



LINEA PROGETTUALE 4

Valutazione epidemiologica degli effetti sanitari

AZIONE 1

Studi epidemiologici sulla popolazione residente

Rischio di aborto spontaneo in una popolazione esposta alle emissioni da inceneritori per rifiuti solidi urbani

Silvia Candela (responsabile Linea progettuale 4)

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 – Aborti spontanei	
Silvia Candela - Responsabile Linea e Azione	AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia
Laura Bonvicini	AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia
Elisa Carretta	AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia
Serena Broccoli	AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia
Paolo Marzaroli	AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia
Paola Angelini	Regione ER - Servizio di Sanità Pubblica
Andrea Ranzi	ARPA ER - Dir. Tecnica - CTR Ambiente e Salute
Ferdinando Luberto	AUSL RE - DSP - Servizio di Epidemiologia

Ringraziamenti:

- Regione Emilia-Romagna, Sistema informativo politiche per la salute e politiche sociali.
- Operatori Dipartimenti di Sanità Pubblica delle Aziende USL di Bologna, Ferrara, Forlì, Modena, Piacenza, Ravenna, Reggio Emilia, Rimini.
- Anagrafi comunali di Bologna, Castenaso e Granarolo Emilia (BO), Ferrara e Vigarano Mainarda (FE), Forlì (FC), Modena (MO), Cadelbosco di Sopra e Reggio Emilia (RE), Ravenna (RA), Coriano, Misano Adriatico, Riccione, Rimini e San Clemente (RN).

Si ringraziano in particolare:

Stefano Sforza - Regione Emilia-Romagna, Sistema informativo politiche per la salute e politiche sociali.

Eleonora Verdini - Regione Emilia-Romagna, Sistema informativo politiche per la salute e politiche sociali.

Sommario

<u>Riassunto.....</u>	<u>4</u>
<u>1.Introduzione.....</u>	<u>6</u>
<u>2. Materiali e Metodi.....</u>	<u>6</u>
<u>3. Risultati.....</u>	<u>9</u>
<u>3.1 Descrizione delle donne in studio.....</u>	<u>9</u>
<u>3.2 Confronto con dati medi regionali.....</u>	<u>10</u>
<u>3.3 Analisi univariata.....</u>	<u>11</u>
<u>3.4 Analisi multivariata.....</u>	<u>13</u>
<u>3.4.1 Analisi di sensibilità.....</u>	<u>15</u>
<u>4. Discussione.....</u>	<u>16</u>
<u>5.Conclusioni.....</u>	<u>18</u>
<u>Bibliografia.....</u>	<u>18</u>

Aborti spontanei ed esposizione alle emissioni di inceneritori per rifiuti solidi urbani

Riassunto

Introduzione

L'aborto spontaneo è un indicatore di salute riproduttiva poco indagato in relazione all'esposizione alle emissioni da inceneritori. La letteratura seppur limitata e disomogenea non ha evidenziato una associazione tra inquinanti e abortività spontanea. E' importante tuttavia osservare che, l'occorrenza di aborto spontaneo è spesso misurata attraverso il tasso di abortività riferito alla popolazione femminile in età fertile e non alla reale popolazione a rischio di aborto costituita dalle donne gravide.

Questo studio completa le analisi del progetto Monitor (Monitoraggio degli Inceneritori sul Territorio dell'Emilia-Romagna) sulle possibili associazioni tra esposizione a inceneritore di rifiuti solidi urbani (RSU) ed eventi avversi della gravidanza.

Obiettivi Analizzare l'occorrenza di aborto spontaneo nelle donne di età 15-49 anni residenti in un'area di 4 Km di raggio da 7 inceneritori di RSU presenti in Emilia-Romagna nel periodo 2002-2006, utilizzando indicatori appropriati.

Metodi

La popolazione considerata è costituita dalle donne in età fertile residenti nelle aree in studio al 30/06 di ogni anno (in media 59568 donne per anno). Le anagrafi comunali hanno fornito la data di nascita e gli indirizzi dei soggetti che sono stati georeferenziati tramite Sistemi Informativi Geografici.

Ad ogni donna è stata attribuita l'esposizione annuale agli inquinanti, calcolata utilizzando come tracciante il PM₁₀, a partire dalla modellizzazione ADMS-Urban della dispersione al suolo delle emissioni. La variabile esposizione è stata categorizzata in quartili sulla base dell'esposizione osservata nell'intero periodo.

Le informazioni sull'aborto spontaneo sono state ricavate dalle schede di dimissione ospedaliera, attraverso la procedura di record-linkage, che ha preso in considerazione i codici ICD9CM 630-632,634 in diagnosi principali.

Sono stati calcolati i tassi x 1000 donne in età fertile e la proporzione x 100 gravidanze stimate. Le gravidanze stimate sono state calcolate sommando il numero totale di parti, di aborti spontanei e un terzo delle interruzioni volontarie di gravidanza.

Un modello di regressione logistica multivariata è stato implementato per stimare il rischio di aborto spontaneo nelle diverse classi di esposizione alle emissioni dagli inceneritori considerando come variabili indipendenti l'esposizione ad altre fonti, il livello socio-economico stimato attraverso l'Indice di Deprivazione per sezione di censimento e l'età. Per testare la robustezza del modello sono state eseguite due analisi di sensibilità considerando le sole donne italiane ed escludendo gli aborti ripetuti.

Risultati

Nella popolazione studiata, gli aborti spontanei sono complessivamente 1786 con un tasso di abortività totale pari a 6‰ e una proporzione di abortività dell'11.73%. Dall'analisi univariata emerge che il tasso non riesce a considerare la diversa propensione alla maternità di età e di culture diverse mentre la proporzione tiene conto di questo aspetto e mostra un rischio più elevato per le donne anziane (35.3%) e un rischio di abortività simile tra donne straniere e donne italiane (rispettivamente 11.77% e 11.56%). In relazione all'esposizione a inceneritore, l'analisi multivariata non ha evidenziato un eccesso di rischio rispetto alla classe di riferimento ma il rischio aumenta significativamente all'aumentare dell'esposizione ($p=0.003$). Le analisi di sensibilità hanno confermato la significatività del trend.

Conclusioni

Lo studio suggerisce una associazione tra esposizione a inceneritore e abortività spontanea. I risultati appaiono coerenti con l'osservazione di un incremento di nascite pretermine associate all'esposizione a inceneritore, già

osservata nell'ambito del Progetto Monitor. E' plausibile infatti l'ipotesi 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).

1. Introduzione

L'aborto spontaneo rappresenta un indicatore di salute riproduttiva poco indagato in relazione all'esposizione alle emissioni da inceneritori o all'inquinamento atmosferico da traffico (1). Appena più frequenti risultano gli studi su esposizioni chimiche, su episodi di inquinamento delle acque o successivi a incidenti industriali con forti emissioni di sostanze in atmosfera (2).

Uno studio giapponese condotto su 63 inceneritori (3) con livelli di emissione di diossine molto elevati, ha analizzato gli eventi riproduttivi avversi in un raggio di 10 km, con passo di 1 km, dalla sorgente. Nessuno degli eventi studiati (basso peso alla nascita, mortalità infantile, neonatale e neonatale precoce nel loro complesso e da malformazioni congenite) ha mostrato eccessi statisticamente significativi nei primi due Km di raggio. L'aborto spontaneo totale e l'aborto spontaneo associato a malformazioni congenite, entrambi studiati dopo la dodicesima settimana di gestazione, non sono risultati aumentati e i rapporti osservati/attesi più elevati sono stati riscontrati nel nono e decimo km dell'area in studio.

In uno studio su donne residenti nel comune di Modena negli anni 2003-2006 (4), di età compresa tra 16 e 49 anni, suddivise in base alla residenza o al luogo di lavoro in tre livelli di esposizione a inceneritore, non è stato ritrovato alcun eccesso significativo nel tasso di aborto spontaneo nelle aree con livello di esposizione alto e/o intermedio rispetto a quelle con basso livello di esposizione. Nelle donne lavoratrici in aziende operanti nelle aree esposte non è stato rilevato complessivamente un eccesso di rischio, ma in quelle a esposizione intermedia si osservava un lieve eccesso (RR: 1,81; IC 95%: 0,66-4,02). L'esposizione a inceneritore era stimata tramite modelli matematici di ricaduta di metalli pesanti e diossine.

Nell'ambito del Progetto "Enhance Health" (5) è stata analizzata, tramite le schede di dimissioni ospedaliere, l'abortività spontanea nelle donne di età 15-49 anni residenti in un raggio di 3 km dall'inceneritore di Forlì nel periodo 1998-2003. L'esposizione a inceneritore è stata stimata tramite modelli di dispersione utilizzando come traccianti i metalli pesanti, mentre l'esposizione da traffico e altre fonti è stata stimata tramite l'NO₂. I rapporti standardizzati di ospedalizzazione nell'area erano sostanzialmente sovrapponibili a quelli dell'AUSL di Forlì. I rischi relativi aggiustati per età e condizione socioeconomica crescevano rispetto al livello di riferimento ed erano rispettivamente 1,10 nel secondo, 1,40, significativo, nel terzo e 1,01 nel quarto livello, di esposizione a inceneritore. Nelle donne residenti per almeno 5 anni nell'area solo il terzo livello risultava aumentato. Un eccesso, di minore entità, era presente anche in relazione all'esposizione da traffico.

Scopo di questo lavoro è analizzare l'occorrenza di aborto spontaneo nelle donne di età 15-49 anni residenti in prossimità di ciascuno degli inceneritori attivi in Emilia-Romagna.

2. Materiali e Metodi

Area in studio

L'area geografica nello studio è compresa nei 4 km di raggio attorno a 7 degli otto inceneritori di rifiuti solidi urbani (RSU) attivi nella regione nel periodo 2002-2006: Reggio Emilia, Modena, Bologna, Ferrara, Ravenna, Forlì, Rimini. Lo studio comprende quindi i comuni di Cadelbosco di Sopra e Reggio Emilia (RE), Modena (MO), Bologna, Castenaso e Granarolo Emilia (BO), Ferrara e Vigarano Mainarda (FE), Ravenna (RA), Forlì (FO), Coriano, Misano Adriatico, Riccione, Rimini e San Cle-

mente (RN). Nell'indagine non è considerato il sito di Piacenza, perché la popolazione in studio è stata individuata a partire dai soggetti che costituiscono la coorte dei residenti dello studio di mortalità e incidenza tumori, nel quale la popolazione di Piacenza non è entrata a causa della breve durata di funzionamento dell'impianto, operante solo dal 2003.

Popolazione in studio

La popolazione considerata è costituita dalle donne in età fertile (15-49 anni) residenti al 30.06 di ogni anno del periodo 2002-2006 nelle aree in studio, individuate a partire dalla coorte dei residenti, di cui le anagrafi dei comuni interessati hanno fornito l'elenco, la data di nascita e l'indirizzo (via e numero civico) per il periodo considerato. Tutti gli indirizzi sono stati georeferenziati tramite Sistemi Informativi Geografici (GIS). Il periodo considerato è in gran parte sovrapponibile a quello relativo allo studio sugli effetti riproduttivi, il cui Rapporto è già stato reso noto (6).

Ogni anno, nelle aree in studio, sono state osservate 59568 ± 893 donne in età fertile (media \pm DS) e per queste per ogni singolo anno e per l'intero periodo sono stati calcolati i tassi di abortività, che tuttavia sono fortemente condizionati dalla fecondità delle donne in esame. Il numero di gravidanze è stato stimato il secondo il metodo proposto da Cattaruzza e Spinelli sommando il numero totale di parti, di aborti spontanei e un terzo delle interruzioni volontarie di gravidanza (7), rilevate attraverso i ricoveri ospedalieri corrispondenti. È stato così possibile calcolare la proporzione di abortività su cui è stata effettuata l'analisi.

Esposizione a inceneritori

La valutazione dell'esposizione per le donne in età fertile nel periodo 2002-2006 è la stessa già effettuata per tutta la popolazione residente nelle aree in studio nell'ambito dell'indagine sugli eventi riproduttivi nei nati (6), di cui qui si riportano sinteticamente le caratteristiche principali.

Per misurare l'esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori è stato utilizzato come tracciante il PM_{10} , a partire dalla modellizzazione della dispersione al suolo delle emissioni, misurate in continuo, di ogni inceneritore in studio, effettuata utilizzando il modello di tipo gaussiano ADMS-Urban del Cambridge Environmental Research Consultants (CERC).

Ad ogni donna in età fertile è stata attribuita l'esposizione annuale a PM_{10} , per ogni anno di permanenza nell'area oggetto dello studio. L'esposizione relativa all'evento aborto è quella dell'anno solare in cui è avvenuto l'aborto.

La variabile esposizione è stata categorizzata in quartili sulla base dell'esposizione osservata nell'intero periodo (2002-2006). Inoltre è stata considerata uguale a zero l'esposizione delle donne residenti a Reggio Emilia nel periodo gennaio 2003-giugno 2005, in quanto in quel periodo l'attività dell'impianto era sospesa. Sono quindi state analizzate cinque classi di esposizione (valori espressi in nanogrammi/metro cubo - ng/m^3):

1: $PM_{10} = 0$; 2: $0 < PM_{10} \leq 0,29$; 3: $0,29 < PM_{10} \leq 0,68$; 4: $0,68 < PM_{10} \leq 1,31$; 5: $PM_{10} > 1,31$

Esposizione ad altre fonti

Anche l'esposizione ad altre fonti di inquinamento ha seguito le modalità già sperimentate nello studio sugli effetti riproduttivi. Il tracciante utilizzato è costituito quindi dagli ossidi di azoto (NO_x), la cui dispersione al suolo è stata modellizzata con ADMS-Urban. I valori di inquinamento relativi al traffico, agli insediamenti industriali, al riscaldamento civile e all'agricoltura sono desunti dalla documentazione concernente la situazione attuale. Sono state quindi calcolati i quartili di esposizione cumulata ad altri inquinanti, i cui valori di cut-off sono (valori espressi in microgrammi/metro cubo - $\mu g/m^3$):

1: $NO_x < 35,17$; 2: $35,17 < NO_x \leq 51,78$; 3: $51,78 < NO_x \leq 71,56$; 4: $NO_x > 71,56$

Esito

Le informazioni sull'aborto spontaneo sono state ricavate dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO) relative al periodo 2002-2006, attraverso la procedura di record-linkage, che ha preso in considerazione i codici ICD9CM 630-634, in diagnosi principale.

Per il calcolo della proporzione di abortività sono stati individuati anche i parti e le interruzioni volontarie di gravidanza (IVG) avvenuti in ogni anno considerato, con le seguenti modalità:

Parti: ICD9CM 650 Parto normale, V27 Esito del parto, in qualunque posizione

IVG : ICD9CM 635 Aborto indotto legalmente, in qualunque posizione.

I dati così ottenuti sono stati sottoposti a un controllo di qualità, con le seguenti regole:

- Un evento di aborto o di di IVG avvenuto dopo almeno 3 mesi da un primo evento di aborto o di IVG è stato definito come un 2° aborto o IVG;
- Un evento di parto avvenuto dopo almeno 9 mesi da un primo evento di parto è stato definito come un 2° parto;
- E' stato considerato valido un evento di aborto o di IVG avvenuto dopo un parto solo se questo si è verificato dopo almeno 3 mesi dal parto;
- E' stato considerato valido un parto avvenuto dopo un aborto o dalla IVG solo se questo si è verificato dopo almeno 9 mesi dall'aborto o dalla IVG;

Caratteristiche delle donne in studio

Le caratteristiche delle donne in studio derivano dalle informazioni desumibili dal tracciato record delle SDO, che riguardano solamente l'età e la nazionalità (italiane, non italiane). Inoltre, per caratterizzarne lo stato socio-economico, ad ogni donna, è stato attribuito il valore dell'Indice di Deprivazione, relativo alla sezione di censimento di residenza. Infine, per ogni donna che presentava un aborto, sono stati individuati gli aborti occorsi nei tre anni precedenti a ogni anno in studio, al fine di rilevare gli aborti progressi, importante fattore di rischio di abortività successiva. Sono stati quindi considerati gli aborti occorsi nei trienni 1999-2001, 2000-2002, 2001-2003, 2002-2004, 2003-2005.

Caratteristiche socio-economiche

In assenza di indicatori di condizione socio-economica a livello individuale, è stato utilizzato un indicatore di area geografica, che misura la deprivazione a livello di sezione di censimento, mutuando il metodo dall'Indice nazionale (8). Si sono così selezionate le 3563 sezioni di censimento (3206 con almeno un residente al censimento 2001) che ricadevano in un raggio di 4 km dagli inceneritori. E' stato calcolato un nuovo indice di deprivazione, con la stessa composizione di quello nazionale e regionale (combinazione di alcune variabili, scelte in modo da rappresentare le diverse dimensioni della condizione sociale: basso livello di istruzione, disoccupazione, mancato possesso dell'abitazione, famiglia monogenitoriale e alta densità abitativa), ma con addendi standardizzati in riferimento all'area in studio: riduzione in punteggi Z tramite medie e deviazione standard della popolazione nell'area; categorizzazione tramite i quintili della stessa popolazione. Questo indice, più specifico di quello nazionale o regionale, discende tuttavia ancora da considerazioni sociologiche e di pertinenza generali, e offre buona coerenza e confrontabilità con altri indici su larga scala.

Metodi statistici

Sono stati calcolati i tassi x 1000 donne in età fertile (15-49 anni) e la proporzione x 100 gravidanze stimate per ogni anno del periodo 2002-2006 e per livelli di esposizione a inceneritore.

Un modello di regressione logistica multivariato è stato implementato per stimare il rischio di aborto spontaneo nelle diverse classi di esposizione alle emissioni dagli inceneritori considerando come poten-

ziali confondenti l'esposizione ad altre fonti, il livello socio-economico, l'età. Nel modello è stato inserito il sito come effetto casuale.

3. Risultati

3.1 Descrizione delle donne in studio

Le donne in età fertile (15-49 anni) residenti nelle aree in studio sono circa 60000 per anno nel periodo considerato (da 58113 nel 2002 a 60023 nel 2006). La loro età media cresce lievemente ma costantemente (da 33,56 a 34,14 anni), conformemente al graduale invecchiamento della popolazione generale, mentre la proporzione di donne di nazionalità italiana decresce rapidamente (da 87,6% a 80,1) per la progressiva immigrazione di donne giovani, in età lavorativa. Le condizioni socio-economiche sono costantemente equilibrate, con una lieve maggiore rappresentazione delle donne meno deprivate. Gli aborti spontanei, 1786 nel periodo considerato, aumentano nel corso degli anni, parallelamente alle donne in età feconda, mentre i tassi restano relativamente costanti (Tab. 1).

	Anno					
	2002	2003	2004	2005	2006	totale
n. donne 15-49 anni	58113	59314	60127	60265	60023	297842
età media \pm DS	33,56 \pm 8,99	33,69 \pm 8,99	33,88 \pm 9,99	34,05 \pm 9,01	34,14 \pm 9,09	33,87 \pm 9,02
nazionalità Italian ^a %	87,61	85,31	83,23	81,49	80,08	83,51
ID** %						
1	22,42	22,35	22,31	22,24	22,26	22,32
2	19,37	19,41	19,40	19,32	19,23	19,35
3	20,89	20,83	20,72	20,72	20,71	20,77
4	18,28	18,21	18,31	18,31	18,43	18,31
5	19,03	19,19	19,26	19,41	19,36	19,51
n. aborti spontanei	342	348	366	343	387	1786
Tasso x1000	5,89	5,87	6,09	5,69	6,45	6,00

^a dati mancanti: n=65 (2002), n=62 (2003), n=63 (2004), n=61 (2005) e n=60 (2006)

** dati mancanti: n=3 (2003), n=4 (2004); 1= meno deprivate, 5= più deprivate

Tab. 1: Descrizione delle donne in età fertile residenti nelle aree in studio, n. aborti spontanei e tasso di abortività, per anno.

Per il calcolo della proporzione di abortività¹ sono stati individuati i parti e le Interruzioni Volontarie di Gravidanza (IVG) avvenuti nel periodo in esame, utili al fine del calcolo delle "gravidanze stimate". I parti aumentano negli anni considerati, come pure le IVG, seppure con minore costanza: conseguentemente la proporzione di abortività, come già il tasso, appare relativamente stabile (Tab. 2).

$$^1 \text{ Proporzione di abortività spontanea} \quad P_{AS} = \frac{N_{AS}}{N_P + N_{AS} + \frac{1}{3} N_{IVG}} \cdot 100$$

ove: N_{AS} = numero aborti spontanei;

N_P = numero parti; N_{IVG} = numero di Interruzioni Volontarie di Gravidanza

Le IVG entrano al denominatore solo per 1/3 perché si stima che circa 2/3 siano eseguite prima che si possa manifestare l'aborto spontaneo, sottraendo quindi al rischio quella quota di gravidanze.

	Anno					Totale
	2002	2003	2004	2005	2006	
n. aborti	342	348	366	343	387	1786
n. IVG	664	695	715	679	710	3463
n. 1/3 IVG	221	232	238	226	237	1154
n. parti	2305	2386	2504	2533	2552	12280
Totale gravidanze	3311	3429	3585	3555	3649	17529
Totale gravidanze "stimate"	2868	2966	3108	3102	3176	15220
Proporzione di abortività x100	11,94	11,73	11,77	11,08	12,15	11,73

Tab. 2: Parametri utili al calcolo della proporzione di abortività e proporzione di abortività, per anno.

3.2 Confronto con dati medi regionali

I dati ufficiali di abortività spontanea sono pubblicati da ISTAT, che analizza i dati raccolti dagli Istituti di cura a mezzo del modello Istat D.11. L'Istituto calcola sia il tasso di abortività che il rapporto aborti/nati vivi, che tiene conto, sia pure in modo approssimato, della fertilità delle donne in studio. In Tab. 3 sono presentati i dati regionali del periodo considerato. Rispetto ai dati di Tab. 1 i tassi appaiono con costanza lievemente inferiori. Ciò dipende dalla diversa fonte dei dati: nel caso di questo studio si tratta dei dati (le SDO) del Sistema Informativo Ospedaliero, flusso obbligatorio, che nasce con la finalità di rimborsare le strutture che erogano l'assistenza e quindi presumibilmente completo; nel caso del flusso ISTAT si tratta invece di un flusso informativo obbligatorio ma non connesso ad alcun esito amministrativo/economico, con possibile effetto sulla completezza del flusso stesso. I rapporti appaiono invece costantemente superiori a quelli calcolati nel nostro studio (Tab. 2) perché, benché i numeratori siano inferiori per le ragioni appena elencate, i denominatori considerano solo i nati vivi e sono quindi, di conseguenza, maggiori di quelli usati in questo studio. Con queste precisazioni, i dati relativi alle aree in studio paiono non dissimili da quelli regionali e, in particolare, sembrano seguire un andamento analogo negli anni considerati.

indicatore	anno				
	2002	2003	2004	2005	2006
Numero di aborti spontanei (tutte le donne)	5028	4920	5027	4731	5303
Tassi per 1000 donne in età feconda (15-49 anni)	5,54	5,38	5,42	5,03	5,61
Rapporti per 1000 nati vivi da donne in età feconda (15-49 anni)	141,23	137,38	132,01	123,16	135,12

Tab. 3: Abortività spontanea in Regione Emilia-Romagna, per anno.

Fonte: "Dimissioni dagli istituti di cura per aborto spontaneo in Italia", ISTAT, 2009

3.3 *Analisi univariata*

Sono stati analizzati sia i tassi che le proporzioni in relazione ai livelli di esposizione, alle caratteristiche materne e ai siti (Tab. 4). L'inadeguatezza del tasso nel descrivere l'esito in esame si evidenzia chiaramente quando si studia la relazione esistente con l'età materna e con la nazionalità. L'età avanzata (40-49 anni) appare infatti a basso rischio di abortività (2,59 x 1000) mentre le donne straniere presentano un tasso di abortività quasi doppio di quello osservato tra le donne italiane. Di fatto, ciò che il tasso non può considerare è la diversa propensione alla maternità di età e di culture diverse. La proporzione invece coglie bene questo aspetto e mostra un rischio molto elevato per le donne più anziane (35,3%), come risulta dalla letteratura (9), mentre le donne straniere sperimentano l'aborto spontaneo in modo non dissimile dalle donne italiane, come documentato da studi locali sulla salute degli immigrati (10). Per questo motivo si è deciso di utilizzare come indicatore la proporzione di abortività, per la quale si osserva un trend significativo per esposizione crescente a inceneritore, mentre nessuna associazione si coglie con l'esposizione ad altre fonti. Il fattore di rischio maggiore risulta, come atteso, l'età materna mentre non si apprezzano differenze né per la nazionalità né per le condizioni socio-economiche materne (Indice di Deprivazione). I siti infine non sono omogenei: la proporzione minima è a Reggio Emilia (10,7%), massima a Ravenna (15,0%), dove tuttavia si sono registrati solo 9 casi.

n. aborti spontanei	Tasso x 1000	Proporzione x 100	P
------------------------	--------------	----------------------	---

Esposizione a inceneritore					
	1	238	6,13	10,66	
	2	397	6,07	10,69	
	3	389	6,05	11,89	
	4	376	5,81	12,79	
	5	386	5,97	12,60	0,001*
Esposizione ad altre fonti					
	1	431	5,79	11,75	
	2	450	6,05	11,83	
	3	466	6,26	12,37	
	4	436	5,86	10,98	0,424*
	Dati mancanti	3			
Età					
	<=20	34	1,24	6,95	
	21-34	967	7,75	9,24	
	35-40	574	8,93	15,65	
	40-49	211	2,59	35,34	<0,0001*
Nazionalità					
	Italiana	1324	5,33	11,77	
	Straniera	458	9,34	11,56	0,726**
	Dati mancanti	4			
Indice Deprivazione***					
	1	390	5,87	11,66	
	2	336	5,83	11,67	
	3	374	6,04	12,00	
	4	338	6,20	12,08	
	5	348	6,07	11,28	0,839*
Sito					
	BO	188	6,78	14,04	
	FE	32	4,42	11,59	
	FO	325	6,03	12,81	
	MO	437	6,13	11,70	
	RA	9	6,50	15,00	
	RE	601	6,18	10,69	
	RN	194	4,97	11,73	0,013**

* Test del Trend di Cochran-Armitage calcolato sulle proporzioni di abortività

** Test del Chi-Quadrato calcolato sulle proporzioni di abortività

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

Tab. 4: n. di aborti spontanei, tasso e proporzione di abortività nelle aree in studio per livello di esposizione a inceneritore, ad altre fonti, classe di età, nazionalità, Indice di deprivazione e sito, negli anni 2002-2006.

3.4 Analisi multivariata

E' stato quindi implementato un modello di regressione logistica per valutare l'associazione tra abortività spontanea ed esposizione a inceneritore, tenendo conto del potenziale effetto confondente dell'esposizione ad altre fonti di pressione ambientale, dell'età, della nazionalità e dell'Indice di Deprivazione delle donne studiate. Il sito è entrato nel modello come effetto casuale (Tab. 5).

Rispetto al riferimento (esposizione assente), si osserva un incremento di rischio con un trend statisticamente significativo. Per quanto riguarda le covariate, sono confermati i risultati dell'analisi univariata, benché la nazionalità mostri ora una differenza tra donne di nazionalità italiana e straniere al limite della significatività statistica.

	OR	IC 95%	p
Esposizione a inceneritore			
1	1		
2	0,95	0,80 1,13	0,54
3	1,08	0,91 1,28	0,41
4	1,16	0,98 1,39	0,11
5	1,18	0,99 1,41	0,09
<i>Trend</i>			0,003
Esposizione ad altre fonti			
1	1		
2	0,99	0,86 1,15	0,94
3	1,05	0,91 1,22	0,52
4	0,95	0,82 1,11	0,54
<i>Trend</i>			0,695
Età in classi			
<=20	1		
21-34	1,41	0,98 2,02	0,08
35-40	2,60	1,80 3,76	0,00
40-49	7,69	5,19 11,40	0,00
<i>Trend</i>			< 0,001
Indice di deprivazione			
1	1		
2	1,02	0,87 1,19	0,84
3	1,06	0,91 1,24	0,46
4	1,09	0,93 1,28	0,28
5	1,00	0,85 1,17	0,97
<i>Trend</i>			0,710
Nazionalità			
Non italiana	1		
Italiana	0,87	0,77 0,98	0,06

Tab. 5: Proporzioni di abortività: Modello logistico multivariato. La variabile sito è stata considerata come effetto casuale.

3.4.1 Analisi di sensibilità

Nazionalità

Per testare la robustezza del modello presentato, è stata condotta un'analisi di sensibilità considerando solo le donne italiane; i risultati sono sovrapponibili a quelli ottenuti con il modello generale: infatti benché l'associazione tra abortività ed esposizione a inceneritore non sia mai significativa, per ciascun livello di esposizione, è tuttavia presente un trend significativo (Tab. 6).

	OR*	IC 95%		p
Esposizione a inceneritore				
1	1			
2	0,91	0,74	1,28	0,417
3	1,13	0,92	1,39	0,264
4	1,20	0,97	1,45	0,107
5	1,19	0,97	1,46	0,114
<i>Trend</i>				<i>0,004</i>

* OR aggiustati per esposizione ad altre fonti, età e nazionalità. La variabile sito è stata considerata come effetto casuale.

Tab. 6: Proporzioni di abortività: modello logistico multivariato applicato sul gruppo di donne italiane residenti nel periodo 2002-2006.

Aborti ripetuti

Il manifestarsi di un aborto spontaneo costituisce un importante fattore di rischio per le gravidanze successive. Per questa ragione sono stati individuati quegli aborti che, nei tre anni precedenti all'anno in studio, sono stati preceduti da un altro aborto, e ad essi è stata attribuita l'etichetta di "aborti ripetuti". Essi sono complessivamente 164 (9,2% del totale degli aborti considerati) e la loro distribuzione non è associata con l'esposizione a inceneritore (Tab. 7).

Esposizione a inceneritore	n. aborti ripetuti	Proporzioni x 100 aborti	P*
1	30	12,61	
2	39	9,82	
3	22	5,66	
4	38	10,11	
5	35	9,07	
<i>Totale</i>	164	9,18	<i>0,322</i>

* Test del Trend di Cochran-Armitage

Tab. 7: Distribuzione degli aborti ripetuti per livello di esposizione a inceneritore

E' stata quindi ripetuta l'analisi multivariata al netto degli aborti ripetuti (Tab.8). I risultati sono simili a quelli complessivi (Tab. 5), con maggiore accentuazione del trend e significatività del rischio associato al livello più elevato di esposizione a inceneritore.

	OR*	IC 95%		p
Esposizione a inceneritore				
1	1			
2	0,98	0,82	1,18	0,849
3	1,17	0,97	1,40	0,114
4	1,20	1,00	1,45	0,067
5	1,23	1,02	1,48	0,044
<i>Trend</i>				<i>0,002</i>

* OR aggiustati per esposizione ad altre fonti, età e nazionalità. La variabile sito è stata considerata come effetto casuale.

Tab. 8: Modello logistico multivariato applicato sulla coorte di donne residenti nel periodo 2002-2006 con esclusione delle donne che hanno avuto un precedente aborto nei tre anni precedenti..

4. *Discussione*

Lo studio ha considerato l'abortività spontanea delle donne in età fertile residenti nelle aree prossime a sette inceneritori in funzione in Emilia-Romagna negli anni 2002-2006, periodo in gran parte sovrapponibile a quello preso in considerazione nello studio Monitor sugli eventi riproduttivi nei nati (6).

Per l'analisi del fenomeno sono stati calcolati sia il tasso di abortività, sulla popolazione femminile in età feconda, sia la proporzione di abortività calcolata sulle gravidanze stimate, che individua con buona approssimazione la vera popolazione a rischio di aborto, costituita dalle sole donne gravide. Il tasso è risultato essere un indicatore poco adeguato per evidenziare il principale fattore di rischio di abortività spontanea, costituito dall'età materna (Tab. 4). Da qui dunque la decisione di utilizzare esclusivamente la proporzione come misura più affidabile per la stima della frequenza dell'evento in studio.

Lo studio non rileva eccessi significativi di rischio per alcun livello di esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori, tuttavia ha mostrato un aumento statisticamente significativo della frequenza di abortività spontanea all'aumentare dei livelli di esposizione (Tab. 5). Il risultato è confermato dall'analisi condotta solo sulle donne di nazionalità italiana (Tab. 6), escludendo le donne straniere, che rappresentano circa il 17% delle donne in età fertile (Tab. 1), ma che contribuiscono per circa il 25% all'abortività totale del gruppo esaminato (458 aborti su 1786, Tab. 4). Nemmeno la eliminazione degli aborti preceduti da un altro aborto nei tre anni pregressi ("aborti ripetuti") (Tab. 8) modifica i risultati, ma anzi si osserva un'accentuazione del trend e il rischio connesso al livello più elevato di esposizione a inceneritore diventa statisticamente significativo.

Lo studio ha confermato la grande importanza dell'età materna avanzata quale principale fattore di rischio di abortività, mentre non ha rilevato differenze significative né in relazione alle condizioni socio-economiche, qui descritte dall'indice di deprivazione calcolato a livello di sezione di censimento, né in relazione alla nazionalità materna (Tab. 4). L'importanza delle condizioni socio-economiche nel determinare il rischio di abortività spontanea non è largamente studiata, né in anni recenti, a differenza di quanto accade per specifiche condizioni professionali. Risulta tuttavia, negli anni '80-'90, un modesto

incremento di occorrenza del fenomeno in modo inversamente proporzionale al titolo di studio materno (11). La mancata rilevazione dell'associazione nel nostro studio può essere imputata al complessivo mutamento del quadro sociale italiano negli anni 2000, ma anche alle differenti modalità di misura della posizione sociale: non a livello individuale, attraverso il titolo di studio, ma a livello di piccola area, attraverso un Indice integrato di deprivazione.

Per quanto concerne la nazionalità materna, i dati rilevati in questo studio confermano, come già si è fatto cenno, le osservazioni locali pur ripetute che non evidenziano nelle collettività immigrate un maggiore rischio di abortività spontanea, anche in relazione alla minor frequenza, tra queste, di gravidanze in età avanzata (10).

Lo studio suggerisce dunque una associazione tra esposizione a inceneritore e abortività spontanea, a differenza dei pochi precedenti studi che hanno indagato lo stesso fenomeno, ricordati in introduzione. Per quanto riguarda tuttavia i due studi italiani citati (4,5), le principali differenze con questo studio stanno nella dimensione della popolazione considerata, relativa in entrambi i casi a un solo inceneritore, e nella misura del fenomeno, che ha utilizzato il tasso di abortività calcolato sulle donne in età fertile. Questo, come già affermato, è un indicatore inadeguato a rappresentare il rischio, soprattutto in popolazioni piccole, nelle quali l'utilizzo del tasso può indurre rilevanti distorsioni. Lo studio giapponese (3) considera solo gli aborti successive a 12 settimane di gestazione e, anch'esso, fa uso del tasso valutato sulla popolazione femminile nel suo complesso.

I risultati di questo studio appaiono coerenti con i risultati del precedente lavoro sugli effetti riproduttivi presentati nel Rapporto già citato (6), che evidenziava un'associazione tra frequenza di nati pretermine ed esposizione a inceneritore, relativamente allo stesso periodo qui considerato. E' possibile infatti che i fattori connessi con l'esposizione a inceneritori siano associati con diversi eventi della gravidanza; in particolare è plausibile l'ipotesi 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) (12-14). L'individuazione dei fattori in grado di determinare ciò, e dei loro meccanismi d'azione, esula dagli obiettivi di questo studio.

I limiti del lavoro qui presentato sono sovrapponibili a quelli già esposti nel rapporto più volte citato: il mancato controllo dei fattori materni di rischio di abortività spontanea connessi agli stili di vita e alle condizioni di salute, tra cui le malformazioni uterine, le patologie autoimmuni e i disordini endocrini appaiono particolarmente importanti (15); la minore accuratezza nella descrizione dell'esposizione ad altre fonti di inquinamento.

Per quanto concerne il primo aspetto, un rilevante fattore di rischio, oltre all'età materna, è costituito da una storia ostetrica di aborti precedenti, che verosimilmente è correlata anche con la presenza di alcune patologie ginecologiche o sistemiche. In questo studio la distribuzione degli aborti ripetuti non è associata ai livelli di esposizione e l'analisi multivariata, ripetuta sui soli aborti non ripetuti, conferma i risultati complessivi (Tabb. 7-8). Questo dato, che considera indirettamente possibili fattori di rischio materni connessi alle condizioni di salute, non azzera tuttavia la possibilità che altri fattori di rischio, non espressi dalla ripetizione dell'aborto, possano essere almeno parzialmente responsabili dei risultati ottenuti. Parimenti non è possibile escludere che le condizioni socio-economiche, benché non chiaramente correlate nella letteratura con l'abortività spontanea, abbiano un ruolo che lo studio non è in grado di controllare.

Relativamente all'esposizione ad altre fonti di inquinamento, la loro rilevazione non è altrettanto accurata quanto l'esposizione a inceneritore: mentre infatti quest'ultima è basata sulla modellizzazione della dispersione al suolo delle misure degli inquinanti emessi rilevate in continuo, la prima è il risultato del-

la modellizzazione di dati documentali, il più possibile accurati e recenti, ma con differente livello di affidabilità rispetto a misure in continuo. Non è quindi possibile escludere che almeno in parte l'effetto associabile all'esposizione a inceneritore sia in realtà ascrivibile all'esposizione all'inquinamento generale.

5. Conclusioni

Lo studio ha rilevato un modesto ma significativo incremento di abortività spontanea all'aumentare dell'esposizione agli inquinanti emessi da sette inceneritori presenti in Emilia-Romagna. Il risultato integra l'osservazione di un'associazione delle stesse emissioni con la frequenza di nascite pretermine, riportata nel precedente Rapporto Monitor (6). Gli studi precedenti devono considerarsi riferiti a popolazioni di piccole dimensioni e con misure di effetto meno accurate. Nel nostro caso, la dimensione della popolazione indagata e l'utilizzo di una misura di effetto (la proporzione di abortività) in grado di meglio stimare il rischio delle donne gravide rendono i risultati interessanti ed innovativi ed in grado di arricchire il quadro complessivo delle conoscenze sugli effetti riproduttivi dell'esposizione agli inquinanti emessi dagli inceneritori.

Bibliografia

1. Green RS, Malig B, Windham GC, et al. Residential exposure to traffic and spontaneous abortion. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1939-1944.
2. Wigle DT, Arbuckle TE, Turner M, et al. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008; 11: 373-517.
3. 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.
4. Vinceti M, Malagoli C, Teggi S, et al. Adverse pregnancy outcomes in a population exposed to the emissions of a municipal waste incinerator. *Sci Total Environ* 2008; 407: 116-121.
5. Enhance Health - Valutazione dello stato di salute della popolazione residente nell'area di Coriano (Forlì). Marzo 2007.
http://www.arpa.emr.it/dettaglio_documento.asp?id=959&idlivello=216
6. Candela S, Angelini P, Bonvicini L, et al. Progetto Monitor. Valutazione epidemiologica degli effetti sanitari - Studi epidemiologici sulla popolazione residente - Effetti riproduttivi. 2010, pp. 1-37.
<http://www.arpa.emr.it/cms3/documenti/monitor/risultati/LP4Az1-Esiti%20riproduttivi.pdf>
7. Cattaruzza MS, Spinelli A. Indicatori di aborto spontaneo. *Epidemiol Prev* 2000; 24: 184-185.
8. Caranci N, Biggeri A, Grisotto L, Pacelli B, Spadea T, Costa, G. L'indice di deprivazione italiana a livello di sezione di censimento: definizione, descrizione e associazione con la mortalità. 2010; 34: 167-176.
9. Osborn JF, Cattaruzza MS, Spinelli A. Risk of spontaneous abortion in Italy, 1978-1995, and the effect of maternal age, gravidity, marital status, and education. *Am J Epidemiol*, 200; 151: 98-105.
10. Candela S., Greci M., Pergolizzi S., Ventura C., Luberto F. La salute della popolazione straniera a Reggio Emilia. Montecchio Emilia (RE), Coop Sociale l'Olmo, Collana Progetto Salute n° 10, 2007, 1-100.

11. Cattaruzza MS, Spinelli A. Abortività spontanea in Italia: differenze sociali e andamenti temporali. *Epidemiol Prev* 2000; 24: 166-171.
12. Buchmayer SM, Sparén P, Cnattingius S. Previous pregnancy loss: risks related to severity of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1225-1231.
13. Mulik V, Bethel J, Bhal K. A retrospective population-based study of primigravid women on the potential effect of threatened miscarriage on obstetric outcome. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24: 249-253.
14. 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.
15. Brown S. Miscarriage and its associations. *Semin Reprod Med* 2008; 26: 391-400.

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. aborto spontaneo) 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".

Proporzione di abortività

E' calcolato come rapporto tra il numero di aborti spontanei e il numero di gravidanze stimate. Le gravidanze stimate comprendono gli aborti spontanei, i parti e 1/3 delle Interruzioni volontarie della gravidanza.

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.

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.

***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.

Tasso di abortività

E' calcolato come rapporto tra il numero di aborti spontanei e il numero di donne in età fertile (15-49 anni).

***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