



Big data per la valutazione degli Effetti sanitari dell'inquinamento atmosferico nella Popolazione Italiana

Progetto BIGEPI

OBIETTIVO SPECIFICO 4:

Valutare gli effetti sulla morbosità e sugli indicatori di patologia respiratoria delle esposizioni ambientali mediante uno studio multicentrico con indagini epidemiologiche analitiche

Protocollo analisi attività 4.4-4.5

Valutazione congiunta degli effetti degli inquinanti atmosferici, della temperatura dell'aria e dei fattori di rischio da questionario sulla morbosità e su specifici indicatori di patologia respiratoria considerati nelle singole indagini epidemiologiche e mediante meta-analisi

Partner coinvolti: IFC-CNR, UNIVR

Obiettivo: valutazione congiunta degli effetti degli inquinanti atmosferici, della temperatura dell'aria e dei fattori di rischio da questionario sulla morbosità e su specifici indicatori di patologia respiratoria.

Materiali e metodi

Popolazione in studio:

a) studio longitudinale Pisano, coorte di circa 3300 soggetti di popolazione generale (età 8-103), residente nella zona urbana di Pisa e suburbana di Cascina (Toscana), arruolata negli anni '80 e seguita fino al 2011 dal CNR-IFC di Pisa. In particolare, saranno oggetto di analisi i soggetti che hanno partecipato a due indagini trasversali, condotte rispettivamente negli anni 1991-1993 (2841 soggetti) e 2009-2011 (1620 soggetti), aventi lo scopo di valutare l'esposizione a fattori di rischio e lo stato di salute attraverso la somministrazione di un questionario, esami ematochimici e lo svolgimento di prove di funzionalità respiratoria; nell'indagine condotta negli anni 1991-93 sono stati inoltre eseguiti test allergologici cutanei, broncoreattività alla metacolina, biomarkers (SCE, micronuclei, anticorpi antiaddotti al DNA del benzo(a)pirene diolo epossido - BPDE).

b) coorte dello studio GEIRD ("Gene-Environment Interactions in Respiratory Diseases") condotto nelle città di Verona, Torino, Pavia, Terni, Ancona, Sassari, Salerno e Palermo. GEIRD è uno studio basato su un disegno multi-caso/controllo, dove i casi e i controlli sono identificati attraverso un processo di screening in due fasi (questionario + studio clinico) all'interno sia di coorti preesistenti sia di nuovi campioni probabilistici della popolazione generale.

Allo screening hanno partecipato circa 13000 soggetti della popolazione generale (età 20-84 anni), compilando un breve questionario su stato di salute e fattori di rischio. Le indagini di screening sono state condotte fra il 2005 e il 2011. Degli iniziali 13000 soggetti, circa 3000 soggetti identificati come probabili casi di asma, bronchite cronica/BPCO, rinite o probabili controlli sono stati invitati a prendere parte allo studio multi-caso/controllo, con indagini più approfondite presso centri clinici attraverso questionari e test clinici (test allergologici cutanei, prove di funzionalità respiratoria e misurazione dell'ossido nitrico nell'aria esalata). Le indagini cliniche sono state condotte fra il 2008 e il 2015.

Le attività condotte nell'ambito dell'OS4 si focalizzeranno su due differenti dataset:

- 1) campioni rappresentativi della popolazione generale: dati dello screening GEIRD + dati dello studio longitudinale Pisano;
- 2) multi-caso/controllo: dati dello studio multi-caso/controllo GEIRD + individuazione di corrispondenti casi/controlli nello studio longitudinale Pisano.

Definizione esiti sanitari:

Da questionario:

1) popolazione generale: diagnosi medica di malattie respiratorie (asma, bronco-pneumopatia cronico ostruttiva – BPCO (definita come enfisema o bronchite cronica o BPCO), rinite allergica, eczema); sintomi respiratori (attacchi d'asma, sibili, attacchi di difficoltà di respiro con sibili/fischi, risvegli notturni per difficoltà di respiro, tosse/espettorato cronico, dispnea, sintomi di rinite); utilizzo di farmaci per asma;

2) multi-caso/controllo: casi di asma corrente (asma nella vita CON sintomi respiratori e/o utilizzo di farmaci per asma nei 12 mesi precedenti), casi di asma in remissione (asma nella vita SENZA sintomi respiratori e/o utilizzo di farmaci per asma nei 12 mesi precedenti), casi di bronchite cronica/BPCO (tosse persistente o catarro persistente o diagnosi di bronchite cronica, enfisema o BPCO), casi di rinite corrente (allergie nasali o sintomi di rinite nei 12 mesi precedenti), controlli (non casi di: asma corrente o in remissione, bronchite cronica/BPCO o rinite).

Da test clinici:

- 1) popolazione generale: i test clinici non verranno analizzati nel campione di popolazione generale perchè non disponibili nello screening GEIRD ~~non applicabile~~;
- 2) multi-caso/controllo: test di funzionalità respiratoria per lo studio Pisa/Cascina e GEIRD; infiammazione bronchiale (valutata mediante test dell'ossido nitrico) per lo studio GEIRD (centro di Verona).

Definizione esposizione ambientale:

Da questionario:

popolazione generale e caso/controllo: esposizione della propria casa di abitazione ad inquinamento da traffico (veicoli leggeri e pesanti).

Dati da modellistica ambientale:

popolazione generale e caso/controllo:

- inquinanti atmosferici: concentrazione media annua e giornaliera di PM₁₀ (periodo 2006-2015), PM_{2.5}, NO₂ e O₃ (periodo 2013-2015), a risoluzione spaziale di 1Km;
- temperatura: medie annue e giornaliere (periodo 2006-2015), a risoluzione spaziale di 1Km.

Per ogni soggetto verrà stimato il livello di esposizione agli inquinanti atmosferici e temperatura in corrispondenza del proprio indirizzo di abitazione, sulla base delle coordinate geografiche.

- Indicatore climatico: indicatore di sintesi delle condizioni climatiche dei vari centri di indagine calcolato sulla base di informazioni relative a temperatura media annua, range di temperatura, precipitazioni annue, radiazioni solari, altitudine, distanza dal mare (Pesce et al, Sci Total Environ. 2016).

Definizione variabili di aggiustamento/stratificazione:

Da questionario:

- 1) popolazione generale: caratteristiche demografiche e sociali (età, sesso, livello di istruzione, condizione lavorativa), abitudine al fumo, pack-years, numero di sigarette fumate al giorno.
- 2) caso/controllo: caratteristiche demografiche e sociali (età, sesso, livello di istruzione, condizione lavorativa), body mass index, esposizione a fumo attivo e passivo, pack-years, numero di sigarette fumate al giorno, esposizione lavorativa a polveri/fumi/gas, sensibilizzazione atopica (positività allo skin prick test).

Metodi statistici:

Armonizzazione variabili:

Nell'ambito dello studio GEIRD e di Pisa/Cascina sono stati utilizzati differenti questionari per la fase di raccolta dati. E' necessaria quindi la creazione di una matrice per il confronto della comparabilità delle domande del questionario clinico e di screening GEIRD e del questionario di Pisa/Cascina. Tale matrice riguarderà le domande relative allo stato di salute, le caratteristiche descrittive e i fattori di rischio.

Al termine di questa prima fase di confronto, verranno prodotte variabili «armonizzate» fra i diversi studi mediante procedure di ricodifica o creazione di nuove variabili. Ciò permetterà di svolgere analisi nei singoli centri GEIRD e di Pisa/Cascina che siano fra loro confrontabili (attività 4.4).

Per le analisi dell'attività 4.5, si è deciso di preferire l'analisi congiunta dei dati alla meta-analisi, come inizialmente previsto, procedendo con la creazione di dataset anonimi centralizzati (relativi a tutti i centri dell'indagine GEIRD e di Pisa/Cascina) contenenti una

selezione di variabili di volta in volta definite in base alle singole analisi statistiche previste da questo protocollo.

Analisi statistiche

La relazione tra gli esiti sanitari identificati e le variabili di esposizione verrà analizzata attraverso diversi approcci modellistici, prendendo in considerazione i possibili confondenti sulla base di evidenze di letteratura. I modelli statistici impiegati si adatteranno alla natura delle variabili-risposta di volta in volta definite ed al particolare disegno di studio che più si addice a tale definizione.

In particolare, verranno condotte analisi per la valutazione degli effetti cronici ed acuti dell'inquinamento ambientale.

1) popolazione generale:

- valutazione degli effetti cronici dell'esposizione ad inquinanti atmosferici e temperatura dell'aria (valori medi annui per il periodo 2013-2015) sulla morbosità (sintomi/malattie respiratorie ed allergiche), tenendo in considerazione i fattori di rischio da questionario (sesso, età, istruzione, abitudine al fumo), stratificata per centro: regressione logistica a singolo inquinante; regressione logistica multi-inquinante, per esempio *Principal Component Regression* (PCR) e *Ridge regression*, per tenere in considerazione la multicollinearità fra inquinanti e temperatura (a cura di IFC-CNR);

- valutazione degli effetti cronici dell'esposizione a inquinanti atmosferici e temperatura dell'aria (valori medi annui per il periodo 2013-2015) sulla morbosità (sintomi/malattie respiratorie ed allergiche), tenendo in considerazione i fattori di rischio da questionario (sesso, età, istruzione, abitudine al fumo) ed il clima (indicatore climatico), usando il dataset centralizzato: modelli a singolo inquinante ed approcci multi-inquinante che tengano conto del clustering delle osservazioni entro centro (a cura di IFC-CNR);

2) multi-caso/controllo:

- valutazione degli effetti cronici dell'esposizione agli inquinanti atmosferici sulla morbosità (come da definizione "casi/controlli") tenendo in considerazione i fattori di rischio da questionario (sesso, età, scolarità, BMI, abitudine al fumo, pack-years, esposizione occupazionale) ed il clima (indicatore climatico), utilizzando il dataset centralizzato: modelli di regressione logistica multinomiale, considerando il centro come intercetta casuale (a cura di UNIVR);

- valutazione degli effetti acuti e cronici dell'esposizione agli inquinanti atmosferici e della temperatura dell'aria su indicatori di patologia respiratoria (in particolare, spirometria ed infiammazione bronchiale), tenendo in considerazione i fattori di rischio da questionario (sesso, età, scolarità, BMI, abitudine al fumo, pack-years, esposizione occupazionale) ed il clima (indicatore climatico), utilizzando il dataset centralizzato: modelli di regressione lineare, considerando il centro come intercetta casuale (a cura di UNIVR).