	0.030	0.975	-0.008	0.008	0.005	-0.003	0.004	-0.670	0.503	-0.011	0.005	-0.120
pm10L2	0.000	0.004	0.010	0.995	-0.008	0.008	0.001	-0.002	0.004	-0.570	0.568	-0.011	0.006	-0.104
pm10L3	0.001	0.004	0.220	0.828	-0.007	0.009	0.037	-0.002	0.004	-0.380	0.707	-0.010	0.007	-0.068
pm10L03	0.000	0.004	0.070	0.943	-0.008	0.009	0.012	-0.002	0.004	-0.580	0.564	-0.011	0.006	-0.105
so2	-0.018	0.047	-0.380	0.701	-0.110	0.074	-0.746	-0.049	0.049	-0.990	0.322	-0.146	0.048	-2.127
so2L1	-0.025	0.048	-0.520	0.605	-0.118	0.069	-1.018	-0.046	0.050	-0.910	0.362	-0.145	0.053	-1.996
so2L01	-0.022	0.048	-0.460	0.648	-0.115	0.072	-0.901	-0.048	0.051	-0.950	0.342	-0.148	0.051	-2.088
so2L2	-0.024	0.045	-0.550	0.585	-0.112	0.063	-1.006	-0.034	0.049	-0.690	0.491	-0.130	0.062	-1.466
so2L3	-0.020	0.046	-0.440	0.663	-0.109	0.069	-0.818	-0.028	0.049	-0.560	0.575	-0.124	0.069	-1.199
so2L03	-0.023	0.047	-0.490	0.626	-0.116	0.070	-0.954	-0.041	0.051	-0.800	0.423	-0.141	0.059	-1.778
no2	0.003	0.011	0.240	0.811	-0.019	0.025	0.111	0.005	0.012	0.430	0.666	-0.019	0.029	0.228
no2L1	0.000	0.011	0.000	0.996	-0.022	0.022	0.002	0.004	0.012	0.310	0.755	-0.019	0.026	0.157
no2L01	0.001	0.011	0.120	0.904	-0.021	0.024	0.056	0.005	0.012	0.370	0.708	-0.019	0.028	0.196
no2L2	0.001	0.011	0.070	0.944	-0.021	0.022	0.031	0.002	0.012	0.180	0.861	-0.021	0.025	0.088
no2L3	0.005	0.011	0.450	0.653	-0.016	0.026	0.198	0.006	0.011	0.560	0.575	-0.016	0.028	0.271
no2L03	0.002	0.011	0.190	0.851	-0.020	0.024	0.088	0.004	0.012	0.370	0.708	-0.019	0.028	0.194
co	-0.011	0.022	-0.510	0.613	-0.053	0.031	-0.449	-0.029	0.021	-1.400	0.161	-0.071	0.012	-1.275
coL1	-0.009	0.022	-0.400	0.693	-0.052	0.034	-0.359	-0.027	0.022	-1.220	0.222	-0.070	0.016	-1.171
coL01	-0.010	0.022	-0.450	0.656	-0.053	0.033	-0.404	-0.028	0.022	-1.310	0.191	-0.071	0.014	-1.235
coL2	-0.006	0.022	-0.270	0.787	-0.050	0.038	-0.249	-0.027	0.022	-1.200	0.232	-0.071	0.017	-1.159
coL3	-0.005	0.022	-0.230	0.819	-0.049	0.039	-0.211	-0.027	0.022	-1.250	0.212	-0.069	0.015	-1.164
coL03	-0.007	0.023	-0.330	0.740	-0.052	0.037	-0.309	-0.028	0.022	-1.260	0.206	-0.071	0.015	-1.215

Tab 4.9 Effetto del livello di esposizione ai diversi inquinanti sul FEV1 mattina, per tutti i soggetti e per i soggetti con più di 50 misure. I valori sono espressi in termine di variazione del FEV associato ad un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m<sup>3</sup> (1 µg/m<sup>3</sup> per CO). E' stato usato un intervallo di confidenza del 95%.

Grafici del livello di esposizione ai diversi inquinanti sul FEV1 mattino

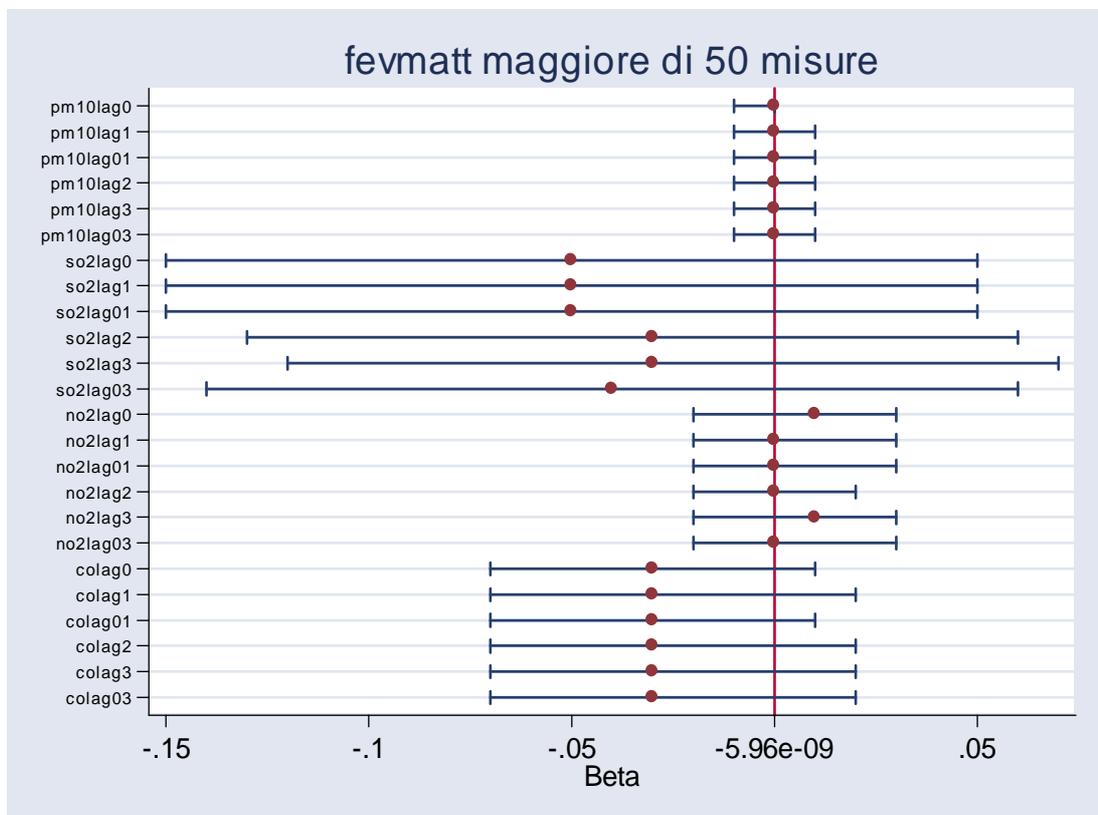
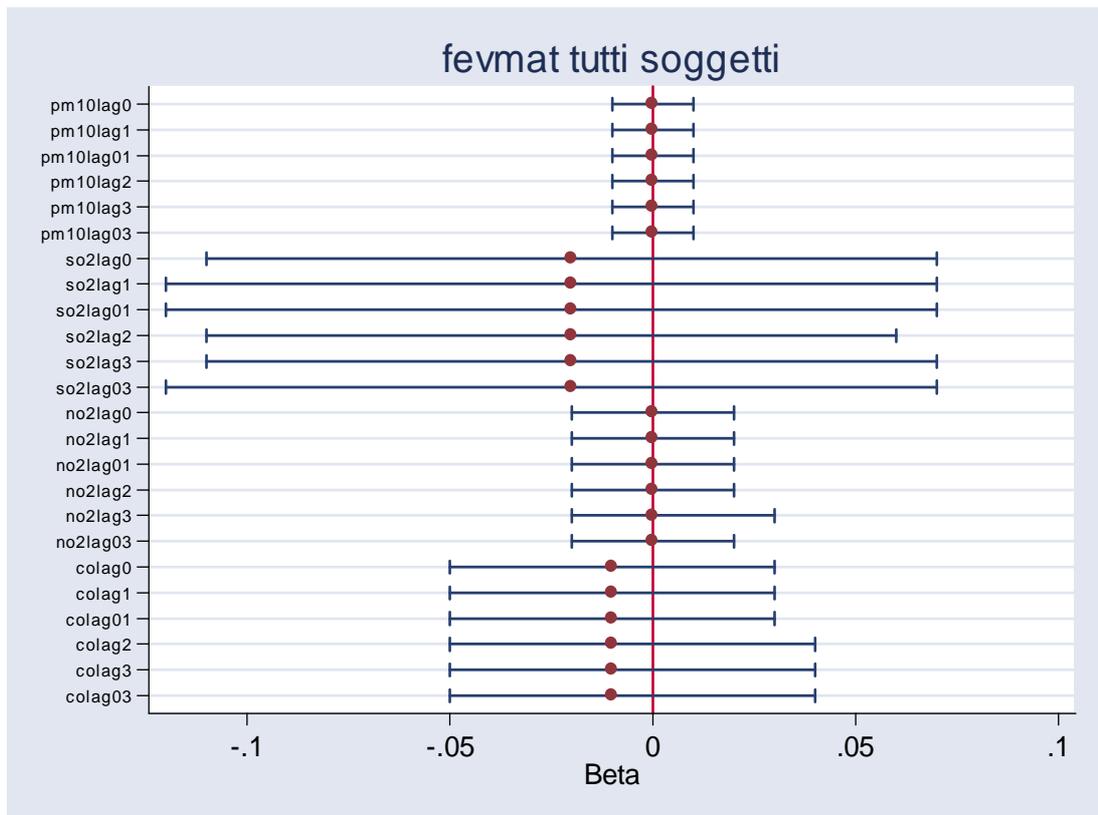


Fig 4.23 Effetto del livello di esposizione ai diversi inquinanti sul FEV1 mattino

#### 4.4.4 Effetto del diverso livello di esposizione ai diversi inquinanti sul FEV1 sera

inquinante	TUTTI SOGGETTI (1735 oss.)							SOGGETTI PIU' DI 50 MISURE (1434 oss.)						
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	lconf	lcsup	VP	Coef.	Std. Err.	z	P> z	lconf	lcsup	VP
pm10	-0.001	0.006	-0.230	0.817	-0.013	0.010	-0.054	-0.002	0.006	-0.270	0.791	-0.014	0.011	-0.072
Pm10L1	-0.001	0.006	-0.200	0.841	-0.013	0.010	-0.047	-0.001	0.007	-0.220	0.826	-0.014	0.011	-0.060
Pm10L01	-0.001	0.006	-0.210	0.831	-0.013	0.010	-0.050	-0.002	0.007	-0.240	0.812	-0.014	0.011	-0.066
Pm10L2	-0.001	0.006	-0.100	0.919	-0.012	0.010	-0.023	0.000	0.006	-0.030	0.976	-0.013	0.012	-0.008
Pm10L3	-0.001	0.005	-0.270	0.788	-0.011	0.009	-0.055	-0.001	0.006	-0.210	0.835	-0.012	0.010	-0.049
Pm10L03	-0.001	0.006	-0.180	0.858	-0.012	0.010	-0.041	-0.001	0.006	-0.150	0.881	-0.013	0.011	-0.040
so2	-0.077	0.079	-0.980	0.327	-0.232	0.077	-3.104	-0.091	0.090	-1.010	0.312	-0.268	0.086	-3.820
So2L1	-0.080	0.078	-1.030	0.301	-0.232	0.072	-3.227	-0.102	0.088	-1.170	0.244	-0.274	0.070	-4.292
So2L01	-0.080	0.079	-1.010	0.313	-0.235	0.076	-3.216	-0.098	0.090	-1.080	0.278	-0.275	0.079	-4.115
So2L2	-0.083	0.074	-1.120	0.264	-0.229	0.063	-3.337	-0.108	0.084	-1.280	0.199	-0.272	0.057	-4.528
So2L3	-0.092	0.074	-1.250	0.213	-0.237	0.053	-3.705	-0.115	0.083	-1.390	0.165	-0.278	0.048	-4.845
So2L03	-0.085	0.078	-1.090	0.277	-0.239	0.069	-3.429	-0.106	0.089	-1.200	0.232	-0.281	0.068	-4.469
no2	0.002	0.015	0.170	0.868	-0.027	0.032	0.100	0.010	0.017	0.610	0.544	-0.022	0.043	0.423
No2L1	0.005	0.015	0.310	0.759	-0.024	0.033	0.182	0.013	0.016	0.800	0.424	-0.019	0.045	0.551
No2L01	0.004	0.015	0.240	0.811	-0.026	0.033	0.144	0.012	0.017	0.710	0.479	-0.021	0.045	0.498
No2L2	0.005	0.015	0.320	0.746	-0.024	0.033	0.191	0.015	0.016	0.950	0.344	-0.016	0.046	0.631
No2L3	0.005	0.015	0.340	0.731	-0.024	0.035	0.209	0.016	0.016	0.940	0.347	-0.017	0.048	0.651
No2L03	0.005	0.015	0.300	0.762	-0.025	0.035	0.187	0.014	0.017	0.850	0.394	-0.019	0.048	0.606
co	-0.043	0.034	-1.270	0.205	-0.109	0.023	-1.721	-0.044	0.038	-1.180	0.239	-0.118	0.029	-1.858
coL1	-0.044	0.034	-1.290	0.195	-0.110	0.023	-1.767	-0.047	0.038	-1.250	0.213	-0.121	0.027	-1.976
coL01	-0.044	0.034	-1.280	0.202	-0.111	0.024	-1.765	-0.046	0.038	-1.210	0.227	-0.121	0.029	-1.940
coL2	-0.045	0.036	-1.260	0.206	-0.115	0.025	-1.815	-0.047	0.040	-1.180	0.239	-0.125	0.031	-1.961
coL3	-0.046	0.035	-1.310	0.191	-0.115	0.023	-1.847	-0.048	0.039	-1.230	0.217	-0.124	0.028	-2.015
coL03	-0.045	0.036	-1.260	0.206	-0.115	0.025	-1.807	-0.047	0.040	-1.190	0.236	-0.124	0.031	-1.970

Tab 4.10 Effetto del livello di esposizione ai diversi inquinanti sul FEV1 sera, per tutti i soggetti e per i soggetti con più di 50 misure. I valori sono espressi in termine di variazione del FEV1 sera associato ad un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m<sup>3</sup> (1 µg/m<sup>3</sup> per CO). E' stato usato un intervallo di confidenza del 95%.

Grafici del livello di esposizione ai diversi inquinanti sul FEV1 sera

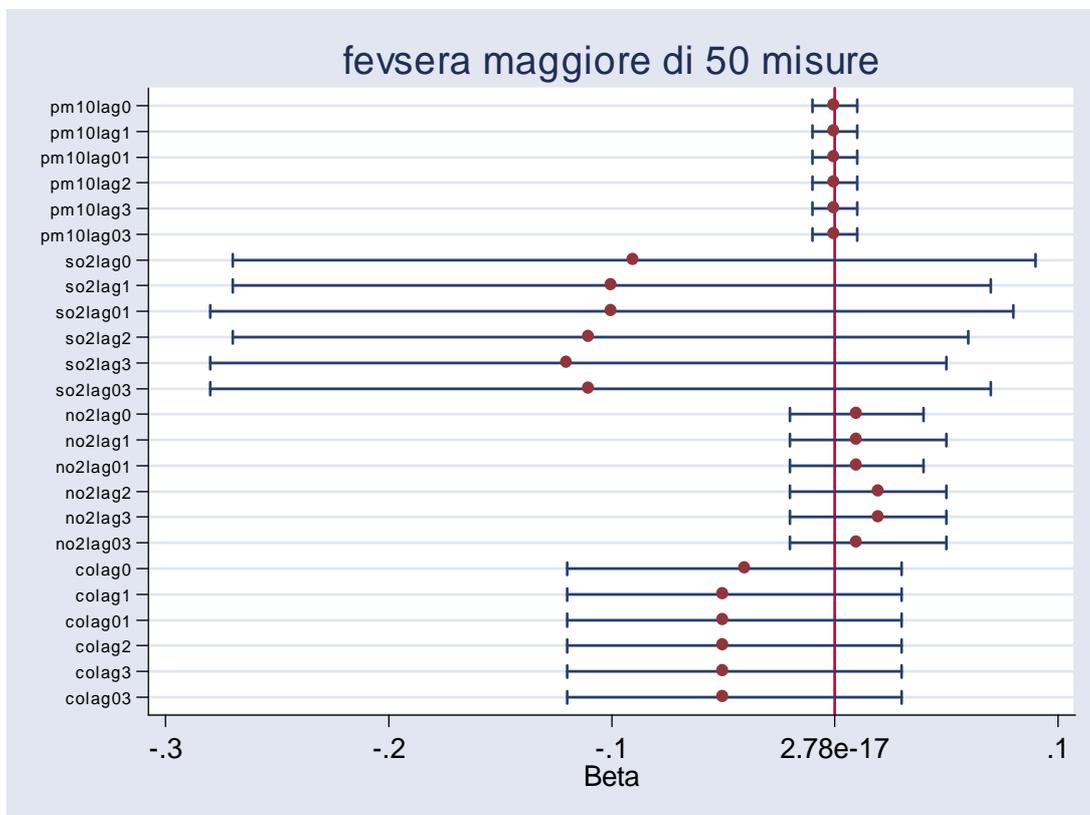
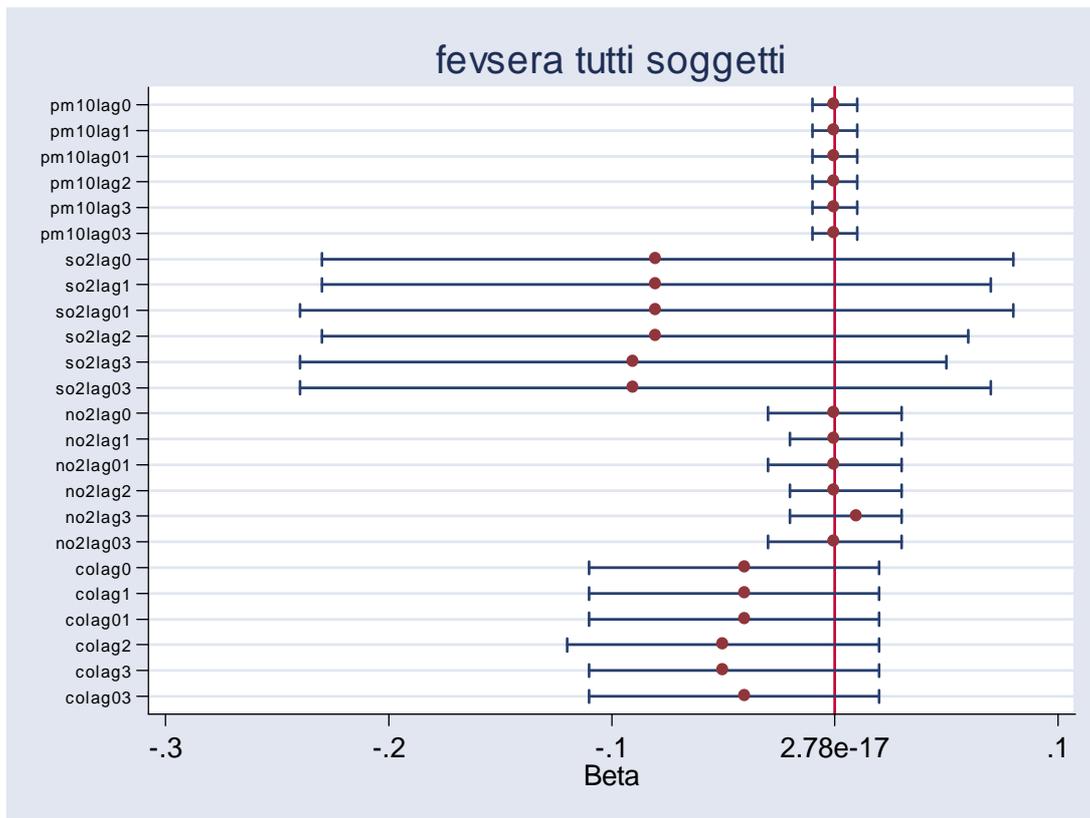


Fig 4.24 Effetto del livello di esposizione ai diversi inquinanti sul FEV1 sera

## Capitolo 5: Conclusioni

Questo studio è stato effettuato per verificare l'esistenza di legami tra inquinamento atmosferico e malattie respiratorie, nello specifico l'asma.

Sono stati correlati i parametri respiratori PEF e FEV1 con le misure di alcuni inquinanti misurati (CO, SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub>).

Dall'analisi è emerso un solo effetto nocivo con associazione negativa statisticamente significativa, l'esposizione a monossido di carbonio (CO). Questo gas è prodotto per lo più dalle esalazioni dei veicoli specialmente non catalizzati e in zone in cui sono presenti rallentamenti del traffico, situazione tipica nella città di Padova, soprattutto nel centro.

Il monossido di carbonio è l'unico inquinante risultato statisticamente significativo, e questo sia nel PEF mattina che nel PEF sera.

Questo risultato è stato riscontrato nel PEF mattino per i soggetti e per i soggetti con più di 50 misure (variazione percentuale VP massima pari a -2.70% , p=0.01, PEF mattino, lag L03), nel PEF sera sia per tutti i soggetti che per i soggetti con più di 50 misure (VP massima=2.83%, p=0.03%, PEF sera, lag L03), ed in alcuni lag considerando tutti i soggetti.

Sono state registrate associazioni negative per il particolato (PM<sub>10</sub>) nel PEF sera per tutti i soggetti, per il biossido d'azoto (NO<sub>2</sub>) nel PEF mattino e sera per tutti i soggetti, per il biossido di zolfo (SO<sub>2</sub>) nel PEF mattino e sera per tutti i soggetti. Nessuna di queste associazioni è però risultata statisticamente significativa.

Nel FEV1 sono state individuate associazioni negative per il PM<sub>10</sub>, l'SO<sub>2</sub> ed il CO per i soggetti con più di 50 misure, nessuna è però risultata statisticamente significativa.

Non sono risultate associazioni negative nel FEV1 per l'SO<sub>2</sub>.

In questo studio si sono trovati risultati differenti da altri studi analizzati riguardanti asmatici adulti. In nessuno degli studi riportati nel capitolo 2.5 è stata infatti trovata un'associazione col monossido di carbonio. Va però sottolineato che nella maggior parte degli studi questo inquinante non è stato preso in considerazione. Risultati simili vengono invece riscontrati in studi riguardanti bambini asmatici.

Un aspetto da sottolineare in questo studio è anche l'innovatività della selezione dei soggetti. Sono infatti state usate fonti sanitarie organizzate come archivi elettronici, in questo caso l'archivio prescrizioni farmaci. Questo ha permesso di selezionare fra migliaia di soggetti la casistica necessaria per l'indagine senza dover passare attraverso estenuanti e costose indagini trasversali.

In conclusione, lo studio ha dimostrato che i deficit della funzionalità respiratoria, secondo i parametri fisiologici considerati (PEF e FEV1), sono associati con l'aumento del monossido di

carbonio, inquinante derivante dall'inquinamento del traffico, un problema presente nella città di Padova.

## Bibliografia

- Hélène Deasqueyroux, Jean-Claude Pujet, Michel Prosper, Fabien Squinazi, and Isabelle Momas “Effetti a breve termine di bassi livelli di inquinamento dell’aria atmosferica sulla salute respiratoria di adulti affetti da asma moderata o grave.” , © ERS Journals Ltd 2000; 15: 700-709.
  
- S.C. van der Zee, G. Hoek, M.H. Boezen, J.P. Schouten, J.H. van Wijnen, B. Brunekreef “Effetti dell’inquinamento dell’aria sull’apparato respiratorio in adulti tra i 50 e i 70 anni.” *Environmental Reserarch Section A* 2002; 89, 29-37.
  
- Susanna Lagorio, Francesco Forastiere, Riccardo Pistelli, Ivano Iavarone, Paola Michelozzi, Valeria Fano, Achille Marconi, Giovanni Ziemacki and Bart D Ostro “L’inquinamento atmosferico e la funzione polmonare nel soggetto adulto.” *A Global Acces Science Source* 2006, 5:11.
  
- Steven P. Girardot, P. Barry Ryan, Susan M. Smith, Wayne T. Davis, Charles B. Hamilton, Richard A. Obenour, James R. Renfro, Kimberly A. Tromatore, and Gregory D. Reed “Ozono e PM2.5 , esposizione ed effetti sulla salute polmonari acuti: Uno studio dei Hikers nel Great Smoky Mountains National Park” *Environmental Health Perspectives* 2006, 114: 1044-1052.
  
- Luke P. Naeher, Theodore R. Holford, William S. Beckett, Kathleen Belanger, Elizabeth W. Triche, Michael B. Bracken, and Brian P. Leaderer “Variazione del PEF in donne in buona salute con concentrazione di Pm10, Pm2.5, SO4(2-) durante la stagione estiva.” *Am I Respir Crit Med* 1999; 160: 117-125.
  
- P. Penttinen, K.L. Timonen, P.Tiittanen, A. Mirme, J. Ruuskanen, J. Pekkanen “Particelle ultrafine nell’aria urbana e funzione respiratoria fra asmatici adulti.” © ERS Journals Ltd 2001 ; 17 :428-435.
  
- K. Liang, S.L. Zeger, *Longitudinal data analysis using generalized linear models*, Biometrika, 1986, Vol. 73, pag. 45-51

## **Ringraziamenti**

Vorrei innanzi tutto ringraziare i miei genitori Giuseppe e Gabriella e mia sorella Maddalena per avermi sostenuto ed avermi dato la possibilità di raggiungere questo importante obiettivo.

Vorrei inoltre ringraziare tutta la mia Famiglia, a tutti gli zii, nonni e cugini (anche la più piccola Ludovica) che mi hanno aiutato durante tutti questi anni, mi hanno ospitato e mi hanno incoraggiato anche nei momenti più difficili. Senza di loro probabilmente non avrei potuto vivere questa bella esperienza.

Ringrazio la mia ragazza Elisa che mi ha sopportato in questo periodo finale, e mi ha sempre sostenuto.

Un ringraziamento al Professore Simonato che mi ha dato la possibilità di scrivere questa tesi ed a Cristina e Roberta per i grandi aiuti e la gran pazienza che hanno avuto con me.

Ed ora per ultimi, ma non meno importanti, devo ringraziare tutti gli amici:

tutto il gruppo GFF di Farra d'Alpago, che ormai avevano perso le speranze di vedermi laureato; tutti gli amici Padovani, sia quelli che mi sono sempre rimasti vicini che quelli che si sono allontanati. Evito liste perché sarebbero infinite ed ho paura di dimenticare qualcuno.

Ringrazio anche i compagni del Rugby Alpago per la quale ho rinunciato a tante domeniche di studio, ma sempre volentieri.