



LINEA PROGETTUALE 4

Valutazione epidemiologica degli effetti sanitari

AZIONE 1

Studi epidemiologici sulla popolazione residente

Effetti riproduttivi

Silvia Candela (responsabile Linea progettuale 4)

Settembre 2010

www.monitor.it

Il progetto Monitor: organizzazione di un sistema di sorveglianza ambientale e valutazione epidemiologica nelle aree circostanti gli impianti di incenerimento in Emilia-Romagna, è promosso dagli assessorati Politiche per la salute e Ambiente, riqualificazione urbana della Regione, in collaborazione con Arpa

Gruppo di lavoro Linea progettuale 4 - Azione 1	
Silvia Candela – Responsabile Linea e Azione	AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia
Paola Angelini	Regione ER - Servizio di Sanità Pubblica
Laura Bonvicini	AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia
Serena Broccoli	AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia
Gianfranco De Girolamo	AUSL MO - DSP - Servizio di Epidemiologia
Andrea Evangelista	AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia
Anna Freni Sterrantino	ARPA ER - Dir. Tecnica - CTR Ambiente e Salute
Carlo Alberto Goldoni	AUSL MO - DSP - Servizio di Epidemiologia
Ferdinando Luberto	AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia
Paolo Marzaroli	AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia
Andrea Ranzi	ARPA ER - Dir. Tecnica - CTR Ambiente e Salute
Esperti esterni	
Carla Ancona	SSR del Lazio - Dipartimento di Epidemiologia
Francesco Forastiere	SSR del Lazio - Dipartimento di Epidemiologia

Ringraziamenti:

Si ringraziano il Servizio Sistema Informativo Sanità e Politiche Sociali e il Servizio Sviluppo Amministrazione digitale e Sistemi informativi geografici della Regione Emilia-Romagna per il prezioso lavoro, rispettivamente, di record linkage con i Data Base regionali e di identificazione e georeferenziazione dei civici residenziali usati per la costruzione della popolazione in studio; si ringraziano altresì le Anagrafi comunali dei Comuni nei siti di interesse¹ per la costruzione dell'elenco dei nati e i numerosi operatori dei Dipartimenti di Sanità Pubblica delle Aziende USL della regione per il lavoro svolto di integrazione e raccordo.

¹ Piacenza (PC), Cadelbosco di Sopra e Reggio Emilia (RE), Modena (MO), Bologna, Castenaso e Granarolo Emilia (BO), Ferrara e Vigarano Mainarda (FE), Ravenna (RA), Forlì (FC), Coriano, Misano Adriatico, Riccione, Rimini e San Clemente (RN)

Riassunto	Pag. 3
1. Introduzione	Pag. 5
2. Materiali e metodi	Pag. 7
<i>2.1 Area in studio</i>	<i>Pag. 7</i>
<i>2.2 Popolazione in studio</i>	<i>Pag. 7</i>
<i>2.3 Definizione degli esiti</i>	<i>Pag. 8</i>
<i>2.4 Caratteristiche materne</i>	<i>Pag. 8</i>
<i>2.5 Esposizione</i>	<i>Pag. 8</i>
<i>2.6 Metodi statistici</i>	<i>Pag. 10</i>
3. Risultati	Pag. 11
<i>3.1 Confronto tra soggetti inclusi ed esclusi dallo studio</i>	<i>Pag. 11</i>
<i>3.2 Descrizione dei siti in relazione alle variabili di esposizione e alle variabili materne</i>	<i>Pag. 12</i>
<i>3.3 Esiti in studio: confronto tra i risultati dei siti e quelli regionali, Rapporti Standardizzati di Prevalenza alla nascita</i>	<i>Pag. 15</i>
<i>3.4 Esiti in studio: analisi univariata</i>	<i>Pag. 16</i>
<i>3.5 Analisi multivariata</i>	<i>Pag. 19</i>
<i>3.6 Stratificazione per esposizione ad altre fonti</i>	<i>Pag. 20</i>
<i>3.7 Nati pretermine, piccoli per l'età gestazionale, basso peso alla nascita: nati con esiti di maggiore gravità</i>	<i>Pag. 21</i>
<i>3.8 Valutazione su scala continua dell'esposizione a inceneritore</i>	<i>Pag. 23</i>
<i>3.9 Analisi di sensibilità</i>	<i>Pag. 26</i>
<i>3.10 Fumo di tabacco e nascite pretermine</i>	<i>Pag. 27</i>
4. Discussione	Pag. 28
5. Conclusioni	Pag. 32
Bibliografia	Pag. 33
Glossario	Pag. 35

Riassunto

Studio degli effetti sulla salute nei soggetti esposti agli inquinanti emessi dagli inceneritori: effetti riproduttivi

Introduzione

Solo pochi studi hanno analizzato la relazione tra esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori per rifiuti solidi urbani (RSU) e gli esiti della gravidanza, con risultati non univoci.

In Emilia-Romagna, nell'ambito del Progetto Monitor, che ha interessato gli otto inceneritori RSU attivi sul territorio nel periodo 2003-2006, la valutazione degli effetti sulla salute dell'esposizione a inceneritori ha riguardato gli esiti riproduttivi, come possibile espressione di effetti a breve termine.

Obiettivo

Valutare la possibile associazione tra l'esposizione a inquinanti emessi dagli inceneritori per RSU e i seguenti eventi della gravidanza: rapporto tra sessi alla nascita (sex ratio – SexR), nascite gemellari (multiple births - MB), nascite pretermine (preterm births- PTB), piccoli per età gestazionale (small for gestational age - SGA), e basso peso alla nascita nei nati a termine (low birth weight - LBW).

Materiali e Metodi

Lo studio ha considerato tutti i nati (11.937) registrati in anagrafe da madri residenti nelle aree di 4 km di raggio intorno agli otto inceneritori di RSU presenti in Regione nel periodo 2003-2006. Di questi sono entrati nello studio i 9.950 nati per i quali è stato possibile ottenere informazioni sia sugli esiti della gravidanza che su alcune caratteristiche materne, attraverso record linkage con il data base CedAP (Certificato di Assistenza al Parto). L'indirizzo di ogni bambino è stato georeferenziato e caratterizzato da uno specifico livello di esposizione alle emissioni dell'inceneritore, categorizzate in cinque livelli e ad altre fonti di inquinamento (quattro livelli), valutate attraverso l'applicazione di modelli di dispersione al suolo. Gli esiti della gravidanza sono stati analizzati sia attraverso il confronto con i tassi regionali per ciascun livello di esposizione (Rapporti Standardizzati di Prevalenza - SRs) che, entro le aree in studio, con l'applicazione di modelli di regressione logistica per valutare la relazione tra diversi livelli di esposizione e occorrenza di ciascun esito. L'analisi ha tenuto conto sia dell'esposizione ad altre fonti di inquinamento che delle caratteristiche materne (età, ordine di gravidanza, titolo di studio, nazionalità) e i risultati sono espressi come Odds Ratio, con i rispettivi Intervalli di Confidenza al 95% (OR, IC 95%)

Risultati

Per nessun esito e nessun livello di esposizione si rileva una differenza significativa rispetto ai tassi regionali del periodo in esame. Per quanto riguarda il confronto interno alle aree in studio Sex R, MB e LBW non sono associati con l'esposizione a inceneritore, mentre i nati pretermine (PTB) e, in misura minore, SGA mostrano un trend significativo con i livelli di esposizione. Per questi due esiti gli OR (IC 95%) del livello di esposizione maggiore verso il minore sono rispettivamente 1,75 (1,25-2,46) e 1,21 (0,93-1,56). Per PTB si rileva anche un potenziale effetto sinergico dell'esposizione a inceneritore con quella delle altre fonti di inquinamento e si osserva un trend significativo anche tra i nati molto pretermine (< 32 settimane). Diverse analisi di sensibilità hanno confermato questi risultati.

Conclusioni

Per nessuno degli esiti considerati si rilevano differenze significative tra le aree in studio e le medie regionali. Tuttavia, considerando l'occorrenza di ogni esito all'interno delle aree in relazione ai livelli di esposizione, si manifestano risultati diversificati. L'esposizione a inceneritore non mostra alcun effetto sul rapporto tra sessi, sulle nascite gemellari, sul basso peso alla nascita. L'esito piccoli

per età gestazionale, non esplorato in alcun studio precedente, mostra un trend debolmente significativo per livelli crescenti di esposizione, senza tuttavia che i livelli più elevati presentino un'occorrenza dell'esito significativamente più alta del livello di riferimento.

Lo studio ha invece rilevato una associazione coerente e statisticamente significativa tra livelli di esposizione ad emissioni da inceneritore e nascite pretermine

I risultati di questo lavoro devono essere inseriti nel complesso di conoscenze preesistenti e contribuiscono al complessivo processo di riconoscimento delle potenzialità nocive di un agente/esposizione, ovvero alla costruzione di un livello di evidenza progressivamente meno incerto. I risultati dello studio contribuiscono alla valutazione della componente salute nella visione complessiva delle politiche di gestione dei rifiuti.

Un ulteriore contributo al miglioramento delle conoscenze verrà dalla continuazione dello studio su un periodo più recente, che consentirà anche di valutare se i cambiamenti impiantistici nel frattempo intercorsi abbiano comportato una modifica nelle stime modellistiche dell'esposizione e negli esiti qui segnalati.

1. Introduzione

Gli studi condotti per valutare lo stato di salute dei residenti nelle vicinanze di impianti di incenerimento di rifiuti solidi urbani (RSU) hanno considerato la mortalità e l'incidenza di tumori maligni, soprattutto dell'apparato digerente (stomaco, colon-retto, fegato), respiratorio (laringe, polmone), del sistema linfopoietico e dei tessuti molli, ma anche esiti non neoplastici come le malattie dell'apparato respiratorio e della cute. Le conoscenze scientifiche riguardano prevalentemente impianti di incenerimento di RSU attivi nel passato, molto diversi tecnologicamente da quelli attuali. I risultati complessivi, soprattutto per le patologie tumorali, sono contrastanti e il livello di evidenza per una relazione tra la residenza in prossimità degli impianti ed effetti sulla salute è spesso limitato od inadeguato (1,2).

Gli esiti della gravidanza sono considerati importanti negli studi epidemiologici perché possibile espressione di un effetto a breve termine delle esposizioni ambientali. Negli ultimi due decenni, numerosi studi hanno indagato la salute riproduttiva valutando esiti diversi in relazione alla esposizione a discariche (1,2), all'inquinamento atmosferico in genere o all'inquinamento atmosferico da traffico (3): rapporto tra i sessi (maschi/femmine) alla nascita, gemellarità, basso peso, nati piccoli per l'età gestazionale, nati pretermine, aborti spontanei, natimortalità e mortalità neonatale. I risultati più coerenti riguardano i nati pretermine ed evidenziano associazioni positive con stime di effetto relativamente modeste (rischi relativi compresi tra 1,10 e 1,27). L'esposizione durante l'ultima fase della gravidanza, tra la fine del secondo e l'inizio del terzo trimestre, sembra maggiormente associata all'esito in studio (4,5). Le stesse revisioni della letteratura riportano studi negativi in relazione ai diversi parametri di inquinamento ambientale considerati (3-5).

Numerosi studi hanno valutato l'associazione tra esposizione residenziale alle emissioni da inceneritore e malformazione congenite, mentre pochi studi hanno preso in considerazione altri eventi avversi della gravidanza (1,2). L'esito più studiato, sebbene con risultati non conclusivi, risulta la gemellarità. Uno studio geografico condotto in Scozia (6) ha indagato le nascite gemellari dal 1975 al 1983 in una regione con un inceneritore di rifiuti solidi urbani ed uno di rifiuti chimici. Nelle due aree a maggior concentrazione di Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA) nel terreno, sono stati rilevati nel periodo 1976/1979 rispettivamente tassi di gemellarità di 7,3‰ e 12,4‰ rispetto al 7,1 osservato nell'area di riferimento, mentre nel periodo successivo i tassi erano più che raddoppiati (16,0 e 19,9 rispetto a 7,6‰ delle altre aree). Nelle stesse aree e nello stesso periodo si osservava inoltre un aumento molto evidente della frequenza di gemellarità nei bovini.

Per quanto concerne il rapporto tra i sessi, nella stessa regione e per gli stessi periodi temporali Williams et al. (7) hanno rilevato, nell'area a maggiore esposizione agli inquinanti emessi dall'inceneritore, una riduzione significativa delle nascite di sesso maschile, con una proporzione dell'89% nel 1976/1979 e del 90% nel 1980/1983.

I risultati degli studi scozzesi non sono stati successivamente replicati.

I risultati di uno studio svedese (8), effettuato utilizzando dati correnti dal 1973 al 1990, non hanno evidenziato eccessi di nascite gemellari nelle 14 municipalità sede di impianti di inceneritori di rifiuti; anche il confronto tra i periodi precedenti e successivi alla costruzione degli impianti non ha prodotto risultati indicativi.

Uno studio giapponese (9) condotto su 63 inceneritori con livelli di emissione di diossine molto elevati ha analizzato gli eventi riproduttivi in un raggio di 10 km dalla sorgente. Nessuno degli esiti studiati (rapporto tra sessi, basso peso alla nascita, mortalità infantile, neonatale e neonatale precoce nel loro complesso e da malformazioni congenite, aborto spontaneo totale e associato a malformazioni congenite) è risultato significativamente aumentato nei primi due km di raggio. A 10 km di di-

stanza dall'inceneritore è stata tuttavia rilevata una diminuzione della mortalità infantile e delle malformazioni congenite ($p < 0,05$).

Lin et al. (10) hanno studiato gli eventi avversi della gravidanza nel 1991 e nel 1997 in un'area caratterizzata da elevata esposizione ambientale a diossine e furani generati dalle emissioni di un inceneritore di RSU a Taipei con inizio attività nel 1992. Lo studio paragonava gli esiti tra popolazione esposta e controlli prima (1991) e cinque anni dopo (1997) l'avvio dell'inceneritore. L'esposizione a diossine, riferita al 1997, è stata stimata tramite un modello di dispersione realizzato dall'EPA statunitense. I soggetti, la cui esposizione è stata definita in base alle concentrazioni medie annuali, sono stati georeferenziati e divisi in due livelli di esposizione crescenti ($0,03-0,05 \text{ pg/TEQ m}^3$ e $> 0,05 \text{ pg/TEQ m}^3$); il confronto è stato effettuato con una popolazione definita ad esposizione assente. Sono definiti "esposti" anche i soggetti che al 1991 risiedevano nelle aree successivamente individuate come tali. Per quanto riguarda il rapporto tra i sessi, gli Odds Ratios (OR) aggiustati per genere, ordine di nascita, età e titolo di studio materni sono risultati uguali o inferiori all'unità in entrambi i periodi considerati. Il rischio di basso peso alla nascita negli esposti è risultato inferiore rispetto al gruppo di riferimento nel 1991 e lievemente superiore all'unità nel 1997, tuttavia l'associazione non raggiungeva la significatività statistica. La durata della gestazione, con cut-off a 37 settimane, nel periodo precedente all'avvio dell'impianto non ha evidenziato un aumento di frequenza tra gli esposti, mentre nel periodo successivo l'OR aggiustato è risultato di 1,12 negli esposti a meno di $0,05 \text{ pg/m}^3$ di diossine e di 1,22 (IC 95% 0,97-1,52) negli esposti a più di $0,05 \text{ pg/m}^3$. Il confronto tra esposti nel loro complesso e gruppo di riferimento, corretto per i confondenti già elencati, ha rilevato una riduzione statisticamente significativa di 5,87 gr. per il peso alla nascita e di 0,09 settimane di gestazione a carico dei nati esposti.

L'obiettivo di questo lavoro è quello di studiare l'associazione tra eventi avversi della gravidanza (rapporto tra i sessi, gemellarità, peso alla nascita, nati piccoli per l'età gestazionale, parto pretermine) ed esposizione alle emissioni degli inceneritori in una coorte di nati nel periodo 2003/2006 da madri residenti in un raggio di 4 km dagli otto inceneritori di RSU della regione Emilia-Romagna.

2. Materiali e metodi

2.1 Area in studio

La popolazione oggetto del presente studio è costituita dai neonati di madri che al momento del parto risiedevano in un raggio di 4 km dagli 8 inceneritori di RSU attivi nella regione. Lo studio comprende i comuni di Piacenza (PC), Cadelbosco di Sopra e Reggio Emilia (RE), Modena (MO), Bologna, Castenaso e Granarolo Emilia (BO), Ferrara e Vigarano Mainarda (FE), Ravenna (RA), Forlì (FC), Coriano, Misano Adriatico, Riccione, Rimini e San Clemente (RN). Le anagrafi dei comuni interessati hanno fornito l'elenco, la data di nascita e l'indirizzo (via e numero civico) dei nati nel periodo 2003-2006 nelle aree in studio; tutti gli indirizzi sono stati georeferenziati tramite Sistemi Informativi Geografici (GIS) o Google Maps.

2.2 Popolazione in studio

Sono stati considerati tutti i nati nel periodo 01.01.2003 - 31.12.2006 residenti nell'area in studio. Sono stati esclusi a priori i bambini in affidamento, riconoscibili in quanto residenti presso la sede municipale del comune di residenza. Sono stati registrati 11.937 neonati. Le informazioni relative alla madre, alla gravidanza e al parto, sono state ricavate con una procedura di record-linkage dall'archivio dei certificati di assistenza al parto (CedAP) che registra tutte le nascite avvenute in Emilia-Romagna. L'archivio non dispone della mobilità extra-regionale, per cui lo studio non comprende i nati fuori regione. I soggetti linkati sono risultati 10.072 (84,4%). Per tutti gli eventi avversi della gravidanza studiati sono stati esclusi i nati da fecondazione assistita (122; 1,02%), per cui il data set definitivo è composto da 9.950 nati.

Il data set completo (9.950 nati) è stato utilizzato solo per studiare la gemellarità e il rapporto tra sessi, mentre per gli altri eventi avversi della gravidanza in studio sono stati applicati ulteriori criteri di esclusione, che sono elencati nella tabella 1, nella quale sono anche riportati i numeri finali di soggetti analizzati per ciascun evento in studio.

		Parti gemellari	Rapporto tra sessi	Nati pre-termine	Piccoli per l'età gestazionale	Basso peso alla nascita
criteri di esclusione e numero di esclusi	Fecondazione assistita	122	122	122	122	122
	Gemelli			257	257	257
	Madri di nazionalità indiana				64	
	Nati pretermine					606
	Dati mancanti			26	27	26
Numero soggetti in studio		9.950	9.950	9.667	9.602	9.061

Tab. 1: criteri di esclusione, numero di esclusi e numero di soggetti in studio in relazione ai diversi eventi avversi della gravidanza.

2.3 Definizione degli esiti

Sono stati analizzati i seguenti eventi avversi della gravidanza:

- Gemellarità (Multiple Births - MB): numero di parti gemellari.
- Rapporto tra sessi (Sex Ratio - SexR): rapporto tra il numero di nati maschi e il numero totale di nati.
- Nati pretermine (11) (Preterm Births - PTB): nati con età gestazionale < 37 settimane - ws . Sono state poi condotte analisi ulteriori disaggregando i nati pretermine in nati "quasi" a termine (34-36 ws), nati con prematurità moderata (32-33 ws), nati con prematurità severa (< 32 ws). Da questa analisi sono stati esclusi anche i gemelli (257; 2,58%).
- Basso peso alla nascita a termine (Low Birth Weight - LBW): nati a termine con peso < 2.500 gr. Da questa analisi sono dunque stati esclusi, oltre ai gemelli, i PTB (606; 6,27%).
- "Piccoli per l'età gestazionale" (Small for Gestational Age - SGA): definiti come neonati di peso in grammi inferiore o uguale al 10° percentile previsto per la settimana di gravidanza alla nascita e per il sesso del neonato. Non sono disponibili curve di accrescimento italiane o europee affidabili, per cui come riferimento sono state utilizzate le curve canadesi (12), ritenute applicabili alla popolazione in studio. Dall'analisi sono stati esclusi, oltre ai gemelli, anche i nati da madri provenienti dalla regione indiana (n. 64), costituzionalmente "piccoli"(13).

2.4 Caratteristiche materne

Sono state considerate le variabili socio-demografiche della madre disponibili nel data base CedAP, se potenzialmente correlate agli eventi in studio. In particolare sono state considerate: età, nazione di origine e titolo di studio della madre, ordine di gravidanza e sesso del neonato. Non è stato possibile utilizzare le informazioni sullo stato civile e sull'occupazione materna, pur presenti nel Cedap, a causa dell'elevato numero di dati mancanti.

L'informazione sull'abitudine al fumo, notoriamente associato con alcuni degli eventi considerati (basso peso e prematurità), non è presente nelle schede CedAP negli anni coperti da questo studio, ma solo a partire dal 2007. Sulla base dei dati 2007 e utilizzando la metodologia proposta da Axelson e Steenland (14), si è valutato in maniera indiretta il potenziale contributo di confondimento del fumo materno al rischio di gravidanza pretermine negli anni considerati. Il metodo, partendo dalle stime di Rischio Relativo (RR) reperibili in letteratura sulla relazione tra il fattore di rischio in esame e l'evento in studio, permette di calcolare la proporzione di "esposti" al fattore di rischio stesso che sarebbe necessario assumere nella popolazione in studio per giustificare il rischio relativo per il fattore ambientale effettivamente riscontrato.

2.5 Esposizione

Gli inceneritori in studio hanno caratteristiche molto diverse tra loro per quel che riguarda il periodo di attivazione (dal 1968 al 2003), la localizzazione (urbana, rurale, area industriale), il tipo di forno (a griglia mobile, a tamburo rotante o a letto fluido), il numero di linee (da 1 a 3), l'altezza dei camini (da 40 a 80 metri), le quantità di RSU autorizzate (da 50.000 a 153.000 ton/anno) e i sistemi di abbattimento delle emissioni. Tutti questi fattori influiscono sulla stima dell'esposizione della popolazione. Le caratteristiche dettagliate di ogni impianto sono riportati nella relazione conclusiva dell'azione 3 della Linea progettuale 2, mentre i dati di attribuzione dell'esposizione, a partire dalle stime modellistiche, saranno pubblicati nei primi mesi del 2011 a cura della Linea progettuale 3, Azione 2.

I nati arruolati sono stati georeferenziati attraverso il linkage della residenza alla nascita con la banca dati di coordinate geografiche di tutti i civici residenziali che cadono nelle 8 aree di indagine. Per

il solo comune di Coriano di Rimini, si è ricorsi ad una georeferenziazione basata sull'utilizzo dello strumento di pubblico dominio (*Google Maps*).

Ogni residenza così individuata è stata caratterizzata per l'esposizione agli inquinanti emessi dall'inceneritore e a quelli emessi dalle altre fonti, applicando alle rispettive emissioni il modello di ricaduta al suolo ADMS-Urban del CERC (Cambridge Environmental Research Consultants) (15).

L'ADMS (Atmospheric Dispersion Modeling System) è un modello matematico deterministico Gaussiano usato per predire la concentrazione e la deposizione degli inquinanti atmosferici. Il modello integra gli inventari delle emissioni, puntiformi o diffuse, i dati meteorologici (vento, temperatura e nuvolosità) e le misurazioni dell'inquinamento di fondo. Il modello è collegato a un sistema GIS (Geographical Information System) e genera mappe di dispersione degli inquinanti di interesse. Ad ogni nato è stato quindi attribuito il valore stimato di esposizione caratteristica della residenza alla nascita, assumendo che tale residenza abbia effettivamente costituito l'abitazione materna durante tutta la gravidanza.

Per la caratterizzazione dell'esposizione tramite attribuzione di un valore di concentrazione derivante dalle simulazioni modellistiche, sono stati valutati diversi aspetti che brevemente vengono riportati.

Esposizione ad inceneritore:

Come traccianti dell'esposizione a inceneritore sono state scelte le polveri, in base alla considerazione che esiste un'ampia disponibilità di dati misurati, provenienti dai sistemi di misurazione automatica al camino (SME), obbligatoriamente presenti in ogni inceneritore.

Il valore stimato dalle mappe di simulazione riguarda le polveri primarie emesse dall'inceneritore.

Sono state effettuate cinque simulazioni modellistiche, una per ogni anno di interesse (2002-2006), modulando le emissioni per ogni mese entro l'anno.

Per tenere conto poi di eventuali fermi impianto "significativi" (in termini di numero di giorni), il valore medio della mappa è stato pesato sui giorni di funzionamento del periodo considerato.

Quindi per ogni mese è stato valutato il seguente contributo:

$$C_{mese} = \text{contributo_mese} * \text{valore conc. mappa} / 12$$

In questo modo è stato anche possibile considerare valori di esposizione attribuibili a periodi temporali differenti (es. I trimestre o tutta la gravidanza) semplicemente considerando i contributi "*Cmese*" per i mesi di interesse. Sono stati calcolati i valori per l'intera gravidanza, i tre trimestri separatamente e il trimestre precedente il concepimento.

Esposizione a tutte le altre fonti

Premesso che le caratteristiche del modello di simulazione usato non permettono di evidenziare differenze sostanziali nella morfologia delle mappe di ricaduta delle polveri e degli ossidi di azoto, la scelta è ricaduta sugli Ossidi di azoto (NO_x).

Ad ogni residenza è stato quindi attribuito un valore medio di periodo, a partire dalle simulazioni sulla situazione "attuale".

Sono state fornite le mappe per ogni macrosettore (traffico, industria, allevamenti, agricoltura, riscaldamento), per cui sono stati assegnati a ciascun nato i valori sia di concentrazione cumulata per tutte le fonti di esposizione sia in relazione alla concentrazione dovuta a ciascuno di questi settori.

Assegnazione livelli di esposizione

In sintesi sono state calcolate le seguenti classi di esposizione:

- in riferimento al solo inceneritore, utilizzando come tracciante le polveri, 5 livelli di esposizione, così categorizzate (valori espressi in nanogrammi/m³ [ng/m³], 1 microgrammo = 1.000 nanogrammi):

1: $\text{exp_pm}_{10}=0$; 2: $0<\text{exp_pm}_{10}\leq 0,2$; 3: $0,2<\text{exp_pm}_{10}\leq 1$; 4: $1<\text{exp_pm}_{10}\leq 2$; 5: > 2

- per l'esposizione a tutte le altre sorgenti delle aree in studio (traffico, inquinamento industriale, agricolo e domestico), utilizzando come tracciante gli NOx. 4 livelli di esposizione (manca l'esposizione "zero"), così categorizzate (valori espressi in microgrammi/m³ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)):

1: $\text{exp_NOx}<25$; 2: $25\leq\text{exp_NOx}<40$; 3: $40\leq\text{exp_NOx}<65$; 4: $65\leq\text{exp_NOx}$

Sono stati considerati nello studio, in particolare nella categoria di riferimento (esposizione a inceneritore nulla), i 1.603 bambini nati da madri residenti a Reggio Emilia che hanno condotto la gravidanza durante un periodo di sospensione dell'attività dell'impianto (gennaio 2003-giugno 2005) e i 138 neonati residenti a Coriano (RN) georeferenziati con *Google Maps* al livello inferiore di esposizione ma che, ad un esame più attento, sono risultati risiedere fuori dall'area in studio.

2.6 Metodi statistici

Sono state eseguite analisi univariate dell'occorrenza degli esiti in studio in relazione all'esposizione alle emissioni degli inceneritori, alle emissioni da altre fonti, alle caratteristiche materne e alle diverse aree in studio (siti). La significatività delle differenze rilevate è stata testata con il test del chi-quadrato o con il test di Cochran-Armitage per il trend, in caso di variabili ordinali.

Per tutti gli eventi indagati, ad eccezione di SGA², sono stati calcolati i Rapporti Standardizzati di Prevalenza alla Nascita (RS) per età e nazionalità della madre, e i relativi limiti di confidenza al 95% (IC 95%), utilizzando come riferimento per il calcolo dei valori attesi i tassi annuali degli eventi occorsi nella popolazione dell'Emilia-Romagna nello stesso periodo dello studio.

Sono stati applicati modelli di regressione logistica multivariata per stimare gli OR, e i relativi IC 95%, della relazione tra esposizione alle emissioni dagli inceneritori ed effetti sanitari, correggendo per l'esposizione ad altre fonti e per le covariate materne. Per le analisi sulle componenti delle nascite pretermine sono stati utilizzati modelli di regressione logistica polinomica.

Al fine di indagare eventuali relazioni non lineari tra i livelli di emissione e gli eventi SGA e PTB, nei modelli di regressione logistica il livello di PM10 è stato incluso anche come variabile continua, dopo opportuna trasformazione mediante spline cubica ristretta a 4 nodi.

Sono state condotte diverse analisi di sensibilità dei modelli di regressione. In particolare, sono state condotte analisi solo su nati di nazionalità italiana, eliminando la categoria a esposizione nulla, considerando le esposizioni ad altre fonti limitatamente al traffico e all'industria. Inoltre, per valutare l'importanza di ogni sito nel determinare i risultati ottenuti, sono stati prodotti i modelli di regressione con l'esclusione di un singolo sito alla volta.

L'analisi dei dati è stata eseguita con Stata IC 11 e con la versione 2.11.1 di R.

² SGA non è un esito valutato da CedAP Emilia-Romagna. Non sono quindi disponibili i tassi regionali per la standardizzazione indiretta.

3. Risultati

3.1 Confronto tra soggetti inclusi ed esclusi dallo studio

Siti

La distribuzione per sito dei 9.950 neonati entrati nello studio è illustrata nella Tab. 2. Le province maggiormente rappresentate sono quelle di Reggio Emilia e Modena, seguite da Piacenza, Ferrara e Ravenna. Ferrara e Piacenza sono i siti nei quali l'efficienza del record linkage è minore, o, come nel caso di Piacenza, a causa della vicinanza con ospedali extraregionali, in cui le donne frequentemente partoriscono e dai quali non è recuperabile il Certificato di assistenza al parto, oppure a causa di una non ottimale qualità dei dati anagrafici forniti allo studio (Ferrara).

Siti	Inclusi		Esclusi		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
Bologna	799	86,38	126	13,62	925	100,00
Ferrara	263	76,23	82	23,77	345	100,00
Forlì	1.299	83,70	253	16,30	1.552	100,00
Modena	2.033	89,09	249	10,91	2.282	100,00
Piacenza	1.515	72,91	563	27,09	2.078	100,00
Ravenna	1	33,33	2	66,67	3	100,00
Reggio Emilia	2.787	85,00	492	15,00	3.279	100,00
Rimini	1.253	85,12	220	14,88	1.473	100,00
Totale	9.950	83,36	1.987	16,64	11.937	100,00

Tab. 2: Distribuzione dei neonati per sito e per inclusione nello studio.

Esposizione

Il contributo medio degli inceneritori alla esposizione media a PM₁₀ per i soggetti nello studio, stimata attraverso i modelli di dispersione, è di 0,81 ng/m³. Nei soggetti inclusi l'esposizione è di 0,86 mentre nei soggetti esclusi è di 0,61 (Tab. 3). I soggetti inclusi non esposti sono descritti nel cap. "Materiale e metodi".

	n.	PM ₁₀ Media (ng/m ³)	Deviazione standard
Inclusi	9.950		
Inclusi non esposti	1.741	-	-
Inclusi esposti	8.209	0,861	1,264
Esclusi esposti	1.987	0,607	1,185
Totale esposti	10.196	0,807	1,244

Tab. 3: Distribuzione dei neonati per inclusione nello studio e per livello di esposizione a PM₁₀.

Area di provenienza

La distribuzione per area di provenienza tra soggetti inclusi ed esclusi non è omogenea. In particolare tra gli esclusi sono di gran lunga più frequenti i figli di cittadini stranieri, per i quali possibili errori nella registrazione del nome rendono meno agevole il record linkage (Tab. 4).

Area di origine	Inclusi		Esclusi		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
Italia	7.476	75,14	1.050	52,84	8.526	71,42
Europa dell'Est	737	7,41	161	8,10	898	7,52
Altre nazioni europee	179	1,80	76	3,82	255	2,14
Nord Africa	594	5,97	292	14,70	886	7,42
Altre nazioni africane	324	3,26	185	9,31	509	4,26
Regione indiana	65	0,65	31	1,56	96	0,80
Altre nazioni asiatiche	272	2,73	139	7,00	411	3,44
Nord America	152	1,53	50	2,52	202	1,69
Centro e Sud America	7	0,07	0	0,00	7	0,06
Oceania	1	0,01	2	0,10	3	0,03
Dato mancante	143	1,44	1	0,05	144	1,21
Totale	9.950	100,00	1.987	100,00	11.937	100,00

Tab. 4: Distribuzione dei neonati per Area geografica di provenienza e per inclusione nello studio.

3.2 Descrizione dei siti in relazione alle variabili di esposizione e alle variabili materne

Nella Tab. 5 sono descritte le frequenze dei soggetti inclusi nello studio a seconda del sito e delle diverse classi di esposizione alle emissioni da inceneritore e da altre fonti. In relazione all'esposizione a inceneritore la distribuzione del pool dei dati non appare omogenea nei diversi livelli poiché circa l'80% dei bambini si colloca nelle esposizioni 1-3. Meno del 10% è esposto al livello più elevato. La disomogeneità di esposizione si rileva anche tra siti: il livello 1, come già dichiarato nel Cap. "Materiali e metodi", è costituito in massima parte dai nati di Reggio Emilia e in piccola parte da quelli di Rimini, mentre al livello 5 sono prevalentemente collocati i nati di Bologna e, in proporzione minore, quelli di Forlì e Rimini.

Per le esposizioni ad altre fonti (Tab. 5) la distribuzione tra livelli è più omogenea: circa un quarto dei nati è collocato in ciascuno dei quattro livelli individuati, ma la disomogeneità tra siti permane. Infatti mentre i bambini nati a Rimini sono esposti nella quasi totalità al livello di inquinamento più basso, a Modena e a Reggio Emilia meno del 10% è attribuito a quella classe di esposizione. Di converso in quei due siti intorno al 40% dei nati è collocato nel livello di esposizione più alto.

	Sito								
	Bologna n.=799	Ferrara n.=263	Forlì n.=1.299	Modena n.=2.033	Piacenza n.=1.515	Ravenna n.=1	Reggio Emilia n.=2.787	Rimini n.=1.253	Totale n.=9.950
Esposizione a inceneritore									
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	57,52	11,01	17,50
2	0,50	9,13	0,00	19,18	93,33	100,00	36,89	0,16	28,77
3	16,02	81,37	48,34	72,95	6,67	0,00	5,10	43,26	32,54
4	27,78	8,75	23,56	6,39	0,00	0,00	0,36	38,07	11,74
5	55,69	0,76	28,10	1,48	0,00	0,00	0,14	7,50	9,45
Totale	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Esposizione ad altre fonti									
1	25,91	19,77	19,86	5,80	23,37	0,00	9,72	99,20	25,16
2	37,42	20,53	29,79	7,03	52,94	0,00	18,80	0,32	22,24
3	23,65	34,98	36,49	42,79	23,63	0,00	33,87	0,00	29,42
4	13,02	24,71	13,86	44,37	0,07	0,00	37,60	0,00	23,12
Dati mancanti	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,48	0,07
Totale	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Tab. 5: Distribuzione percentuale dei nati in studio per sito e per livelli di esposizione a inceneritore o ad altre fonti di inquinamento.

La tabella 6 riporta la distribuzione di frequenza delle caratteristiche materne. È riportata anche l'analoga distribuzione registrata nella provincia in cui ha sede ogni sito e, per il pool dei dati, la distribuzione regionale. In relazione alle caratteristiche materne (età, ordine di gravidanza, area di origine, sesso del neonato, titolo di studio) sul pool dei dati non si apprezzano differenze rilevanti con le medie regionali, tranne che per una maggiore presenza di multipare e una modesta maggior frequenza di straniere nelle aree in studio. Per ogni singola provincia gli scostamenti del sito rispetto alla media provinciale possono essere maggiori, in relazione alla numerosità della popolazione dei nati nelle aree in studio e alle peculiari caratteristiche di localizzazione e di caratterizzazione urbanistica di ogni area.

Variabile	Bologna		Ferrara		Forlì		Modena		Piacenza		Ravenna		Reggio Emilia		Rimini		Totale	
	% sito	% prov.	% sito	% prov.	% sito	% prov.	% sito	% prov.	% sito	% prov.	% sito	% prov.	% sito	% prov.	% sito	% prov.	% sito	% reg.
<i>Età materna</i>																		
< 20	2,5	1,3	2,3	1,6	1,4	1,8	2,5	1,6	3,2	2,0	0,0	1,7	3,3	1,7	0,9	1,3	2,5	1,5
20-34	66,2	66,8	65,8	70,6	68,9	74,5	69,5	73,8	65,6	72,4	-	69,8	73,9	75,0	68,9	72,3	69,6	71,4
35-40	28,3	26,1	28,1	23,3	26,6	20,4	25,0	20,5	27,7	21,3	0,0	22,9	20,3	19,7	27,3	22,0	24,9	22,4
> 40	3,0	5,8	3,8	4,5	3,2	3,3	3,0	4,0	3,5	4,2	0,0	5,5	2,6	3,6	2,9	4,4	3,0	4,6
Dati mancanti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,0	-	-	-	-	-	0,0	-
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
<i>Prima gravidanza</i>																		
no	54,9	35,5	44,9	39,5	49,3	37,3	59,8	38,7	54,9	46,0	100,0	40,3	43,6	41,7	53,2	38,5	51,5	39,5
si	45,1	64,5	55,1	60,5	50,7	62,7	40,2	61,3	45,1	54,0	0,0	59,7	56,4	58,3	46,8	61,5	48,5	60,5
Dati mancanti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
<i>Genere</i>																		
Maschi	51,7	51,3	53,6	52,4	50,4	51,0	50,0	52,3	49,0	49,7	0,0	52,2	51,3	51,2	50,8	50,8	50,6	51,4
Femmine	48,3	48,7	46,4	47,6	49,6	49,0	50,0	47,7	51,0	50,3	100,0	47,8	48,7	48,8	49,2	49,2	49,4	48,6
Dati mancanti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
<i>Nazionalità</i>																		
Italiani	82,6	81,5	97,0	92,5	83,9	78,6	67,2	76,3	70,6	73,1	0,0	81,0	67,8	77,4	91,4	81,5	75,1	80,1
Stranieri	17,4	18,5	3,0	7,5	16,0	21,4	32,8	23,7	29,4	26,9	100,0	19,0	27,2	22,6	8,2	18,5	23,5	19,9
Dati mancanti	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-	-	-	-	5,0	-	0,4	-	1,4	-
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
<i>Titolo di studio</i>																		
laurea	22,4	26,3	17,5	17,9	37,0	29,5	25,5	17,6	25,9	17,3	0,0	19,5	20,1	16,1	16,4	16,8	23,9	20,2
media superiore	50,5	46,1	57,0	46,7	43,7	44,6	40,2	45,1	42,9	46,4	0,0	50,0	41,4	47,1	57,5	54,2	44,9	47,2
media inferiore	24,5	25,1	24,0	32,5	18,4	23,3	30,0	32,5	29,2	33,4	0,0	27,7	33,8	31,9	25,6	27,5	28,3	29,3
licenza elementare	2,0	2,4	1,5	2,9	0,9	2,6	4,3	4,7	2,0	2,9	0,0	2,8	4,7	5,0	0,5	1,5	2,9	3,3
Dati mancanti	0,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,0	-	-	-	-	-	0,1	-
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
<i>Gemelli</i>																		
parti singoli	98,6	98,7	97,7	98,9	98,5	98,9	98,7	98,7	98,8	99,0	100,0	99,0	98,7	98,8	98,9	98,5	98,7	98,7
parti gemellari	1,4	1,3	2,3	1,1	1,5	1,1	1,3	1,3	1,2	1,0	0,0	1,0	1,3	1,2	1,1	1,5	1,3	1,3
Dati mancanti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
<i>Peso</i>																		
< 2.500 gr.	6,5	7,5	9,1	7,3	6,6	5,2	7,4	6,0	5,2	5,4	0,0	5,2	5,7	6,1	6,1	7,8	6,3	6,6
≥ 2.500 gr.	93,5	92,5	90,9	92,7	93,4	94,8	92,6	94,0	94,8	94,6	100,0	94,8	94,2	93,9	93,8	92,2	93,7	93,4
Dati mancanti	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-	0,1	-	0,0	-
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
<i>Età gestazionale</i>																		
≤ 36	8,4	8,1	13,3	8,7	7,8	5,7	7,6	6,3	5,6	6,1	100,0	5,9	6,7	6,6	8,6	9,2	7,4	7,4
> 36	90,0	91,9	86,7	91,3	92,2	94,3	92,1	93,7	94,1	93,9	0,0	94,1	93,2	93,4	91,3	90,8	92,3	92,6
Dati mancanti	1,6	-	-	-	-	-	0,3	-	0,3	-	-	-	0,1	-	0,1	-	0,3	-
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Tab. 6: Distribuzione percentuale dei nati in studio per sito e per variabili materne. Confronto di ogni sito con la provincia di appartenenza.

3.3 Esiti in studio: confronto tra i risultati dei Siti e quelli regionali, Rapporti Standardizzati di Prevalenza alla Nascita

Per confrontare i risultati osservati nei siti e quelli medi regionali, al netto delle differenze di età materna e del paese di origine della madre, è stato calcolato il Rapporto Standardizzato di Prevalenza alla Nascita (RS, standardizzazione indiretta, Tab. 7)³. Nelle aree in studio, complessivamente considerate, non si apprezzano differenze statisticamente significative rispetto ai dati regionali e lo stesso si osserva per le singole classi di esposizione alle emissioni degli inceneritori, con l'unica eccezione del livello di esposizione 1 che presenta una proporzione inferiore alla media regionale di parti pretermine (PTB) (0,81; 0,63-0,99) e del livello 3 che mostra un aumento di MB (1,39; 1,03-1,84). È da notare che il Rapporto Standardizzato di Prevalenza per i parti pretermine presenta un trend in aumento dal livello 1 al livello 5.

Esposizione a inceneritore		Parti gemellari	Basso peso alla nascita	Nati Pretermine	Rapporto tra sessi
1	Osservati	20	35	87	864
	Attesi	18	33	108	863
	RS (IC95%)	1,10 (0,67; 1,70)	1,05 (0,73; 1,46)	0,80 (0,64; 0,99)	1,00 (0,94; 1,07)
2	Osservati	38	52	159	1.400
	Attesi	31	55	184	1.437
	RS (IC95%)	1,25 (0,88; 1,71)	0,94 (0,70; 1,24)	0,86 (0,73; 1,01)	0,97 (0,92; 1,03)
3	Osservati	49	59	208	1.598
	Attesi	35	63	209	1.650
	RS (IC95%)	1,39 (1,03; 1,84)	0,94 (0,72; 1,22)	1,00 (0,87; 1,14)	0,97 (0,92; 1,02)
4	Osservati	7	21	74	614
	Attesi	13	23	76	597
	RS (IC95%)	0,54 (0,22; 1,12)	0,91 (0,56; 1,39)	0,98 (0,77; 1,23)	1,03 (0,95; 1,11)
5	Osservati	12	12	71	482
	Attesi	10	18	60	482
	RS (IC95%)	1,17 (0,60; 2,04)	0,66 (0,34; 1,16)	1,19 (0,93; 1,50)	1,00 (0,91; 1,09)
Totale	Osservati	126	179	599	4.958
	Attesi	107	192	637	5.030
	RS (IC95%)	1,18 (0,98; 1,40)	0,97 (0,80; 1,08)	0,94 (0,87; 1,02)	0,99 (0,96; 1,01)

Tab. 7: Rapporti standardizzati (RS) per età e nazionalità (italiana/non italiana) della madre, per esiti in studio e per livelli di esposizione a inceneritore. Popolazione di riferimento: Emilia-Romagna 2003-2006.

Basso peso alla nascita (< 2.500 gr), nati pretermine (< 37 ws), rapporto tra sessi (è stato considerato il numero di maschi). Sono stati esclusi i dati mancanti delle variabili di standardizzazione (nazionalità mancante per evento: 2 MB, 78 SR, 1 LBW, 7 PTB).

³ Per SGA v. nota 15 nel Cap. "Materiali e Metodi", pag.5.

3.4 Esiti in studio: analisi univariata

Nelle Tab. 8 e 9 sono analizzati gli esiti in studio in relazione alle variabili di esposizione, alle caratteristiche materne e al sito. Gli esiti parti gemellari (MB) e rapporto tra i sessi (SexR) sono analizzati in relazione all'esposizione nel trimestre precedente il concepimento (Tab. 8). SexR non risulta associato con alcuna variabile considerata, né di esposizione né materna, mentre per MB si osserva una associazione, statisticamente significativa con il titolo di studio materno (la proporzione di nascite gemellari è maggiore nei livelli più elevati), con l'età materna (aumenta con l'età materna, $p < 0,10$) e con il sito (Ferrara ha la proporzione maggiore).

Gli esiti parto pretermine (PTB), nati piccoli per età gestazionale (SGA) e basso peso alla nascita (LBW) sono esaminati in Tab. 9. L'esposizione ad emissioni da inceneritore (si è considerata l'esposizione media relativa a tutto il periodo di gravidanza) risulta associata significativamente con PTB e la frequenza di nati pretermine aumenta all'aumentare dell'esposizione (test del trend: $p < 0,01$). L'esposizione ad emissioni da inceneritore non è associata con SGA e LBW. L'esposizione ad altre fonti non è associata con alcuno degli esiti indagati.

Per quanto riguarda le variabili materne, l'età a minor rischio per tutti gli eventi considerati è quella 20-34 anni (35-40 per SGA) mentre, come atteso, l'età superiore a 40 anni presenta il rischio più elevato. Anche per l'ordine di gravidanza sono confermati i dati noti in letteratura: le nullipare sono a maggior rischio per LBW e SGA, per PTB non si rileva un'associazione significativa, ma la proporzione di pretermine è lievemente maggiore tra le nullipare. Il genere del neonato non appare associato ad alcun esito, benché le femmine presentino un rischio maggiore dei maschi per SGA e LBW, al limite della significatività statistica.

Il Paese di origine materno è significativamente associato con tutti gli esiti indagati, con risultati differenti secondo la nazionalità e l'esito. In particolare i neonati indiani hanno frequenze di LBW molto superiori ai bambini italiani ed è per questa ragione che si è ritenuto inappropriata l'applicazione a questo sottogruppo delle carte di accrescimento canadesi utilizzate per l'individuazione di SGA.

Il titolo di studio, utilizzato come indicatore surrogato di posizione socio-economica, è risultato associato agli eventi LBW SGA PTB evidenziando un incremento di rischio significativo per i livelli di istruzione materna meno elevati. Il sito infine non appare significativamente associato con alcuno degli esiti in studio.

Variabile	Maschi			Parti gemellari		
	n.	%	p	n.	%	p
<i>Esposizione a inceneritore (3 mesi prima della gravidanza)</i>			*0,982			*0,961
1	1.193	51,53		27	1,18	
2	1.074	50,02		27	1,27	
3	1.421	49,27		45	1,59	
4	719	52,71		14	1,04	
5	629	50,73		15	1,22	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<i>Esposizione ad altre fonti</i>			*0,777			*0,448
1	1.262	50,42		27	1,09	
2	1.132	51,15		31	1,43	
3	1.490	50,91		39	1,35	
4	1.150	50,00		31	1,37	
Dati mancanti	2	28,57		0	0,00	
<i>Età materna</i>			**0,935			**0,249
< 20	129	52,44		1	0,41	
20-34	3.499	50,52		83	1,21	
35-40	1.259	50,79		40	1,64	
> 40	149	50,00		4	1,36	
Dati mancanti	0	00,00		0	0,00	
<i>Prima gravidanza</i>			**0,172			**0,860
Sì	2.406	49,91		63	1,32	
No	2.630	51,28		65	1,28	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<i>Area di provenienza</i>			**0,422			**0,737
Italia	3.766	50,37		102	1,38	
Europa dell'Est	370	50,20		5	0,68	
Altre nazioni europee	92	51,40		4	2,29	
Nord Africa	314	52,86		5	0,85	
Altre nazioni africane	176	54,32		5	1,57	
Regione indiana	36	55,38		0	0,00	
Altre nazioni asiatiche	121	44,49		3	1,12	
Nord America	4	57,14		0	0,00	
Centro e Sud America	79	51,97		2	1,33	
Oceania	0	0,00		0	0,00	
Dati mancanti	78	54,55		2	1,41	
<i>Sesso</i>						**0,068
Maschi				75	1,51	
Femmine				53	1,09	
Dati mancanti				0	0,00	
<i>Titolo di studio</i>			*0,279			*0,023
Licenza elementare	150	52,45		3	1,06	
Media inferiore	1.444	51,33		20	0,72	
Media superiore	2.247	50,34		72	1,64	
Laurea	1.193	50,10		33	1,41	
Dati mancanti	2	33,33		0	0,00	
<i>Sito</i>			**0,696			**0,885
Bologna	413	51,69		11	1,40	
Ferrara	141	53,61		6	2,33	
Forlì	655	50,42		19	1,48	
Modena	1.017	50,02		25	1,25	
Piacenza	743	49,04		18	1,20	
Ravenna	0	0,00		0	0,00	
Reggio Emilia	1.430	51,31		35	1,27	
Rimini	637	50,84		14	1,13	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
Totale	5.036	50,61		128	1,30	

* Test del trend di Cochran-Armitage; ** Test del Chi-quadrato.

Tab. 8: Analisi univariata degli esiti rapporto tra sessi e gemellarità per esposizione ambientale, caratteristiche materne e sito.

Variabile	Nati pretermine (< 37 ws)			Piccoli per l'età gestazionale			Basso peso alla nascita (< 2,500 g.)		
	n.	%	p	n.	%	p	n.	%	p
<i>Esposizione a inceneritore</i>			* < 0,01			* 0,126			* 0,253
1	91	5,36		185	10,97		36	2,24	
2	161	5,78		276	9,98		52	1,98	
3	209	6,68		344	11,09		59	2,02	
4	74	6,43		129	11,29		21	1,95	
5	71	7,83		112	12,42		12	1,44	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<i>Esposizione ad altre fonti</i>			* 0,537			* 0,149			* 0,318
1	159	6,50		244	10,01		38	1,66	
2	112	5,25		235	11,13		45	2,23	
3	188	6,59		315	11,10		51	1,92	
4	146	6,54		251	11,37		46	2,21	
Dati mancanti	1	16,67		1	16,67		0	0,00	
<i>Età materna</i>			** < 0,01			** 0,133			** 0,069
< 20	19	7,79		31	12,76		5	2,22	
20-34	386	5,73		737	11,02		119	1,87	
35-40	174	7,27		238	10,00		45	2,03	
> 40	27	9,34		40	13,89		11	4,20	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<i>Prima gravidanza</i>			** 0,255			** < 0,001			** < 0,01
Sì	307	6,56		642	13,79		104	2,38	
No	299	6,00		404	8,17		76	1,62	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<i>Area di provenienza</i>			** < 0,05			** < 0,01			** < 0,01
Italia	441	6,08		838	11,56		139	2,04	
Europa dell'Est	36	4,96		66	9,09		10	1,45	
Altre nazioni europee	14	8,19		9	5,26		1	0,64	
Nord Africa	36	6,20		49	8,43		10	1,83	
Altre nazioni africane	35	11,22		37	11,86		10	3,61	
Regione indiana	7	10,94		-	-		5	8,77	
Altre nazioni asiatiche	20	7,55		20	7,55		1	0,41	
Nord America	1	14,29		0	0,00		0	0,00	
Centro e Sud America	9	6,12		17	11,56		3	2,17	
Oceania	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
Dati mancanti	7	5,00		10	7,19		1	0,75	
<i>Sesso</i>			** 0,403			** 0,058			** 0,078
Maschi	316	6,47		499	10,30		79	1,73	
Femmine	290	6,06		547	11,51		101	2,25	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<i>Titolo di studio</i>			* < 0,001			* 0,107			* < 0,05
Licenza elementare	25	8,99		33	12,13		12	4,74	
Media inferiore	192	6,94		318	11,65		56	2,18	
Media superiore	280	6,50		455	10,61		72	1,79	
Laurea	109	4,72		239	10,39		40	1,82	
Dati mancanti	0	0,00		1	16,67		0	0,00	
<i>Sito</i>			** 0,272			** 0,761			** 0,360
Bologna	55	7,20		78	10,39		12	1,69	
Ferrara	23	9,16		26	10,36		3	1,32	
Forlì	79	6,26		145	11,54		21	1,78	
Modena	126	6,38		232	11,89		47	2,54	
Piacenza	77	5,22		152	10,35		29	2,07	
Ravenna	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
Reggio Emilia	162	5,96		289	10,72		54	2,12	
Rimini	84	6,86		124	10,15		14	1,23	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
Totale	606	6,27		1.046	10,90		180	1,99	

* Test del trend di Cochran-Armitage; ** Test del Chi-quadrato.

Tab. 9: Analisi univariata degli esiti nati pretermine, piccoli per l'età gestazionale e basso peso alla nascita per esposizione ambientale, caratteristiche materne e sito.

3.5 Analisi multivariata

È stata effettuata un'analisi multivariata applicando modelli di regressione logistica per tutti gli esiti in studio per valutare l'associazione con i livelli di esposizione alle emissioni degli inceneritori. Sono state utilizzate come covariate nei modelli di regressione i livelli di esposizione ad altre fonti inquinanti, le caratteristiche materne (età, ordine di gravidanza, paese di origine, titolo di studio) e il sesso del neonato. Non è stato considerato come variabile di aggiustamento il sito, non associato con gli esiti in esame nell'analisi univariata e con un contributo modesto alla bontà del modello nella analisi multivariata. Nel modello relativo al basso peso alla nascita l'analisi statistica ha tenuto conto anche dell'età gestazionale oltre la 37a settimana di gravidanza. I risultati sono illustrati nelle Tabb. 10 e 11.

Esposizione ad emissioni da inceneritore	Rapporto tra sessi n. = 9.795			Parti gemellari n. = 9.603		
	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)
1	1 (RIF.)			1 (RIF.)		
2	0,94	0,325	(0,831 1,063)	1,06	0,841	(0,597 1,883)
3	0,92	0,151	(0,823 1,030)	1,31	0,277	(0,804 2,144)
4	1,07	0,354	(0,929 1,226)	0,88	0,698	(0,450 1,708)
5	0,98	0,827	(0,854 1,135)	1,02	0,957	(0,527 1,969)
<i>trend</i> *	1,00	0,727	(0,975 1,037)	1,00	0,998	(0,874 1,144)

Tab. 10: Regressione logistica degli esiti in studio sull'esposizione a inceneritore.

Rapporto tra sessi: è stata considerata la proporzione di maschi sul totale dei nati.

Livello di riferimento: esposizione = 1.

Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, esposizione ad altre fonti.

Il trend è stato valutato introducendo nei modelli le variabili categoriche come variabili continue.

* esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente.

Esposizione ad emissioni da inceneritore	PTB n. = 9.516			SGA n. = 9.449			LBW n. = 8.918		
	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)
1	1 (RIF.)			1 (RIF.)			1 (RIF.)		
2	1,19	0,216	(0,903 1,571)	0,95	0,609	(0,773 1,163)	0,85	0,473	(0,538 1,333)
3	1,32	< 0,05	(1,020 1,719)	1,10	0,333	(0,907 1,334)	0,91	0,659	(0,588 1,399)
4	1,35	0,081	(0,964 1,875)	1,17	0,221	(0,911 1,495)	0,93	0,811	(0,516 1,679)
5	1,75	< 0,001	(1,250 2,458)	1,21	0,154	(0,932 1,563)	0,68	0,268	(0,341 1,349)
<i>trend *</i>	<i>1,13</i>	<i>< 0,001</i>	<i>(1,049 1,217)</i>	<i>1,06</i>	<i>< 0,05</i>	<i>(1,005 1,127)</i>	<i>0,95</i>	<i>0,472</i>	<i>(0,825 1,093)</i>

Tab. 11: Regressione logistica degli esiti in studio sull'esposizione a inceneritore.

PTB: nascite pretermine (< 37 ws), SGA: piccoli per l'età gestazionale, LBW: basso peso alla nascita (< 2.500 gr).

Livello di riferimento: esposizione = 1.

Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, esposizione ad altre fonti. LBW è corretto anche per settimana di gestazione oltre le 37.

Il trend è stato valutato introducendo nei modelli le variabili categoriche come variabili continue.

* esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente.

L'esposizione alle emissioni da inceneritore non risulta associata con il rapporto tra i sessi e con la frequenza di parti gemellari. Si osserva una associazione con le nascite pretermine (PTB), con un aumento degli OR per i livelli di esposizione 3 e 5. Sia per PTB che per SGA è osservabile un incremento costante dell'OR all'aumentare del livello di esposizione (test del trend significativo). Per LBW non sono osservabili associazioni significative per alcun livello di esposizione né è apprezzabile alcun trend.

3.6 Stratificazione per esposizione ad altre fonti

Al fine di valutare un possibile effetto sinergico della esposizione alle emissioni da inceneritore e dell'esposizione ad altre fonti inquinanti, sono state calcolate le regressioni logistiche di PTB, SGA, LBW per l'esposizione ad inceneritore, stratificando per livelli di esposizione ad altre fonti (distinta in due classi: bassa, livelli 1-2, e alta, livelli 3-4). Per le nascite pretermine l'aumento dell'OR risulta più elevato in presenza di emissioni elevate da altre fonti ad indicare un potenziale effetto sinergico, sebbene il test per l'interazione non sia risultato statisticamente significativo (Wald test, $p = 0,423$). Per SGA e LBW l'effetto dell'esposizione a inceneritore non appare influenzato dai differenti livelli di esposizione ad altre fonti.

Esposizione a inceneritore	Nascite pretermine				Piccoli per l'età gestazionale				Basso peso alla nascita			
	Esposizione ad altre fonti				Esposizione ad altre fonti				Esposizione ad altre fonti			
	bassa		alta		bassa		alta		bassa		alta	
	OR	p	OR	P	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p
1	1		1		1		1		1		1	
	(RIF)		(RIF)		(RIF)		(RIF)		(RIF)		(RIF)	
2	1,15	0,545	1,15	0,448	1,14	0,458	0,85	0,218	0,66	0,202	1,11	0,753
3	1,34	0,199	1,32	0,094	1,14	0,445	1,06	0,619	0,60	0,126	1,22	0,501
4	1,27	0,341	1,48	0,097	1,12	0,536	1,23	0,240	0,60	0,185	1,36	0,490
5	1,40	0,183	2,37	< 0,001	1,30	0,167	1,15	0,500	0,47	0,083	1,00	0,995
<i>trend*</i>	<i>1,08</i>	<i>0,151</i>	<i>1,20</i>	<i>< 0,001</i>	<i>1,05</i>	<i>0,251</i>	<i>1,07</i>	<i>0,114</i>	<i>0,85</i>	<i>0,103</i>	<i>1,06</i>	<i>0,571</i>

Tab. 12: Regressione logistica degli esiti in studio sull'esposizione a inceneritore stratificando per esposizione ad altre fonti (bassa, alta).

Nascite pretermine (< 37 ws), basso peso alla nascita (< 2.500 gr).

Livello di riferimento: esposizione = 1.

Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato. Il basso peso alla nascita è corretto anche per settimana di gestazione oltre le 37.

* esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente.

3.7 Nati pretermine, piccoli per l'età gestazionale, basso peso alla nascita: nati con esiti di maggiore gravità

Per ciascuno degli esiti indagati è stato individuato il gruppo di nati a maggior rischio neonatale, per i quali è proposta nuovamente l'analisi descrittiva e il modello di regressione logistica. Non è infatti possibile escludere, come riportato in studi recenti su inquinamento atmosferico e eventi avversi della gravidanza (16), che un'eventuale associazione tra esposizione ed esito si manifesti maggiormente per le condizioni più gravi di ciascun esito.

Nati pretermine: prematurità grave

Abbiamo verificato l'associazione tra esposizione a inceneritore e i nati pretermine distinguendo i nati "quasi" a termine ("near term": 34-36 settimane) o con prematurità moderata (32-33 settimane) e i nati con prematurità grave ("very preterm": < 32 settimane). Mentre i nati "quasi" a termine possono essere dovuti anche alla precoce induzione al parto in caso di patologie materne o di sofferenza fetale, la nascita di very preterm non è in alcun modo indotta da manovre ostetriche ed è unicamente espressione di alterazione dell'unità feto-placentare, da qualunque causa provocata.

La distribuzione dei neonati per età gestazionale e per livelli di esposizione a inceneritore, presentata in Tab.13, mostra un progressivo aumento della frequenza dell'esito con i livelli di esposizione sia per i nati "quasi" a termine o moderatamente pretermine che per i nati con prematurità grave.

Esposizione a inceneritore	≥ 37 ws		32-36 ws		< 32 ws		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
1	1.610	94,65	81	4,76	10	0,59	1.701	100,00
2	2.622	94,21	142	5,10	19	0,68	2.783	100,00
3	2.916	93,31	180	5,76	29	0,93	3.125	100,00
4	1.077	93,57	63	5,47	11	0,96	1.151	100,00
5	836	92,17	61	6,73	10	1,10	907	100,00
Totale	9.061	93,73	527	5,45	79	0,82	9.667	100,00

Tab. 13: Neonati per età gestazionale e per livelli di esposizione a inceneritore. Numeri assoluti e percentuali.

Per valutare l'associazione tra esposizione a inceneritore e nascite pretermine, considerando sia la frequenza che la gravità dell'evento, è stato applicato un modello di regressione politomica i cui risultati indicano le associazioni tra i potenziali fattori di rischio considerati e ciascuna modalità della variabile di esito (età gestazionale 32-36 settimane e età gestazionale inferiore alle 32 settimane) rispetto alla categoria di riferimento (bambini a termine: età gestazionale ≥ 37 settimane) (Tab.14).

I risultati evidenziano un incremento significativo di rischio per il parto pretermine (32-36 settimane) in corrispondenza del livello più elevato di esposizione. Seppur in modo non significativo, questo incremento di rischio si evidenzia in maniera più accentuata considerando i nati pretermine più gravi (< 32 settimane). È necessario tenere presente che, data la bassa frequenza di bambini con meno di 32 settimane (79), le stime di rischio che si riferiscono a questo esito sono inevitabilmente meno precise.

Esposizione a inceneritore	32-36 ws (vs ≥ 37 ws)		< 32 ws (vs ≥ 37 ws)	
	OR	p	OR	p
1	1 (RIF)		1 (RIF)	
2	1,18	0,272	1,29	0,524
3	1,30	0,065	1,52	0,263
4	1,30	0,143	1,67	0,256
5	1,69	< 0,01	2,29	0,073

Tab. 14: Regressione logistica politomica dei nati per età gestazionale. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, esposizione ad altre fonti.

Piccoli per l'età gestazionale: nati con peso < 2.500 gr.

Sono stati individuati i nati SGA a basso peso (< 2.500 gr). Si tratta solo di 232 bambini⁴, nati sia pretermine (62) che a termine (170). Né l'analisi univariata (Tab. 15) né la regressione logistica (Tab.16) mostrano una associazione tra questo sottogruppo di nati e l'esposizione a inceneritore.

⁴ Gli altri 814 nati SGA hanno un peso alla nascita > 2.500 gr.

Esposizione a inceneritore	n.	%	p
1	46	2,72	0,891*
2	58	2,10	
3	73	2,36	
4	35	3,06	
5	20	2,22	
Totale	232	2,42	

Tab.15: Distribuzione dei nati SGA di peso < 2.500 gr per livelli di esposizione a inceneritore. * Test del trend

Esposizione a inceneritore	OR	IC 95%	p
1	1 (RIF)		
2	0,83	0,55; 1,25	0,370
3	0,93	0,64; 1,36	0,716
4	1,33	0,83; 2,14	0,241
5	0,91	0,52; 1,59	0,739

Tab. 16: Regressione logistica di SGA a basso peso sull'esposizione a inceneritore. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, esposizione ad altre fonti

Basso peso alla nascita: quartile di peso inferiore

Sono stati considerati i bambini LBW i cui pesi appartengono al quartile inferiore della distribuzione. Si tratta di 41 bambini con range di peso 1.800-2.240 gr, la cui distribuzione per i livelli di esposizione è illustrata in Tab.17. Come già per la totalità dei bambini LBW, non si apprezza alcuna associazione con l'esposizione ad inceneritore.

	n.	%	p
<i>Esposizione a inceneritore</i>			
1	6	0,37	0,351*
2	9	0,34	
3	15	0,51	
4	8	0,74	
5	3	0,36	
Totale	41	0,45	

Tab. 17: Distribuzione del quartile inferiore dei nati LBW (range: 1.800-2.240 gr) per livelli di esposizione a inceneritore.

LBW: basso peso alla nascita.

* Test del trend

3.8 Valutazione su scala continua dell'esposizione a inceneritore

La scelta degli intervalli di esposizione è relativamente arbitraria, così come illustrato nel Capitolo "Materiali e Metodi". Per verificare se i risultati ottenuti sono riproducibili utilizzando i dati di esposizione come variabili continue, si è proceduto a un'analisi dell'associazione tra esiti Pretermine e piccoli per età gestazionale e esposizione a inceneritore sfruttando le proprietà matematiche delle *Spline Cubiche Ristrette (RCS)* (17).

Nelle analisi principali l'associazione tra gli esiti riproduttivi e l'esposizione a inceneritore è stata valutata mediante una classificazione dei livelli di esposizione a inceneritore, ordinati in 5 categorie specificate a priori. Questo tipo di approccio, se da un lato comporta una perdita di informazione derivante dall'accorpamento di un'ampia varietà di livelli di esposizione in poche categorie, dall'altra permette di valutare eventuali relazioni non lineari tra l'esito di interesse e il fattore di rischio in studio, aspetto altrimenti non apprezzabile se si introducesse in un modello lineare una variabile

continua. Tuttavia, anche a causa della relativa arbitrarietà che caratterizza la scelta dei cut-point, l'impiego di variabili categoriche per la valutazione di una esposizione espressa su scala continua è frequentemente oggetto di critiche.

Per superare i limiti di questa dicotomia (variabile continua vs. variabile categorica), in letteratura sono state proposte diverse metodologie. Tra queste, anche per la disponibilità di pacchetti statistici in grado di realizzare i calcoli necessari, ha trovato particolare diffusione l'impiego delle *spline cubiche ristrette (RCS)*, funzioni flessibili che consentono di rappresentare, nei modelli, relazioni non lineari. A fronte di una maggiore flessibilità nella valutazione della relazione tra esito e fattore di rischio, si evidenzia tuttavia una maggiore difficoltà nella sintesi dei risultati. Se nel caso di una variabile continua, infatti, la variazione di rischio associata all'incremento unitario del fattore in studio rimane costante ad ogni livello, nel caso delle RCS l'entità e il verso della variazione si modifica al superamento dei *nodi* sui quali la RCS è stata specificata. Pertanto, la sintesi della relazione tra l'esito e il fattore di rischio è spesso rappresentata in forma grafica riportando in ascissa i livelli della variabile continua e in ordinata la misura di rischio relativo derivante dal confronto tra il livello considerato e un altro assunto come "basale".

Alla luce dei risultati emersi nell'analisi principale, per gli esiti PTB e SGA, la valutazione degli effetti dell'esposizione a inceneritore è stata condotta mediante l'impiego delle RCS, adottando 2 diverse strategie di posizionamento dei nodi:

1. fissati sui 4 cut-point adottati nell'analisi principale (0, 0.2, 1, 2)
2. fissati sui quintili della distribuzione (4 nodi)

I polinomi così determinati sono stati quindi introdotti nei modelli di regressione logistica,aggiustando per le covariate materne e per l'esposizione ad altre fonti.

I risultati sono espressi mediante rappresentazione grafica degli OR derivanti dal confronto tra ciascun livello di esposizione a inceneritore e il livello di riferimento ($PM_{10} = 0 \text{ ng/m}^3$). Nella figura 1 sono riportati gli Odds Ratio derivanti dai modelli che impiegano la trasformazione mediante RCS dei livelli di esposizione. La diversa specificazione dei nodi adottati per la trasformazione non sembra modificare in maniera sostanziale la forma della relazione. In entrambi i casi (A e B) è apprezzabile un aumento del rischio di PTB all'aumentare dei livelli di esposizione con una tendenza all'aumento lineare quando si supera la soglia di 1 ng/m^3 .

Analogamente a quanto visto per i PTB, la figura 2 mostra gli incrementi di rischio per l'esito SGA. Per gli esiti SGA sono sostanzialmente confermati i risultati dell'analisi principale, con una debole evidenza di incremento di rischio a partire dalle concentrazioni di PM_{10} superiori alla soglia di 1 ng/m^3 .

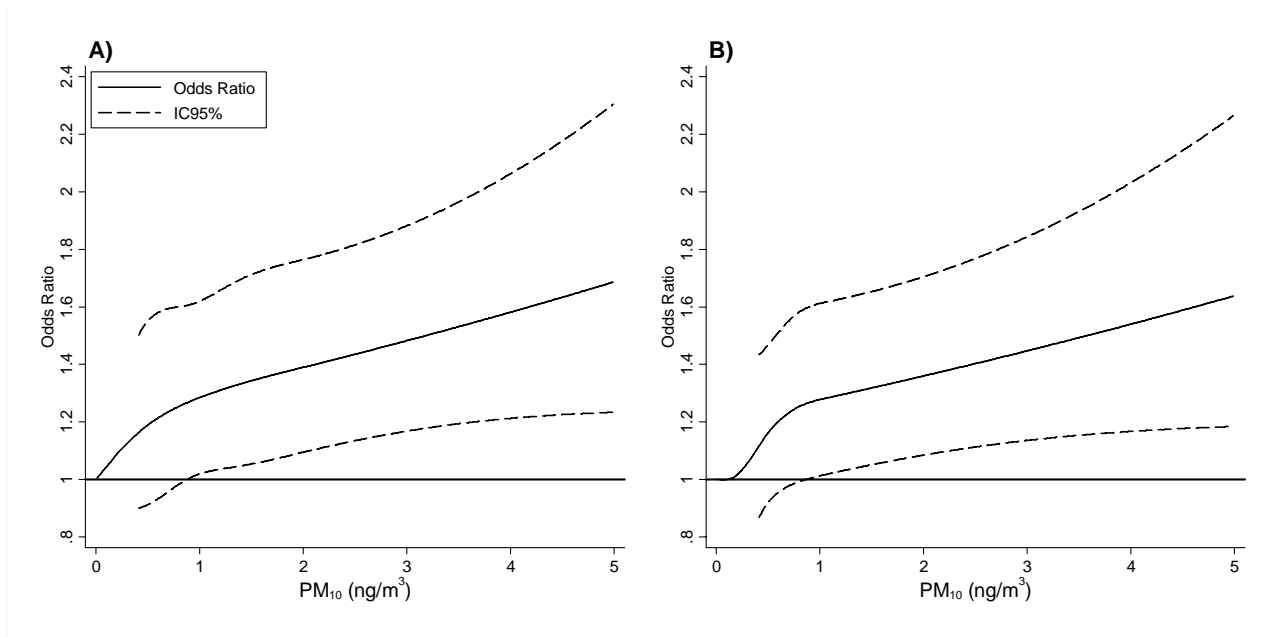


Figura 1: Odds Ratio e Intervalli di confidenza al 95% per l'esito PTB rispetto ai livelli di PM₁₀. L'esposizione al PM₁₀ è modellata usando una RCS con nodi fissati sui 4 cut-point adottati nell'analisi principale (A) e sui quintili della distribuzione (B).

Gli Odds Ratio sono derivati dal confronto tra ciascun livello di PM₁₀ e il livello basale (PM₁₀ = 0 ng/m³).

I modelli sono aggiustati per le covariate materne e l'esposizione ad altre fonti.

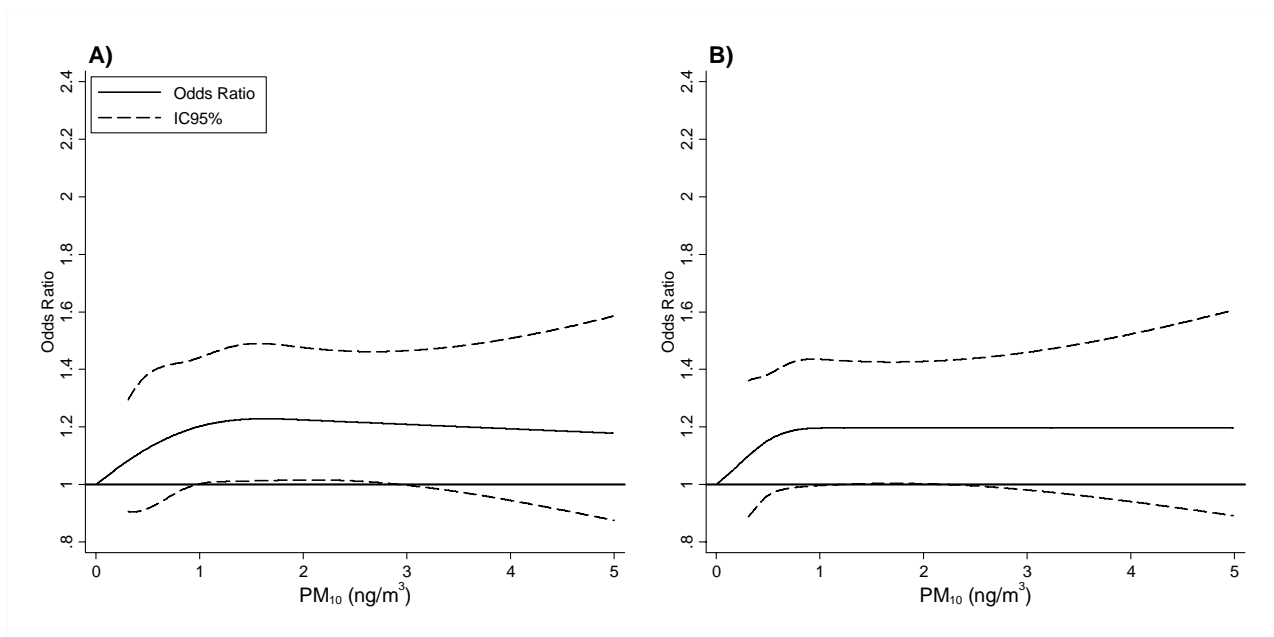


Figura 2: Odds Ratio e Intervalli di confidenza al 95% per l'esito SGA rispetto ai livelli di PM₁₀. L'esposizione al PM₁₀ è modellata usando una RCS con nodi fissati sui 4 cut-point adottati nell'analisi principale (A) e sui quintili della distribuzione (B).

Gli Odds Ratio sono derivati dal confronto tra ciascun livello di PM₁₀ e il livello basale (PM₁₀ = 0 μg/m³).

I modelli sono aggiustati per le covariate materne e l'esposizione ad altre fonti.

In conclusione, anche quando la valutazione degli effetti dell'esposizione a inceneritore viene effettuata in maniera più flessibile, sembra confermata un'evidenza di rischio per i PTB in corrispondenza dei livelli più elevati di esposizione.

3.9 Analisi di sensibilità

Per testare la robustezza dei modelli proposti, abbiamo modificato la variabile di esposizione ad altre fonti (invece di esposizioni totali: solo da traffico e industria o da solo traffico) e la base di soggetti a cui il modello si applica (solo i nati italiani, esclusione dei nati con esposizione a inceneritore uguale a zero), considerando anche le diverse combinazioni tra le nuove variabili identificate. I risultati dell'analisi di sensibilità così effettuata per PTB, SGA e LBW sono riportati nella Fig. 3, in cui si mostrano gli OR della più elevata esposizione a inceneritore confrontata con quella minore, per ciascuno dei modelli proposti.

Le analisi effettuate confermano i risultati. In particolare: per PTB la stima puntuale dell'OR della esposizione maggiore vs la minore è sempre maggiore di 1 e risulta significativa o al limite della significatività per tutti i modelli proposti; in particolare si segnala la significatività del risultato anche quando si elimina il livello di esposizione uguale a zero, quello cioè per il quale si registra una frequenza di PTB significativamente inferiore alla media regionale. Per SGA la stima puntuale è sempre maggiore di uno e appare significativa in un solo caso; per LBW l'OR è sempre negativo o intorno a uno, mai statisticamente significativo. Per tutti gli esiti considerati, ad eccezione dell'analisi corretta per traffico e industria, le stime puntuali risultano inoltre molto vicine.

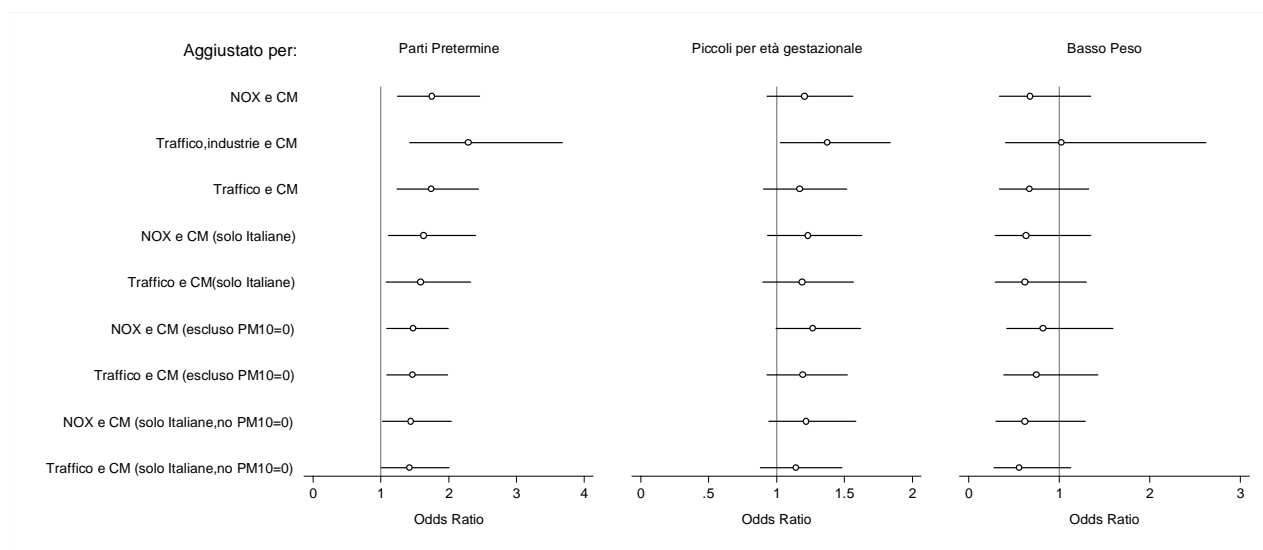


Fig. 3: OR del livello più elevato di esposizione a inceneritore vs il livello minore entrato nel modello, per diverse combinazioni di covariate, per esito considerato

NOx = esposizione ad altre fonti;

CM = covariate materne (età, ordine di gravidanza, Paese di origine [se nel modello], titolo di studio) e sesso del neonato.

Per i nati pretermine sono stati inoltre calcolati i modelli di regressione logistica, escludendo dal modello un sito alla volta (Tab.18). L'OR del livello di esposizione più elevata è significativamente maggiore del livello di riferimento in tutti i modelli, con l'eccezione di quello con l'eliminazione di Reggio Emilia, a causa della perdita di potenza connessa alla cospicua riduzione dei soggetti con esposizione uguale a zero, di cui ben il 92% è rappresentato dai nati di quella città. Anche con l'esclusione di Reggio Emilia tuttavia, così come per ciascun altro sito, il trend è sempre significativo.

Esposizione a inceneritore	Sito escluso															
	RA (n=9.516)		MO (n=7.542)		RE (n=6.934)		RN (n=8.300)		PC (n=8.041)		FC (n=8.257)		FE (n=9.265)		BO (n=8.757)	
	OR	p	OR	p	OR	p	OR	P	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p
2	1,19	0,22	1,22	0,17	1,04	0,93	1,19	0,23	1,28	0,12	1,16	0,29	1,18	0,24	1,22	0,16
3	1,32	< 0,05	1,43	< 0,05	1,28	0,55	1,28	0,08	1,33	< 0,05	1,34	< 0,05	1,29	0,06	1,31	< 0,05
4	1,34	0,08	1,21	0,30	1,30	0,52	1,36	0,12	1,39	0,06	1,46	< 0,05	1,33	0,09	1,32	0,13
5	1,75	< 0,01	1,74	< 0,01	1,67	0,21	1,82	< 0,01	1,77	< 0,01	1,56	< 0,05	1,77	< 0,01	1,87	< 0,01
<i>trend*</i>	1,13	< 0,01	1,12	< 0,01	1,15	< 0,01	1,14	< 0,01	1,13	< 0,01	1,13	< 0,01	1,13	< 0,01	1,13	< 0,01

Tab. 18: Regressione logistica dell'esito nascite pretermine sull'esposizione a inceneritore. In ogni modello viene escluso un sito. Livello di riferimento: esposizione = 1.

Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, esposizione ad altre fonti.

Il trend è stato valutato introducendo nei modelli le variabili categoriche come continue.

* esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente.

3.10 Fumo di tabacco e nascite pretermine

L'abitudine al fumo di sigaretta è notoriamente un importante fattore di rischio per molti eventi ri-produttivi (18), tra i quali principalmente il basso peso alla nascita e, sia pure documentato da un numero minore di studi, la prematurità e i piccoli per età gestazionale.

La carenza di informazioni sul fumo nelle madri dei neonati in studio non consente di tenere conto nel modello di regressione di questo fattore di rischio. A questa mancanza di informazioni, particolarmente critica per i nati pretermine nei quali si è osservata un'associazione con l'esposizione a inceneritore, si è ovviato applicando il metodo "indiretto" proposto da Axelson e Steenland (14), al fine di stimare la proporzione di madri fumatrici che dovremmo riscontrare nella categoria di esposizione alle emissioni da inceneritore più elevata qualora l'incremento di rischio di parto pretermine fosse attribuibile al solo fumo di sigaretta.

La stima è stata effettuata assumendo una proporzione di donne fumatrici nella categoria delle non esposte all'inceneritore pari al 10% (fonte CedAP, Reggio Emilia anno 2007⁵), un Rischio Relativo (RR) di parto pretermine di 2,3 per le donne fumatrici rispetto alle non fumatrici, derivato dall'estremo superiore della stima del RR più elevato tra quelli riportati dai lavori che indagavano l'associazione tra il fumo di sigaretta e il parto pretermine (19).

Sotto queste assunzioni, si è stimato che per ottenere un RR di partorire pretermine pari a 1,75, così come rilevato nel gruppo ad alta esposizione all'inceneritore rispetto ai non esposti (v. Tab.11) per il solo effetto confondente del fumo di sigaretta, la proporzione di donne fumatrici nel gruppo ad alta esposizione dovrebbe essere pari al 75%. Tale proporzione non appare plausibile. Si fa inoltre notare che le assunzioni di partenza sono assai conservative poiché gli studi più robusti sull'associazione tra fumo e PTB rilevano RR compresi tra 1,2 e 1,4, cioè più bassi di quello che noi abbiamo considerato.

⁵ L'informazione sull'abitudine al fumo della madre è registrata in CedAP a partire dal 2007.

4. Discussione

Lo studio ha riguardato gli eventi avversi della gravidanza riferiti a 9.950 nati negli anni 2003-2006 da madri residenti nelle aree di 4 km di raggio intorno gli otto inceneritori per RSU attivi nella regione Emilia-Romagna. I risultati non evidenziano differenze tra le aree in studio e i dati medi regionali di periodo per tutti gli esiti considerati (Tab. 7). Tuttavia, l'analisi statistica della associazione tra emissioni da inceneritori e salute riproduttiva condotta entro le aree di interesse mostra un aumento statisticamente significativo della frequenza dei nati pretermine all'aumentare dei livelli di esposizione. L'esito piccoli per età gestazionale non fa rilevare eccessi statisticamente significativi per alcun livello di esposizione alle emissioni da inceneritore, pur mostrando un trend significativo di incremento. Non è stata invece evidenziata alcuna associazione tra l'esposizione alle emissioni da inceneritore e gli altri eventi in studio (gemellarità, rapporto tra sessi, basso peso alla nascita) (Tabb. 10-11). I risultati suggeriscono inoltre per le nascite pretermine una interazione positiva tra esposizione a inceneritore e quella ad altre fonti di inquinamento, più evidente per i livelli elevati di esposizione ad altre fonti (Tab. 12). L'analisi di sensibilità conferma la consistenza dei risultati ottenuti: essa è stata effettuata sia modificando il parametro di esposizione ad altre fonti che considerando solo sottoinsiemi di soggetti, ovvero sottraendo al modello generale di volta in volta i nati di ciascun sito (Fig. 3, Tab.18).

Nell'analisi multivariata i risultati sono corretti per le caratteristiche materne di cui si ha informazione. Lo studio conferma dati già noti di associazione tra i diversi esiti in studio e l'età materna o l'ordine di gravidanza e documenta la differente proporzione di eventi avversi nelle diverse nazionalità. Per alcune di queste (segnatamente la regione indiana) i parametri di peso alla nascita, e quindi di accrescimento fetale, appaiono fisiologicamente diversi da quelli tradizionalmente utilizzati, come già risulta dai dati OMS (20) e da studi locali recenti (13).

Lo studio conferma anche la rilevanza della condizione socio-economica materna, qui approssimata dal titolo di studio, nel determinare eccessi di rischio per parto pretermine, piccoli per l'età gestazionale e basso peso alla nascita. L'esistenza e l'importanza dell'associazione tra condizione socio-economica, variamente esplorata, ed eventi riproduttivi è documentata da una cospicua letteratura (21-23). Nel nostro studio l'utilizzo del titolo di studio come indicatore di condizione socio-economica appare giustificato dalla rilevante importanza che la scolarizzazione materna assume nell'adozione di stili di vita adeguati e nella fruizione di livelli appropriati di assistenza sanitaria durante la gravidanza.

I risultati ottenuti nello studio sono coerenti con quelli riportati dai pochi lavori che hanno esplorato l'associazione tra esposizione ad emissioni da inceneritore ed eventi riproduttivi avversi. Infatti per gli eventi più frequentemente indagati (rapporto tra sessi e gemellarità) i risultati non rilevano alcuna associazione, come accade per quelli da noi rilevati. Il basso peso, considerato nello studio giapponese e in quello di Taiwan (9,10) non appare associato con l'esposizione in esame, al pari di quanto è qui documentato. L'esito "piccoli per l'età gestazionale" non è indagato in alcun studio. Le nascite pretermine sono uno degli esiti considerati unicamente nello studio di Taiwan (10), nel quale appaiono associate con l'esposizione a inceneritore nel gruppo ad alta esposizione, con un OR di 1,22, ai limiti della significatività statistica. I risultati, anche tenendo conto della differenza degli impianti e dell'attribuzione dell'esposizione, sono coerenti e confermano questa osservazione.

L'analisi dei gruppi di nati con esiti di maggiore gravità conferma l'associazione tra esposizione ad emissioni da inceneritore e nascita pretermine (Tab. 14). Per i piccoli per l'età gestazionale invece, in cui sui dati complessivi si rileva un trend significativo di incremento all'aumentare dei livelli di esposizione (Tab. 11), la selezione dei nati più gravi non evidenzia più alcuna connessione con l'e-

sposizione (Tab. 16). Questo differente comportamento degli esiti in esame circoscrive l'attenzione ai nati pretermine come esito rilevante.

L'associazione da noi apprezzata è statisticamente significativa, l'aumento del rischio è in progressiva relazione con i livelli di esposizione e l'OR dei soggetti maggiormente esposti vs. i non esposti è elevato (OR = 1,75; $p < 0,001$, Tab. 11). Questo a fronte di valori di esposizione estremamente contenuti, tanto che l'esposizione nelle aree in studio, stimata attraverso il PM_{10} , mostra un range compreso tra $< 0,2$ e > 2 ng/m^3 . Questi valori appaiono di tre-quattro ordini di grandezza inferiori ai valori di concentrazione comunemente rilevati nelle aree urbane e inferiori al valore di rilevanza strumentale. È quindi legittima la domanda: "*È possibile che livelli di esposizione così bassi determinino effetti statisticamente significativi relativamente a un esito riproduttivo importante come la prematurità?*". A questo proposito occorre tuttavia ricordare che il PM_{10} è stato utilizzato come tracciante del complesso degli inquinanti emessi: quindi tali valori sono stati utilizzati in questo studio per individuare aree a esposizione crescente, cioè non tanto come valori validi in sé quanto piuttosto per la loro capacità di scandire l'ordine delle esposizioni, che sono infatti definite non dai valori di PM_{10} ma dal loro rango (1, 2, 3 ecc.).

Pur con questa precisazione, il lavoro qui presentato non è in grado di offrire una spiegazione esauritiva per tutti i quesiti che possono essere sollevati. Seguono, tuttavia, alcune considerazioni relative alla qualità dei dati considerati nell'analisi e alla robustezza dell'associazione rilevata che possono essere utili per la valutazione dei risultati.

Le osservazioni critiche ai risultati prodotti sono di seguito sinteticamente riassunte. Ciascuna di esse propone una diversa spiegazione alternativa all'associazione osservata:

- *è possibile che l'attribuzione dei livelli di esposizione a inceneritore non sia stata valutata in modo accurato.* Se per esposizione a inceneritore si intende, così come è stato inteso in questo lavoro, l'attribuzione di un rango di esposizione all'abitazione in cui il nato è stato registrato come residente alla nascita, la metodologia sommariamente esposta nel Capitolo "Materiali e Metodi" appare accurata, poiché tiene conto delle emissioni effettivamente misurate nel periodo in esame e di eventuali fermi prolungati dell'impianto. L'individuazione dei livelli di esposizione attraverso stime modellistiche di dispersione al suolo è comunemente adottata in epidemiologia ambientale e il modello impiegato (ADMS Urban), in particolare, è largamente utilizzato per la costruzione di mappe di dispersione in aree pianeggianti o con orografia non troppo complessa, come quelle in cui sono ubicati gli inceneritori in Emilia-Romagna. I modelli matematici eseguono una approssimazione della realtà e dunque la stima della diffusione di inquinanti in atmosfera risulta affetta da un certo grado di incertezza, che dipende sia dalle ipotesi semplificative del modello utilizzato, sia dalla accuratezza dei dati di input. E' altresì ragionevole pensare che l'utilizzo di un modello appartenente a una diversa classe, l'uso di differenti ipotesi limitanti e di input differientemente accurati, possa influenzare più o meno leggermente la morfologia della mappa di dispersione, cambiando eventualmente l'attribuzione dei livelli di esposizione in alcune zone.

Risulta inoltre evidente che l'esposizione "vera" della madre potrebbe essere diversa da quella attribuita poiché lo studio non prevede la raccolta di alcuna informazione su eventuali spostamenti di domicilio nel corso della gravidanza né sul pattern di attività giornaliera, verosimilmente variamente costituito. Tuttavia l'inaccuratezza nella ricostruzione dell'esposizione individuale, che viene chiamata "misclassificazione non differenziale", tenderebbe a mascherare l'associazione eventualmente presente, riducendo il valore di OR verso l'unità. La possibile inaccuratezza nella ricostruzione della esposizione individuale non costituisce quindi una valida spiegazione alternativa all'associazione che questo lavoro ha messo in evidenza.

- *è possibile che i dati di età gestazionale non siano registrati in modo accurato.* Anche questa ipotesi appare poco verosimile, poiché non ci sono motivi che giustifichino un errore sistematico differenziale all'interno delle aree a diversa esposizione e tra queste e il resto della regione. Né i dati relativi alle aree considerate nel loro complesso né quelli riferiti a ogni specifico livello di esposizione si discostano significativamente da quelli medi regionali, con l'unica eccezione del livello di esposizione più basso, in cui si registra una proporzione di nati pretermine significativamente inferiore (tabella 7).

- *è possibile che l'associazione evidenziata tra esposizione ad emissioni da inceneritore e nascita pretermine sia dovuta al caso.* La probabilità che ciò sia vero non appare alta poiché la significatività statistica delle differenze osservate è elevata ed è presente una relazione dose-risposta, con incremento dell'occorrenza dell'evento all'aumentare dell'esposizione (test per il trend statisticamente significativo). I risultati sono robusti nella analisi di sensibilità (Figura 3), in particolare essi sono confermati anche quando si esclude il livello di esposizione più basso, l'unico significativamente diverso dalla media regionale, così come appaiono riprodotti pure nella classe dei nati con prematurità severa (Tab. 13, 14). Conferma dei risultati deriva anche dal calcolo delle spline cubiche ristrette, che utilizzano il contenuto informativo dell'esposizione espressa come variabile continua. In particolare i risultati sono analoghi se si fissano i nodi della regressione sui 4 cut-point adottati nell'analisi principale (0, 0.2, 1, 2 ng/m³) ovvero sui quintili della distribuzione (4 nodi) (Figura 1).

- *è possibile che l'associazione sia spiegata da un altro fattore di rischio materno non considerato nello studio.* Per il fumo di sigaretta, importante e noto fattore di rischio non entrato nel modello, sono state presentate considerazioni quantitative, basate sull'applicazione di un metodo robusto e consolidato (14), che tendono a escludere questa possibilità. Nell'analisi multivariata sono stati utilizzati tutti i possibili fattori di confondimento disponibili, ad eccezione dello stato civile, per il quale il numero di valori mancanti era molto elevato. Tuttavia non è stato possibile valutare un eventuale confondimento residuo da fattori socioeconomici diversi dal titolo di studio e dalla nazionalità, o inerenti lo stato di salute della madre: questa osservazione resta quindi valida, benché la eventuale presenza di un robusto confondente qui non considerato, connesso alla posizione sociale, agli stili di vita o alle condizioni di salute avrebbe forse potuto condizionare anche gli altri esiti considerati, in particolare il basso peso e i piccoli per età gestazionale, il che non è avvenuto.

- *è possibile che l'associazione, non casuale, sia spiegata in realtà dall'esposizione ad altre fonti, assai più rilevante di quella a inceneritore.* L'esposizione ad altre fonti è stata considerata, sia nell'analisi univariata che nei modelli multivariati e non è risultata significativamente associata con alcuno degli esiti indagati, mentre è stato rilevato un potenziale effetto sinergico sulla prematurità tra esposizione a inceneritore ed alta esposizione ad altre fonti (Tabella 12). Tuttavia la stima modellistica dell'esposizione ad altre fonti risulta meno accurata di quella relativa all'esposizione alle emissioni degli inceneritori: le fonti che insistono sulle aree in studio sono conosciute con minor accuratezza degli inceneritori e quindi il livello di incertezza connesso alla stima delle loro emissioni è più elevato. In particolare la valutazione del traffico di servizio agli inceneritori, causato da essi, non è stata adeguatamente effettuata. Non si può escludere che una più accurata classificazione di quelle esposizioni potrebbe evidenziare una loro associazione con gli esiti in studio ed eventualmente modificare almeno parzialmente i risultati dei modelli multivariati per quanto concerne l'associazione tra esito ed esposizione a inceneritore. Allo stato attuale, tuttavia, non abbiamo nessuna evidenza di confondimento da altre fonti inquinanti.

- *è possibile che l'associazione sia sostenuta da un sito specifico, in cui potrebbe essere presente una relazione esposizione-eventi avversi particolarmente forte.* Di fatto l'esposizione è stata valutata sul pool dei dati e, come è stato evidenziato, la distribuzione dei nati nei livelli di esposizione

è diversa tra siti. L'analisi pooled consente di valutare un numero elevato di nati e diversi livelli di esposizioni, tuttavia il trend viene preservato escludendo dal modello di analisi un sito alla volta, e l'OR relativo al livello di esposizione più elevato rispetto al livello di riferimento è significativamente in eccesso in tutti i modelli. L'unica eccezione è il modello con la sottrazione di Reggio Emilia, per le ragioni già illustrate e connesse al venir meno della maggior parte dei soggetti nel livello di riferimento, residenti proprio in quel sito. Anche escludendo Reggio Emilia si osserva comunque un netto trend (v. Tab.18 e Par. 3.9).

- *è possibile che i risultati siano condizionati dall'impossibilità di analizzare tutti i nati.* I 1.987 soggetti non linkati con CedAP, e quindi non entrati in analisi, presentano in media una minore esposizione alle emissioni da inceneritore, una maggiore proporzione di stranieri, e non sono omogeneamente distribuiti tra i siti (cfr. par 3.1). Il motivo del non avvenuto record linkage sta in grande misura nella difficoltà di riconoscere in modo automatico molti nomi stranieri, riportati spesso in forma diversa nelle diverse registrazioni. Inoltre i due siti di Ferrara e Piacenza, per motivi tra loro differenti, hanno contribuito particolarmente ad abbassare la quota di linkage. Nessuna di queste motivazioni appare a priori connessa con l'esito in esame: questa considerazione fa ritenere molto improbabile una sostanziale modifica dei risultati se si fossero potuti considerare anche i soggetti non linkati. A sostegno di questa affermazione stanno anche i risultati di alcune analisi di sensibilità, là dove si considerano solo i nati italiani e dove si escludono, uno alla volta, i siti in studio: né l'esclusione degli stranieri né quella di Ferrara o di Piacenza determina alcun cambiamento nel pattern dei risultati.

I risultati dello studio appaiono quindi difficilmente interpretabili se non attraverso l'associazione con l'esposizione alle emissioni dell'inceneritore. Lo studio tuttavia presenta dei limiti, di cui si è reso conto nel corso della discussione e che qui si riassumono: l'esclusione dall'analisi di circa il 16% dei nati, le imperfezioni della standardizzazione per ceti sociale e la mancanza di informazioni su altri fattori di rischio individuali come il fumo di sigaretta o la storia ostetrica, attuale o pregressa, delle madri, in cui sarebbe eventualmente possibile individuare fattori di rischio specifici per gli esiti considerati, sono le principali carenze informative relative ai soggetti in studio. Per quanto riguarda la caratterizzazione dell'esposizione, il limite principale è costituito dalla minor accuratezza nella stima del contributo delle fonti di inquinamento ambientale diverse dall'inceneritore. Vale la pena rammentare infine che le stime modellistiche dell'esposizione sono affette da un certo livello di incertezza, insito nel modello.

La carenza di informazioni individuali, non colmabile per le modalità con cui lo studio è stato disegnato (ricerca degli esiti attraverso i sistemi informativi correnti), non costituisce a nostro parere un limite rilevante dei risultati osservati ma, insieme con le considerazioni relative alla valutazione dell'esposizione, pone la necessità di ottenere conferme in altri studi.

Lo studio pone in evidenza un differente comportamento di tre esiti indagati (nascite pretermine, piccoli per l'età gestazionale, basso peso alla nascita), espressione di fenomeni diversi ma tra loro verosimilmente connessi. A questa osservazione lo studio non è ovviamente in grado di fornire un'interpretazione, benché sia possibile ipotizzare che l'effetto dell'esposizione si esprima non tanto sull'accrescimento fetale (i risultati per il basso peso alla nascita sono negativi) ma piuttosto su quei fattori che sono responsabili del parto pretermine.

5. Conclusioni

Lo studio ha preso in considerazione eventi riproduttivi sulla cui associazione con l'esposizione ad emissioni da inceneritore sono disponibili pochi dati di letteratura. Si tratta del rapporto tra sessi alla nascita e dei parti gemellari, per i quali questo studio ha confermato i risultati dei lavori più recenti, che non rilevano alcuna associazione. Nemmeno per i nati a termine sottopeso è stata rilevata un'associazione con l'esposizione esaminata, conformemente a quanto emerge nei due lavori che considerano questo evento (9,10). L'esito piccoli per età gestazionale, non esplorato in alcun studio precedente, mostra un trend debolmente significativo per livelli crescenti di esposizione, senza tuttavia che i livelli più elevati di esposizione presentino un'occorrenza dell'esito significativamente più elevata del livello di riferimento.

Lo studio ha invece rilevato una associazione coerente e statisticamente significativa tra livelli di esposizione ad emissioni da inceneritore e nascite pretermine. Questi risultati confermano quelli ottenuti dall'unico studio che ha preso in considerazione l'evento nascita pretermine (10).

I risultati di questo lavoro devono essere inseriti nel complesso di conoscenze preesistenti e contribuiscono al complessivo processo di riconoscimento delle potenzialità nocive di un agente/esposizione, ovvero alla costruzione di un livello di evidenza progressivamente meno incerto. I risultati dello studio contribuiscono alla valutazione della componente salute nella visione complessiva delle politiche di gestione dei rifiuti.

Un ulteriore contributo al miglioramento delle conoscenze verrà dalla continuazione dello studio su un periodo più recente, che consentirà anche di valutare se i cambiamenti impiantistici nel frattempo intercorsi abbiano comportato una modifica nelle stime modellistiche dell'esposizione e negli esiti qui segnalati.

Bibliografia

1. Porta D, Milani S, Lazzarino AI, Perucci CA, Forastiere F. Systematic review of epidemiological studies on health effects associated with management of solid waste. *Environ Health* 2009; 8: 60.
2. Staines A, Crowley D. Overview of health effects - incinerators. In: Mitis F, Martuzzi M (eds). *Population health and waste management: scientific data and policy options*. Report of a WHO workshop. Rome, Italia, 29-30 march 2007. Copenhagen, WHO - Regional Office for Europe, 2007: 28-33.
3. Slama R, Darrow L, Parker J, et al. Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 791-798.
4. Maisonet M., Correa A., Misra D., Jaakkola JJK. A review of the literature on the effects of ambient air pollution on fetal growth. *Environ Res* 2004; 95: 106-115.
5. Srám RJ., Binková B., Dejmek J., Bobak M. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a review of the literature. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 375-382.
6. Lloyd OL, Lloyd MM, Williams FLR, Lawson A. Twinning in human populations and in cattle exposed to air pollution from incinerators. *Brit J Ind Med* 1988; 45: 556-560.
7. Williams FLR, Lawson AB, Lloyd OL. Low sex ratios of births in areas at risk from air pollution from incinerators, as shown by geographical analysis and 3-dimensional mapping. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 311-319.
8. Rydhstroem H. No obvious spatial clustering of twin births in Sweden between 1973 and 1990. *Environ Res* 1998; 76: 27-31.
9. Tango T, Fujita T, Tanihata T, et al. Risk of adverse reproductive outcomes associated with proximity to municipal solid waste incinerators with high dioxin emission levels in Japan. *J Epidemiol* 2004; 14: 83-93.
10. Lin C-H, Li C-Y, Mao I-F. Birth outcomes of infants born in areas with elevated ambient exposure to incinerators generated PCDD/F. *Environ Int* 2006; 32: 624-629.
11. Goldenberg RL, Culhane JF, Iam JD, Romero R. Preterm birth 1. *Epidemiology and causes of preterm birth*. *Lancet* 2008; 371: 75-84.
12. Kramer MS, Platt RW, Wen SW. et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001; 108: e35.
<http://www.phac-aspc.gc.ca/rhs-ssg/bwga-pnag/index-eng.php>
13. Ramachandran P. Nutrition and child survival in India. *Indian J Pediatr* 2010; 77: 301-305.
14. Axelson O, Steenland K. Indirect methods of assessing the effects of tobacco use in occupational studies. *Am J Ind Med* 1988; 13: 105-118.
15. <http://www.cerc.co.uk/environmental-software/ADMS-Urban-model.html>
16. Wu J, Ren C, Delfino RJ, et al. Association between local traffic-generated air pollution and preeclampsia and preterm delivery in the South Coast Air Basin of California. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1773-1779.
17. Harrell FE. *Regression Modeling Strategies With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. Springer-Verlag, New York, 2001.
18. Jauniaux E, Burton GJ. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the fetoplacental unit. *Early Hum Develop* 2007; 83: 699-706.
19. Suzuki K, Tanaka T, Kondo N, et al. Is maternal smoking during early pregnancy a risk factor for all low birth weight infants? *J Epidemiol* 2008; 18: 89-96.
20. United Nations Children's Fund and World Health Organisation. *Low birth weight: Country, regional and global estimates*. UNICEF, New York, 2004.
21. National Academy of Science. *Preterm birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Chapter 4 - Sociodemographic and community factors contributing to preterm birth. Behrman RE, Stith Butler A. (eds). The National Academy Press, Washington DC, 2007.

22. Gissler M, Rahkonen O, Arntzen A, et al. Trends in socioeconomic differences in Finnish perinatal health 1991-2006. *J Epidemiol Community Health* 2009; 63: 420-425.
23. Mortensen LH, Diderichsen F, Davey Smith G, Nybo Andersen AM. Time is on whose side? Time trends in the associations between maternal social disadvantage and offspring fetal growth. A study of 1 409 339 births in Denmark, 1981-2004. *J Epidemiol Community Health* 2009; 63: 281-285.

Glossario dei termini statistici ed epidemiologici utilizzati nel rapporto

Il paragrafo è finalizzato unicamente a rendere comprensibili i termini utilizzati nel rapporto.

Non intende fornire un'esposizione esaustiva degli argomenti trattati, per la quale si rimanda alla letteratura di riferimento.

*Per alcuni argomenti, indicati con *, si presenta la definizione fornita da JM Last, nella traduzione degli AA del rapporto.*

***Intervallo di Confidenza (IC)**

L'intervallo di confidenza è calcolato in funzione di una data probabilità (es. 95%) che il vero valore di una variabile come la media, la proporzione o il tasso sia contenuto all'interno dell'intervallo.

Odds Ratio (OR)

Rapporto tra la probabilità che un evento (es. nascita pretermine) accada nel gruppo degli esposti (es. esposizione all'inceneritore) e la probabilità che lo stesso evento accada nel gruppo dei non esposti.

<i>OR</i>	<i>INTERPRETAZIONE</i>
<1	La probabilità che l'evento accada è maggiore nei non esposti
>1	La probabilità che l'evento accada è maggiore negli esposti
=1	La probabilità che l'evento accada è uguale negli esposti e nei non esposti

***p-value (p)**

La probabilità che il valore di una statistica test possa essere uguale o più estremo del valore osservato nel caso in cui l'ipotesi nulla sia vera.

La lettera p seguita dal simbolo < (minore di) o > (maggiore di) e una notazione decimale, come 0,01 o 0,05, indica la probabilità che le differenze osservate si verifichino per caso sotto l'ipotesi che non ci siano differenze, cioè sotto l'ipotesi nulla.

I ricercatori potrebbero arbitrariamente definire livelli di significatività, ma nella maggior parte dei lavori biomedici ed epidemiologici un p-value minore del 5% ($p < 0,05$) o dell'1% ($p < 0,01$) indica che è improbabile che il risultato dello studio sia osservato per caso e quindi giustifica l'utilizzo della frase "risultato statisticamente significativo".

Rapporti standardizzati (RS)

Rapporto tra eventi osservati ed eventi attesi. I primi sono gli eventi effettivamente osservati nella popolazione in studio. I secondi sono calcolati nell'ipotesi che la popolazione in studio sperimenti gli stessi tassi specifici (per età, nazionalità, ecc.) di un'altra popolazione, scelta come riferimento.

Regressione logistica

Il modello di regressione logistica consente di studiare la dipendenza di una variabile dicotomica da una o più variabili indipendenti (o covariate). È quindi una particolare regressione che consente di studiare come diverse caratteristiche del soggetto (es. esposizione all'inceneritore, età, titolo di studio ecc.) possano influenzare la probabilità dell'accadimento di un evento (es. nascita pretermine).

Per ogni variabile indipendente vengono stimati un OR, un p-value ed un intervallo di confidenza. Quando la variabile indipendente è una variabile che presenta più di due classi di valori, si hanno tanti OR quante sono le classi escluse una, quella di riferimento.

Nel caso in cui il modello contenga più variabili indipendenti il valore di ogni OR stimato rappresenta l'associazione tra la variabile dipendente e la variabile indipendente, correggendo per l'effetto delle altre covariate. In altre parole, l'OR corretto (o aggiustato) stima l'associazione tra la variabile dipendente e la specifica variabile indipendente al netto dell'effetto delle altre covariate.

Regressione logistica politomica (o multinomiale)

Il modello di regressione logistica politomica (o multinomiale) è un modello di regressione logistica in cui la variabile dipendente presenta più di due modalità.

***Sensibilità (Analisi di)**

Un metodo per determinare la robustezza di un risultato esaminando come questo viene influenzato da cambiamenti nei metodi, nei valori delle variabili o nelle assunzioni.

L'obiettivo è di identificare le variabili i cui cambiamenti con maggiore probabilità sono in grado di influenzare i risultati.

***Test del Chi-Quadro**

Qualunque test statistico basato sul confronto di una statistica test con una distribuzione chi-quadro. I più vecchi e più comuni test del chi-quadro sono utilizzati per individuare se le distribuzioni di due o più popolazioni differiscono le une dalle altre; questi test di solito analizzano frequenze e possono confrontare due campioni provenienti dalle distribuzioni in studio o un campione con una distribuzione teorica attesa.

Test del trend di Cochran-Armitage

Data una tabella a doppia entrata costituita da 2 colonne, corrispondenti alle modalità di una variabile dicotomica, e r righe, corrispondenti alle modalità di una variabile ordinale, è possibile calcolare il test del trend di Cochran-Armitage. Il test verifica la presenza di un trend lineare delle percentuali di riga di tale tabella. L'ipotesi nulla del test è l'assenza di un trend lineare.

* Tradotto da: Last, J.M. A Dictionary of Epidemiology. 4th Edition New York: Oxford University Press; 2001