



## LINEA PROGETTUALE 4

Valutazione degli effetti sulla salute  
nella popolazione oggetto di indagine

### AZIONE 1

Studi epidemiologici sulla popolazione residente

## **Studio degli effetti riproduttivi sui nati nel periodo 2007-2010**

Silvia Candela

(Azienda Usl di Reggio Emilia, Dipartimento di Sanità Pubblica, responsabile Linea progettuale 4)

Marzo 2012

**[www.monitor.it](http://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

<b>Gruppo di lavoro Linea progettuale 4 - Azione 1</b>	
Silvia Candela - Responsabile Linea e Azione	AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia
Elisa Carretta	AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia
Flavia Baldacchini	AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia
Laura Bonvicini	AUSL RE - 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
Michele Cordioli	ARPA ER - Dir. Tecnica - CTR Ambiente e Salute
Anna Freni Sterrantino	ARPA ER - Dir. Tecnica - CTR Ambiente e Salute
Paola Angelini	Regione Emilia-Romagna - Servizio di Sanità Pubblica
<b>Esperti esterni</b>	
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 ringrazia l'Agenzia Sanitaria e Sociale della Regione Emilia-Romagna per il prezioso lavoro nella costruzione dell'indice di deprivazione ricalibrato sulle aree in studio e per aver fornito i tassi annuali degli eventi occorsi nella popolazione dell'Emilia-Romagna nello stesso periodo dello studio;
- si ringraziano altresì le Anagrafi dei Comuni nei siti di interesse<sup>1</sup> 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.

---

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

Riassunto .....	4
1. Introduzione .....	5
2. Materiali e Metodi.....	6
2.1 Area in studio .....	6
2.2 Popolazione in studio .....	6
2.3 Definizione degli esiti .....	7
2.4 Caratteristiche materne .....	7
2.5 Esposizione a inceneritore .....	7
2.6 Metodi statistici.....	8
3. Risultati .....	10
3.1 Confronto tra soggetti inclusi ed esclusi dallo studio .....	10
3.2 Descrizione dei siti in relazione alle variabili di esposizione .....	11
3.3 Descrizione delle comorbidità materne e della frequenza di ricoveri con diagnosi di ipertensione in gravidanza .....	12
3.4 Esiti in studio: confronto tra i risultati dei Siti e quelli regionali, Rapporti Standardizzati di Prevalenza alla Nascita .....	12
3.5 Esiti in studio: analisi univariata .....	13
3.6 Analisi multivariata.....	17
3.7 Stratificazione per esposizione ad altre fonti .....	19
3.8 Nati pretermine, piccoli per l'età gestazionale, basso peso alla nascita: nati con esiti di maggiore gravità .....	19
3.9 Valutazione su scala continua dell'esposizione a inceneritore.....	22
3.10 Analisi di sensibilità.....	22
3.11 Ipertensione e parti pretermine: analisi dei ricoveri durante la gravidanza .....	24
3.12 Analisi pooled (nati nel periodo 2003-2010) .....	25
4. Discussione .....	29
5. Conclusioni .....	31
Bibliografia .....	32

## Riassunto

**Introduzione:** Tra i risultati della valutazione epidemiologica degli effetti sulla salute che il progetto Monitor ha effettuato, lo studio degli effetti riproduttivi ha evidenziato nei nati del periodo 2003-2006 un'associazione tra nascite pretermine ed esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori, mentre non ha rilevato alcun effetto per gli esiti nascite gemellari, rapporto tra sessi alla nascita e basso peso tra i nati a termine. L'esito piccoli per età gestazionale ha mostrato un trend debolmente significativo per livelli crescenti di esposizione, benché i livelli più elevati non abbiano presentato una prevalenza dell'esito significativamente più alta del livello di riferimento.

**Obiettivo dello studio** qui presentato è la verifica dei risultati rilevati precedentemente utilizzando la stessa metodica e introducendo nelle analisi ulteriori fattori di confondimento materni che non era stato possibile rilevare (fumo di sigaretta, comorbidità).

**Materiali e Metodi:** La popolazione in studio è costituita da tutti i nati da madri residenti nelle aree di 4 km di raggio intorno a sette inceneritori di RSU presenti in Regione nel periodo 01.01.2007 - 31.12.2010 residenti nell'area in studio (12.843 nati). Rispetto allo studio precedente il sito di Ravenna è stato escluso per l'esiguità dei nati in quell'area. Dopo record linkage con il DataBase Cedap sono entrati nello studio 11.214 nati, per i quali è stato georeferenziato l'indirizzo e attribuito un valore di esposizione alle emissioni dell'inceneritore, categorizzato in cinque livelli, e di altre fonti di inquinamento (quattro livelli). Le caratteristiche materne considerate sono l'età, la parità, il titolo di studio, la cittadinanza (italiana/straniera), l'abitudine al fumo, la comorbidità nei tre anni precedenti il concepimento, l'Indice di Deprivazione della sezione censuaria di residenza. Sono stati inoltre valutati i ricoveri durante la gravidanza con diagnosi di ipertensione. 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. I risultati sono pertanto espressi come Odds Ratio, con i rispettivi Intervalli di Confidenza al 95% (OR, IC 95%).

**Risultati:** Rispetto ai tassi regionali del periodo in esame l'esito nascite pretermine evidenzia un eccesso significativo nei due livelli di esposizione a inceneritore più elevati, mentre non si rileva alcuna differenza per gli altri esiti. Per quanto riguarda il confronto interno alle aree in studio solo le nascite pretermine mostrano un trend significativo con i livelli di esposizione. Per questo esito gli OR (IC 95%) dei due livelli di esposizione maggiore verso il minore sono rispettivamente 1,51 (1,18-1,93) per il quarto livello e 1,44 (1,12-1,86) per il livello maggiore. Si osserva un trend significativo anche tra i nati molto pretermine (< 32 settimane). Diverse analisi di sensibilità hanno confermato questi risultati. L'ipertensione pare essere correlata con l'esposizione e potrebbe essere uno dei meccanismi d'azione dell'esposizione, almeno in un sottogruppo di soggetti.

**Conclusioni:** Lo studio qui presentato ha confermato la presenza di un'associazione statisticamente significativa tra esposizione ad emissioni da inceneritore e nascite pretermine in un periodo assai recente (2007-2010), caratterizzato da bassi livelli di esposizione. Per l'esito piccoli per età gestazionale non è stato confermato il rilievo di un trend significativo per livelli crescenti di esposizione, effettuato nel precedente rapporto.

## 1. Introduzione

Gli esiti della gravidanza sono considerati importanti negli studi epidemiologici perché possibile espressione di un effetto a breve termine delle esposizioni ambientali e numerosi studi hanno valutato l'associazione tra esposizioni ambientali ed effetti avversi della gravidanza.

Pochi studi hanno però preso in considerazione, ad eccezione delle malformazioni congenite, l'effetto dell'esposizione alle emissioni degli inceneritori.

Inoltre i pochi risultati sono contraddittori. Studi geografici scozzesi degli anni '80, non replicati successivamente, hanno rilevato un aumento della gemellarità negli esposti (1) e una inversione del rapporto tra sessi alla nascita (2). Studi geografici svedesi (3) e giapponesi (4) più recenti non hanno confermato questi risultati. Uno studio con attribuzione modellistica dell'esposizione condotto a Taiwan (5) non ha rilevato alterazioni del rapporto tra sessi.

Lo studio di Tango et al. (4) prendeva in considerazione anche altri eventi riproduttivi avversi (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) occorsi nel raggio di 10 km intorno a 63 inceneritori con livelli di emissione di diossine molto elevati. Nessuno degli eventi studiati ha mostrato eccessi statisticamente significativi nei primi due km di raggio.

Due soli studi hanno analizzato l'occorrenza di parto pretermine.

Lin et al. (5) hanno condotto uno studio sugli esposti alle emissioni di un inceneritore di RSU in un'area ad elevata esposizione ambientale di diossine e furani. Il protocollo prevedeva la valutazione degli esiti in relazione a valori crescenti di esposizione a diossine, stimate a livello individuale tramite un modello di dispersione, sia prima dell'avvio dell'inceneritore che a cinque anni di distanza. Non è stato rilevato un eccesso significativo di rischio di basso peso alla nascita. La durata della gestazione, con cut-off a 37 settimane, era simile tra esposti e non esposti nel periodo precedente all'avvio dell'impianto, mentre nel periodo successivo, rispetto ai soggetti di riferimento, l'OR aggiustato per genere, ordine di nascita, età e titolo di studio materni, è risultato di 1,12 negli esposti a livelli intermedi di diossine e di 1,22 (IC 95% 0,97-1,52) nelle donne maggiormente esposte.

Lo studio Monitor ha considerato gli eventi avversi della gravidanza occorsi nel periodo 2003-2006, in relazione alla esposizione a inceneritori di RSU attribuita a livello individuale utilizzando una stima modellistica basata sulle  $PM_{10}$ , in 9.950 nati in un raggio di 4 km intorno agli 8 impianti presenti in Emilia-Romagna (6). I risultati erano aggiustati per esposizione ad altre fonti, sesso del neonato, ordine di gravidanza, età, nazionalità e titolo di studio materni. Non è stata rilevata alcuna associazione tra esposizione a inceneritori di RSU, categorizzata in 5 livelli, e gemellarità, rapporto tra sessi e peso alla nascita. È stato evidenziato un lieve eccesso di rischio per i neonati "piccoli per l'età gestazionale", che però si annullava escludendo dall'analisi i nati pretermine.

Per quanto riguarda il parto pretermine, lo studio ha riscontrato un netto effetto dose-risposta, con rischio crescente al crescere del livello di esposizione rispetto a quello di riferimento (p del trend: 1,13; IC 95%: 1,05-1,22) con OR massimo nel quinto livello di esposizione (1,75; IC 95%: 1,25-2,46). Il risultato ha retto anche nelle numerose analisi di sensibilità condotte (solo italiane, esclusione dei nati non esposti, solo esposizione da traffico) e all'analisi effettuata utilizzando l'esposizione continua e non in modalità categorica. Il risultato è ancora più evidente, sebbene non significativo statisticamente per la ridotta numerosità dei casi, nei "very preterm" (< 32 settimane di gestazione) nei quali l'OR del quinto livello verso il primo è risultato 2,29 (p = 0,073).

L'obiettivo di questo lavoro è quello di studiare l'associazione tra esposizione alle emissioni degli inceneritori di RSU della regione Emilia-Romagna ed eventi avversi della gravidanza, in particolare parto pretermine, in una coorte di nati da madri residenti in un raggio di 4 km dagli inceneritori nel periodo 2007/2010, immediatamente successivo a quello precedentemente studiato, in cui sono stati completati i lavori di miglioramento delle metodiche di abbattimento delle emissioni di inquinanti in tutti gli impianti della regione.

Razionale dello studio è la verifica dei risultati rilevati precedentemente utilizzando la stessa metodica e introducendo nelle analisi ulteriori fattori di confondimento materni che non era stato possibile rilevare (fumo di sigaretta, comorbidità).

## 2. Materiali e Metodi

### 2.1 Area in studio

È stata considerata la popolazione costituita dai neonati di madri che al momento del parto risiedevano in un raggio di 4 km da 7 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), Forlì (FC), Coriano, Misano Adriatico, Riccione, Rimini e San Clemente (RN). Il sito di Ravenna non è stato incluso nello studio data la bassa numerosità dei nati nel periodo 2007-2010. Le anagrafi dei comuni interessati hanno fornito l'elenco, la data di nascita e l'indirizzo (via e numero civico) dei nati nel periodo 2007-2010 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 01.01.2007 - 31.12.2010 residenti nell'area in studio. Sono stati esclusi a priori i bambini in affido, riconoscibili in quanto residenti presso la sede municipale del comune di residenza. Sono stati registrati 12.843 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 11.445 (89,11%). Per tutti gli eventi avversi studiati sono stati esclusi i nati da fecondazione assistita (231; 2,02%), per cui il data set definitivo è composto da 11.214 nati.

Il data set completo (11.214 nati) è stato utilizzato solo per studiare 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.

		<b>Parti gemellari</b>	<b>Rapporto tra sessi</b>	<b>Nati pretermine</b>	<b>Piccoli per l'età gestazionale</b>	<b>Basso peso alla nascita</b>
<b>criteri di esclusione e numero di esclusi</b>	Fecondazione assistita	231	231	231	231	231
	Gemelli	134*		266	266	266
	Madri di nazionalità indiana				202	
	Nati pretermine					710
	Dati mancanti				2	
<b>Numero soggetti in studio</b>		<b>11.080</b>	<b>11.214</b>	<b>10.948</b>	<b>10.744</b>	<b>10.238</b>

\* è stato considerato un solo gemello per parto multiplo (sono quindi stati esclusi 131 nati da parto bigemellare + 3 nati da parto quadrigemellare)

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 (7) (Preterm Births - PTB): nati con età gestazionale < 37 settimane. Sono state poi condotte analisi ulteriori disaggregando i nati pretermine in nati "quasi" a termine o con prematurità moderata (32-36 settimane) e nati con prematurità severa (< 32 settimane). Da questa analisi sono stati esclusi anche i gemelli (266; 2,37%).
- 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 (710; 6,33%).
- "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. Nel 2010 sono state prodotte per la prima volta le carte di crescita neonatali italiane (8). Tuttavia sono state nuovamente utilizzate le curve di crescita canadesi (9), sia per garantire comparabilità con lo studio precedente, sia perché basate su circa 675.000 nascite rispetto alle 45.000 dello studio italiano. Dall'analisi sono stati esclusi, oltre ai gemelli, anche i nati da madri provenienti dalla regione indiana (n. 202), costituzionalmente "piccoli"(10).

### **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, titolo di studio, indice di deprivazione, abitudine al fumo, ordine di gravidanza della madre e sesso del neonato. L'abitudine al fumo, reperibile nel CedAP solo dal 2007, presenta tuttavia molti dati mancanti (940/11.214 pari a 8,38%) Per questa ragione e per rendere comparabili i risultati con quelli del precedente rapporto si è scelto di effettuare le analisi di regressione logistica sia correggendo per questa variabile che senza operare questa correzione.

È stato inoltre attribuito a ciascuna madre l'indice di deprivazione della sezione di censimento di residenza, quale ulteriore stima delle condizioni socio-economiche della donna, accanto a quella costituita dal titolo di studio. 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.

Per caratterizzare lo stato di salute delle madri è stato effettuato un record linkage con le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) relative al periodo 1998-2010. Sono state analizzate le donne che presentavano almeno un ricovero nei 3 anni precedenti la data presunta del concepimento. Inoltre sono state individuate le donne con un ricovero durante la gravidanza con diagnosi di ipertensione, considerando i ricoveri con questa diagnosi, in qualunque posizione, e i soggetti nei quali l'ipertensione è menzionata nel ricovero per parto. Questa patologia costituisce un possibile effetto dell'esposizione a inquinanti aerodispersi ed è, a sua volta, un fattore di rischio di parto pretermine (7,11,12), essendo parte della catena causale che conduce dall'esposizione all'effetto finale sugli esiti riproduttivi.

### **2.5 Esposizione a inceneritore**

Per produrre le mappe di dispersione, ed attribuire l'esposizione individuale, sono state utilizzate le simulazioni modellistiche precedentemente elaborate.

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, e riguarda dunque le polveri primarie emesse dall'inceneritore.

I valori misurati sono stati inserite nelle mappe di simulazione modellistica, una per ogni anno di interesse (2006-2010), 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 " $C_{mese}$ " 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<sub>x</sub>).

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 di concentrazione cumulata per tutte le fonti di 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/m<sup>3</sup> [ng/m<sup>3</sup>], 1 microgrammo = 1.000 nanogrammi):

1:  $\text{exp\_PM}_{10} \leq 0,09$ ; 2:  $0,09 < \text{exp\_PM}_{10} \leq 0,15$ ; 3:  $0,15 < \text{exp\_PM}_{10} \leq 0,27$ ; 4:  $0,27 < \text{exp\_PM}_{10} \leq 0,55$ ;  
5:  $\text{exp\_PM}_{10} > 0,55$

- per l'esposizione a tutte le altre sorgenti delle aree in studio (traffico, inquinamento industriale, agricolo e domestico), utilizzando come tracciante gli NO<sub>x</sub>, 4 livelli di esposizione, così categorizzate (valori espressi in microgrammi/m<sup>3</sup> (μg/m<sup>3</sup>)):

1:  $\text{exp\_NO}_x < 35$ ; 2:  $35 \leq \text{exp\_NO}_x < 55$ ; 3:  $55 \leq \text{exp\_NO}_x < 80$ ; 4:  $\text{exp\_NO}_x \geq 80$

## **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 verificata 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 SGA<sup>2</sup>, 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.

---

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



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 politomica.

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  $PM_{10}$  è stato incluso anche come variabile continua, dopo opportuna trasformazione mediante spline cubica ristretta a 4 nodi.

Per testare la robustezza del modello relativo all'esito PTB, sono state condotte diverse analisi di sensibilità. In particolare, è stata condotta un'analisi solo su i nati di nazionalità italiana, un'analisi modificando la categorizzazione della variabile esposizione a inceneritore, in cui le classi di esposizione sono definite dai quartili e non dai quintili, utilizzati nell'analisi principale, un'analisi con questa stessa variabile inserendo nel modello, come livello inferiore di esposizione, i non esposti della popolazione in studio nel 2003-2006 (6). È stata inoltre effettuata un'analisi escludendo le donne che presentano almeno un ricovero nei 3 anni precedenti la gravidanza per le comorbidità statisticamente associate alla nascita pretermine. 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.

### 3. Risultati

#### 3.1 Confronto tra soggetti inclusi ed esclusi dallo studio

##### Siti

La distribuzione per sito degli 11.214 neonati entrati nello studio è illustrata nella Tab. 2. Le province maggiormente rappresentate sono quelle di Reggio Emilia e Modena, seguite da Forlì. Piacenza è il sito nel quale l'efficienza del record linkage è minore, 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.

Siti	Inclusi		Esclusi		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
Bologna	715	88,49	93	11,51	808	100,00
Ferrara	430	89,96	48	10,04	478	100,00
Forlì	1.602	92,12	137	7,88	1.739	100,00
Modena	2.368	90,49	249	9,51	2.617	100,00
Piacenza	1.490	69,66	649	30,34	2.139	100,00
Reggio Emilia	3.438	92,20	291	7,80	3.729	100,00
Rimini	1.171	87,85	162	12,15	1.333	100,00
Totale	11.214	87,32	1.629	12,68	12.843	100,00

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

##### Esposizione

Il contributo medio degli inceneritori alla esposizione media a PM<sub>10</sub> per i soggetti inclusi è di 0,445 ng/m<sup>3</sup>, mentre nei soggetti esclusi è di 0,229 ng/m<sup>3</sup> (Tab. 3).

	n.	PM <sub>10</sub> Media (ng/m <sup>3</sup> )	Deviazione standard
Inclusi esposti	11.214	0,445	0,912
Esclusi esposti*	1.398	0,299	0,575

Tab. 3: Distribuzione dei neonati per inclusione nello studio e per livello di esposizione a PM<sub>10</sub>.

\*non sono compresi i 231 nati con fecondazione assistita

##### Area di provenienza

La distribuzione per area di provenienza tra soggetti inclusi ed esclusi non è omogenea. In particolare tra gli esclusi sono 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	7.277	64,89	844	51,81	8.121	63,23
Europa dell'Est	1.252	11,16	123	7,55	1.375	10,71
Altre nazioni europee	98	0,87	18	1,10	116	0,90
Nord Africa	1.038	9,26	98	6,02	1.136	8,85
Altre nazioni africane	647	5,77	39	2,39	686	5,34
Regione indiana	202	1,80	7	0,43	209	1,63
Altre nazioni asiatiche	451	4,02	59	3,62	510	3,97
Nord America	1	0,01	3	0,18	4	0,03
Centro e Sud America	247	2,20	34	2,09	281	2,19
Oceania	1	0,01	0	0,00	1	0,01
Dato mancante	0	0,00	404	24,80	404	3,15
<b>Totale</b>	<b>11.214</b>	<b>100,00</b>	<b>1.629</b>	<b>100,00</b>	<b>12.843</b>	<b>100,00</b>

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

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 tra siti non appare omogenea: il livello 1 è costituito in massima parte dai nati di Reggio Emilia e Piacenza, al livello 3 sono prevalentemente collocati i nati di Modena, mentre al livello 5 i nati di Reggio Emilia e Forlì.

Per le esposizioni ad altre fonti la disomogeneità tra siti permane. Infatti mentre per il livello 1 i siti che mostrano una percentuale più alta sono Forlì e Reggio Emilia, nel livello 4 la proporzione più alta è attribuibile ai siti di Reggio Emilia, Piacenza e Modena.

	Sito							
	Bologna n=715	Ferrara n=430	Forlì n=1.602	Modena n=2.368	Piacenza n=1.490	Reggio Emilia n=3.438	Rimini n=1.171	Totale n=11.214
Esposizione a inceneritore								
1	0,48	0,28	12,65	0,61	40,32	45,01	0,65	100,00
2	1,74	2,11	15,01	30,02	20,14	26,48	4,49	100,00
3	6,86	4,77	9,81	41,54	4,64	24,61	7,77	100,00
4	12,68	6,49	10,90	25,49	0,13	24,28	20,03	100,00
5	9,81	5,51	23,61	10,71	0,04	31,14	19,18	100,00
Esposizione ad altre fonti								
1	15,27	7,91	28,49	9,88	1,04	26,60	10,81	100,00
2	5,96	3,21	16,84	26,30	8,55	28,43	10,71	100,00
3	2,58	2,58	8,78	26,09	14,94	33,49	11,54	100,00
4	1,85	1,74	2,76	21,26	29,46	34,34	8,59	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.

### 3.3 Descrizione delle comorbidità materne e della frequenza di ricoveri con diagnosi di ipertensione in gravidanza

Dalle SDO sono stati ricavati i ricoveri delle donne in studio nei tre anni precedenti la data presunta del concepimento (data del parto meno la durata della gravidanza in settimane). Inoltre sono stati individuati i ricoveri durante la gravidanza con diagnosi di ipertensione. In Tab. 6 sono riportate le donne con almeno un ricovero per le patologie in studio. La proporzione di donne con almeno una comorbidità che ha condotto al ricovero ospedaliero nei tre anni precedenti il concepimento è molto bassa (2,01%). Durante la gravidanza le donne con almeno un ricovero con diagnosi di ipertensione, in qualunque posizione, sono il 3,23% delle donne.

Patologie in gravidanza	ICD 9 CM	n=10.948*	
		n.	%
Ipertensione	642	354	3,23
<b>Comorbidità nei 3 anni precedenti la gravidanza</b>			
Infettive	042 ; 070	10	0,09
Tiroide	240-246	33	0,30
Diabete	250-251	3	0,03
Obesità	278.0	17	0,16
Anemia	280-289	-	-
Dipendenze	303-304; 305.0-305.7	12	0,11
Cardiovascolare	401-405; 410-414; 428	10	0,09
Respiratorio	493-494	9	0,09
Fegato	570-571	4	0,04
Rene	581-583; 585; 590-591	27	0,25
Genitale	614-615; 617	97	0,89
Connettivo	710; 714	7	0,06

Tab. 6: Analisi descrittiva dell'ipertensione durante la gravidanza e delle comorbidità nei 3 anni precedenti il concepimento. Numero di donne che presentano almeno un ricovero per le patologie in studio.

\*dall'analisi sono esclusi i gemelli

### 3.4 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)<sup>3</sup>. 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 per gli esiti: parti gemellari, basso peso alla nascita, rapporto tra i sessi. Per i parti pretermine il livello di esposizione 1 presenta una prevalenza ai limiti inferiori della media regionale (0,84; 0,70-1,00) mentre i livelli 4 e 5 mostrano un aumento significativo (1,23; 1,06-1,43) e 1,19 (1,01-1,38).

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

Esposizione a inceneritore		Parti gemellari	Basso peso alla nascita	Nati Pretermine	Rapporto tra sessi
1	Osservati	24	45	132	1.246
	Attesi	29	45	157	1.279
	RS (IC95%)	0,83 (0,53; 1,23)	0,99 (0,72; 1,33)	0,84 (0,70; 1,00)	0,97 (0,92; 1,03)
2	Osservati	23	28	98	1.027
	Attesi	22	35	119	978
	RS (IC95%)	1,04 (0,66; 1,56)	0,81 (0,54; 1,17)	0,83 (0,67; 1,01)	1,05 (0,99; 1,12)
3	Osservati	34	43	138	1.240
	Attesi	27	42	144	1.191
	RS (IC95%)	1,27 (0,88; 1,77)	1,03 (0,75; 1,39)	0,96 (0,80; 1,13)	1,04 (0,98; 1,10)
4	Osservati	27	39	178	1.205
	Attesi	27	41	144	1.194
	RS (IC95%)	0,99 (0,68; 1,44)	0,94 (0,67; 1,28)	1,23 (1,06; 1,43)	1,01 (0,95; 1,07)
5	Osservati	24	39	164	1.183
	Attesi	26	40	138	1.153
	RS (IC95%)	0,92 (0,59; 1,36)	0,97 (0,69; 1,32)	1,19 (1,01; 1,38)	1,03 (0,97; 1,09)
Totale	Osservati	132	194	710	5.901
	Attesi	131	203	702	5.798
	RS (IC95%)	1,01 (0,84; 1,19)	0,95 (0,82; 1,10)	1,01 (0,94; 1,09)	1,02 (0,99; 1,04)

Tab. 7: Rapporti standardizzati (RS) per età e nazionalità (italiana/non italiana) della madre, per ciascun esito in studio e per ogni livello di esposizione a inceneritore.

Popolazione di riferimento: Emilia-Romagna 2007-2010.

Basso peso alla nascita (< 2.500 gr), nati pretermine (< 37 ws), rapporto tra sessi (è stato considerato il numero di maschi).

### 3.5 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.

Per SexR si osserva unicamente un'associazione, statisticamente significativa, con l'abitudine al fumo (chi fuma mostra una proporzione di maschi maggiore,  $p = 0,012$ ). Mentre MB non risulta associato con alcuna variabile considerata, né di esposizione né materna (Tab. 8).

Gli esiti parto pretermine (PTB), nati piccoli per età gestazionale (SGA) e basso peso alla nascita (LBW) sono esaminati in Tab. 9. L'esposizione a emissioni da inceneritore risulta associata significativamente con PTB e la frequenza di nati pretermine aumenta all'aumentare dell'esposizione ( $p$  del trend=0,000). 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 maggior rischio è quella superiore ai 40 anni per l'esito pretermine, mentre per l'esito SGA risulta essere quella inferiore ai 20 anni e per l'esito LBW la classe di età 20-34 anni. 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.

Il genere del neonato presenta un'associazione con LBW, essendo le femmine a rischio maggiore dei maschi ( $p = 0,006$ ).

Il titolo di studio risulta associato, ai limiti della significatività statistica, con l'esito PTB, anche se le donne con maggior frequenza di PTB sono quelle con licenza media superiore. Per questo stesso esito si nota un aumento significativo di nati pretermine all'aumentare del livello di deprivazione ( $p$  del trend=0,002), mentre né l'uno né l'altro indicatore di condizione socio-economica risultano associati con gli altri esiti.

L'abitudine al fumo è significativamente associata con gli esiti SGA e LBW: le donne fumatrici presentano un rischio più elevato, mentre non si rilevano differenze per l'esito PTB

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 una frequenza di LBW molto superiori ai bambini italiani ed è per questo che sono stati esclusi dall'analisi.

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</i>			*0,247			*0,769
1	1.246	50,34		24	0,98	
2	1.027	54,28		23	1,23	
3	1.240	53,80		34	1,50	
4	1.205	52,16		27	1,18	
5	1.183	53,00		24	1,09	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<i>Esposizione ad altre fonti</i>			*0,912			*0,637
1	1.421	52,79		29	1,09	
2	1.578	51,69		43	1,43	
3	1.524	53,95		33	1,18	
4	1.378	52,12		27	1,03	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<i>Età materna</i>			**0,118			**0,464
< 20	80	47,34		0	0,00	
20-34	4.039	53,32		87	1,16	
35-40	1.563	51,52		39	1,30	
> 40	219	50,23		6	1,40	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<i>Prima gravidanza</i>			**0,357			**0,691
Sì	2.473	53,14		57	1,24	
No	3.428	52,26		75	1,16	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<i>Abitudine al fumo</i>			**0,012			**0,744
Sì	776	55,83		18	1,31	
No	4.640	52,23		106	1,21	
Dati mancanti	485	51,60		8	0,86	
<i>Area di provenienza</i>			**0,225			**0,232
Italia	3.780	51,94		87	1,21	
Europa dell'Est	681	54,39		15	1,21	
Altre nazioni europee	47	47,96		0	0,00	
Nord Africa	544	52,41		12	1,17	
Altre nazioni africane	360	55,64		14	2,21	
Regione indiana	113	55,94		0	0,00	
Altre nazioni asiatiche	252	55,88		2	0,45	
Nord America	1	100,00		0	0,00	
Centro e Sud America	122	49,39		2	0,82	
Oceania	1	100,00		0	0,00	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<i>Sesso</i>						**0,327
Maschi				75	1,29	
Femmine				57	1,08	
Dati mancanti				0	0,00	
<i>Titolo di studio</i>			*0,626			*0,290
Licenza elementare	377	50,47		10	1,36	
Media inferiore	1.712	53,25		42	1,32	
Media superiore	2.330	52,29		51	1,16	
Laurea	1.482	53,00		29	1,05	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<i>Indice di deprivazione***</i>			*0,493			*0,923
1	1.193	52,46		25	1,11	
2	1.173	53,71		28	1,30	
3	1.166	52,19		25	1,13	
4	1.118	53,31		22	1,06	
5	1.249	51,59		30	1,25	
Dati mancanti	2	50,00		2	100,00	
<i>Sito</i>			**0,063			**0,512
Bologna	373	52,17		5	0,70	
Ferrara	244	56,74		4	0,94	
Forlì	827	51,62		21	1,33	
Modena	1.303	55,03		35	1,50	
Piacenza	764	51,28		17	1,15	
Reggio Emilia	1.795	52,21		34	1,00	
Rimini	595	50,81		16	1,39	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<b>Totale</b>	<b>5.901</b>	<b>52,62</b>		<b>132</b>	<b>1,19</b>	

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

\*\*\* Indice di Deprivazione: 1= poco deprivato; 5= molto deprivato

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>			*<0,001			*0,231			*0,876
1	132	5,44		252	10,59		45	1,96	
2	98	5,31		206	11,36		28	1,60	
3	138	6,17		258	11,88		43	2,05	
4	178	7,89		269	12,12		39	1,88	
5	164	7,51		247	11,44		39	1,93	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<i>Esposizione ad altre fonti</i>			*0,520			*0,585			*0,279
1	173	6,57		301	11,63		54	2,20	
2	204	6,88		337	11,53		53	1,92	
3	167	6,05		313	11,60		42	1,62	
4	166	6,41		281	11,09		45	1,86	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<i>Età materna</i>			**0,068			**0,028			**0,682
< 20	10	5,92		27	16,17		2	1,26	
20-34	453	6,12		856	11,87		139	2,00	
35-40	210	7,11		309	10,50		47	1,71	
> 40	37	8,73		40	9,50		6	1,55	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<i>Prima gravidanza</i>			**0,839			**<0,001			**<0,001
Sì	297	6,54		679	15,25		107	2,52	
No	413	6,45		553	8,79		87	1,45	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<i>Abitudine al fumo</i>			**0,776			**<0,001			**0,001
Sì	85	6,28		211	15,58		39	3,07	
No	562	6,48		919	10,85		137	1,69	
Dati mancanti	63	6,82		102	11,06		18	2,09	
<i>Area di provenienza</i>			**0,001			**0,040			**0,043
Italia	430	6,06		862	12,14		134	2,01	
Europa dell'Est	66	5,40		111	9,08		15	1,30	
Altre nazioni europee	9	9,18		6	6,12		0	0,00	
Nord Africa	65	6,41		105	10,36		12	1,26	
Altre nazioni africane	63	10,18		71	11,49		14	2,52	
Regione indiana	22	10,89		-	-		9	5,00	
Altre nazioni asiatiche	34	7,61		55	12,30		6	1,45	
Nord America	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
Centro e Sud America	21	8,64		22	9,05		4	1,80	
Oceania	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<i>Sesso</i>			**0,758			**0,434			**0,006
Maschi	369	6,42		633	11,23		83	1,54	
Femmine	341	6,56		599	11,73		111	2,29	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<i>Titolo di studio</i>			*0,050			*0,730			*0,814
Licenza elementare	49	6,74		85	11,84		14	2,06	
Media inferiore	212	6,78		361	11,94		56	1,92	
Media superiore	303	6,96		465	10,84		69	1,70	
Laurea	146	5,33		321	11,82		55	2,12	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<i>Indice di deprivazione***</i>			*0,002			*0,786			*0,738
1	123	5,54		249	11,34		33	1,57	
2	124	5,83		244	11,59		40	2,00	
3	141	6,46		251	11,67		45	2,20	
4	144	7,01		238	11,83		38	1,99	
5	178	7,54		250	10,96		38	1,74	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<i>Sito</i>			**0,631			**0,845			**0,209
Bologna	45	6,38		81	11,88		10	1,52	
Ferrara	30	7,11		44	10,50		5	1,28	
Forlì	92	5,90		170	11,05		23	1,57	
Modena	167	7,27		255	11,34		36	1,69	
Piacenza	92	6,32		155	10,80		21	1,54	
Reggio Emilia	207	6,15		397	12,10		76	2,40	
Rimini	77	6,76		130	11,41		23	2,17	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<b>Totale</b>	<b>710</b>	<b>6,49</b>		<b>1.232</b>	<b>11,47</b>		<b>194</b>	<b>1,89</b>	

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

\*\*\* Indice di Deprivazione: 1= poco deprivato; 5= molto deprivato

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.



### 3.6 Analisi multivariata

È stata effettuata un'analisi multivariata applicando modelli di regressione logistica per tutti gli esiti in studio al fine di valutarne 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, indice di deprivazione) 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 (Tabb. 8 e 9), e con un contributo modesto alla bontà del modello nella analisi multivariata.

Per quanto riguarda gli esiti pretermine, piccoli per età gestazionale e basso peso, le analisi di regressione logistica sono state effettuate sia correggendo per la variabile abitudine al fumo (Tab. 11b) che senza operare questa correzione (Tab. 11a). Inoltre, 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, 11a e 11b.

L'esposizione alle emissioni da inceneritore non risulta associata con il rapporto tra i sessi e con la frequenza di parti gemellari.

Esposizione ad emissioni da inceneritore	Rapporto tra sessi n. = 11.210			Parti gemellari n. = 11.078		
	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)
1	1 (RIF.)			1 (RIF.)		
2	1,17	0,010	(1,04; 1,32)	1,22	0,507	(0,68; 2,20)
3	1,15	0,016	(1,03; 1,29)	1,57	0,098	(0,92; 2,68)
4	1,10	0,121	(0,98; 1,23)	1,22	0,501	(0,68; 2,18)
5	1,13	0,048	(1,00; 1,27)	1,14	0,660	(0,63; 2,05)
<i>trend *</i>	<i>1,02</i>	<i>0,151</i>	<i>(0,99; 1,05)</i>	<i>1,03</i>	<i>0,665</i>	<i>(0,91; 1,16)</i>

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, indice di deprivazione, esposizione ad altre fonti. MB è corretto anche per sesso del neonato.

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

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

Nel modello senza correzione per abitudine al fumo, si osserva una associazione tra esposizione a inceneritore e nascite pretermine (PTB), con un aumento degli OR per i livelli 4 e 5. Si osserva inoltre un incremento dell'OR all'aumentare del livello di esposizione (p del trend < 0,001). Per SGA e LBW non sono osservabili associazioni significative per alcun livello di esposizione né è apprezzabile alcun trend. Questi risultati sono confermati anche nel modello con la correzione per la variabile abitudine al fumo.

Esposizione ad emissioni da inceneritore	PTB n. = 10.948			SGA n. = 10.744			LBW n. = 10.238		
	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)
1	1 (RIF.)			1 (RIF.)			1 (RIF.)		
2	0,96	0,746	(0,73; 1,25)	1,08	0,492	(0,87; 1,32)	0,82	0,405	(0,51; 1,32)
3	1,11	0,430	(0,86; 1,42)	1,10	0,350	(0,90; 1,34)	0,91	0,666	(0,59; 1,40)
4	1,48	0,001	(1,17; 1,88)	1,10	0,336	(0,90; 1,35)	0,87	0,541	(0,56; 1,36)
5	1,42	0,004	(1,12; 1,81)	1,03	0,810	(0,84; 1,25)	0,83	0,425	(0,53; 1,30)
<i>trend</i> *	<i>1,12</i>	<i>0,000</i>	<i>(1,06; 1,18)</i>	<i>1,01</i>	<i>0,729</i>	<i>(0,96; 1,05)</i>	<i>0,97</i>	<i>0,525</i>	<i>(0,87; 1,07)</i>

Tab. 11a: 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, indice di deprivazione, 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.

Esposizione ad emissioni da inceneritore	PTB n. = 10.024			SGA n. = 9.822			LBW n. = 9.377		
	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)
1	1 (RIF.)			1 (RIF.)			1 (RIF.)		
2	0,97	0,811	(0,74; 1,27)	1,09	0,438	(0,88; 1,34)	0,80	0,380	(0,49; 1,32)
3	1,12	0,375	(0,87; 1,44)	1,11	0,319	(0,91; 1,36)	0,97	0,876	(0,62; 1,50)
4	1,51	0,001	(1,18; 1,93)	1,13	0,257	(0,92; 1,39)	0,89	0,624	(0,56; 1,42)
5	1,44	0,005	(1,12; 1,86)	1,09	0,428	(0,88; 1,34)	0,91	0,701	(0,57; 1,46)
<i>trend</i> *	<i>1,12</i>	<i>0,000</i>	<i>(1,06; 1,19)</i>	<i>1,02</i>	<i>0,363</i>	<i>(0,98; 1,07)</i>	<i>0,99</i>	<i>0,811</i>	<i>(0,88; 1,10)</i>

Tab. 11b: 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, indice di deprivazione, abitudine al fumo, 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.

### 3.7 Stratificazione per esposizione ad altre fonti

Al fine di valutare un possibile effetto sinergico dell'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 il test per l'interazione non risulta statisticamente significativo (Wald test,  $p = 0,460$ ) e per entrambi gli strati si osserva un incremento significativo di rischio con l'aumentare dell'esposizione, di dimensione analoga, anche se nell'alta esposizione ad altre fonti si osserva un calo dell'OR nel livello di esposizione ad inceneritore più elevato.

Nemmeno per SGA e LBW l'effetto dell'esposizione a inceneritore appare influenzato dai differenti livelli di esposizione ad altre fonti.

Esposizione a inceneritore	Nascite pretermine				Piccoli per l'età gestazionale				Basso peso alla nascita			
	bassa n=5.599		alta n=5.349		bassa n=5.511		alta n=5.233		bassa n=5.222		alta n=5.016	
	OR	p	OR	P	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p
	1 (RIF.)		1 (RIF.)		1 (RIF.)		1 (RIF.)		1 (RIF.)		1 (RIF.)	
1												
2	0,93	0,707	0,94	0,737	1,06	0,699	1,14	0,408	1,13	0,731	0,55	0,107
3	0,87	0,453	1,31	0,110	1,11	0,456	1,15	0,373	1,06	0,854	0,78	0,434
4	1,22	0,257	1,76	0,001	0,94	0,651	1,28	0,090	1,04	0,903	0,74	0,391
5	1,40	0,044	1,28	0,194	1,02	0,877	1,08	0,618	0,84	0,605	0,95	0,883
<i>trend*</i>	<i>1,11</i>	<i>0,009</i>	<i>1,12</i>	<i>0,004</i>	<i>1,00</i>	<i>0,894</i>	<i>1,02</i>	<i>0,514</i>	<i>0,96</i>	<i>0,520</i>	<i>0,99</i>	<i>0,886</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, indice di deprivazione. 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.

### 3.8 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 (13), che un'eventuale associazione tra esposizione ed esito si manifesti maggiormente per le condizioni più gravi di ciascun esito.

#### *Nati pretermine: prematurità grave*

Si è verificata l'associazione tra esposizione a inceneritore e i nati pretermine distinguendo i nati con prematurità lieve o moderata (32-36 settimane) e i nati con prematurità grave (< 32 settimane). Mentre i primi possono essere dovuti anche alla precoce induzione del parto in caso di patologie materne o di sofferenza fetale, la nascita di bambini molto pretermine 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, sebbene non costante, 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	2.293	94,56	119	4,91	13	0,54	2.425	100,00
2	1.748	94,69	95	5,15	3	0,16	1.846	100,00
3	2.099	93,83	119	5,32	19	0,85	2.237	100,00
4	2.078	92,11	154	6,83	24	1,06	2.256	100,00
5	2.020	92,49	141	6,46	23	1,05	2.184	100,00
Totale	10.238	93,51	628	5,74	82	0,75	10.948	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 nei livelli di esposizione più elevati in entrambi i sottogruppi di nati. È necessario tenere presente che, data la bassa frequenza di bambini con meno di 32 settimane (82), 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	1,03	0,855	0,30	0,062
3	1,05	0,698	1,57	0,215
4	1,42	0,007	2,06	0,042
5	1,36	0,020	2,01	0,051

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, indice di deprivazione, esposizione ad altre fonti.

*Piccoli per l'età gestazionale: nati inferiori al quinto percentile*

Sono stati individuati i nati SGA con peso inferiore o uguale al 5° percentile previsto per la settimana di gravidanza alla nascita e per il sesso del neonato. Si tratta di 578 bambini, nati sia pretermine che a termine. La regressione logistica (Tab.15) non mostra un'associazione tra questo sottogruppo di nati a maggior gravità e l'esposizione a inceneritore

Esposizione a inceneritore	OR	IC 95%	p
1	1 (RIF.)		
2	1,08	(0,79 1,46)	0,637
3	1,02	(0,76 1,36)	0,923
4	1,10	(0,82 1,47)	0,540
5	1,03	(0,77 1,38)	0,859

Tab. 15: Regressione logistica di SGA con peso  $\leq 5^\circ$  percentile per settimana di gravidanza e sesso del neonato 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 51 bambini con range di peso 1.470-2.240 gr, la cui distribuzione per i livelli di esposizione è illustrata in Tab.16. 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	9	0,39	*0,839
2	10	0,57	
3	15	0,71	
4	5	0,24	
5	12	0,59	
Totale	51	0,50	

Tab. 16: Distribuzione del quartile inferiore dei nati LBW (range: 1.470-2.240 gr) per livelli di esposizione a inceneritore.

\* Test del trend

### 3.9 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 esito pretermine e esposizione a inceneritore sfruttando le proprietà matematiche delle *Spline Cubiche Ristrette (RCS)* (14).

Dal grafico emerge un incremento di rischio lineare per livelli di  $PM_{10}$  inferiori a  $0,4 \text{ ng/m}^3$  che si stabilizza per livelli superiori.

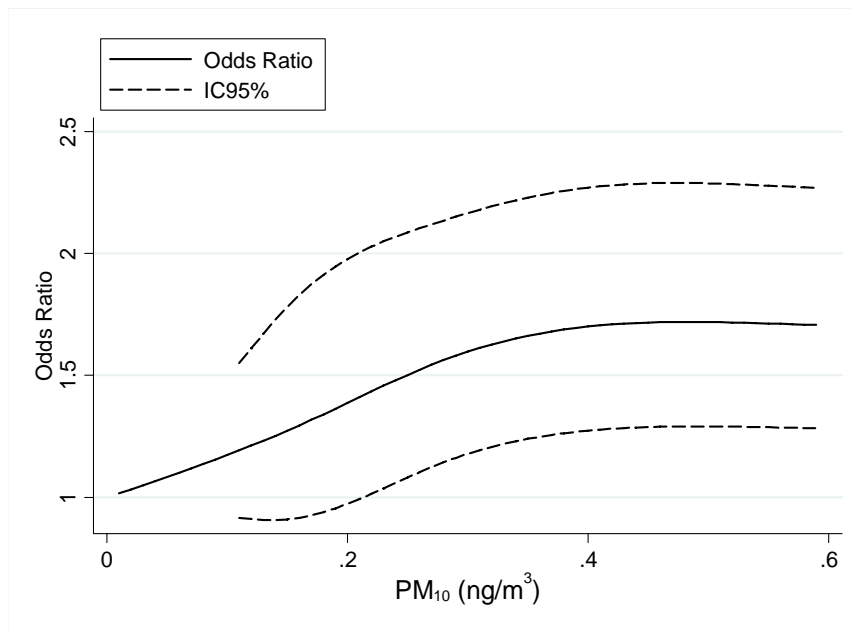


Figura 1: Odds Ratio e Intervalli di confidenza al 95% per l'esito PTB rispetto ai livelli di  $PM_{10}$ . L'esposizione al  $PM_{10}$  è modellata usando una RCS con nodi fissati sui 4 cut-point adottati nell'analisi principale.

Gli Odds Ratio sono derivati dal confronto tra ciascun livello di  $PM_{10}$  e il livello basale.

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

### 3.10 Analisi di sensibilità

Relativamente ai parti pretermine, per testare la robustezza dei modelli proposti, è stata modificata la base di soggetti su cui si applica il modello e la categorizzazione della variabile di esposizione (in un'analisi sono stati considerati solo i nati italiani ed è stata modificata la categorizzazione della variabile esposizione a inceneritore, secondo i quartili della distribuzione invece dei quintili). Un'altra analisi è stata condotta con la variabile categorizzata in quartili e inserendo nel modello, come livello inferiore di esposizione, i nati con esposizione a inceneritore uguale a zero della coorte 2003-2006 (6). Infine sono state escluse le donne con almeno un ricovero nei 3 anni precedenti la gravidanza per le comorbilità statisticamente associate alla nascita pretermine. I risultati dell'analisi di sensibilità così effettuata sono riportati nella Fig. 2, in cui si mostrano gli OR della esposizione più elevata a inceneritore confrontata con quella minore, per ciascuno dei modelli proposti.

Le analisi effettuate confermano i risultati. La stima puntuale dell'OR della esposizione maggiore vs la minore è sempre maggiore di 1 e risulta significativa per tutti i modelli proposti.

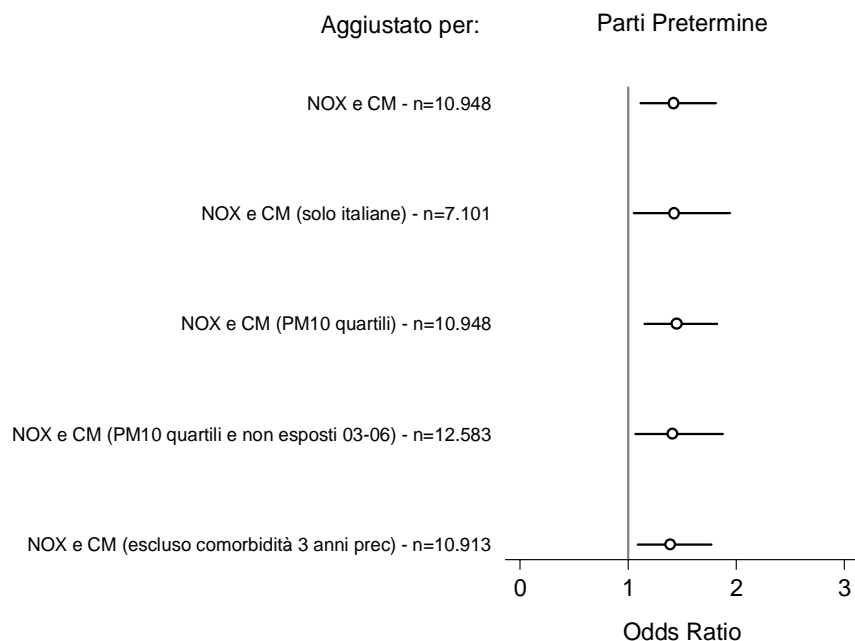


Fig. 2: OR del livello più elevato di esposizione a inceneritore vs il livello minore, per diverse basi di soggetti e diversa categorizzazione della variabile di esposizione.

NOx = esposizione ad altre fonti;

CM = covariate materne (età, ordine di gravidanza, Paese di origine [se nel modello], titolo di studio), indice di deprivazione (escluso il modello con i non esposti 2003-2006) e sesso del neonato;

Solo italiane = esclusione delle donne con paese di origine diverso da Italia

PM<sub>10</sub> quartili = categorizzazione in quartili della variabile esposizione a inceneritore

Non esposti 03-06 = nati con esposizione uguale a 0 nella coorte 2003-2006

Comorbidità 3 anni prec = comorbidità nei 3 anni precedenti la gravidanza (obesità, malattie infettive e cardiovascolari) statisticamente associate alla nascita pretermine.

Per i nati pretermine sono stati inoltre calcolati i modelli di regressione logistica, escludendo dal modello un sito alla volta (Tab. 17). L'OR del livello di esposizione più elevata è significativamente maggiore del livello di riferimento in tutti i modelli.

Esposizione a inceneritore	Sito escluso													
	MO (n=8.650)		RE (n=7.580)		RN (n=9.809)		PC (n=9.492)		FC (n=9.388)		FE (n=10.526)		BO (n=10.243)	
	OR	p	OR	p	OR	P	OR	P	OR	p	OR	P	OR	P
2	1,00	0,978	1,11	0,536	0,96	0,795	0,83	0,280	0,93	0,608	0,96	0,742	0,95	0,703
3	1,18	0,254	1,14	0,426	1,10	0,467	1,04	0,801	1,10	0,470	1,11	0,413	1,13	0,339
4	1,24	0,121	1,65	0,002	1,55	0,001	1,46	0,007	1,41	0,008	1,51	0,001	1,60	0,000
5	1,35	0,019	1,75	0,000	1,43	0,006	1,39	0,020	1,39	0,015	1,37	0,012	1,41	0,006
<i>trend*</i>	1,08	0,009	1,17	0,000	1,12	0,000	1,13	0,000	1,11	0,001	1,11	0,000	1,13	0,000

Tab. 17: 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, indice di deprivazione, 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.

### 3.11 Ipertensione e parti pretermine: analisi dei ricoveri durante la gravidanza

L'ipertensione è uno dei possibili effetti dell'inquinamento generale e rappresenta un fattore di rischio di parto pretermine, come risulta anche dai dati di Tab. 18, che mostra nelle donne in studio con parto pretermine una prevalenza significativamente più elevata di soggetti con almeno un ricovero con diagnosi di ipertensione (11,97% vs il 2,63% delle donne con parto a termine).

Variabile	Ipertensione nelle donne in studio (ICDIX: 642) n = 354		
	n.	%	p
<i>Pretermine</i>			0,000
Sì	85	11,97	
No	269	2,63	
Totale	354	3,23	

Tab. 18: Analisi univariata delle donne con almeno un ricovero per ipertensione in relazione al parto pretermine.

È stata quindi valutata l'associazione tra esposizione e ipertensione separatamente per classe di parto (Tab. 19), da cui risulta un trend significativo per la totalità della popolazione, quasi interamente sostenuto dalla sottopopolazione delle donne che hanno partorito pretermine, per le quali il trend, nonostante i piccoli numeri, è significativo.

Esposizione a inceneritore	Pretermine					
	Sì (n = 710)		No (n = 10.238)		Totale (n = 10.948)	
	OR	p	OR	P	OR	p
1	1 (RIF.)		1 (RIF.)		1 (RIF.)	
2	0,92	0,866	0,63	0,054	0,70	0,085
3	1,40	0,431	0,72	0,160	0,86	0,458
4	2,13	0,072	0,88	0,600	1,13	0,577
5	2,09	0,076	1,02	0,947	1,26	0,254
<i>trend*</i>	1,24	0,023	1,05	0,416	1,11	0,037

Tab. 19: Regressione logistica di ipertensione sull'esposizione a inceneritore stratificando per età gestazionale (< 37 ws, ≥ 37 ws).

Livello di riferimento: esposizione = 1.

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

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

L'ipertensione in gravidanza appare quindi associata all'esposizione a inceneritore, in generale, e fortemente associata all'esito, come da letteratura (7,11,12), di cui costituisce un importante fattore di rischio. Nel nostro studio circa 1/4 (85/354) delle donne ipertese ha partorito precocemente. Esse costituiscono circa il 12% del totale delle donne con parto precoce: in questo sottogruppo è possibile che l'esposizione abbia favorito l'ipertensione, a sua volta favorente il parto pretermine. Resta tuttavia il fatto che l'88% delle donne con parto pretermine non risulta ipertesa e che quindi debbano essere postulati altri possibili meccanismi d'azione.



### 3.12 Analisi pooled (nati nel periodo 2003-2010)

L'uniformità delle metodologie applicate ai nati del periodo 2003-2006 e 2007-2010 ha permesso un'analisi pooled sull'intero dataset. Sono stati così uniti i due database, ottenendo una popolazione complessiva di 20.641 nati nel periodo 2003-2010.

È stata creata una variabile binaria (periodo di studio) per tenere conto di eventuali differenze tra uno studio e l'altro. Queste differenze potrebbero essere ricondotte ad un effetto differenziale dell'esposizione nei due periodi di studio, o anche tenere conto di differenze nel reclutamento dei soggetti e nel linkare con le banche dati sanitarie; infatti, nonostante l'assoluta omogeneità delle metodologie applicate nelle due indagini in fase di reclutamento e analisi, qualche piccola differenza nelle percentuali di reclutamento della popolazione e di linkage con la banca dati CedAP è stata riscontrata.

Nella presente analisi è stato considerato solo l'evento nascita pretermine.

Periodo di studio	Nati pretermine	%
2003-2006	606	6,27
2007-2010	710	6,49
Totale	1.316	6,38

Tab. 20: Numero di nati pretermine e percentuale sul totale dei nati, nei due periodi di studio.

Anno di studio	Nati pretermine	%
2003	123	5,67
2004	156	6,76
2005	160	6,64
2006	167	6,80
2007	169	6,47
2008	186	6,68
2009	197	7,01
2010	158	5,77
Totale	1.316	6,38

Tab. 21: Numero di nati pretermine e percentuale sul totale dei nati, suddiviso per gli anni di studio.

La tabella 20 mostra la percentuale di nati pretermine nei due periodi di studio, che non mostra particolari differenze. Anche stratificando per anno di indagine (Tab. 21), non si rilevano particolari differenze, salvo i due anni estremi di indagine, che presentano una percentuale sensibilmente più bassa degli altri anni e della media dell'intero periodo di studio.

#### *Esposizione a inceneritore e altre fonti*

Per calcolare le classi di esposizione ad inceneritore, sono state ricalcolate 5 classi di esposizione, a partire dai valori continui di tutti i soggetti coinvolti. Per le altre fonti, avendo sempre utilizzato la stessa mappa nei due studi, non è stata fatta la ricalibrazione.

Per cui, in riferimento al solo inceneritore, utilizzando come tracciante le polveri, i 5 livelli di esposizione sono stati così categorizzati:

1:  $\text{exp\_PM}_{10} \leq 0,07$ ; 2:  $0,07 < \text{exp\_PM}_{10} \leq 0,15$ ; 3:  $0,15 < \text{exp\_PM}_{10} \leq 0,30$ ; 4:  $0,30 < \text{exp\_PM}_{10} \leq 0,80$ ;  
5:  $\text{exp\_PM}_{10} > 0,80$

### Analisi univariata

L'analisi dell'andamento dell'esito pretermine rispetto alle variabili di esposizione ambientale mostra un significativo incremento in funzione dell'aumento dell'esposizione ad inceneritore, con una leggera attenuazione sul'ultimo livello (Tab. 22), mentre nessuna associazione si evidenzia con l'esposizione ad altre fonti.

Variabile	Parti pretermine		
	n.	%	p
<i>Esposizione a inceneritore</i>			< 0,001
1	243	5,62	
2	205	5,54	
3	242	5,94	
4	354	7,73	
5	272	6,91	
Dati mancanti	0	0,00	
<i>Esposizione ad altre fonti</i>			0,943
1	332	6,54	
2	316	6,20	
3	355	6,33	
4	311	6,47	
Dati mancanti	1	14,29	

Tab. 22: Analisi univariata degli esiti nati pretermine per le esposizioni ambientali.

### Analisi multivariata

Si riportano gli odds ratio della regressione logistica per l'esposizione ad inceneritore e alle altre fonti. Si evidenzia un'associazione significativa per gli ultimi 2 livelli di esposizione, confermata anche dal trend. Nell'analisi sono anche stati considerati l'anno di studio e il periodo di studio (2007-2010 vs 2003-2006), per tenere conto di eventuali differenze nei due studi, improbabili visto l'identica metodologia utilizzata, ma considerata ugualmente in virtù, ad esempio, di una migliore percentuale di linkage dei dati anagrafici e sanitari per la seconda fase dello studio.

Variabile	Nati pretermine (< 37 ws)		
	OR	p	IC 95%
<i>Esposizione a inceneritore</i>			
1	Rif.		
2	1,01	0,96	0,83; 1,22
3	1,06	0,57	0,88; 1,27
4	1,42	< 0,01	1,20; 1,69
5	1,30	< 0,01	1,08; 1,57
<b>Trend</b>	<b>1,09</b>	<b>&lt; 0,01</b>	<b>1,05; 1,14</b>
<i>Esposizione ad altre fonti</i>			
1	Rif.		
2	0,98	0,86	0,84; 1,16
3	0,99	0,90	0,84; 1,16
4	1,02	0,81	0,86; 1,21
<b>Trend</b>	<b>1,01</b>	<b>0,74</b>	<b>0,96; 1,06</b>
<i>Periodo di studio (rif. 2003- 2006)</i>	1,02	0,74	0,91; 1,14
<i>Anno studio</i>	1,01	0,79	0,96; 1,06

Tab. 23a: Regressione logistica dell'esito nascita pretermine sulle esposizioni ambientali su tutto il periodo 2003-2010.

Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, indice di deprivazione, abitudine al fumo, esposizione ad altre fonti, periodo di studio.

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

Valutando l'andamento delle esposizioni, è stata osservata una progressiva diminuzione dei livelli medi di esposizione. L'unica anomalia in questo andamento è rappresentata dall'anno 2007 che presenta una parziale inversione di tendenza, poi rientrata negli anni successivi.

Verifiche fatte con le sezioni provinciali di ARPA hanno confermato valori più elevati nei dati di input al modello (dati SME) per questa annualità in più di un sito, per motivi non uniformi.

Per questo motivo, come analisi di sensibilità, è stata fatta anche l'analisi escludendo la popolazione la cui gravidanza ricadeva per almeno 6 mesi nell'anno 2007 (2.178 casi, di cui 6,6% pretermine). La tabella 23b conferma i risultati emersi nell'analisi completa.

Variabile	Nati pretermine (< 37 ws)		
	OR	p	IC 95%
<i>Esposizione a inceneritore</i>			
1	Rif.		
2	0,96	0,71	0,79; 1,18
3	1,01	0,93	0,83; 1,22
4	1,41	< 0,01	1,18; 1,69
5	1,37	< 0,01	1,13; 1,67
<b>Trend</b>	<b>1,11</b>	<b>&lt; 0,01</b>	<b>1,05; 1,16</b>
<i>Esposizione ad altre fonti</i>			
1	Rif.		
2	0,97	0,83	0,82; 1,17
3	0,99	0,98	0,84; 1,18
4	1,04	0,67	0,87; 1,24
<b>Trend</b>	<b>1,01</b>	<b>0,44</b>	<b>0,96; 1,07</b>
<i>Periodo di studio (rif. 2003-2006)</i>	1,06	0,34	0,91; 1,14
<i>Anno di studio</i>	1,01	0,79	0,96; 1,06

Tab. 23b: Regressione logistica dell'esito nascita pretermine sulle esposizioni ambientali su tutto il periodo 2003-2010, escludendo l'anno 2007.

Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, indice di deprivazione, abitudine al fumo, esposizione ad altre fonti, periodo di studio.

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

#### *Valutazione su scala continua dell'esposizione a inceneritore*

Anche per questa popolazione è stata effettuata l'analisi utilizzando il valore in continuo dell'esposizione ad inceneritore, attraverso l'utilizzo di spline, che conferma gli andamenti già osservati nell'analisi relativa al periodo 2007-2010.

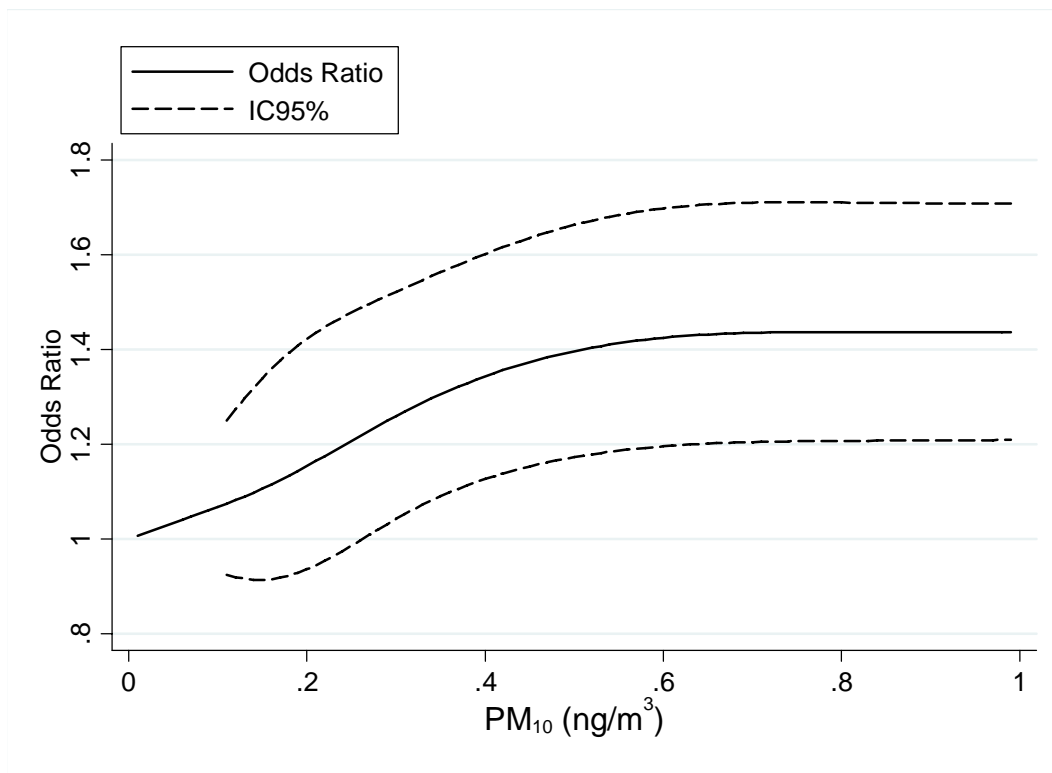


Figura 3: Odds Ratio e Intervalli di confidenza al 95% per l'esito PTB rispetto ai livelli di PM<sub>10</sub> su tutto il periodo 2003-2010. L'esposizione al PM<sub>10</sub> è modellata usando una RCS con nodi fissati sui 4 cut-point adottati nell'analisi principale.

Gli Odds Ratio sono derivati dal confronto tra ciascun livello di PM<sub>10</sub> e il livello basale.

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

Infine, al fine di testare l'eventuale effetto differenziale dell'esposizione ad inceneritore nei due periodi di studio, è stata inserita all'interno del modello l'interazione tra la variabile di esposizione e il periodo di studio.

Il test di significatività dell'interazione, valutato attraverso il likelihood ratio test, è risultato non significativo ( $p = 0,11$ ). Il risultato conferma un effetto overall del PM<sub>10</sub>, mentre i coefficienti del modello con interazione danno un debole suggerimento che l'entità dell'effetto sia diminuita nel secondo periodo.

## 4. Discussione

Lo studio relativo agli effetti riproduttivi ha sostanzialmente riproposto i risultati del precedente lavoro, già disponibile sul sito Monitor all'indirizzo:

[http://www.arpa.emr.it/cms3/documenti/monitor/risultati/LP4Az1-Esiti\\_riproduttivi.pdf](http://www.arpa.emr.it/cms3/documenti/monitor/risultati/LP4Az1-Esiti_riproduttivi.pdf).

Ha quindi confermato l'assenza di associazione tra esposizione a inquinanti emessi dall'inceneritore e gemellarità, rapporto tra sessi alla nascita, basso peso tra i nati a termine, mentre non ha confermato l'associazione con l'esito piccoli per età gestazionale, che nello studio precedente risultava incerta. Ha invece nuovamente evidenziato l'associazione tra esposizione e nascite pretermine, risultato che, come nel precedente lavoro, resiste alle diverse analisi di sensibilità a cui è stato sottoposto e che si manifesta sia nei nati di 32-36 settimane che nei nati prima delle 32 settimane. Inoltre in questo studio, a differenza che nel precedente, non è solo l'analisi interna alle aree in studio a mostrare un'associazione significativa tra esposizione ed esito, ma anche il confronto con la media regionale fa rilevare un eccesso significativo di nati pretermine nelle due zone a maggior livello di esposizione.

L'analisi pooled su entrambi i periodi considerati nei due studi (2003-2006, 2007-2010), condotta su oltre 21.000 nati per un totale di 1.316 nati pretermine, conferma l'associazione tra esposizione e nascite pretermine, che risultano quindi essere un importante effetto dell'esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori. Le note che seguono prenderanno quindi in considerazione unicamente questo esito, per altro già ampiamente discusso nello studio precedente.

Per quanto concerne le caratteristiche materne questo studio integra le informazioni già disponibili con alcune altre, relative a possibili fattori di rischio di nascite pretermine: l'abitudine al fumo, ricavata dal DB CedAP su cui l'informazione è registrata dal 2007, l'Indice di Deprivazione (ID) della sezione di censimento relativa alla residenza, il profilo di comorbidità, ricavato dai ricoveri nel corso dei tre anni precedenti il concepimento. Queste informazioni hanno di fatto consentito di effettuare analisi più accurate, in grado di tenere conto di possibili fattori di confondimento non prima considerati (fumo, ID) o di selezionare la popolazione da valutare (analisi di sensibilità per comorbidità).

Rispetto allo studio precedente, i livelli di esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori sono diminuiti, a causa dell'ulteriore miglioramento dei sistemi di abbattimento nel frattempo estesi a tutti gli inceneritori considerati.

Pur con esposizione molto contenuta ed arricchendo di informazioni il modello di analisi, il risultato è stato pressoché sovrapponibile a quello precedente, da cui si discosta unicamente per la mancata replica della modificazione di effetto determinata dalle esposizioni ad altre fonti, per le quali l'esposizione elevata pareva agire nel primo studio in modo sinergico all'esposizione a inceneritore. A questo proposito occorre segnalare che in questo rapporto le "altre esposizioni" hanno fornito un quadro diverso dallo studio precedente, con una differente distribuzione dei livelli nei vari siti (v. Par. 3.2): è possibile che sia attribuibile a ciò il differente esito dell'analisi stratificata.

Rispetto ai risultati precedenti occorre inoltre rimarcare la modesta riduzione del rischio nei livelli più elevati di esposizione rispetto al livello inferiore: tale riduzione, non significativa, appare comunque coerente con la diminuzione dei livelli di emissioni nel frattempo avvenuta.

Il quesito di fondo che questi risultati pongono è dunque, come nel primo studio, la plausibilità del rapporto causale con esposizioni molto basse, ulteriormente ridotte rispetto al primo periodo.

Come e maggiormente che nello studio precedente non paiono tuttavia convincenti spiegazioni alternative all'associazione causale tra esposizione a inceneritori e nascite pretermine: oltre infatti alla presenza di rischi significativamente elevati nei due livelli maggiori di esposizione nei confronti del livello inferiore (OR 4° livello vs 1°: 1,51 p = 0,001; OR 5° livello vs 1°: 1,44 p = 0,005), e di un incremento significativo del rischio all'aumentare dell'esposizione (p del trend <

0,001), i risultati delle analisi di sensibilità confermano la robustezza dell'associazione (v. Par. 3.10). Tra le varie analisi effettuate in questo ambito sono state considerate, come nello studio precedente, solo le donne italiane e, in aggiunta a quanto valutato precedentemente, sono state escluse le donne con comorbidità. Si è inteso in tal modo limitare l'analisi alle sole donne senza apparenti rilevanti motivi clinici di parto pretermine, per verificare la forza dell'associazione al netto di possibili cause sanitarie individuali. Né la restrizione etnica né quella clinica hanno variato i risultati dell'analisi principale. Un altro argomento a favore della natura causale dell'associazione sta nella costanza di risultato quando si considerino separatamente i nati molto pretermine (< 32 settimane) (v. Par. 3.8), la cui frequenza non può essere determinata da una precoce induzione del parto.

Un altro aspetto che occorre sottolineare è la mancata associazione tra esposizione a inceneritori ed altri esiti della gravidanza, in particolare SGA e LBW. Questi ultimi sono espressione dell'accrescimento fetale, che non pare essere alterato dall'esposizione. Risulta invece interessata dall'esposizione, sia pur modestamente, la frequenza di aborti spontanei, come è indicato nel rapporto su questo tema, già disponibile all'indirizzo:

[http://www.arpa.emr.it/cms3/documenti/moniter/risultati/LP4az1\\_Aborti\\_spontanei.pdf](http://www.arpa.emr.it/cms3/documenti/moniter/risultati/LP4az1_Aborti_spontanei.pdf)

Come già sottolineato in quel rapporto, non si può escludere che aborti spontanei e nascite pretermine condividano alcuni fattori causali in grado di determinare l'interruzione intempestiva della gravidanza, precocemente (aborto spontaneo) o più tardivamente (nascite pretermine) (15,16).

La relazione causale tra esposizione a inceneritore e nascite pretermine appare quindi plausibile, benché siano ancora da chiarire i meccanismi d'azione degli inquinanti emessi dagli impianti.

La letteratura specifica, relativa agli effetti degli inceneritori, presenta un unico studio antecedente a Moniter nel quale era rilevato un modesto incremento di nascite pretermine nelle donne maggiormente esposte (5), ma assai più cospicua è ormai la letteratura sugli effetti riproduttivi dell'inquinamento generale.

Risultano infatti molto numerosi negli ultimi anni gli studi sull'associazione tra esposizione ad inquinamento atmosferico, diversamente caratterizzato, e eventi avversi della gravidanza, sintetizzati in alcune recenti revisioni della letteratura (17,18). I risultati sono molto variabili in relazione ai diversi inquinanti considerati, con associazione tra esposizione a PM<sub>10</sub> e SGA, PM<sub>2,5</sub> e LBW, PTB e SGA, e di SO<sub>2</sub> con PTB. L'evidenza della associazione con altre sostanze risulta non conclusiva e l'eccesso di rischio rilevato è spesso di piccole dimensioni. Come nella maggior parte degli studi osservazionali di epidemiologia ambientale è difficile escludere la presenza di fattori di confondimento o di confondimento residuo.

I meccanismi tramite i quali l'inquinamento atmosferico nuoce alla gravidanza non sono ben documentati e chiariti, ma alcune ipotesi di plausibilità biologica (12,19-21), ricorrono frequentemente e riguardano sostanzialmente la risposta infiammatoria, lo stress ossidativo e la disfunzione placentare. In particolare, per quanto riguarda il parto pretermine, l'infiammazione potrebbe aumentare la suscettibilità materna alle infezioni, associabili alla induzione di contrazioni uterine e all'inizio del parto precoce. L'infiammazione e lo stress ossidativo possono anche causare vasocostrizione, con aumento dei valori pressori ed esacerbazione dell'ipertensione materna, fattori di rischio della preeclampsia e del PTB. I dati di questo studio riportati nel Par.3.11 relativi ai ricoveri durante la gravidanza con diagnosi di ipertensione nelle donne in studio, benché preliminari, paiono suggerire la possibile presenza di questo meccanismo in un sottogruppo di donne con parto pretermine.

I limiti dello studio qui presentato sono in parte sovrapponibili a quelli già menzionati nel rapporto precedente: l'esclusione dall'analisi di circa il 13% dei nati, per i quali non è stato possibile effettuare il linkage con il DB CedAP, e soprattutto la minor accuratezza nella valutazione del contributo delle fonti di inquinamento ambientale diverse dall'inceneritore, stime costruite a partire

dai dati del catasto delle emissioni e non da misure effettuate. Per quanto riguarda invece le caratteristiche materne, le nuove informazioni introdotte colmano in parte le carenze segnalate precedentemente, senza modificare il risultato. In particolare per quanto riguarda l'abitudine al fumo, i dati anamnestici raccolti in questo studio non forniscono interpretazioni alternative all'eccesso di rischio rilevato nei livelli maggiori di esposizione, in analogia con le valutazioni proposte nel precedente rapporto. Permane la mancanza di informazioni relative alla storia professionale e alle abitudini di vita diverse dal fumo, nonché all'effettiva durata di permanenza nell'abitazione durante la gravidanza. Non è quindi possibile escludere che anche in questo studio fattori di confondimento non considerati possano essere in parte responsabili dell'incremento di rischio rilevato.

Tuttavia il punto di forza di questo studio consiste nella replica dei risultati del primo studio, ottenuti su una diversa popolazione di donne, e dalla coerenza dei risultati dell'analisi pooled.

Queste osservazioni fanno ritenere che le nascite pretermine costituiscano un effetto di salute dell'esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori.

## **Conclusioni**

Lo studio qui presentato, che costituisce la replica dell'indagine Monitor sugli esiti riproduttivi, ha confermato la presenza di un'associazione statisticamente significativa tra esposizione ad emissioni da inceneritore e nascite pretermine in un periodo assai recente (2007-2010), caratterizzato da bassi livelli di esposizione. La coerenza dei risultati tra i due studi di Monitor rafforza l'ipotesi che l'associazione rilevata sia di natura causale.

## Bibliografia

1. 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.
2. 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.
3. Rydhstroem H. No obvious spatial clustering of twin births in Sweden between 1973 and 1990. *Environ Res* 1998; 76: 27-31.
4. 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.
5. 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.
6. Candela S, Angelini P, Bonvicini L. et al. Inceneritori ed effetti sulla salute - Esiti della gravidanza. Quaderni di Monitor, in stampa.
7. Goldenberg RL, Culhane JF, Iam JD, Romero R. Preterm birth 1. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84.
8. Bertino E, Spada E, Occhi L et al. Neonatal anthropometric charts: the Italian neonatal study compared with other European studies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 353-361.
9. 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>
10. Ramachandran P. Nutrition and child survival in India. *Indian J Pediatr* 2010; 77: 301-305.
11. National Academy of Science. Preterm birth: Causes, Consequences, and Prevention. Chapter 5 – Medical and pregnancy conditions associated with preterm birth. Behrman RE, Stith Butler A. (eds). The National Academy Press, Washington DC, 2007
12. Kannan S, Misra DP, Dvonch JT, et al. Exposure to airborne particulate matter and adverse perinatal outcomes: a biologically plausible mechanistic framework for exploring potential effect modification by nutrition. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1636-1642.
13. 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.
14. Harrell FE. Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. Springer-Verlag, New York, 2001.
15. Buchmayer SM, Sparén P, Cnattingius S. Previous pregnancy loss: risks related to severity of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1225-1231.
16. Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *BJOG* 2010; 117: 245-257.
17. Bosetti C, Nieuwenhuijsen MJ, Gallus S. et al. Ambient particulate matter and preterm birth or birth weight: a review of the literature. *Arch Toxicol* 2010; 84: 447-460.
18. Shah PS, Balkhair T. and on behalf of Knowledge synthesis Group on determinants of preterm/LBW births. Air pollution and birth outcomes: a systematic review. *Environ Health Perspect* 2011; 37: 498-516.
19. National Academy of Science. Preterm birth: Causes, Consequences, and Prevention. Chapter 8 - The role of environmental toxicants. Behrman RE, Stith Butler A. (eds). The National Academy Press, Washington DC, 2007.
20. Slama R, Darrow L, Parker J, et al. Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 791-798.
21. Ritz B, Wilhelm M. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: methodological issues in an emerging fields. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102: 182-190.