

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Parma



PROGETTO DI SORVEGLIANZA DEGLI EFFETTI SANITARI DIRETTI E INDIRETTI DELL'IMPIANTO DI TRATTAMENTO RIFIUTI (PAIP) DI PARMA -

PIANO OPERATIVO PER LA SORVEGLIANZA SUI SOGGETTI
ASMATICI

RAPPORTO SUI RISULTATI DELLE VISITE T0-T10 ANTE OPERAM E TERZO POST OPERAM

AUTORI:

Responsabile scientifico

Dr.ssa Natalia Sodano

Collaboratori del Dipartimento di Sanità Pubblica

Dr.ssa Gaia Fallani

Dr.ssa Rosanna Giordano

Dr.ssa Elisa Mariani

Collaboratori del Tavolo Tecnico-Scientifico

Servizio Sanità Pubblica Regione Emilia-Romagna

CTR Ambiente-Salute Modena

Università degli Studi di Parma

Azienda Ospedaliero-universitaria di Parma

ARPAE Sezione di Parma

Servizio di Epidemiologia e Comunicazione del Rischio AUSL-IRCCS di Reggio

Dr. Maurizio Impallomeni, già Direttore Area Igiene Ambientale AUSL Parma

OTTOBRE 2021

COMPENDIO

INTRODUZIONE

Una delle linee di indagine del Progetto di Sorveglianza sull'Inceneritore di Parma ha previsto l'arruolamento di una coorte di pazienti asmatici residenti a Parma e provincia. Il presente Rapporto è dedicato ad illustrare la linea di sorveglianza su indicatori di salute potenzialmente influenzati dalle emissioni dell'inceneritore, riguardanti i soggetti asmatici e descrive caratteristiche e risultati delle visite del tempo T0, effettuate prima dell'accensione dell'inceneritore tra l'inizio del 2012 e l'aprile 2013 (ante-operam), fino al tempo T10, (post-operam, maggio 2019). Il piano operativo per la sorveglianza sui soggetti asmatici è disponibile sul sito dell'AUSL (www.ausl.pr.it) nella sezione "Azienda"- "Progetti aziendali").

OBIETTIVI

L'obiettivo generale della Linea "Asmatici" è quello di esplorare nel dettaglio l'andamento temporale degli indici funzionali respiratori (spirometria, oscillometria, concentrazione di ossido nitrico) in soggetti asmatici in relazione alla loro esposizione alle emissioni dell'impianto; nel disegno originale si confrontano due gruppi di soggetti, uno esposto e uno non esposto alle emissioni dell'inceneritore, a partire dal tempo 0, ossia prima dell'accensione del termovalorizzatore, evidenziando eventuali differenze ragionevolmente associabili alle emissioni dello stesso, entro i limiti consentiti dalla numerosità campionaria disponibile. Successivamente il disegno è stato integrato considerando tutti gli asmatici (studio di coorte) e classificandoli sulla base dell'esposizione con un valore puntuale individuale attribuendo ad ognuno il valore di esposizione predetto dal modello di ricaduta nel giorno della visita, ricavato dai dati reali delle emissioni. L'altra integrazione di interesse è consistita nell'estensione ai soggetti asmatici del Piano di Biomonitoraggio (Addendum Biomonitoraggio) finalizzato all'individuazione nelle urine di marcatori di esposizione correlati alla qualità dell'aria.

MATERIALI E METODI

Partendo da un modello di ricaduta delle emissioni dell'inceneritore di Parma si è identificato un gruppo di 92 soggetti asmatici distinti in esposti/non esposti in base alla soglia di 1 ng/m^3 di PM10, accoppiati sulla base di variabili personali, cliniche ed ambientali/territoriali. Successivamente nell'indagine di coorte si è optato per la scelta di una diversa modellizzazione dell'esposizione e l'attribuzione ad ogni soggetto di un valore di esposizione puntuale. Gli asmatici sono estratti dal data-base dei pazienti dell'Ambulatorio dell'Asma della Clinica Pneumologica dell'Università di Parma presso la quale si svolgono le indagini cliniche previste dal protocollo e consistenti in visita medica, esecuzione di test funzionali, somministrazione di questionario sui fattori di esposizione diversi dall'emissione dell'inceneritore e raccolta di campione di urine a scopo di biomonitoraggio.

L'analisi del disegno originale consiste in un primo passaggio costituito da un approccio di tipo descrittivo che illustra l'andamento nel tempo dei valori degli indici clinico-funzionali, in esposti e non esposti. A questa fase descrittiva segue un'analisi dei dati cosiddetta *difference in differences* (DID) usata in contesti di tipo osservazionale quando non è possibile scegliere in modo casuale l'attribuzione di ogni soggetto ai gruppi in

studio, come nel caso della nostra indagine. Tramite modelli multivariati per misure ripetute si è testata l'interazione fra esposizione e tempo con due ipotesi: effetto cumulativo con relazione lineare fra tempo trascorso dall'accensione e *outcome* clinico-funzionale, e ipotesi qualitativa spento/acceso sempre rispetto all'*outcome* clinico-funzionale. Le stime sono aggiustate per patologie concomitanti di rilievo, pollini, picco influenzale e uso di farmaci specifici al momento di ogni visita, quali variabili importanti emerse nelle fasi precedenti dell'indagine. Nell'analisi di coorte invece si sono sviluppati dei modelli lineari generalizzati aggiustati per variabili di confondimento (PM2,5, periodo dell'anno, età, sesso e BMI).

Per quanto riguarda il biomonitoraggio i risultati sono espressi come mediana e range interquartile. Le differenze nei singoli tempi sono state valutate applicando il test di Mann-Whitney fra i due gruppi di non esposti vs esposti. L'analisi delle misure ripetute è stata effettuata applicando il test di Friedman, seguito dal test di Dunn. Il p-trend è stato calcolato correlando il tempo con la mediana della concentrazione degli analiti (r di Spearman).

RISULTATI

L'analisi su tutte le coppie mostra come il peggioramento sia maggiore negli esposti rispetto ai non esposti per FEV1, FEV1/FVC e FEF25-75. Escludendo gli instabili, l'unico peggioramento che si conferma è per l'indicatore del FEF25-75. Per questa ragione l'indice FEF25-75 è oggetto di un'attenta analisi nel successivo modello cumulativo, nel quale, se si limita l'analisi ai soggetti clinicamente stabili, non si rileva alcun peggioramento significativo del FEF25-75 né nel FEV1 e nel FEV1/FVC. Nell'analisi di coorte non si rileva nessun peggioramento significativo di nessun indice di funzionalità polmonare né alcuna tendenza ad un peggioramento con l'esposizione alle emissioni dell'inceneritore.

Nell'analisi del biomonitoraggio per nessun composto si osserva un andamento temporale crescente, ma solo aumenti di singoli tempi attribuibili più ad andamenti casuali e puntuali che a trend associabili all'esposizione costante e progressiva ai fumi dell'inceneritore. Le differenze fra i singoli tempi sono state osservate per alcuni composti e/o tempi nel solo sottogruppo dei "non esposti" e per altri nel solo sottogruppo degli "esposti" a conferma dell'andamento casuale di tali differenze.

CONCLUSIONI

Gli approfondimenti condotti sui dati riguardanti i soggetti appaiati fino all'ultima visita (T10) hanno consentito di attribuire l'osservazione di un peggioramento del FEV1 negli esposti, rilevato fino al T7, alle diverse condizioni in cui sono state effettuate le visite iniziali nei due gruppi, dovute alla necessità di concentrare in tempi più ristretti le visite negli esposti prima dell'accensione del forno. Ciò ha comportato che sugli esiti del gruppo non esposto abbiano agito fattori in grado di dare instabilità clinica nell'asmatico, quale la stagione pollinica e quella influenzale. Sta di fatto che, escludendo gli instabili, sia nel modello acceso/spento che in quello cumulativo, non si rileva alcuna differenza del FEV1 tra i due gruppi. Sull'intera coorte di asmatici è possibile osservare inoltre l'invecchiamento dei soggetti nell'arco dei sette anni di osservazione con correlata riduzione del FEV1, a parità di altri fattori causali.

La ricerca nelle urine di sostanze e metaboliti influenzati dall'esposizione alle emissioni dell'inceneritore, condotta sull'intera coorte di 128 asmatici ha evidenziato che la maggior parte dei composti analizzati è risultato essere presente nei campioni urinari in concentrazioni inferiori ai valori di riferimento della popolazione generale, non professionalmente esposta a tali sostanze. Le poche variazioni riscontrate nei diversi tempi non differenziano il sottogruppo dei non esposti da quello degli esposti né mostrano un andamento crescente con il perdurare dell'esposizione.

Sommario

COMPENDIO.....	1
1. Premessa.....	4
2. Disegno dello studio e obiettivi specifici.....	4
3. Popolazione in studio.....	6
3.1 Arruolamento esposti.....	7
3.2 Arruolamento non esposti.....	8
3.2.1 Criteri appaiamento.....	8
4. Modelli utilizzati e attribuzione dell'esposizione.....	8
4.1 Mappatura dei soggetti inseriti nella coorte.....	10
5. Raccolta di informazioni riguardanti prima visita e successive (tempi T0-T10).....	10
5.1 Piano e caratteristiche delle visite.....	10
5.2 Svolgimento della visita e significato dei test.....	11
5.3 Stato avanzamento visite.....	12
6. Variabili e trattamento dati.....	12
7. Analisi statistica.....	13
7.1 Analisi delle coppie di asmatici.....	13
7.1.1 Esposizione on/off.....	14
7.1.2 Esposizione cumulativa.....	14
7.2 Analisi della coorte di asmatici.....	14
8. Piano operativo coorte asmatici - addendum biomonitoraggio.....	15
8.1 Premessa.....	15
8.2 Ipotesi eziologica.....	15
8.3 Obiettivi.....	15
8.4 Analisi dati.....	15
9. Risultati.....	16
9.1 Analisi descrittiva.....	16
9.1.1 Andamento degli esiti funzionali nei dieci tempi di osservazione.....	17
9.2 Analisi di associazione tra esposizione ed esiti.....	21
9.2.1 Analisi soggetti "appaiati".....	21

9.2.2	Analisi della “coorte” di soggetti asmatici.....	24
9.2.3	Addendum Biomonitoraggio - Risultati della coorte asmatici distinti fra esposti e non esposti.....	26
10.	CONCLUSIONI.....	37

1. Premessa

Questo Rapporto costituisce la quarta ed ultima rendicontazione tecnico-scientifica dei risultati delle azioni previste nel “PIANO OPERATIVO PER LA SORVEGLIANZA SUI SOGGETTI ASMATICI” del dicembre 2013 e nel “PIANO OPERATIVO COORTE ASMATICI E ADDENDUM BIOMONITORAGGIO” del novembre 2017 che integra il precedente piano. Entrambi i Piani sono inclusi nel “PROGETTO DI SORVEGLIANZA DEGLI EFFETTI SANITARI DIRETTI E INDIRETTI DELL’IMPIANTO DI TRATTAMENTO RIFIUTI (PAIP) DI PARMA – Progetto Sorveglianza Sanitaria PAIP (PSS-PAIP-2013)”. Si rimanda al documento per una lettura completa delle azioni, degli obiettivi e dei metodi.

Come nei precedenti tre Rapporti, la presentazione e la discussione dei risultati è comunque preceduta da un riassunto delle azioni previste, della popolazione in studio e dell’arruolamento dei soggetti indagati, dei modelli di esposizione utilizzati, delle modalità di raccolta e trattamento dati.

In questo Rapporto viene riproposto il disegno dello studio per facilitare l’interpretazione di un’indagine che si è sviluppata nell’arco di otto anni e ha visto, lungo il percorso, alcuni adattamenti ed arricchimenti che hanno l’obiettivo di dare maggiore consistenza ai risultati ottenuti e rilevarne la coerenza.

2. Disegno dello studio e obiettivi specifici

L’obiettivo generale della Linea “Asmatici” è quello di esplorare nel dettaglio l’andamento temporale degli indici funzionali respiratori (spirometria, oscillometria, concentrazione di ossido nitrico) in soggetti asmatici in relazione alla loro esposizione alle emissioni dell’impianto.

L’idea di partenza è stata quella di inserire, nel più ampio Piano di monitoraggio sanitario del nuovo impianto di incenerimento dei rifiuti urbani ed assimilabili della città di Parma, una linea di indagine che riguardasse i possibili effetti diretti sulla salute umana, in accostamento ad una linea di monitoraggio degli effetti su alcune produzioni agro-zootecniche locali, già avviata nel 2010. Alcuni studi hanno messo in evidenza la suscettibilità dei soggetti asmatici a condizioni di esposizione all’inquinamento atmosferico (Tiotiu A.I. et al; Review: Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 6212; doi:10.3390/ijerph17176212). La disponibilità dell’Ambulatorio di Funzionalità Polmonare (d’ora in poi Centro Asma) dell’AOU di Parma a collaborare al Piano partendo dai dati dei controlli routinari di un consistente numero di soggetti, ha consentito di avviare e condurre l’indagine.

Dalla popolazione di soggetti monitorata nel Centro Asma è stato selezionato sulla base della residenza e del luogo di lavoro un campione di 128 soggetti che costituisce un Panel di asmatici diversamente esposti alle emissioni dell’inceneritore, seguiti nel tempo come una coorte sottoposta a misure ripetute degli indici di funzionalità respiratoria e controllo clinico. Il disegno originale è consistito nell’individuare, tra i 128 soggetti, 46 soggetti esposti appaiati a 46 non esposti secondo un cut-off di esposizione fissato dal modello di ricaduta ricavato dai dati autorizzativi dell’impianto. Successivamente il disegno è stato integrato considerando tutti i 128 asmatici e classificandoli sulla base dell’esposizione con un valore puntuale individuale (cioè non dicotomizzando in esposti e non esposti) attribuendo ad ognuno il valore di

esposizione predetto dal modello di ricaduta nel giorno della visita, ricavato dai dati reali delle emissioni. Questa esposizione ovviamente varia nel tempo ed è stata utilizzata per testare un eventuale effetto a breve termine (nell'ordine di uno o tre giorni) sugli indici di funzionalità respiratoria negli asmatici.

L'altra integrazione di interesse è consistita nell' estensione ai soggetti asmatici del Piano di Biomonitoraggio (Addendum Biomonitoraggio) finalizzato all'individuazione nelle urine di marcatori di esposizione correlati alla qualità dell'aria.

Per facilitare la lettura del seguente documento, si parlerà di soggetti “appaati” relativamente alla popolazione dell’originario Piano Operativo di Sorveglianza sugli asmatici e di “coorte” relativamente alla popolazione del “Piano Operativo Coorte Asmatici E Addendum Biomonitoraggio”

Di seguito si riporta la SINTESI delle azioni previste nei due Piani Operativi più l'Addendum Biomonitoraggio.

Si rammenta che la sequenza delle azioni impostate inizialmente nel primo Piano Operativo ha subito alcuni adattamenti in corso d'opera, anche in relazione alle attività svolte fino ad oggi dal gruppo di coordinamento del Progetto e dai collaboratori esterni al Dipartimento, con lo scopo di ottimizzare il lavoro e raccogliere suggerimenti avanzati dal Tavolo Tecnico-scientifico e dal Comitato Scientifico esterno.

AZIONI	SOGGETTI REFERENTI
Identificazione del dominio territoriale interessato alla sorveglianza delle ricadute dell'impianto PAIP	ARPAE/CTR Amb. Sal. Modena-DSP (AUSL PR)
Individuazione, all'interno del dominio, dei civici residenziali ed identificazione della coorte in osservazione	ARPAE/CTR Ambiente Salute Modena – DSP - Comune di Parma
Individuazione, all'interno del dominio, di un adeguato numero di pazienti asmatici (non inferiore a 30 persone) in area di massima ricaduta delle emissioni ed individuazione di un gruppo di pazienti di pari numerosità e residenti in area di controllo	Dipartimento Assistenziale Integrato Emergenza Urgenza e Area Medica Generale e Specialistica Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) di Parma in collaborazione con DSP
Raccolta di informazioni riguardanti i singoli casi clinici selezionati, sia per mezzo di questionari che tramite visita medica da effettuarsi prima dell'attivazione del PAIP, secondo i piani di controllo routinari di questi pazienti, con raccolta di campioni di urina per il biomonitoraggio e analisi di laboratorio (Addendum Biomonitoraggio)	Dipartimento Assistenziale Integrato Emergenza Urgenza e Area Medica Generale e Specialistica Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) di Parma in collaborazione con DSP; C.E.R.T. dell'Università di Parma
Iter di controllo clinico con visite mediche e somministrazione dei questionari dopo l'accensione dell'impianto (fase di follow-up), secondo i piani di controllo routinari di questi pazienti, con raccolta dei campioni di urina per il biomonitoraggio e analisi di laboratorio	Dipartimento Assistenziale Integrato Emergenza Urgenza e Area Medica Generale e Specialistica Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) di Parma in collaborazione con DSP; C.E.R.T. dell'Università di Parma
Data management e presentazione dei risultati	DSP in collaborazione con l'Istituto di Igiene del Dipartimento di Scienze Biomediche, Biologiche e Traslazionali, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma e ARPAE/CTR Amb. Sal. Modena; C.E.R.T. dell'Università di Parma

3. Popolazione in studio

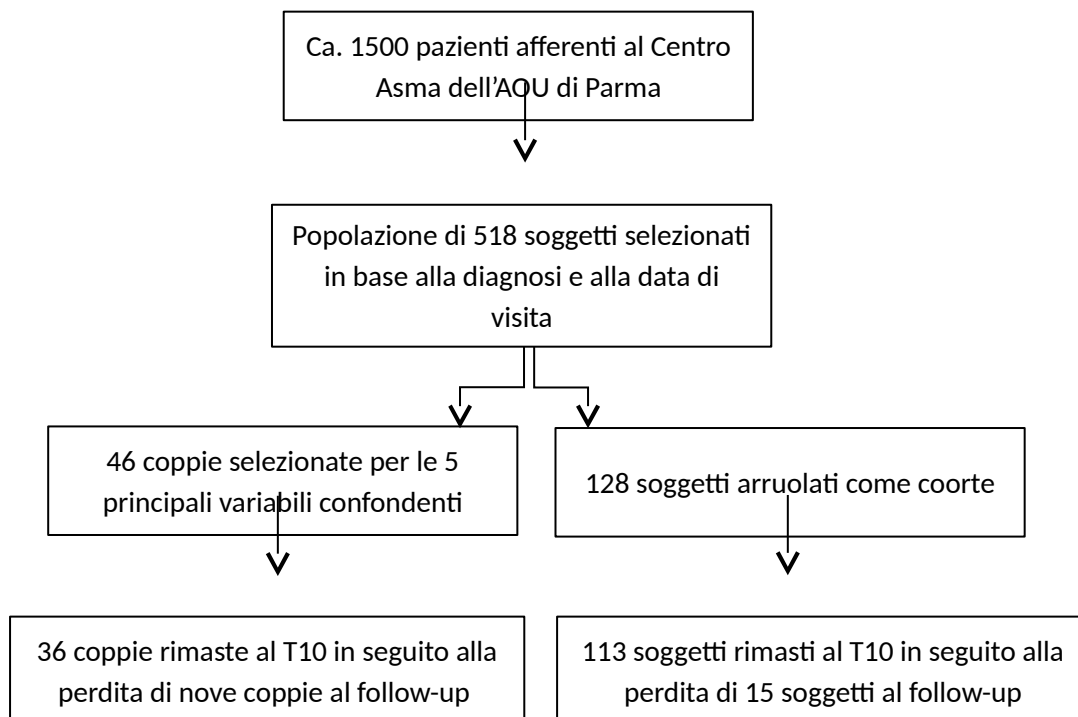
L'asma è una malattia che presenta una prevalenza nella popolazione italiana con trend crescente che va dal 3% del 2003 al 6,3% del 2011 (LINEE GUIDA GINA ITALIANE Versione 2017). L'analisi per fasce d'età, con stime maggiori nelle donne, mostra una relazione inversa all'invecchiamento per entrambi i sessi; l'asma nell'80% dei casi è provocata da allergia (fonte: The European House – Ambrosetti- SIMG, 7° Report Health Search, nov. 2012). La percentuale di soggetti asmatici senza trattamento farmacologico è aumentata nel tempo così come le forme gravi (fonte: Federfarma, 2013).

Il Centro Asma della Clinica Pneumologica dell'AQU di Parma è un centro di riferimento per la diagnosi e la terapia di tale patologia e raccoglie circa 1500 soggetti provenienti anche dalle zone limitrofe a Parma. Il Centro dispone di una base dati relativa alle visite di routine effettuate su pazienti con patologia respiratoria tra i quali vengono distinti i soggetti con diagnosi certa di asma sulla base di una valutazione clinico-funzionale mirata.

A partire da questo data-base sono stati identificati n. 518 soggetti con diagnosi certa di asma e con visite effettuate a partire dal 1° gennaio 2012 fino al 28 aprile 2013 (periodo scelto per inquadrare i soggetti prima dell'avvio dell'impianto di incenerimento).

Come atteso, la maggioranza dei 518 soggetti è di sesso femminile (62,3%), di età adulta (età media 46 anni) e leggermente sovrappeso (BMI medio 25,6). Il 72,8 % dei pazienti è atopico, solo il 12,3% è fumatore mentre circa un quarto risulta essere ex-fumatore.

Sintesi del Percorso di selezione dei pazienti in entrambi i Piani Operativi:



La tabella successiva mostra il confronto dei valori delle variabili di appaiamento tra campione al T0 e popolazione di origine (per la quale era disponibile il valore di FEV1).

	Centro Asma (N°422)	Campione "appaiati" (N°92)	Esposti "appaiati" (N°46)	Non esposti "appaiati" (N°46)	Campione "coorte" (N°128)
Sesso (F%)	61	60	60	60	63
Età (anni)	43 (ds 16)	46 (ds 15)	46 (ds 15)	47 (ds 15)	46(ds 15)
BMI(Kg/m³)	25 (ds 5)	25 (ds 4)	25 (ds 4)	25 (ds 4)	25 (ds 4)
Atopia (%)	75	79	79	80	81
Fumo (%)	14	9	9	9	15
FEV1%	94 (ds 17)	95 (ds 15)	98 (ds 13)	91 (ds 17)	94 (ds 15)

Tab.1: Confronto del campione di pazienti arruolati (anche distinto in esposti e non esposti) con un campione-base di pazienti del centro asma, per quanto riguarda le cinque variabili di appaiamento e il FEV1, tra i principali esiti spirometrici considerati.

Sia i 128 soggetti del campione "coorte" che la coorte dei 92 soggetti appaiati nelle 46 coppie presentano caratteristiche pressoché sovrapponibili alla coorte dei 422 soggetti estratti dalla popolazione del centro asma.

Si evidenzia solo come il valore del FEV1 sia più elevato nel gruppo di pazienti esposti rispetto a tutti gli altri gruppi ma soprattutto rispetto al gruppo dei non esposti (differenza già evidenziata nell'analisi della fase ante-operam: Tab.5 primo Rapporto asmatici). Relativamente al campione "coorte" esso presenta caratteristiche simili alla popolazione di partenza (422 soggetti) anche relativamente alla percentuale di fumatori, che invece risulta inferiore negli "appaiati".

3.1 Arruolamento esposti

PREMESSA: L'arruolamento dei soggetti è stato eseguito in base al disegno originale del Piano Operativo Appaiati; successivamente, nello sviluppo di tale Piano il nuovo disegno ha permesso di poter utilizzare i dati di tutti i 128 arruolati indipendentemente dall'appaiamento. Di conseguenza di seguito verrà riportata solo la descrizione dell'arruolamento dei 92 soggetti "appaiati".

L'interesse si è focalizzato su soggetti giovani-adulti di sesso sia maschile che femminile, presenti nella provincia di Parma per domiciliazione e/o lavoro, nell'arco temporale del campionamento ante-operam (quindi con diagnosi di asma precedente alla messa in esercizio del PAIP). Come già menzionato sono state arruolate 46 coppie di asmatici sulla base del modello di dispersione delle emissioni (vedi capitolo successivo).

Si è voluto considerare anche il fatto che, prima dell'accensione definitiva dell'impianto (30 Agosto 2013) sono state fatte una serie di "accensioni-prova" della durata di qualche giorno. Abbiamo quindi deciso di non considerare adeguate le visite definite ante operam (T0) che fossero avvenute in questi giorni e nei quindici giorni successivi alle "accensioni-prova". Di conseguenza sono stati scartati dai giorni di visita utilizzabili come T0 i seguenti periodi:

- dal 30 Aprile al 7 Maggio 2013
- dal 30 Giugno al 29 Luglio 2013
- dal 30 Agosto 2013 in poi

3.2 Arruolamento non esposti

3.2.1 Criteri appaiamento

Per ciascun paziente esposto viene selezionato un paziente non-esposto scelto dal gruppo di circa 500 pazienti (data base Clinica Pneumologica). Per ciascun esposto è stato possibile avere più pazienti di controllo sulla base di sesso ed età, fino ad avere una lista fra i quali scegliere quello più opportuno per caratteristiche personali e cliniche e secondariamente per l'esposizione ambientale diversa dall'inceneritore. Di seguito i criteri di appaiamento utilizzati, in ordine di priorità:

1. Variabili cliniche e stili di vita:

- sesso
- età (intervallo tollerato ± 5 anni)
- fumo (fumatore&fumatore, mai fumato&mai fumato, mai fumato&ex-fumatore da almeno 10 anni).
- atopia (atopico&atopico, non atopico&non atopico, non atopico&atopico solo per farmaci o metalli)
- Indice di massa corporea – BMI, *Body Mass Index* (distinto delle seguenti classi: BMI $\leq$ 20, 20<BMI $\leq$ 30, BMI>30).

Da notare che il BMI nella patologia asmatica assume un peso rilevante nei soggetti obesi (BMI>30); abbiamo quindi calcolato la differenza dei BMI per ogni singola coppia messa a confronto e abbiamo osservato che la differenza era sempre inferiore ai 5 punti, quindi con una massa grassa molto simile indipendentemente dalla classe di BMI di appartenenza, con poche eccezioni.

2. Esposizione ad altre fonti di inquinamento ambientale

- Una volta selezionati i potenziali controlli appaiabili sulla base del criterio di esposizione all'inceneritore e successivamente delle caratteristiche cliniche e stili di vita, si è aggiunto un ulteriore criterio di appaiamento basato sulle altre esposizioni ambientali. Quindi per ogni soggetto esposto è stata stilata la lista dei possibili controlli, ordinati in una scala gerarchica riguardante i cinque criteri di appaiamento, e la scelta finale è caduta sul soggetto della lista che presentava il migliore appaiamento per le altre esposizioni ambientali (per i dettagli si rimanda al capitolo "popolazione in studio e arruolamento dei soggetti" del Rapporto ante operam).

4. Modelli utilizzati e attribuzione dell'esposizione

Per valutare il livello di esposizione individuale all'inquinamento atmosferico generato dall'inceneritore di rifiuti è stato utilizzato un modello matematico per la simulazione della dispersione degli inquinanti in atmosfera.

Il modello scelto inizialmente per le simulazioni è il modello gaussiano ADMS-Urban, ampiamente utilizzato da ARPAE-ER e, nello specifico, nell'ambito del progetto regionale MONITER (ARPA-EMR 2012a). Date le caratteristiche orografiche e meteorologiche del territorio, si ritiene adeguato l'utilizzo di un modello di tipo gaussiano stazionario al fine di stimare i gradienti spaziali di inquinamento su finestre temporali ampie (medie annuali).

L'analisi di dispersione è stata effettuata considerando come inquinante il particolato fine (PM10). Per una spiegazione approfondita di tale modello si rimanda al primo Rapporto Asmatici, fase ante-operam (pagina 7). Questo modello è stato utilizzato per la stima di esposizione nello studio sugli asmatici appaiati.

Nell'indagine di coorte si è optato per la scelta di una diversa modellizzazione dell'esposizione e l'attribuzione ad ogni soggetto di un valore di esposizione di breve termine.

Per riuscire a valutare l'esposizione della popolazione agli inquinanti emessi dall'inceneritore, si è scelto di simulare la dispersione delle sostanze in atmosfera attraverso l'utilizzo di un modello matematico, di tipo lagrangiano, chiamato Lapmod.

Questo modello rappresenta un miglioramento nelle stime rispetto a quelle fornite da un tipo di modello gaussiano come ADMS-Urban, in quanto l'approccio Lagrangiano permette di svincolarsi dall'ipotesi di stazionarietà e di descrivere l'evoluzione temporale del fenomeno in maniera più complessa, permettendo una migliore ricostruzione dei fenomeni turbolenti che avvengono alla microscala e scala locale. La scelta di un modello di questo tipo risulta particolarmente adatta per un termovalorizzatore situato all'interno della Pianura Padana, regione caratterizzata da una prevalenza di fenomeni di tipo turbolento che influenzano significativamente i meccanismi di dispersione; ne consegue che un software come Lapmod ben si presta a una simulazione in queste condizioni, proprio per il fatto che i modelli lagrangiani a particelle sono tra gli strumenti numerici più avanzati per descrivere le turbolenze e i processi dispersivi nello strato basso atmosferico.

Anche in funzione della scelta della finestra temporale ristretta (da 0 a 3 giorni prima della visita - lag 0-3), il modello LAPMOD garantisce una simulazione più affidabile.

Per quanto riguarda i dati per le simulazioni, si utilizzeranno i dati reali delle polveri totali sospese emesse dall'impianto, misurate da un sistema di monitoraggio in continuo delle emissioni (SME) che fornisce un dato con cadenza semioraria.

Il modello Lapmod è integrato con il modello meteorologico diagnostico Calmet, che fornisce tutte le necessarie informazioni riguardo la velocità e la direzione del vento e i parametri turbolenti

Il controllo delle altre esposizioni sarà garantito dalle informazioni ricavabili dal questionario (vedi allegato) e dalle variabili, calcolate a livello di civico residenziale, già raccolte nell'ambito del progetto Supersito.

A ciascun soggetto è stata assegnato un valore di esposizione medio pesato assumendo che i soggetti trascorrono circa 8 ore/giorno al lavoro e le rimanenti presso l'abitazione, calcolato secondo la seguente formula:

$$PM_{esp} = (2/3) * PM_{domicilio} + (1/3) * PM_{lavoro}$$

Quindi, ogni variabile di esposizione sarà calcolata sia a livello di civico residenziale che lavorativo.

L'esposizione è stata valutata con due diverse modalità:

- per la popolazione asmatica valutata come soggetti "appaiaati" è stata effettuata l'attribuzione su base modellistica, selezionando come esposti i soggetti per i quali, nel luogo di residenza/lavoro, è attribuibile un valore di immissione proveniente dall'inceneritore superiore a 1 ng/m^3 , utilizzando in via cautelativa il fattore emissivo autorizzato in sede di AIA per le polveri totali (PTS). Questo *cut-off* è stato scelto come valore che distingue all'incirca il primo quintile di esposizione, corrispondente a circa 100 soggetti del data base complessivo del Centro Asma. Considerato un piccolo numero di rifiuti a partecipare e una più ampia proporzione di soggetti per i quali non è stato possibile individuare un asmatico "non esposto" da appaiare, il pool di soggetti esposti è costituito da 46 soggetti, ai quali è stato successivamente associato un "non esposto" secondo la procedura non randomizzata descritta successivamente nel paragrafo "Criteri di appaiamento".
- per la popolazione asmatica valutata come "coorte" è stata effettuata l'attribuzione su base modellistica di un valore di esposizione individuale, nel luogo di residenza/lavoro, utilizzando in questo caso le emissioni reali del forno inceneritore, stimate nel giorno di ogni visita e nei tre giorni

precedenti (lag 1-3). In questo Piano rientrano tutti i 128 pazienti inizialmente arruolati e che avessero almeno due visite.

4.1 Mappatura dei soggetti inseriti nella coorte

La Figura 1 rappresenta la localizzazione dei domicili e delle residenze di tutti i soggetti asmatici nel dominio di calcolo del modello di dispersione e le concentrazioni medie su base oraria di PM10 per il periodo 2005-2010 (in ng m^{-3}). Tutti i domicili e luoghi di lavoro ricadenti al di fuori del dominio di calcolo del modello (esterni al quadrato 20 x 20 km, non rappresentati in figura) sono stati considerati con esposizione all'inceneritore pari a zero.

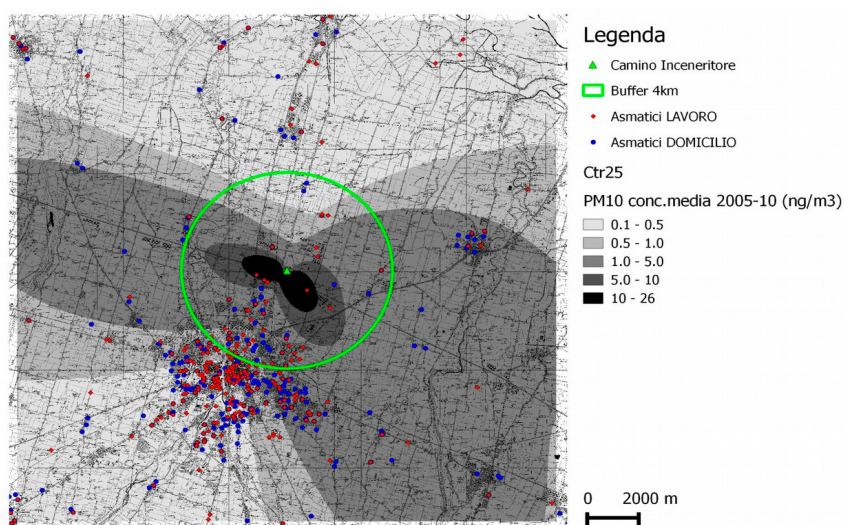


Figura 1. Risultati del modello di dispersione per il particolato atmosferico e collocazione dei domicili e dei luoghi di lavoro dei soggetti asmatici. Gli indirizzi esterni al quadrato 20 x 20 km non sono rappresentati.

5. Raccolta di informazioni riguardanti prima visita e successive (tempi T0-T10)

5.1 Piano e caratteristiche delle visite

La sorveglianza si sviluppa, per ogni soggetto asmatico, in una sequenza di visite che vanno dal tempo zero (T0), prima dell'avvio dell'inceneritore a una serie di visite successive (T1, T2, etc.) ogni 6 mesi (± 1 mese). Gli asmatici, come avviene di regola, vengono visitati anche in seguito ad aggravamenti della sintomatologia, sia su presentazione degli stessi che su decisione del medico della Clinica Pneumologica.

Le visite T0 dovevano essere necessariamente effettuate prima dell'accensione dell'impianto; ove possibile si è cercato di recuperare le informazioni direttamente dalle visite passate già inserite nell'archivio del Centro Asma della Clinica Pneumologica; questi sono i criteri seguiti per la loro scelta:

- non anteriore allo 01/01/2012
- il più vicina possibile ai 6 mesi dalla visita T1 perché questa è la distanza temporale (± 1 mese) che si è deciso di tenere per ogni visita successiva.

5.2 Svolgimento della visita e significato dei test

1. Consegna del foglio informativo, della lettera al medico curante e del consenso informato firmato (una copia al paziente) durante la visita di arruolamento.
2. Consegna di un diario nel quale il paziente deve annotare le eventuali riacutizzazioni (sensazione di difficoltà respiratoria, comparsa di sibilo, uso di inalatore con broncodilatatore, specificando data, luogo e possibile motivazione) che dovessero intercorrere sino alla visita successiva.
3. Somministrazione di due questionari:
 - ACT (Asma Control Test), in cui il paziente valuta soggettivamente lo stato della sua patologia durante le 4 precedenti settimane rispondendo a cinque domande, ciascuna con un punteggio da uno a cinque. Un risultato finale uguale o inferiore a 19 indica uno scarso controllo dell'asma (vedi allegato al Piano)
 - Questionario riguardante stili di vita e fattori confondenti individuali
4. Misurazione dell'ossido nitrico esalato (FeNO) quale indice di infiammazione delle alte vie aeree: valori nella norma <25 ppb.
5. Oscillometria ad impulsi per la misurazione delle resistenze (R5-R20) delle piccole vie aeree: valori nella norma <0,03 KPa/(L/s)¹.
6. Spirometria semplice per valutare lo stato di ostruzione delle vie aeree; valori nella norma: capacità vitale forzata (FVC) ≥ 80% del teorico; flusso espiratorio nel 1° secondo (FEV1) ≥ 80% del teorico; rapporto tra i due indici (FEV1/FVC, indice di Tiffenau) ≥ 70%; flussi delle sezioni periferiche dell'albero bronchiale (FEF25, FEF75, FEF25-75) ≥ 60% del teorico: si tratta dei flussi espiratori massimi misurati rispettivamente al 25%, al 75% e tra il 25% ed il 75% della FVC.
7. Obiettività toracica
8. Raccolta di un campione di urine estemporaneo, per la ricerca di sostanze chimiche e metaboliti, durante le visite programmate ogni 6 mesi e le eventuali visite richieste dal paziente per una riacutizzazione (la raccolta ha avuto inizio dal luglio 2013).
9. I pazienti vengono valutati sempre ogni sei mesi anche quando vengono effettuate visite intercorrenti per richiesta del pneumologo o per richiesta del paziente in caso di riacutizzazione.

NOTA: La gamma dei test è tale da saggiare i diversi possibili effetti di un'esposizione a sostanze aerodisperse (tra cui quelle associate alle emissioni del forno inceneritore), in grado di cogliere effetti sia a breve che a lungo termine. I test che saggiavano le risposte infiammatorie dell'albero respiratorio come l'ossido nitrico esalato (FeNO) e quelli che valutano le resistenze delle piccole vie (Oscillometria - R5-R20) sono da considerare a brevissimo termine (nell'arco di una giornata). L'Asma Control Test (ACT) è impostato per rilevare la condizione clinica dell'ultimo mese. I test spirometrici rendono conto di effetti funzionali di più lunga durata (giorni-settimane). Inoltre si deve precisare che gli indici hanno un diverso significato biologico-clinico per cui, benché il vero indice di ostruzione sia il Tiffenau, il FEV1 resta il parametro più solido in quanto è una misura di riserva ventilatoria globale, pertanto il più studiato e parametro per il quale esistono informazioni di letteratura sul declino nel tempo sia di tipo fisiologico che legato alla presenza di fattori di rischio².

Alfieri V. et al RespiratoryResearch 2014 15:86. Pisi R., et al Allergyasthmaproc 2013, 34: e14-e20; Williamson PA, et al. Lung 2011;189:121-9

²Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. BMJ 1977; 1:1645-48

5.3 Stato avanzamento visite

Il 3 maggio 2019 sono terminate le visite relative al T10; si è quindi conclusa la raccolta dati della Linea asmatici del Progetto di Sorveglianza PAIP.

Questo Rapporto illustra l'elaborazione dei dati relativi alle visite dal T0 (46 coppie) al T10 (36 coppie).

6. Variabili e trattamento dati

Di seguito riportiamo l'elenco delle variabili indipendenti e dipendenti:

1. **Costanti identificative dei soggetti:** sono rappresentate dal codice identificativo del soggetto asmatico e quello che contraddistingue la coppia, i dati sono sempre trattati in forma anonima.
2. **Variabili indipendenti:**
 - SESSO
 - ETÀ
 - ABITUDINE TABAGICA
 - ATOPIA
 - BMI
 - ACT
 - VARIABILI DA QUESTIONARIO
 - PRESENZA DI POLLINI NEL PERIODO DELLA VISITA
 - VISITA NEL "PICCO" DEL PERIODO INFLUENZALE
 - PARAMETRI INDICE DELLA QUALITÀ DELL'ARIA

3. **Variabili di esposizione influenzale, pollinica ed ambientale:**

Nella raccolta dei dati si è deciso di introdurre variabili potenzialmente associate all'esito che si modificano nel tempo, quali la stagione "influenzale", la concentrazione pollinica e la qualità dell'aria ambiente urbana registrata dalle stazioni di monitoraggio.

Conformemente alla prassi si è deciso di considerare il periodo di picco della circolazione del virus dell'influenza nell'area di Parma, quello compreso tra la 1° settimana in cui il numero di virus isolati è risultato stabilmente superiore al 5% del totale dei virus isolati durante tutto il periodo di sorveglianza influenzale e l'ultima settimana in cui il numero di isolati è risultato superiore al 5% del totale dei virus isolati. Ovviamente tale criterio non tiene conto dell'Intensità della stagione, ma solo dell'arco temporale di circolazione.

I dati sotto riportati (tab.2) sono stati forniti dalla Dott.ssa Paola Affanni responsabile scientifico del Centro di riferimento regionale per la sorveglianza virologica dell'Influenza (laboratorio subnazionale OMS, Rete Influnet) presso il Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Plesso Biotechologico, Via Volturno 39, Università degli Studi di Parma.

Stagione	Settimana inizio	data	Settimana fine	data
----------	------------------	------	----------------	------

2012/2013	4/2013	21/01	10/2013	10/3
2013/2014	4/2014	20/01	11/2014	16/03
2014/2015	2/2015	5/01	9/2015	29/02
2015/2016	4/2016	25/01	11/2016	20/03
2016/2017	49/2016	5/12	8/2017	27/02
2017/2018	52/2017	25/12	11/2018	12/03
2018/2019	46/2018	12/11	17/2019	24/04

Tab.2: Periodi di picco della circolazione virale dell'influenza nell'area di Parma

Parametri di qualità dell'aria (QA): vista la disponibilità di dati validati da ARPAE, Sezione di Parma, estesi a tutto il periodo di osservazione, abbiamo considerato nell'elaborazione anche variabili di QA riferite al giorno precedente la visita fino al terzo giorno precedente (Lag 1-3); sono state introdotte nel data base la media giornaliera del PM2.5 misurata nella stazione Cittadella, rappresentativa del fondo urbano.

4. **Variabili dipendenti:** sono rappresentate dalle **variabili d'esito:**

- FEV1
- FEV1/FVC
- FEF25-75
- FeNO
- R5-R20

Nota sulle variabili d'esito

Rispetto al protocollo iniziale si è deciso di ridurre gli indici spirometrici da monitorare come esiti funzionali mantenendo quelli di maggior rilevanza clinico-funzionale e più utili nel descrivere lo stato del soggetto asmatico. Come detto in precedenza, il FEV1 è il parametro più solido in quanto è una misura di riserva ventilatoria globale, e, come tale, il più studiato e l'indice per il quale esistono informazioni sul declino nel tempo sia di tipo fisiologico che legato alla presenza di fattori di rischio. L'indice di Tiffenau (FEV1/FVC) è il classico indice di valutazione del grado di ostruzione bronchiale; il FEF25-75 è una misura indiretta dell'ostruzione delle piccole vie respiratorie, associato al valore oscillometrico (R5-R20) che è invece una misura diretta di tale ostruzione. Si ricorda che il FeNO dà informazioni sullo stato infiammatorio delle alte vie respiratorie. Gli indici spirometrici che non rientreranno più nell'analisi sono il FEF25, FEF75 e l'FVC.

7. Analisi statistica

L'imminenza dell'avvio dell'impianto di incenerimento, tenuto conto dell'opportunità di poter disporre comunque di dati relativi alla fase precedente l'avvio (esposizione zero), ha contratto i tempi iniziali e rende ragione di alcune limitazioni di metodo, in particolare nella scelta del campione, che tuttavia si ritiene di aver superato nel corso dell'indagine, grazie anche all'apporto del Tavolo Tecnico e del Comitato Scientifico del Progetto PAIP e che comunque non hanno impedito di studiare adeguatamente l'associazione tra esposizione all'inceneritore ed effetti. In quest'ultimo Rapporto si dà spazio all'illustrazione degli adattamenti introdotti, del loro razionale e dell'apporto informativo che hanno consentito di acquisire.

7.1 Analisi delle coppie di asmatici

Questa linea di indagine è quella utilizzata anche nei precedenti Rapporti e corrisponde al disegno di studio originale basato su coppie esposto-non esposto.

Questo disegno di analisi testa due ipotesi di associazione: la prima confronta il periodo in cui l'inceneritore è acceso con il pre-accensione, (un modello di risposta "on/off"); nell'altra si testa un'associazione lineare con il tempo trascorso dall'accensione dell'inceneritore (modello con effetto dose/risposta all'esposizione cumulativa). L'analisi consente di valutare gli eventuali effetti a medio-lungo termine dell'esposizione alle emissioni dell'inceneritore.

Sono stati utilizzati modelli di equazioni di stima generalizzate (GEE) per misure ripetute sia nelle analisi dei soggetti appaiati sia nella coorte. Nei modelli GEE è possibile considerare diverse matrici di correlazione, le quali contribuiscono a determinare opportune matrici di pesi che vengono utilizzate in una regressione pesata. La struttura di correlazione della variabile dipendente è stata parametrizzata come "exchangeable", ipotizzando che le osservazioni entro soggetto siano equamente correlate, anche se i modelli GEE sono considerati "robusti" alla misspecificazione della matrice di correlazione; è stata scelta una distribuzione normale per la variabile dipendente, mentre il legame identità è la scelta comune per i dati quantitativi. L'inferenza sui coefficienti di regressione si avvale di stime "robuste" degli errori standard.

7.1.1 Esposizione on/off

Per la prima analisi sono stati usati modelli di regressione per confrontare le variazioni fra T0 e i tempi successivi in esposti e non esposti dei 5 indici spirometrici. Utilizzando un approccio "difference in differences" si è potuto confrontare il differenziale fra pre e post-accensione dell'inceneritore nei due gruppi esposti e non esposti; se i non esposti forniscono una stima delle variazioni nel tempo non dovute all'accensione dell'impianto e gli esposti quella aggiuntiva delle variazioni dipendenti dall'impianto, la differenza pre-post negli esposti, al netto di quella osservata nei non esposti, dovrebbe stimare l'effetto delle emissioni dell'impianto.

7.1.2 Esposizione cumulativa

La seconda analisi è stata condotta con un modello in cui si è testato l'effetto dell'essere esposto, l'effetto del tempo e l'interazione fra tempo ed esposizione all'impianto. In un panel per misure ripetute è necessario prendere in considerazione tutto ciò che può influenzare gli esiti clinico funzionali manifestandosi in modo differenziato nell'arco temporale di circa sette anni in cui si è protratta la sorveglianza della coorte di asmatici, indipendentemente dall'effetto delle emissioni dell'inceneritore. Da questo punto di vista hanno rilevanza sia l'atteso peggioramento con l'età di alcuni indici spirometrici, sia le altre condizioni di esposizione ambientale. Un peggioramento dei parametri funzionali nell'arco di alcuni anni maggiore nel gruppo esposti rispetto ad eventuali differenze nel periodo pre-accensione, rende conto dell'eventuale effetto dell'esposizione, essendo inclusa nel modello anche l'esposizione stessa oltre all'interazione tempo*esposizione.

Questo tipo di analisi richiede l'identificazione preliminare delle variabili indipendenti che possono modificarsi nel tempo in modo differente tra i due gruppi. L'analisi è stata quindi preceduta da una ricognizione sulle variabili da questionario e di quelle "ambientali" in grado di manifestare questo effetto e, come tali, da violare l'assunzione di comparabilità (parallel trend assumption). Le variabili che palesemente si modificano nel tempo in modo differenziato nei due gruppi possono essere tenute sotto controllo inserendole come covariate nella formula dell'analisi di regressione.

7.2 Analisi della coorte di asmatici

Il secondo disegno di analisi, definito "di coorte" è stato condotto invece considerando l'esposizione di ogni soggetto asmatico nei tre giorni prima di ogni visita all'emissione dell'inceneritore, stimata dalla sua

ricaduta per ogni indirizzo di residenza-lavoro come predetta da un modello di dispersione basato sui dati reali delle emissioni dell'impianto. Questa analisi testando l'associazione fra esposizione individuale ed effetto sui parametri funzionali ha il vantaggio di non considerare tutti gli esposti come esposti alla stessa quantità di particolato prodotto dall'impianto. Questa analisi può solo cogliere gli eventuali effetti a breve termine delle esposizioni giornaliere sui parametri di funzionalità polmonare. A questo scopo si sono sviluppati dei modelli lineari generalizzati aggiustati per variabili di confondimento (PM_{2,5}, periodo dell'anno, età, sesso e BMI).

8. Piano operativo coorte asmatici - addendum biomonitoraggio

Si ripropongono gli aspetti salienti del Piano, contenuti nel documento del novembre 2017.

8.1 Premessa

Il monitoraggio biologico, per sua stessa definizione è la misura periodica di un indicatore in matrici biologiche accessibili da confrontare con appropriati livelli di riferimento. La disponibilità di misure ripetute consente di valutarne l'andamento e ricavare informazioni indirette sulle variazioni dei livelli espositivi, in particolare ad inquinanti ad emivita biologica relativamente breve o di individuare l'accumulo di sostanze biopersistenti in gruppi di soggetti potenzialmente esposti.

8.2 Ipotesi eziologica

Le sostanze che si propone di dosare sono le stesse determinate nel "Progetto di sorveglianza degli effetti sanitari diretti e indiretti dell'impianto di trattamento rifiuti (PAIP) di Parma - piano operativo di sorveglianza epidemiologica" in quanto rappresentative dell'esposizione a inquinanti urbani e di fattori di confondimento associati ad abitudini personali e stili di vita. La caratterizzazione dell'esposizione puntuale (ottenuta mediante modello matematico già precedentemente descritto) associata alla quantificazione dell'esposizione realmente avvenuta (stimata attraverso il monitoraggio biologico) e ai dati spirometrici ottenuti durante le visite mediche periodiche permetteranno di valutare se esiste un'associazione tra esposizione all'inceneritore e variazione dei parametri analizzati.

8.3 Obiettivi

Il piano di biomonitoraggio nella coorte dei soggetti asmatici ha tre obiettivi principali:

- Confrontare i valori rilevati nelle urine raccolte con i valori di riferimento (VR) disponibili per la popolazione non professionalmente esposta mediante misure ripetute nel tempo.
- Cogliere eventuali variazioni nel tempo dei valori inizialmente rilevati nella fase di messa in funzione dell'inceneritore individuando quali sono i fattori di esposizione, oltre alle emissioni dell'inceneritore, che possono essere associati alle variazioni delle sostanze ricercate nelle urine.
- Associare i dati di monitoraggio biologico con eventuali effetti sulla salute, identificabili con gli esiti spirometrici, di una coorte di soggetti asmatici e quindi particolarmente sensibili a variazioni relative a inquinanti ambientali. Questo obiettivo verrà sviluppato solo se vi saranno evidenze significative in seguito all'analisi eseguite sui due punti precedenti.

8.4 Analisi dati

La distribuzione delle variabili è stata verificata applicando il test di Kolmogorov-Smirnov. Poiché la maggior parte degli indicatori studiati è risultata essere non normalmente distribuita, si è applicata una statistica non

parametrica su tutti i composti. I risultati sono espressi come mediana e range interquartile [25°-75°]. Considerando la totalità dei campioni raccolti, le differenze nei singoli tempi sono state valutate applicando il test di Mann-Whitney fra i due gruppi di non esposti vs esposti; i test sono stati considerati significativi se $p < 0,005$ (correzione di Bonferroni legata al fatto che sono stati fatti dei confronti su tutti e 10 i tempi). Limitatamente ai soli soggetti che hanno fornito campioni urinari, idonei all'analisi, in tutti e 10 i tempi, l'analisi delle misure ripetute è stata effettuata applicando il test di Friedman, seguito dal test di Dunn. Il p-trend è stato calcolato correlando il tempo con la mediana della concentrazione degli analiti (r di Spearman).

Per quanto riguarda i materiali e i metodi si fa riferimento al Primo Rapporto del Biomonitoraggio.

9. Risultati

Si propone inizialmente l'illustrazione descrittiva dei risultati riguardanti gli esiti funzionali a completamento dei dati presentati nei precedenti Rapporti, seguirà l'analisi di associazione fra esposizione ed esiti all'interno dei sottogruppi di analisi (coppie di asmatici, coorte di asmatici e addendum biomonitoraggio) .

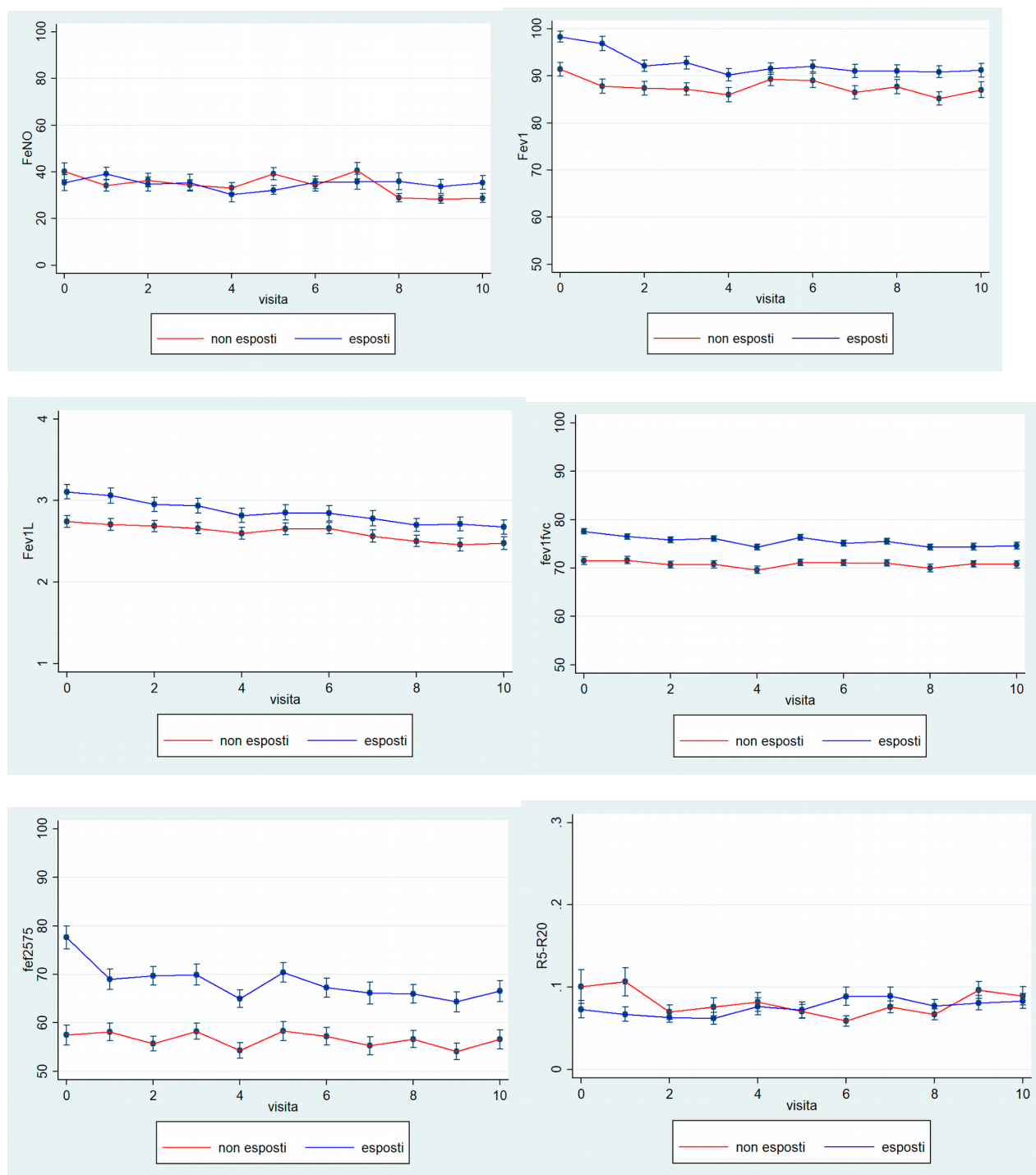
L'analisi riguarda dunque tutte le 906 visite effettuate dal 20 febbraio 2012 al 3 maggio 2019, cioè dal T0 al T10.

9.1 Analisi descrittiva

Come nei Rapporti presentati finora si illustrano descrittivamente i risultati del totale delle visite effettuate, con l'andamento nei dieci T dei valori medi dei due gruppi esposti-non esposti, secondo il disegno per coppie.

Come già osservato nei precedenti Rapporti, gli asmatici esposti sono partiti al T iniziale (pre-accensione) con valori migliori di alcuni indici funzionali in particolare il FEV1 e l'indice di Tiffenau (FEV1/FVC) (Fig.2). Se infatti osserviamo la distribuzione dei valori percentili del FEV1 all'interno di ogni T di visita ("*within time across individual*"), si nota che i valori mediani sono migliori tra gli esposti e che tra i non esposti c'è un numero non trascurabile di out-lyer con misure basse dell'indice funzionale considerato (Fig.3): questo sottogruppo può aver condizionato all'inizio il valore medio delle misure. Nel tempo il differenziale è andato diminuendo come già osservato nei precedenti Rapporti: la differenza maggiore si osserva nei tempi T0 e T1 mentre a T2 si ha la riduzione del differenziale. Nelle analisi si sono mantenuti tutti i tempi di analisi, per avere un confronto pre accensione con il periodo successivo. Questo aspetto è oggetto di un ulteriore approfondimento in questo rapporto finale.

9.1.1 Andamento degli esiti funzionali nei dieci tempi di osservazione



Fi

g 2: Andamento degli esiti funzionali nei dieci tempi di osservazione

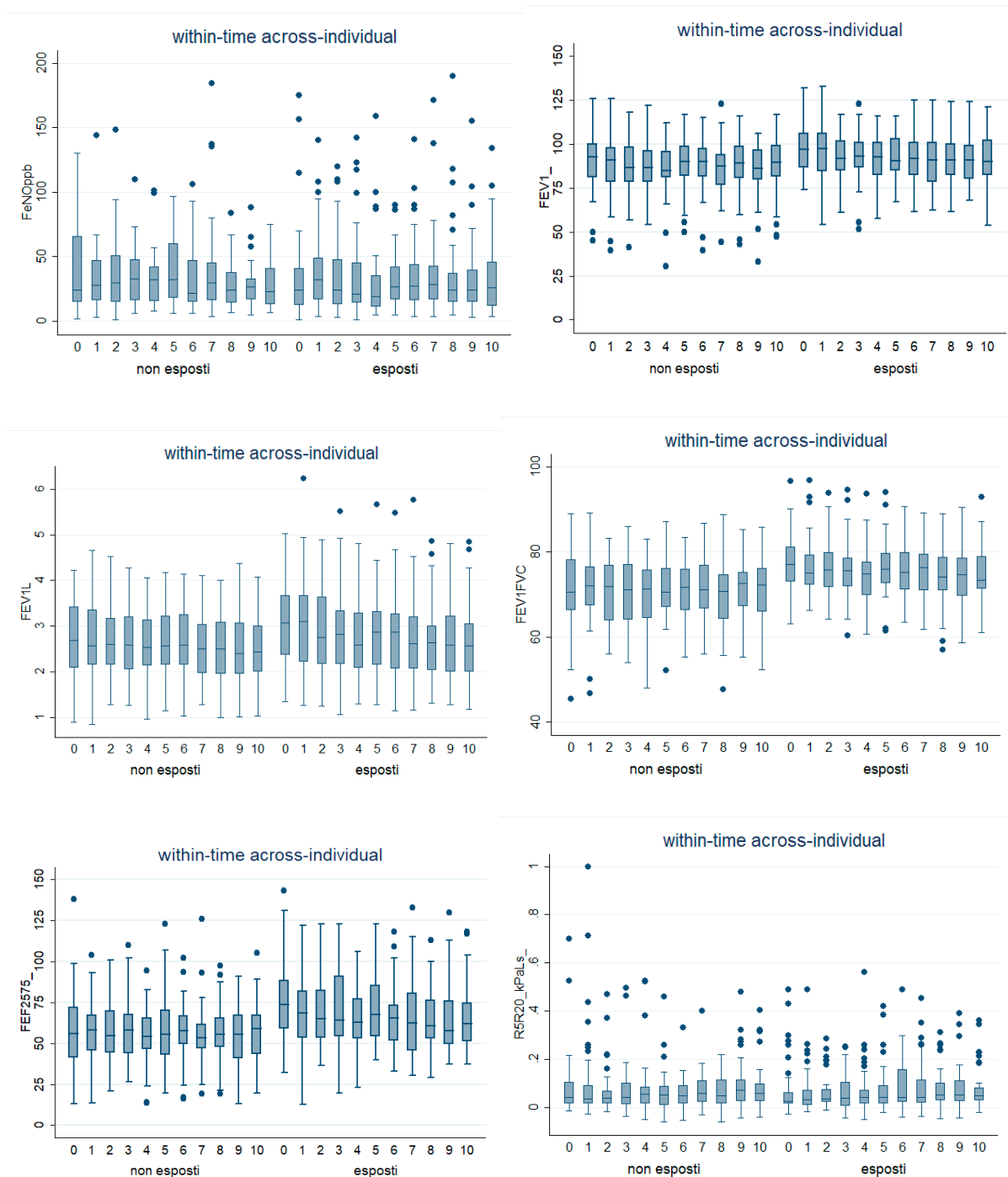


Fig 3: distribuzione dei valori individuali all'interno di ogni T di visita

Per comprendere meglio il ruolo del peggioramento fisiologico del FEV1 nel tempo abbiamo testato se mediamente il FEV1 diminuisce nell'intera coorte, indipendentemente dall'esposizione, a partire dai valori di ciascun soggetto, espressi in litri. L'utilizzo della misura in litri fornisce un dato più aderente alla fisiologica riduzione della capacità ventilatoria.

Il modello di regressione usato considera le principali variabili in grado di spiegare la riduzione del FEV1 oltre all'invecchiamento. In una prima simulazione sono state prese in considerazione le variabili anagrafiche e l'abitudine tabagica (modello base), in una seconda (modello finale), l'aggiustamento è stato fatto anche per le variabili legate all'asma (atopia, instabilità dell'asma e operatore dello strumento dei parametri funzionali polmonari) e per quelle ambientali (esposizione all'inceneritore e PM2,5 di fondo urbano con un lag di 1-3 giorni). La distribuzione delle due esposizioni è in quartili. La tabella sottostante riporta i risultati, compreso il valore del trend per tutto il periodo considerato.

FEV1 (litri)	Modello base		Modello finale	
Anno	Coeff.	IC 95%	Coeff.	IC 95%
2012-13	0 (RIF)		0 (RIF)	
2014	-.081	-.118, -.045	-.095	-.141, -.048
2015	-.132	-.174, -.091	-.178	-.235, -.121
2016	-.109	-.146, -.073	-.151	-.199, -.104
2017	-.155	-.207, -.103	-.206	-.275, -.138
2018-19	-.144	-.190, -.098	-.191	-.250, -.132
trend	-.026	-.036, -.017	-.037	-.049, -.025

Tab.3: Andamento annuale del FEV1 espresso in litri. Modello base aggiustato per sesso, età, fumo; modello finale aggiustato per sesso, età, fumo, inceneritore (lag1-3), PM2,5_(lag1-3), atopia, instabilità asma, operatore strumento.

Prendendo come riferimento il valore del FEV1 iniziale (rilevato nelle visite del 2012), il coefficiente di regressione sostanzialmente diminuisce nel tempo con un trend sui sette anni pari a -0.026 L nel primo modello e pari a -0.037 L nel secondo. Gli intervalli di confidenza (che presentano valori sempre negativi) mostrano che è estremamente improbabile che la diminuzione sia dovuta al caso.

Una seconda importante osservazione riguarda la successione delle visite nei diversi T, che, non potendo per ragioni organizzative essere compattate in periodi brevi, si sono spalmate negli anni come si può constatare nella tabella successiva.

	ordine visite											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Tot
anno												

2012	15 (16.3%)											15 (1.7)
2013	75 (81.5)	67 (74.4)	1 (1.1)									143 (15.8)
2014	2 (2.2)	23 (25.6)	86 (97.7)	60 (69.8)								171 (18.9)
2015			1 (1.1)	26 (30.2)	82 (97.6)	52 (63.4)						161 (17.8)
2016					2 (2.4)	30 (36.6)	79 (98.8)	48 (61.5)				159 (17.6)
2017							1 (1.3)	30 (38.5)	72 (92.3)	38 (50.0)		141 (15.6)
2018									6 (7.7)	38 (50.0)	66 (91.7)	110 (12.1)
2019											6 (8.3)	6 (0.7)
Tot	92 (100%)	90 (100)	88 (100)	86 (100)	84 (100)	82 (100)	80 (100)	78 (100)	78 (100)	76 (100)	72 (100)	906 (100)

Tab.4: Distribuzione numero visite (%) negli anni

Per questi motivi si è deciso di utilizzare, per ogni soggetto la data della visita e non l'ordine delle visite (t0, T1, T2...), al fine di poter valutare l'effetto cumulativo dell'esposizione nel tempo reale passato per ogni soggetto indagato dall'accensione dell'impianto alla data di ogni visita.

Un altro aspetto di particolare importanza, già affrontato nel terzo Rapporto, è l'aver verificato che la differenza tra i due gruppi è in gran parte attribuibile al peggioramento degli esiti osservato nel passaggio fra T0 e T2. Le visite relative al T0 sono state inevitabilmente condizionate dalla necessità di acquisire dati sugli esposti in un periodo limitato di tempo prima dell'attivazione dell'impianto; di conseguenza gli esposti hanno effettuato le visite in un periodo più ristretto. Questo ha di fatto comportato l'inevitabile conseguenza di una relativa differenza nella stagionalità delle visite e negli operatori preposti nonché nella differenza di sintomatologia acuta fra i due gruppi al T0: cioè gli esposti sono stati visitati tutti su appuntamento prefissato con invito attivo, mentre i non esposti al T0 sono stati visitati in un periodo di tempo più ampio, sfruttando sì le visite programmate, ma potendo includere anche visite che pur ricadendo in un intorno della visita programmata, erano di fatto state stimulate da una riacutizzazione della sintomatologia.

In effetti un'analisi mirata dei dati raccolti mostra una prevalenza leggermente maggiore di visite in condizione di instabilità clinica nel gruppo dei non esposti e una maggior presenza di condizioni di picco influenzale nel giorno della visita; tra i non esposti "instabili" si rileva anche una maggior presenza di patologie croniche concomitanti. Per condizioni di instabilità si intende o la presenza di una riacutizzazione o un peggioramento complessivo della situazione clinica rispetto a quella osservata nelle visite precedenti. Questi fattori potrebbero aver causato una differenza nei parametri spirometrici nelle visite al T0 con valori migliori per gli esposti. Differenza che si è ridotta o quasi azzerata, con un fenomeno di regression to the mean, nelle visite successive dove la coordinazione cronologica delle visite tra le coppie è maggiore.

Si è proceduto ad effettuare un'analisi esplorativa per i tre indici spirometrici che al T0 hanno mostrato un divario significativo fra i due gruppi di soggetti "appaiati" (esposti e non esposti). Togliendo dalla nostra analisi i soggetti in fase di instabilità al momento della visita T0, si è annullata la differenza fra i due gruppi. Quindi l'analisi presentata successivamente mostrerà i risultati sia in presenza che in assenza dei soggetti instabili al T0.

FEV1	osservazioni	media	Sign. Stat.
non esp	46	91.41	0.0310*
esp	46	98.29	
Escludendo gli instabili:			
non esp	17	97.37	0.7624
esp	17	95.64	

Tab 5: FEV1 – confronto coppie totali / coppie clinicamente stabili

FEV1/FVC	osservazioni	media	Sign. Stat.
non esp	46	71.50	0.0003*
Esp	46	77.57	
Escludendo gli instabili:			
non esp	17	72.13	0.1070
Esp	17	75.48	

Tab 6: FEV1/FVC – confronto coppie totali / coppie clinicamente stabili

FEF 25 75	osservazioni	media	Sign. Stat.
non esp	46	57.49	0.0002*
Esp	45	77.60	
Escludendo gli instabili:			
non esp	17	60.01	0.1645
Esp	17	69.48	

Tab 7: FEF2575 – confronto coppie totali / coppie clinicamente stabili

9.2 Analisi di associazione tra esposizione ed esiti

9.2.1 Analisi soggetti “appaiati”

Si presenta l'analisi difference-in-differences, che confronta le variazioni, fra T0 e tempi successivi in esposti e non esposti, del flusso di espirazione forzata a 1” (FEV1), l'indice di Tiffenau (FEV1/FVC), il Flusso espiratorio forzato al 25-75% dell'FVC (FEF25-75), l'oscillometria (R5-R20) e l'ossido nitrico esalato (FeNO). Tramite modelli multivariati per misure ripetute si è testata sia l'ipotesi di un'esposizione on/off, (pre/post-accensione) che l'ipotesi di effetto cumulativo con relazione lineare fra tempo trascorso dall'accensione ed esito (modello con l'interazione fra esposizione e tempo).

Il modello on/off analizza la media per tutti i soggetti delle differenze prima-dopo (T iniziale T0 – T finale T10) di ogni soggetto: ricordiamo che il segno negativo indica una riduzione dell'esito clinico-funzionale per i test spirometrici, cioè un loro peggioramento, e un miglioramento per il FeNO e l'R5-R20. Questi valori di per se mostrano solo la variazione da prima dell'accensione a circa sei anni dopo l'accensione. Data la cronicità della patologia è atteso un peggioramento nel tempo nei valori medi della coorte, a prescindere dall'effetto di qualsiasi fattore ambientale. Nell'analisi difference in differences infatti sottraiamo l'effetto di peggioramento dovuto al semplice passare del tempo, facendo la differenza fra il peggioramento osservato nel gruppo esposto e il peggioramento osservato nel gruppo non esposto. Le stime sono aggiustate per patologie concomitanti che possono influenzare gli esiti (patologie gastro-enteriche, endocrine, psichiche, cardiologiche e autoimmuni) nonché l'andamento dei pollini.

9.2.1.1 Esposizione on/off

Il confronto delle variazioni dei vari esiti fra T0 e T10 in esposti e non esposti è condotto sia sul totale dei soggetti appaiati sia escludendo gli “instabili”, come spiegato in precedenza.

La tabella successiva riassume i valori del coefficiente di regressione a favore dell'esposizione della “doppia” differenza T0/T10 – esp/non esp, risultante dall'analisi multivariata e il relativo intervallo di confidenza IC (se gli estremi dell'intervallo sono entrambi negativi o positivi vuol dire che c'è una significativa differenza tra i gruppi, contrassegnata con *).

Totale dei soggetti	FENO		FEV1		FEV1/FVC		FEF2575		r5r20	
	Coeff	IC	Coeff	IC	Coeff	IC	Coeff.	IC	Coeff	IC
ESPOSIZIONE	1.64	-4.08, 7.37	-2.23*	-3.83, -62	-1.34*	-2.06, -62	-9.21*	-11.97, -6.45	-.002	-.019, . 014
Escludendo gli instabili										
ESPOSIZIONE	-1.88	-9.95, 6.19	1.04	-1.43, 3.52	.74	-.33, 1.81	-4.15*	-8.16, -14	-.017	-.045, . 012

Tab 8: coefficienti degli esiti funzionali del modello on/off – soggetti totali ed escludendo gli instabili. Modelli aggiustati per patologie di rilievo e pollini

L'analisi su tutte le coppie mostra come il peggioramento sia maggiore negli esposti rispetto ai non esposti per FEV1, FEV1/FVC e FEF25-75. Escludendo gli instabili, l'unico peggioramento che si conferma è per l'indicatore del FEF25-75. Per questa ragione l'indice FEF25-75 è oggetto di un'attenta analisi nel successivo modello cumulativo.

9.2.1.2 Modello con interazione esposizione-tempo, aggiustato per patologie di rilievo e sottoanalisi escludendo gli instabili

La tabella successiva riassume i valori dei coefficienti di regressione e testa l'ipotesi che il peggioramento nel tempo sia differente fra gli esposti e non esposti. si riportano tre coefficienti: quello del tempo ci dice l'entità del peggioramento a pari esposizione, quello dell'esposizione ci dice se gli esposti avessero un indice maggiore o minore dei non esposti al tempo 0, infine il coefficiente di interazione è quello che ci interessa e ci dice se il peggioramento è maggiore o minore negli esposti. Essendo il coefficiente del tempo una misura del peggioramento annuo, questo modello testa un'ipotesi di effetto cumulativo dell'esposizione che aumenta linearmente nel tempo. Se gli estremi dell'intervallo di confidenza al 95% (IC) sono entrambi negativi o positivi vuol dire che c'è una significativa differenza tra i gruppi e il coefficiente viene contrassegnato con *.

Totale	dei	FENO	FEV1	FEV1/FVC	FEF2575	r5r20
--------	-----	------	------	----------	---------	-------

soggetti										
	Coef	IC	Coef	IC	Coef	IC	Coef.	IC	Coef	IC
TEMPO	-.82	-2.16, .51	.03	-.34, .39	-.02	-.18, .15	-.07	-.68, .54	-.002	-.006, .003
ESPOSIZIONE	.67	-10.46, 11.79	.53	-2.57, 3.63	-.43	-1.83, .96	-6.79*	-12.04, -1.55	-.019	-.052, .013
ESPOSIZIONE#TEMPO	.48	-1.31, 2.28	-.47	-.99, .04	-.15	-.38, .08	-.35	-1.22, .52	.003	-.003, .008
Escludendo gli instabili										
TEMPO	-1.17	-3.31, .96	.10	-.45, .66	-.14	-.38, .11	-.37	-1.29, .54	-.008*	-.016, -.001
ESPOSIZIONE	-2.94	-18.88, 13.00	1.16	-3.41, 5.73	-.27	-2.31, 1.77	-5.40	-12.94, 2.13	-.062*	-.114, -.009
ESPOSIZIONE#TEMPO	.94	-1.71, 3.59	-.08	-.86, .69	.19	-.16, .53	.19	-1.09, 1.47	.009*	.000, .018

Tab 9: coefficienti degli esiti funzionali del modello cumulativo - soggetti totali ed escludendo gli instabili. Modelli aggiustati per patologie di rilievo

In questo modello si conferma il peggioramento del FEF25-75 sul totale dei soggetti, se si valuta l'effetto della sola esposizione all'inceneritore. L'interazione esposizione-tempo segnala un leggero peggioramento maggiore negli esposti per FEV1, FEV1/FVC e FEF2575, riportando coefficienti negativi anche se con intervallo di confidenza non significativo. Se si limita l'analisi ai soggetti clinicamente stabili non si rileva alcun peggioramento significativo del FEF25-75 né nel FEV1 e nel FEV1/FVC a conferma di quanto abbiano pesato le misure spirometriche eseguite all'inizio dell'indagine e confermando l'assenza di un effetto cumulativo nel tempo dell'esposizione all'impianto di incenerimento.

Si manifesta un valore positivo dell'indice R5R20, quando si valuta l'interazione tempo-esposizione (valore positivo del coefficiente), che indicherebbe un aumento del differenziale della resistenza delle piccole vie aeree rispetto al T0 nel corso del tempo per gli esposti, ovvero gli esposti peggiorano più dei non esposti nel corso delle visite. L'effetto, oltre ad essere ai limiti della significatività statistica, però è soprattutto dovuto ad un brusco miglioramento dei non esposti fra il tempo 0 e il tempo 2. Infatti se si escludono i primi due tempi, il modello non evidenzia associazioni fra esposizione ed R5-R20 (tabella sotto riportata), confermando che non è possibile parlare di effetto cumulativo nel tempo, in quanto a partire dal T3 l'andamento dell'indice si mantiene stabile.

	r5r20	
	Coef	IC

ESPOSIZIONE	.003	-.012, .019	
Modello con interazione con esclusione T0-T2		r5r20	
	Coef	IC	
TEMPO	.001	-.001, .003	
ESPOSIZIONE	.004	-.023, .031	
ESPOSIZIONE#TEMPO	-.000	-.003, .003	

10: indice r5r20 - modello cumulativo con esclusione delle visite T0-T2. Modello aggiustato per patologie di rilievo

9.2.2 Analisi della “coorte” di soggetti asmatici

L'analisi ricerca possibili effetti delle concentrazioni orarie di particolato nei tre giorni precedenti la visita a livello di civico residenziale e lavorativo (che contribuiscono all'esposizione totale rispettivamente per 2/3 e 1/3), attribuibili alle ricadute delle emissioni del forno inceneritore PAIP.

Si riporta l'analisi descrittiva di sintesi dei dati ambientali (riferiti ai giorni delle visite) per ricadute dell'inceneritore e per i valori di PM2.5 rilevati nella centralina di fondo urbano di Parma, in considerazione dell'importanza di questi ultimi nell'influenzare gli esiti funzionali.

Inquinanti	Esp inceneritore (µg/m3) -lag 1-3	PM2.5 (µg/m3) lag 1-3
N di misure	1330	1237
Media	.00499	58.58
Dev st	.0243	41.87

Min	0	0
1° quartile	.00001	30
Mediana	.00011	44
3° quartile	.00112	78
Max	.58857	361

Tab 11: riassunto dei valori emissivi e del PM2,5 urbano – lag 1-3 dai giorni di visita

La tabella 12 riporta la sintesi dei risultati dell'uso del modello lineare generalizzato applicato agli esiti delle con l'aggiustamento per le variabili individuali BMI, atopica, operatore, strumento, sesso, età, fumo, oltre alla data di esecuzione della visita.

	FENO		FEV1		FEV1/FVC		FEF2575		r5r20	
	Coef	IC	Coef	IC	Coef	IC	Coef.	IC	Coef	IC
Esp di riferimento (0 µg/m3)										
(0.00001 -0.00008	4.84	-1.60, 11.29	.04	-2.24, 2.32	.54	-.36, 1.43	1.58	-1.73, 4.90	-.003	-.017, . 011

µg/m3)										
(.000081-.0099 µg/m3)	2.52	-3.05, 8.10	-.91	-2.86, 1.04	.40	-.30, 1.10	.45	-1.80, 2.70	.000	-.014, .014
(.0010-0.6 µg/m3)	.86	-5.09, 6.82	-.42	-2.52, 1.68	.61	-.18, 1.41	.72	-1.92, 3.37	.004	-.009, .018
PM2.5 (0-10 µg/m3)										
(10.1-14.9 µg/m3)	1.60	-1.60, 4.79	.36	-.94, 1.65	.68*	.07, 1.29	1.82	-.30, 3.93	-.007	-.018, .004
(15-26 µg/m3)	-1.06	-4.63, 2.51	-.29	-1.63, 1.04	-.03	-.58, .52	.06	-2.07, 2.18	.002	-.011, .014
(26.1-120 µg/m3)	-.39	-3.92, 3.15	-.17	-1.33, 1.00	.25	-.33, .83	1.23	-.068, 3.15	-.00	-.010, .009

Tab 12: coefficienti degli esiti funzionali in relazione all'esposizione alle emissioni dell'inceneritore e al PM2,5 urbano, secondo i quartili di distribuzione, aggiustato per BMI, instabilità asma, atopia, operatore_strumento, sesso, età, fumo, anno

Non si rileva nessun peggioramento significativo di nessun indice di funzionalità polmonare né alcuna tendenza ad un peggioramento con l'esposizione alle emissioni dell'inceneritore.

Anche l'esposizione al PM2,5 urbano, non evidenzia una associazione con gli outcome, se non per FEV1 per cui si osserva per l'ultimo quartile un'esposizione negativa borderline. Mentre nel FENO si osservano coefficienti per l'esposizione a PM2.5 negativi.

9.2.3 Addendum Biomonitoraggio - Risultati della coorte asmatici distinti fra esposti e non esposti

Tutti i campioni di urina sono stati analizzati ma quelli con valori di creatinina inferiori a 0,3 g/L o superiori a 3,0 g/L non sono stati considerati nell'elaborazione dei risultati relativi ai dosaggi dei metaboliti degli inquinanti aereodispersi e dei metalli in quanto o troppo diluiti o troppo concentrati (ACGIH 2011). Nella tabella sottostante si riporta la numerosità dei campioni urinari raccolti nei 10 tempi (T1-T10), suddivisa per classi di sostanze dosate. Per la descrizione delle varie sostanze dosate si rimanda al Primo Rapporto Biomonitoraggio.

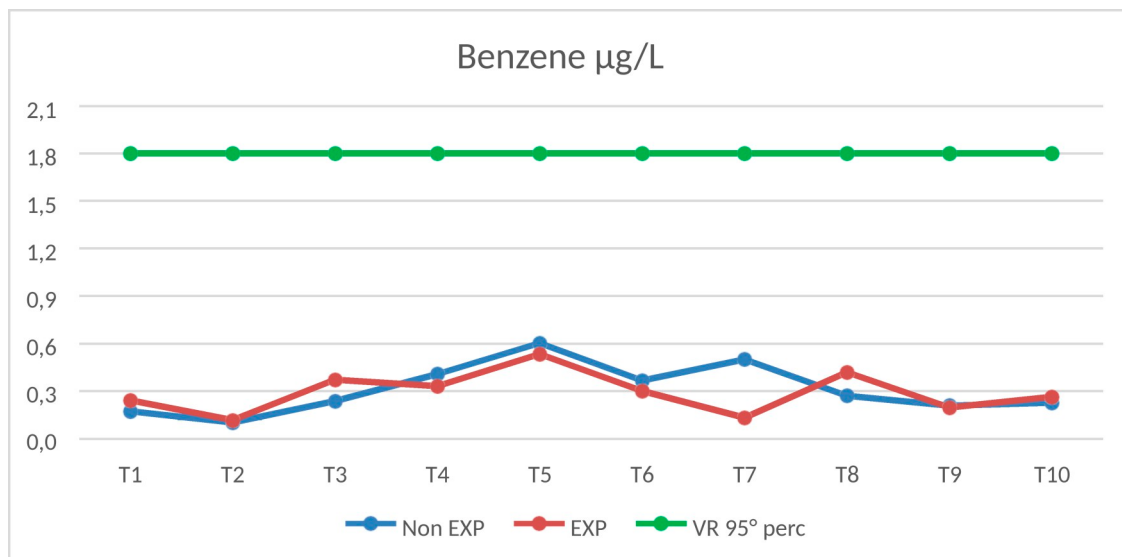
	BTEX	Metaboliti	Metalli
T1	109	95	95
T2	116	100	100
T3	114	103	103

T 4	111	103	103
T 5	114	101	101
T 6	111	104	
T 7	110	104	
T 8	111	105	
T 9	110	104	
T 1 0	106	97	

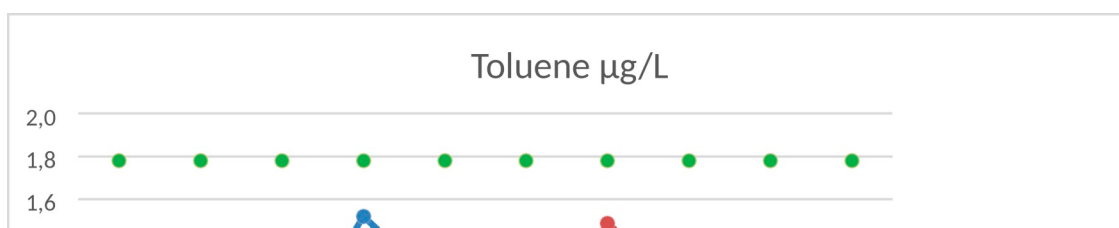
Tabella 13: Numerosità dei campioni per classi di sostanze dosate (i BTEX sono benzene, toluene, etilbenzene e xilene).

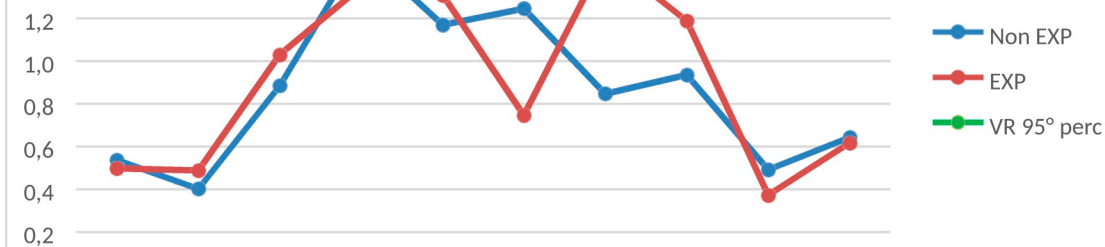
La numerosità campionaria riportata nella tabella è diversa poiché alcuni analiti sono risultati essere in concentrazioni inferiori ai limiti di quantificazione.

I risultati delle determinazioni urinarie di tutti i campioni raccolti nei 10 tempi sono riportati nei grafici sottostanti, nei quali si osserva l'andamento delle varie classi di sostanze dosate nei 10 tempi di raccolta, valutato nei due gruppi a confronto esposti-non esposti.

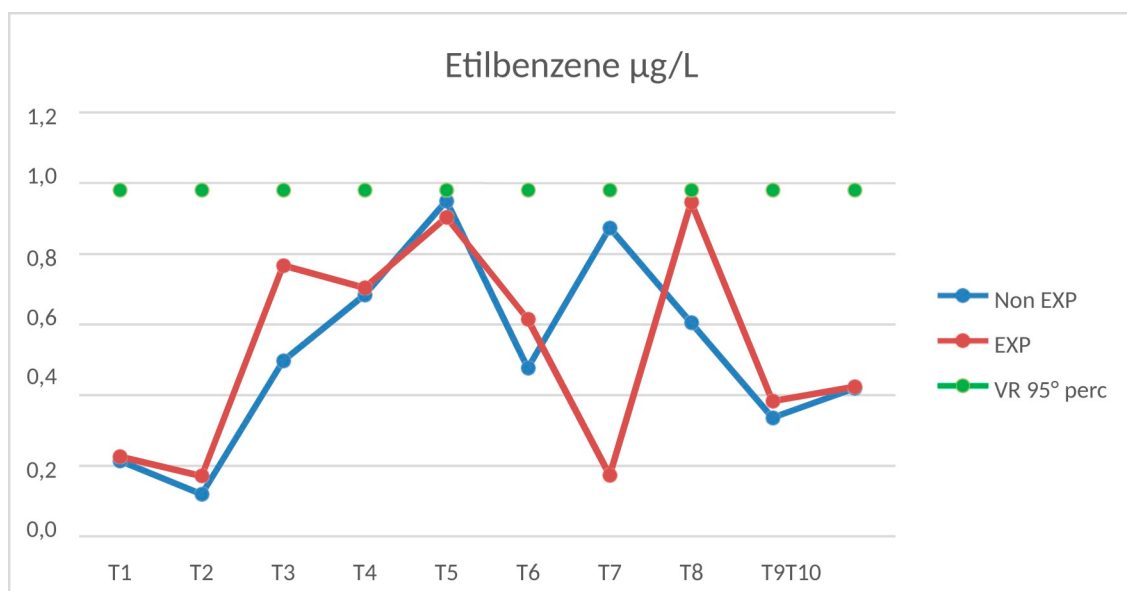


Per quanto riguarda l'andamento dei livelli urinari di benzene nel tempo si osserva che ci sono differenze fra i tempi analizzati. In particolare, in entrambi i gruppi si osserva un minimo a T2 e un massimo a T5 ma non si osserva un trend temporale.

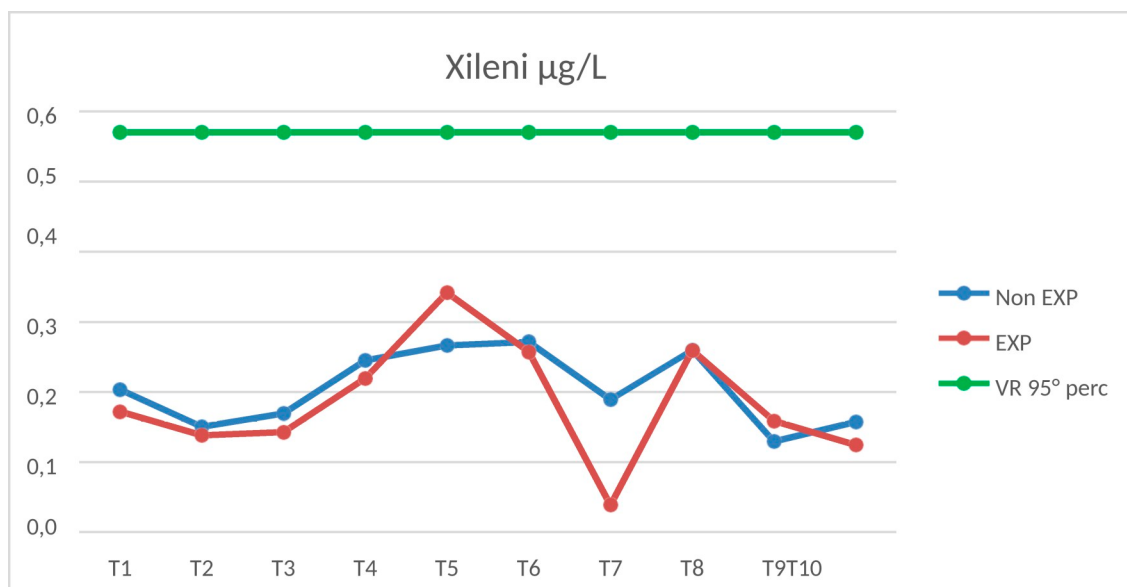




Per quanto riguarda l'andamento dei livelli urinari di Toluene nel tempo si osserva che ci sono differenze fra i tempi analizzati. In particolare, in entrambi i gruppi si osservano valori più bassi per i tempi T1, T2 e T9 e un massimo ai tempi T5 e T6 ma non si osserva un trend crescente nel tempo.

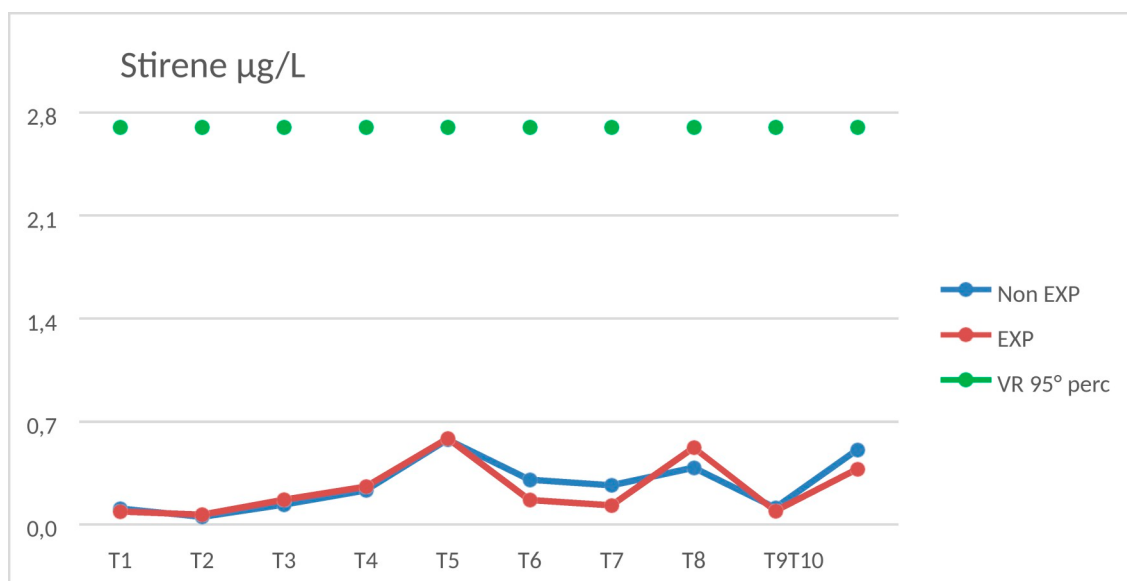


Per quanto riguarda l'andamento dei livelli urinari di Etilbenzene nel tempo si osserva che ci sono differenze fra i tempi analizzati. In particolare, in entrambi i gruppi si osserva un minimo a T2 e un massimo a T5 ma non si osserva un trend temporale.

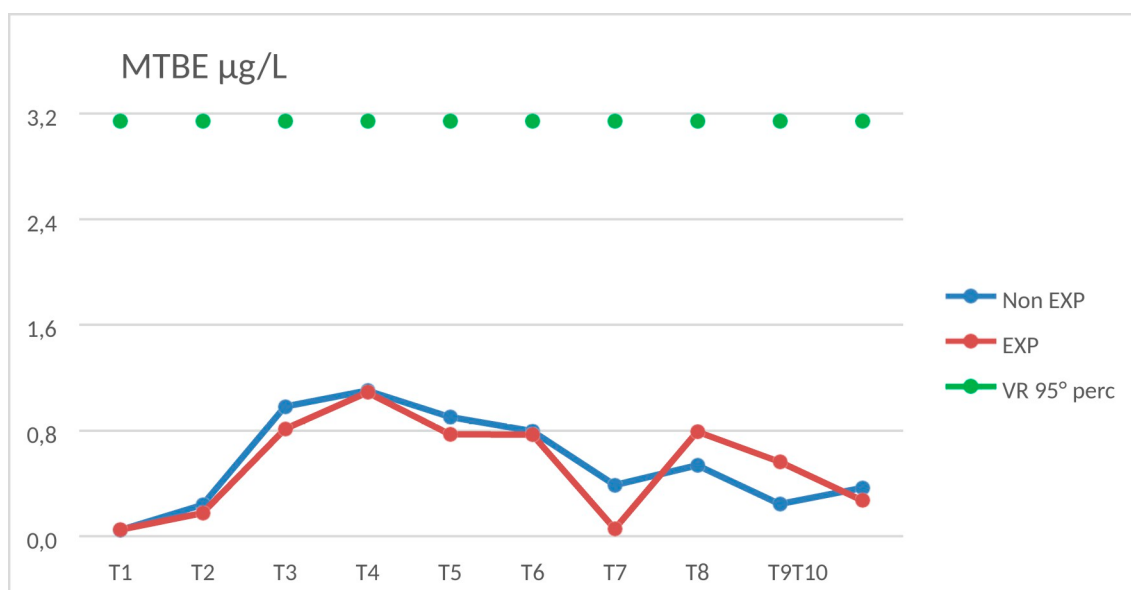


Per quanto riguarda l'andamento dei livelli urinari di Xileni nel tempo si osserva che ci sono differenze fra i tempi analizzati. In particolare, in entrambi i gruppi si osserva un minimo a T2 e un massimo a T5

e T6 ma non si osserva un trend crescente in funzione del tempo.

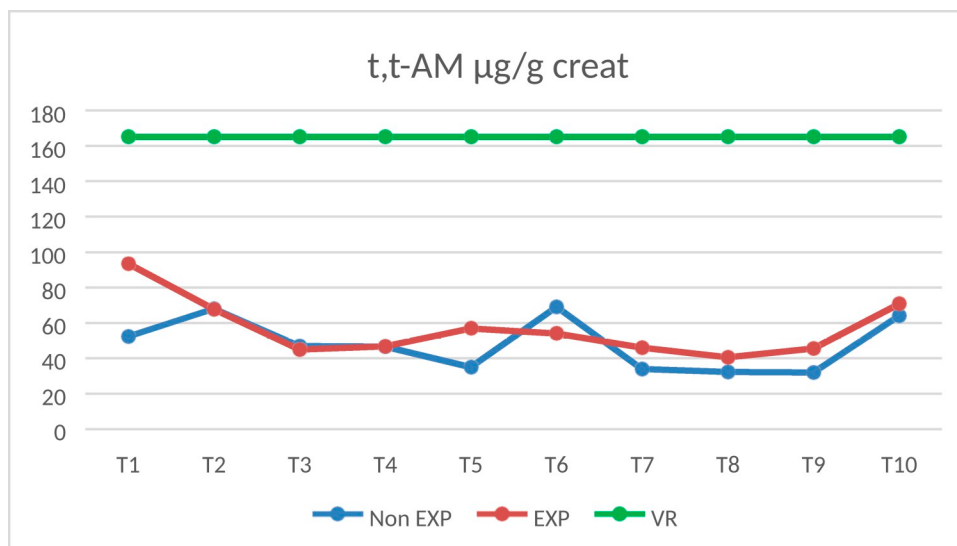


Per quanto riguarda l'andamento dei livelli urinari di Stirene nel tempo si osserva che ci sono differenze fra i tempi analizzati. In particolare, in entrambi i gruppi si osserva un minimo a T2 e un massimo ai tempi T5, T8 e T10 ma non si osserva un trend temporale.

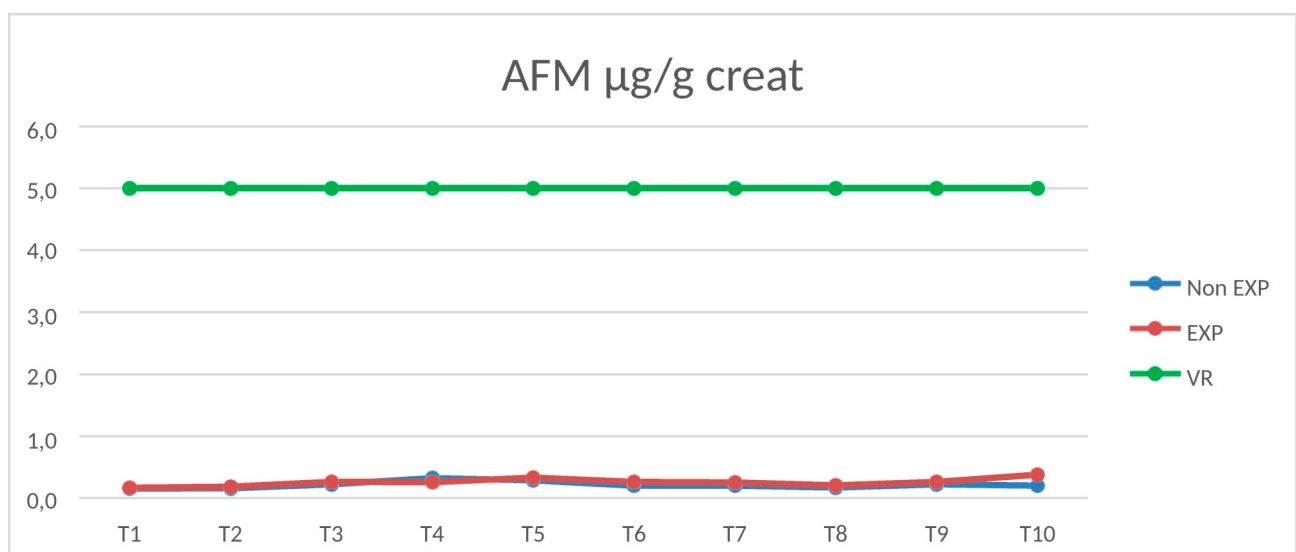


Per quanto riguarda l'andamento dei livelli urinari del Metil-tert-butiletere (MTBE) nel tempo si osserva che ci sono differenze fra i tempi analizzati. In particolare, in entrambi i gruppi si osserva un

minimo a T1 e un massimo a T4 ma non si osserva un trend crescente nel tempo.

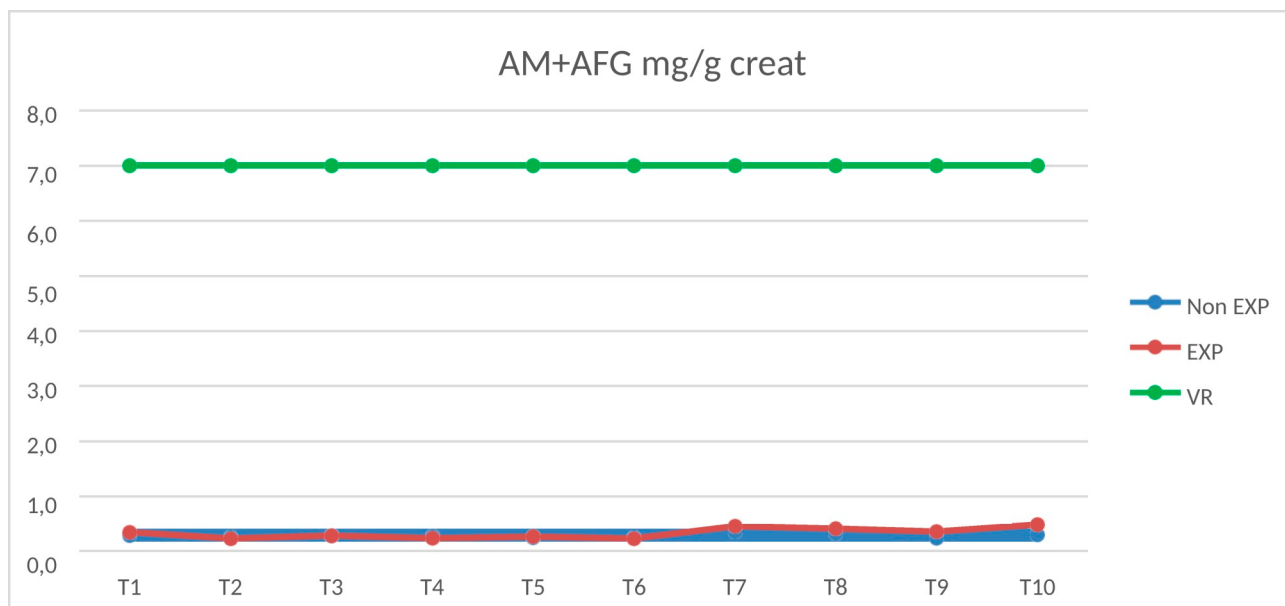


Per quanto riguarda l'andamento dei livelli urinari dell'acido trans,trans-muconico (t,t-AM) nel tempo si osserva che ci sono differenze fra i tempi analizzati. In particolare, in entrambi i gruppi si osservano valori più alti ai tempi T1, T2, T6 e T10 e valori più bassi ai tempi T3, T4, T8 e T9 ma non si osserva un trend temporale.

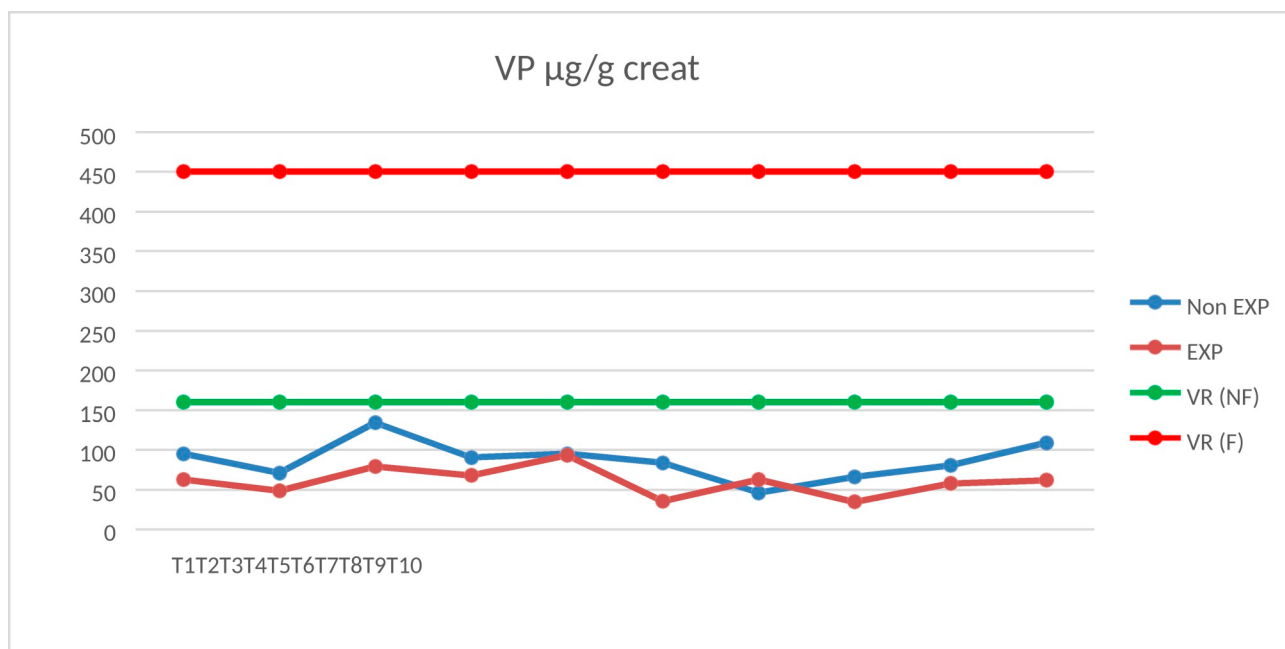


Per quanto riguarda l'andamento dei livelli urinari dell'acido fenilmercapturico (AFM) nel tempo si osserva che ci sono differenze fra i tempi analizzati. In particolare, in entrambi i gruppi si osservano

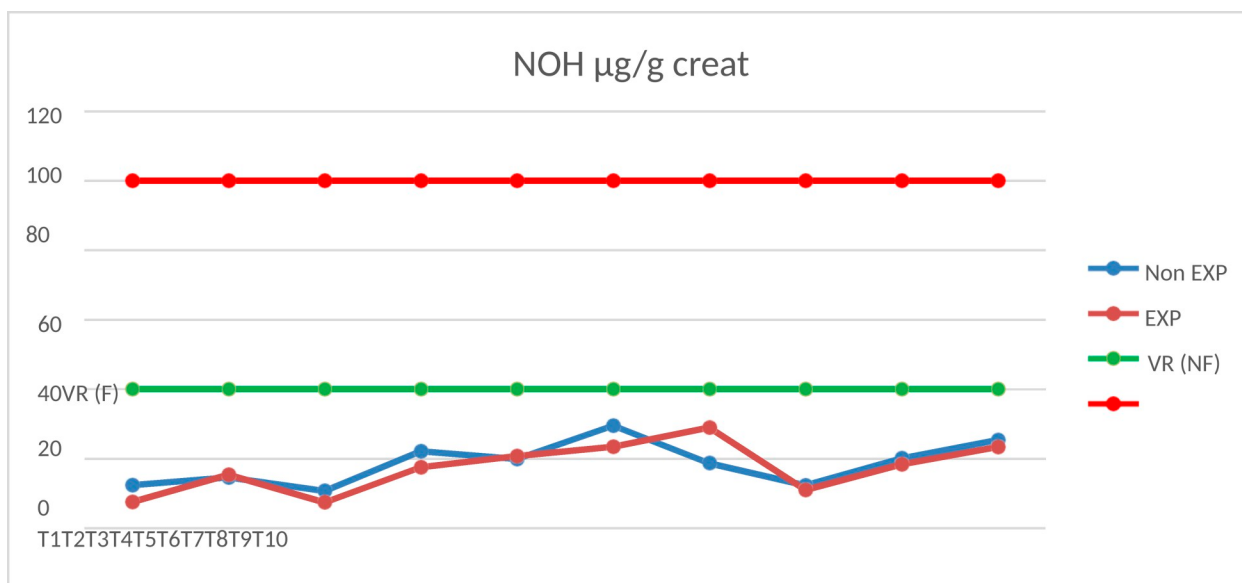
valori più alti ai tempi T4, T5, e T6 e valori più bassi ai tempi T1, T2, e T8 ma non si osserva un trend temporale.



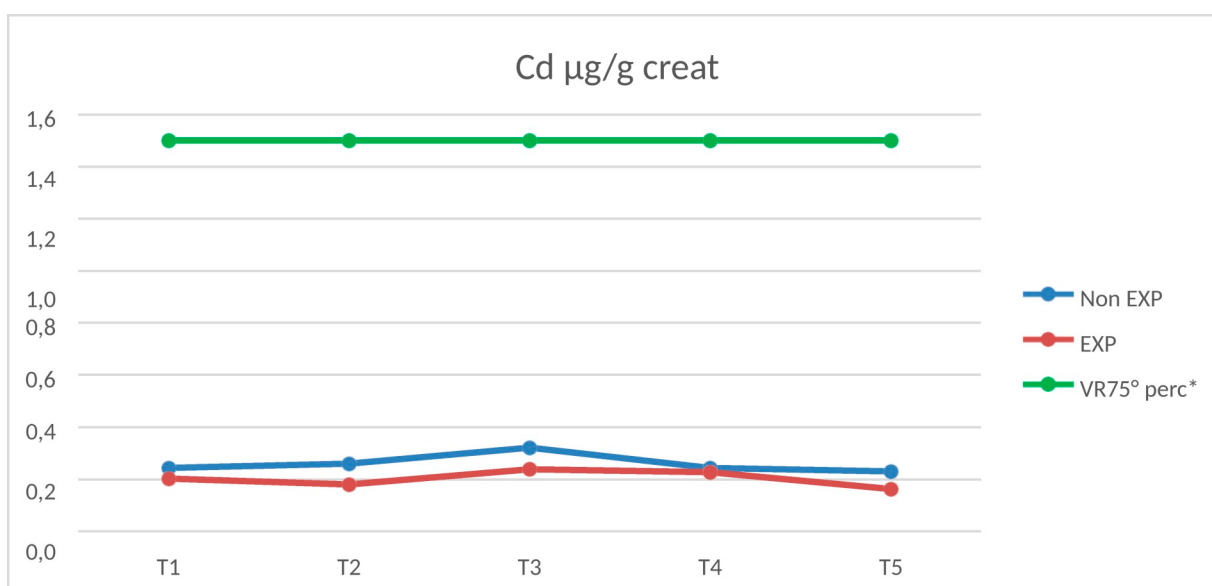
Per quanto riguarda l'andamento dei livelli urinari dell'acido mandelico (AM) e dell'acido fenilgliossilico (AFG) nel tempo si osserva che ci sono differenze fra i tempi analizzati. In particolare, in entrambi i gruppi si osservano valori più alti ai tempi T7 e T8 ma non si osserva un trend temporale.



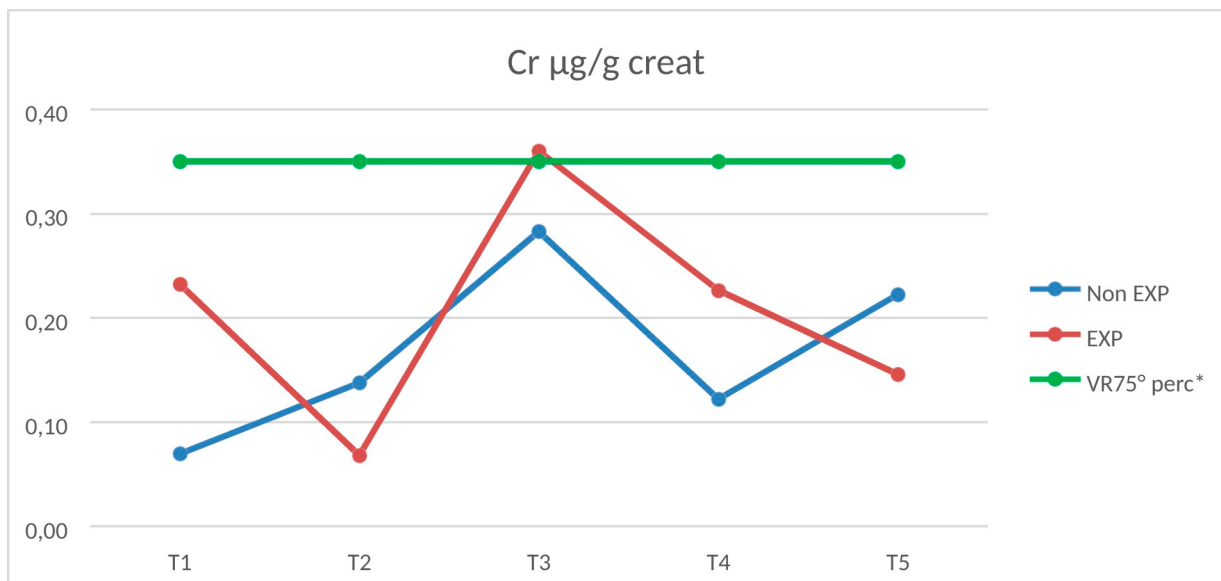
Per quanto riguarda l'andamento dei livelli urinari del 4-vinilfenolo (VP) nel tempo si osserva che ci sono differenze fra i tempi analizzati. In particolare, in entrambi i gruppi si osservano valori più alti ai tempi T3 e T10 ma non si osserva un trend temporale.



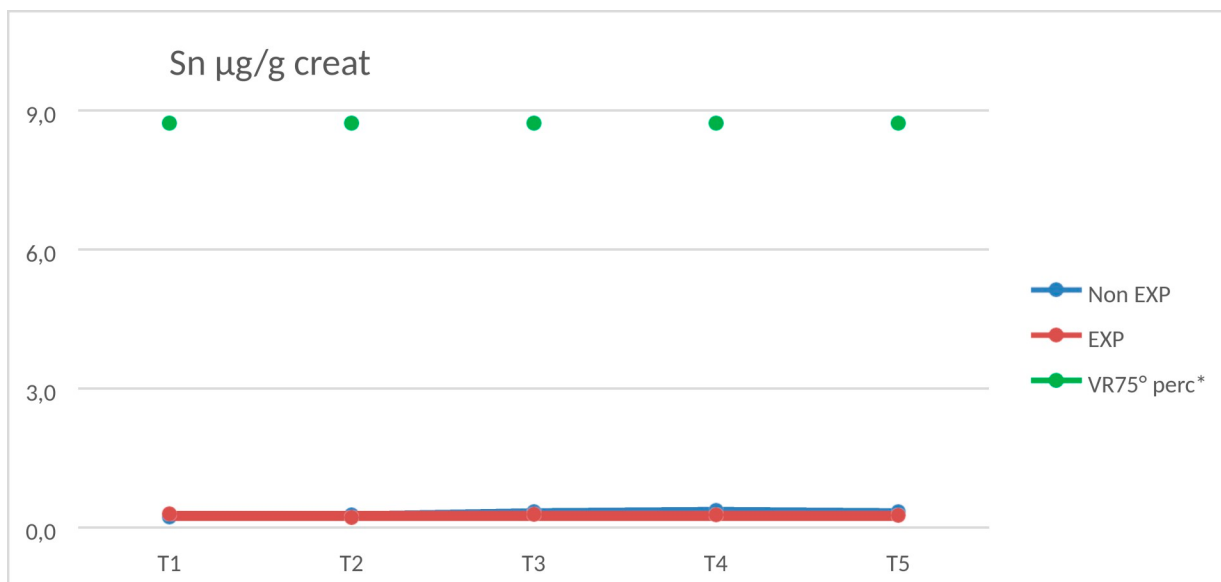
Per quanto riguarda l'andamento dei livelli urinari del 2-naftolo (NOH) nel tempo si osserva che ci sono differenze fra i tempi analizzati. In particolare, in entrambi i gruppi si osservano valori più bassi ai tempi T1 e T3 ma non si osserva un trend temporale.



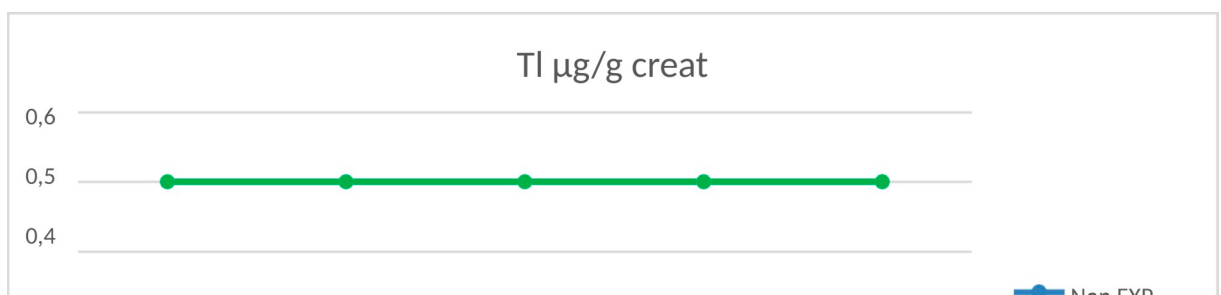
Per quanto riguarda l'andamento dei livelli urinari del Cadmio (Cd) nel tempo non si osservano differenze fra i tempi analizzati né un trend temporale.

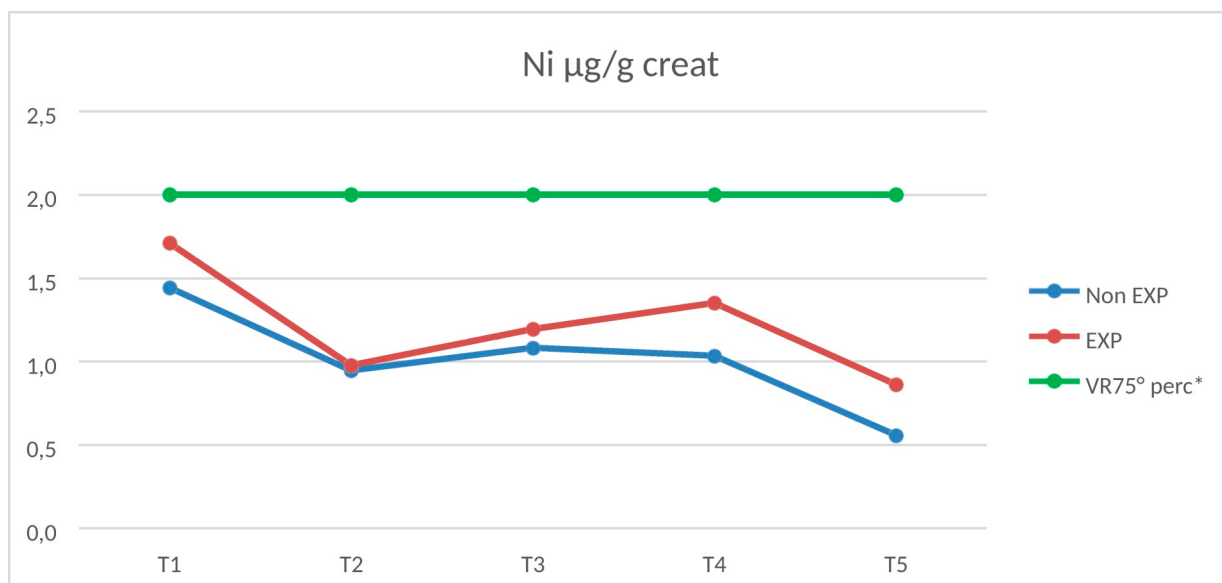
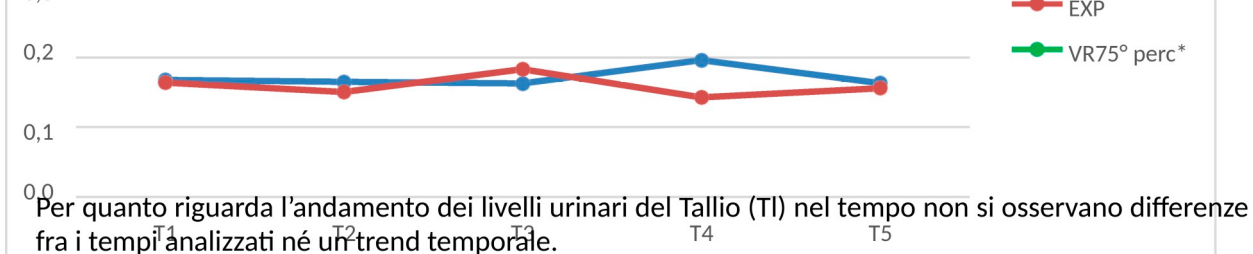


Per quanto riguarda l'andamento dei livelli urinari del Cromo (Cr) nel tempo si osserva che ci sono differenze fra i tempi analizzati. In particolare, in entrambi i gruppi si osservano valori più alti al tempo T3 ma non si osserva un trend temporale.

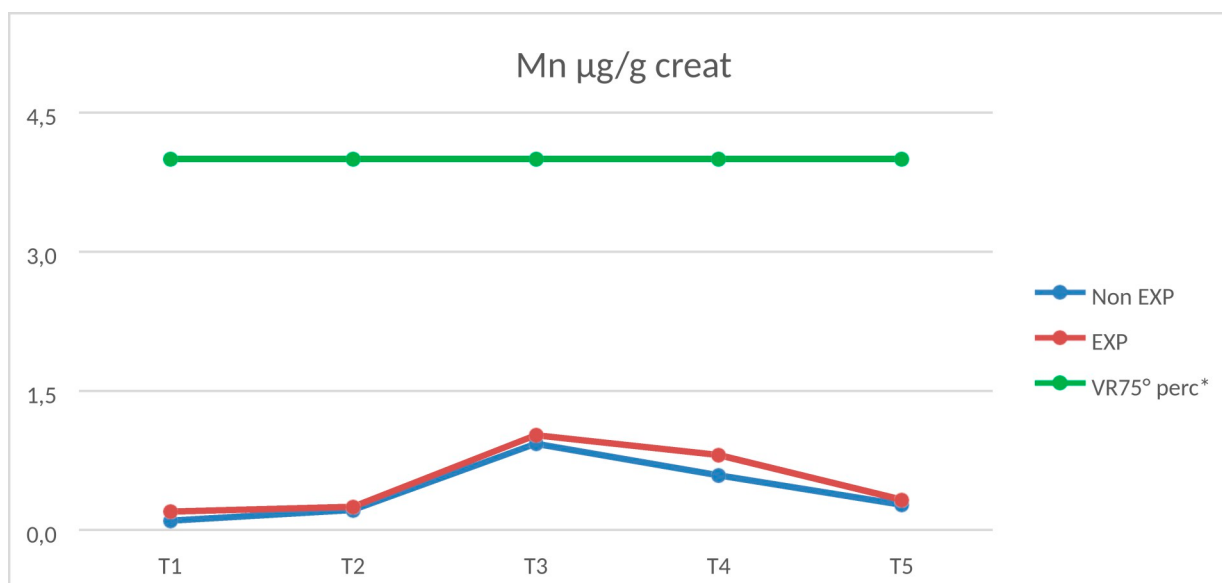


Per quanto riguarda l'andamento dei livelli urinari dello Stagno (Sn) nel tempo non si osservano differenze fra i tempi analizzati né un trend temporale.

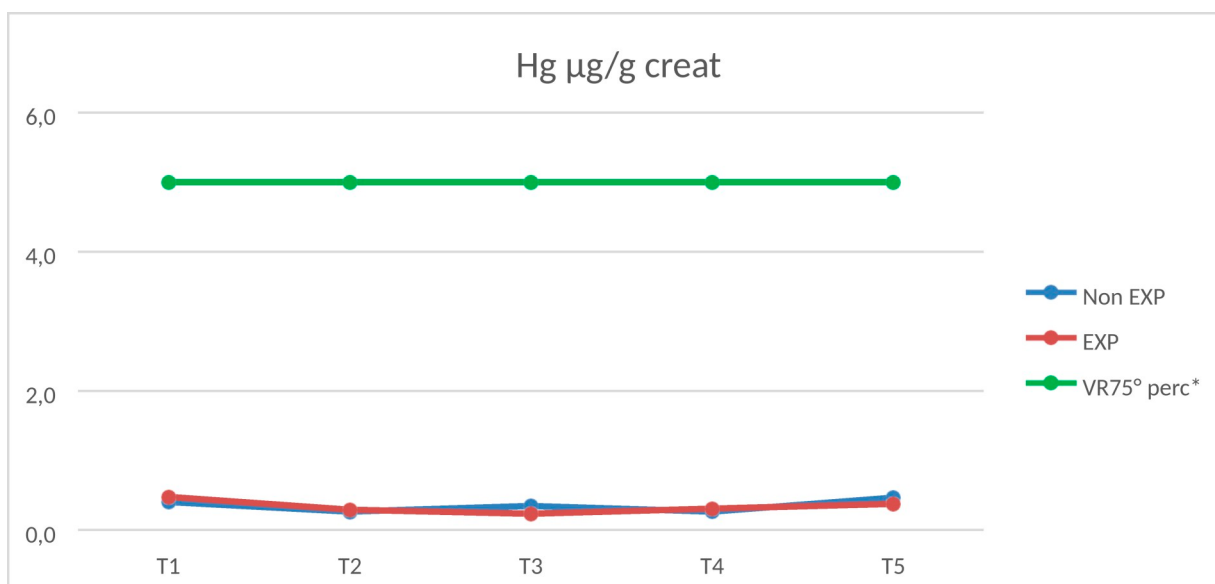




Per quanto riguarda l'andamento dei livelli urinari del Nichel (Ni) nel tempo si osserva che ci sono differenze fra i tempi analizzati. In particolare, in entrambi i gruppi si osservano valori più alti al tempo T1 e si osserva un leggero trend decrescente in funzione del tempo.



Per quanto riguarda l'andamento dei livelli urinari di Manganese (Mn) nel tempo si osserva che ci sono differenze fra i tempi analizzati. In particolare, in entrambi i gruppi si osservano valori più alti al tempo T3 e T4 ma non si osserva un trend temporale.



Per quanto riguarda l'andamento dei livelli urinari del Mercurio (Hg) nel tempo si osserva che ci sono differenze fra i tempi analizzati. In particolare, in entrambi i gruppi si osservano valori più alti al tempo T1 e T5 ma non si osserva un trend temporale.

Per quanto riguarda il primo obiettivo del piano di biomonitoraggio nella coorte dei soggetti asmatici è opportuno ricordare che per la maggior parte dei composti analizzati esiste un intervallo di valori di riferimento relativo alla popolazione generale non professionalmente esposta, o indicato dalla SIVR (Società Italiana dei Valori di Riferimento) o riportato nelle Linee Guida per il Monitoraggio Biologico della SIMIL (Società Italiana di Medicina del Lavoro). In particolare, per i Composti Organici Volatili, escreti tal quali nelle urine e per i loro metaboliti, i valori riportati rappresentano il 95° percentile, mentre per i metalli il 75°. Per la maggior parte dei soggetti le concentrazioni urinarie determinate rientrano al di sotto di questi intervalli. Solo per due tempi (T5 e T8) per l'Etilbenzene e un Tempo (T3) per il Cromo la mediana dei valori urinari coincide o supera di poco rispettivamente il 95° percentile e il 75° percentile.

E' importante sottolineare che concentrazioni urinarie di uno o più analiti superiori ai valori di riferimento non sono da considerarsi indice di una patologia specifica o di rischio per la salute. Infatti, il monitoraggio biologico, per sua stessa definizione, è "la misura periodica di un indicatore biologico da confrontare con appropriati livelli di riferimento". Per cui il singolo dato non ha di per sé alcun significato e va confermato e seguito nel tempo per valutare l'esistenza di un eventuale andamento dipendente da fonti di esposizioni (siano esse legate ad abitudini voluttuarie o fonti esterne). Inoltre, i valori di riferimento sono definiti su base statistica ed è atteso che il 5% della popolazione "normale" mostri valori eccedenti se si fa riferimento al 95° percentile. In assenza di spiegazioni plausibili non è possibile attribuire a tali valori eccedenti alcun significato patologico. Solo tenendo conto di tutti questi fattori e in funzione dell'entità della deviazione dal limite è possibile ipotizzare un eventuale rischio per la salute. Inoltre, non si osservano differenze significative nelle concentrazioni urinarie dei composti analizzati stratificando per gruppi di "non esposti" ed "esposti".

Per nessun composto si osserva un andamento temporale crescente, ma solo aumenti di singoli tempi attribuibili più ad andamenti casuali e puntuali che a trend associabili all'esposizione costante e progressiva ai fumi dell'inceneritore. Le differenze fra i singoli tempi sono state osservate per alcuni composti e/o tempi nel solo sottogruppo dei "non esposti" e per altri nel solo sottogruppo degli

“esposti” a conferma dell’andamento casuale di tali differenze.

Tra gli indicatori urinari analizzati per caratterizzare il profilo degli inquinanti aereodispersi, i metalli sono gli unici che potenzialmente potrebbero dare un effetto di accumulo all’interno dell’organismo e poiché proprio per questi composti non si sono osservati andamenti crescenti nel tempo, si è deciso di interromperle la loro quantificazione dal T6 in avanti.

Sulla base dei risultati relativi ai primi due obiettivi e delle minime differenze riscontrate nell’analisi effettuata sulle variazioni dei parametri respiratori, non si è ritenuto opportuno procedere con altre analisi statistiche.

10.CONCLUSIONI

Nelle conclusioni del precedente **Terzo Rapporto Asmatici** si rilevava che:

-Il declino del FEV1 nel tempo è maggiore negli esposti, sia considerando il modello di esposizione acceso/spento che quello con accumulo nel tempo. Al contrario i dati di R5-R20 mostrano un lieve ma significativo miglioramento negli esposti. Gli esiti degli altri test funzionali non mostrano differenze nel tempo tra i due gruppi in osservazione. Le differenze riscontrate non hanno tuttavia rilevanza clinica, ovvero né il peggioramento del FEV1 né il miglioramento dell’R5-R20 osservati nei valori medi degli esposti sono di entità tale da cambiare la sintomatologia dei pazienti.

-La disomogeneità dei risultati tra i diversi modelli e analisi rende poco plausibile che le differenze fra pre e post e fra esposti e non esposti siano dovute all’esposizione all’inceneritore.

La valutazione conclusiva sui dati globali degli accertamenti clinico-funzionali condotti sul Panel di soggetti asmatici seguiti dal Centro Asma dell’AOU in collaborazione con il DSP dell’AUSL di Parma consente di evidenziare in questo ultimo Rapporto i seguenti risultati:

- Gli approfondimenti condotti sui dati riguardanti i soggetti appaiati fino all’ultima visita (T10) hanno consentito di attribuire l’osservazione di un peggioramento del FEV1 negli esposti, rilevato fino al T7, alle diverse condizioni in cui sono state effettuate le visite iniziali nei due gruppi, dovute alla necessità di concentrare in tempi più ristretti le visite negli esposti prima dell’accensione del forno. Ciò ha comportato che sugli esiti del gruppo non esposto, maggiormente spalmato nel tempo, abbiano agito fattori in grado di dare instabilità clinica nell’asmatico, quale la stagione pollinica e quella influenzale. Può aver avuto un ruolo anche una maggior presenza di patologie croniche concomitanti in questo gruppo. Sta di fatto che, escludendo gli instabili, sia nel modello acceso/spento che in quello cumulativo, non si rileva alcuna differenza del FEV1 tra i due gruppi. Sull’intera coorte di asmatici è possibile osservare inoltre l’invecchiamento dei soggetti nell’arco dei sette anni di osservazione con correlata riduzione del FEV1, a parità di altri fattori causali.
- L’analisi *difference in differences*, sia con il modello acceso/spento che in quello cumulativo che valuta tutti i tempi di visita nei sette anni, evidenzia un peggioramento del FEF25-75 tra gli esposti in relazione all’esposizione all’inceneritore, corretta solo per concomitanti patologie croniche e pollinosi. Questo peggioramento dell’indice però tende a scomparire nel modello cumulativo

utilizzato quando si valuta l'interazione esposizione-tempo, suggerendo che l'effetto si sia osservato solo nella differenza fra valore iniziale e successivi e che non ci sia un effetto cumulato.

L'esclusione dei soggetti instabili nel modello cumulativo, anche in questo caso, annulla la differenza tra esposti e non esposti.

- Nel modello cumulativo che esclude gli instabili emerge un'interazione tempo-esposizione positiva evidenziando un aumento del differenziale della resistenza delle piccole vie aeree (indice R5R20) rispetto al T0 nel corso del tempo per gli esposti; ovvero gli esposti peggiorano più dei non esposti nel corso delle visite. Tuttavia l'effetto, oltre ad essere ai limiti della significatività statistica, è soprattutto dovuto ad un brusco miglioramento dei non esposti fra il tempo 0 e il tempo 2. Infatti se si escludono i primi due tempi, il modello non evidenzia associazioni fra esposizione ed R5-R20, confermando che non è possibile parlare di effetto cumulativo dell'esposizione a partire dal T3.

- L'analisi dei dati effettuata, attribuendo all'intero panel di asmatici l'esposizione individuale stimata nel giorno della visita (lag 0-3), permette di valutare gli effetti a breve termine. In questa analisi è possibile anche eliminare l'impatto delle prime visite perché anche escludendo le visite iniziali dall'analisi ciò non deve avere ricadute sulla stima dell'effetto a breve termine e non impatta nemmeno particolarmente sulla potenza dello studio riducendo le rilevazioni solo del 30%. Tale stima tiene inoltre in considerazione tutti quei fattori che, nelle analisi precedenti, hanno mostrato un possibile ruolo nel modificare la funzionalità polmonare, indipendentemente dall'esposizione al forno inceneritore; in particolare i valori di PM2,5 cui sono esposti gli asmatici nel periodo della visita.

Non si rileva nessun peggioramento significativo di nessun indice di funzionalità polmonare né alcuna tendenza ad un peggioramento con l'esposizione alle emissioni dell'inceneritore.

- Introducendo l'esposizione al PM2,5 urbano, per l'indice di Tiffenau FEV1/FVC si evidenzia un'associazione per l'esposizione al secondo quartile, che tuttavia è positiva, diminuisce nel terzo, negativizzandosi ma senza significatività, e rimigliora nel quarto.

- La ricerca nelle urine di sostanze e metaboliti influenzati dall'esposizione alle emissioni dell'inceneritore, condotta sull'intera coorte di 128 asmatici ha evidenziato che la maggior parte dei composti analizzati è risultato essere presente nei campioni urinari in concentrazioni inferiori ai valori di riferimento della popolazione generale, non professionalmente esposta a tali sostanze. Le poche variazioni riscontrate nei diversi tempi non differenziano il sottogruppo dei non esposti da quello degli esposti né mostrano un andamento crescente con il perdurare dell'esposizione.