



Valutazione degli effetti sulla morbosità e sugli indicatori di patologia respiratoria dell'esposizione ambientale mediante indagini epidemiologiche analitiche

**Meeting finale del Progetto BIGEPI
24 Marzo 2023**

Alessandro Marcon
Università di Verona



Obiettivo Specifico 4

Valutare gli **effetti acuti e cronici** degli inquinanti atmosferici (PM_{10} , $PM_{2.5}$, NO_2 e O_3), della temperatura dell'aria e dei fattori di rischio individuali sulla **morbosità e su specifici indicatori di patologia respiratoria** non analizzabili nei precedenti obiettivi specifici ma disponibili nell'ambito di **indagini epidemiologiche analitiche** precedentemente condotte.

Coorte GEIRD

Genes-Environment Interactions in Respiratory diseases



Coorte GEIRD

(età 20-84 anni)

Fase di screening
(2005-2011)

n = 12970



Multicaso-controllo
(2008-2015)

n = 2989

- Indagine in due fasi, 7 città italiane
- **Fase 1**
 - campioni casuali della popolazione
 - questionario di screening postale
- **Fase 2**
 - campioni rappresentativi di soggetti con/senza malattie respiratorie
 - questionario clinico, funzionalità respiratoria, ossido nitrico nell'aria esalata

Coorte Pisana

PI1 (1985-1988)

n=3865

(età 4-97)

PI2 (1991-1993)

n=2841

(età 8-97)



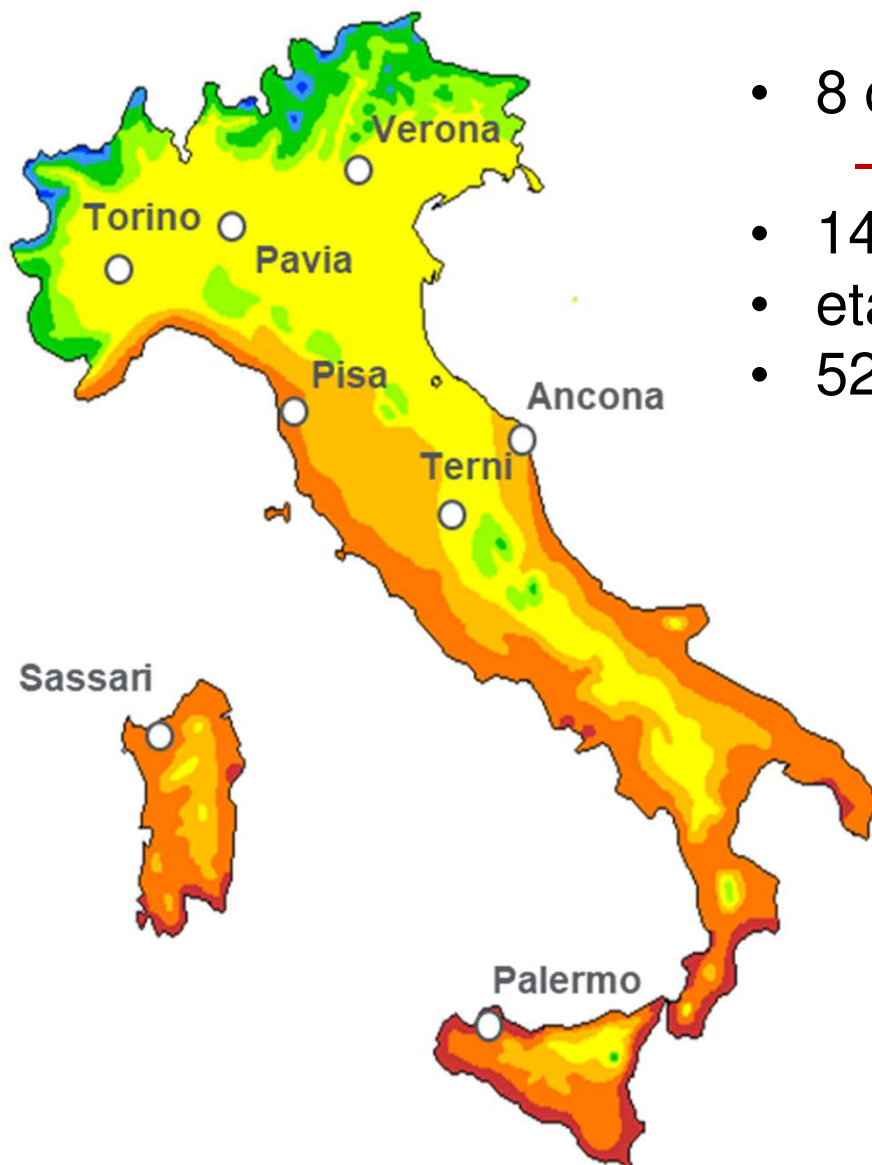
PI3 (2009-2011)

n = 1620

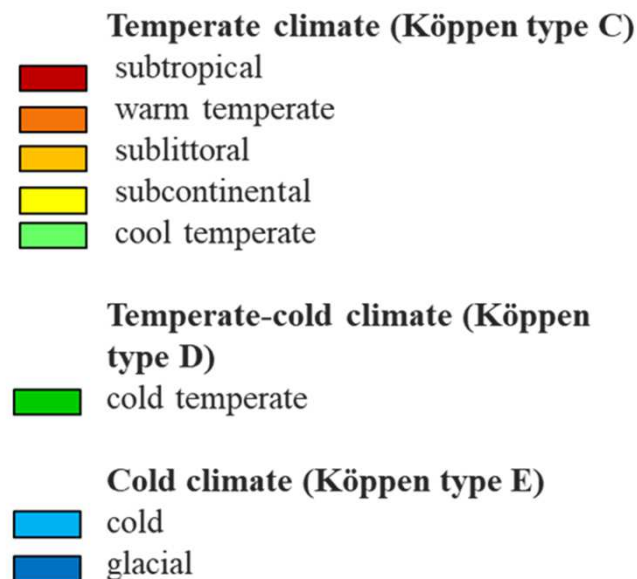
(età 18-103 anni)

- Campione casuale della popolazione generale residente a Pisa/Cascina (PI1)
- Partecipanti a PI2 e PI3 + nuovo campione (neonati, nuovi coniugi, soggetti non disponibili in PI2)
- Questionario standardizzato su fattori di rischio, sintomi e malattie respiratorie
- Funzionalità respiratoria (sotto-campione)

Analisi dei dati delle coorti combinate (GEIRD + Pisa)



- 8 centri, 13 coorti
 - **modelli a intercetta casuale**
- 14,420 soggetti
- età 18-103 anni (57.6% età 18-44 anni)
- 52.5% femmine





Contents lists available at ScienceDirect

Science of the Total Environment

journal homepage: www.elsevier.com/locate/scitotenv

Indice climatico

Geo-climatic heterogeneity in self-reported asthma, allergic rhinitis and chronic bronchitis in Italy

G. Pesce ^{a,*}, M. Bugiani ^b, A. Marcon ^a, P. Marchetti ^a, A. Carosso ^b, S. Accordini ^a, L. Antonicelli ^c, P. Pirina ^e, G. Pocetta ^f, F. Spinelli ^d, S. Villani ^g, R. de Marco ^{a,1}

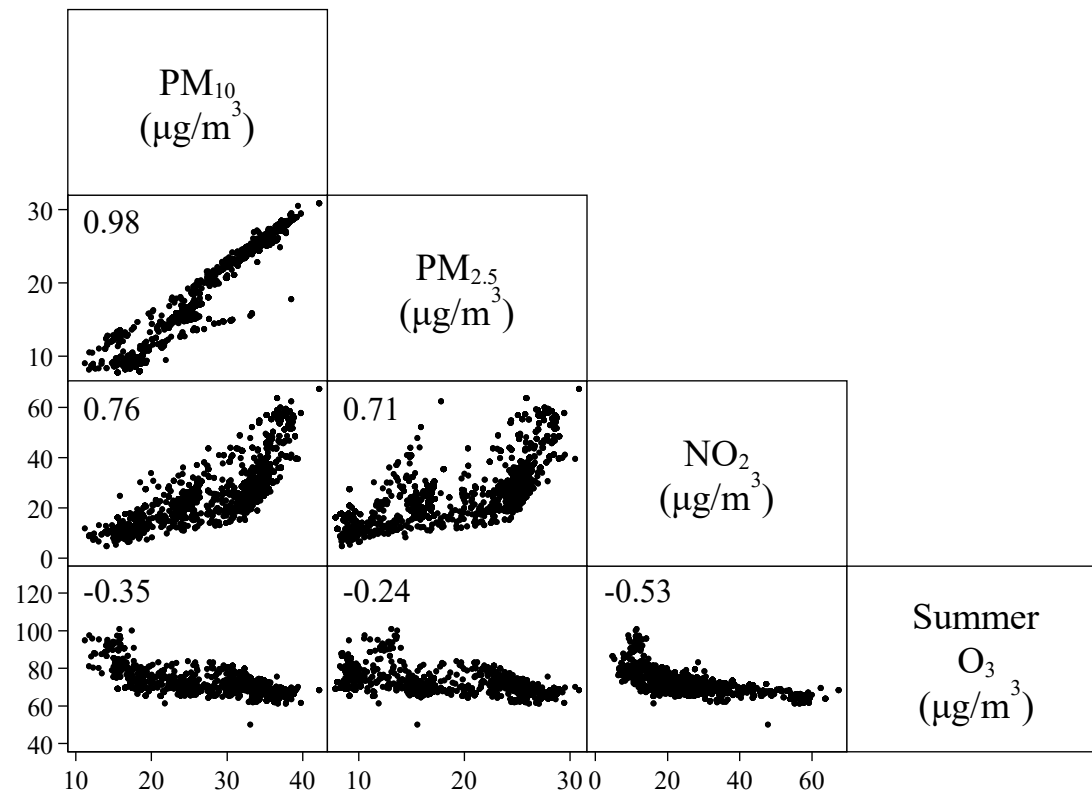
- PCA, 110 provincie italiane
- Radiazione solare annuale, temperatura media annuale, escursione termica, precipitazioni

Concentrazioni annuali degli inquinanti (media e DS 2013-2015)

Città	PM ₁₀ (µg/m ³)	PM _{2.5} (µg/m ³)	NO ₂ (µg/m ³)	O ₃ estivo (µg/m ³)	Indice climatico
PAVIA	34.1 (2.3)	25.2 (1.6)	28.0 (4.9)	70.0 (1.8)	-1.9
TORINO	35.4 (3.6)	26.2 (2.6)	47.7 (10.1)	67.2 (2.9)	-1.5
VERONA	33.1 (3.9)	24.5 (2.7)	29.3 (6.7)	72.3 (5.1)	-0.9
TERNI	27.7 (3.5)	19.5 (2.3)	21.3 (5.7)	68.2 (2.5)	-0.4
PISA	24.9 (1.0)	16.5 (0.7)	23.4 (3.8)	70.0 (5.0)	-0.3
ANCONA	24.8 (1.8)	15.1 (0.6)	23.1 (4.6)	69.8 (3.4)	0.8
SASSARI	17.8 (1.6)	9.2 (0.9)	14.2 (4.2)	73.2 (4.7)	2.4
PALERMO	26.0 (5.2)	13.6 (1.6)	32.3 (12.3)	71.4 (5.0)	3.1



**Correlazione tra
concentrazioni annuali**



Analisi sulla popolazione generale

(CNR)

- Popolazione generale di Pisa + fase di screening GEIRD ($N=14420$; *Pavia, Torino, Verona, Pisa, Ancona, Sassari*)
- Valutazione degli effetti cronici dell'esposizione a inquinanti atmosferici su sintomi/malattie respiratorie ed allergiche
- Fattori di rischio considerati: sesso, età, istruzione, abitudine al fumo (da questionario) e indice climatico.

Esposizione

- $PM_{2.5}$, PM_{10} , NO_2 (medie annuali) e O_3 (media estiva)
- risoluzione 1 Km all'indirizzo di residenza
- periodo 2013-2015

Analisi statistica

- modelli di regressione logistica a singolo inquinante
- modelli multi-inquinante con le componenti principali (PCLR)



Relationship of long-term air pollution exposure with asthma and rhinitis in Italy: an innovative multipollutant approach

Sara Maio^{a,*}, Salvatore Fasola^b, Alessandro Marcon^c, Anna Angino^a, Sandra Baldacci^a, Maria Beatrice Bilò^{d,e}, Roberto Bono^f, Stefania La Grutta^b, Pierpaolo Marchetti^c, Giuseppe Sarno^a, Giulia Squillacioti^f, Ilaria Stanisci^a, Pietro Pirina^g, Sofia Tagliaferro^a, Giuseppe Verlato^c, Simona Villani^h, Claudio Gariazzoⁱ, Massimo Stafoggia^j, Giovanni Viegi^a, on behalf of the BIGEPI group¹

Principal Component Logistic Regression (PCLR)

- affronta il problema della multicollinearità degli approcci statistici convenzionali
- consente di separare il contributo indipendente dei quattro inquinanti attraverso la loro inclusione nella stessa equazione del modello:
 1. stima delle componenti principali
 2. regressione logistica utilizzando componenti principali e potenziali confondenti come covariate
 3. riconversione dei coefficienti di regressione delle componenti principali (effetti della miscela di inquinati) alla scala originale degli inquinanti (più facili da interpretare)

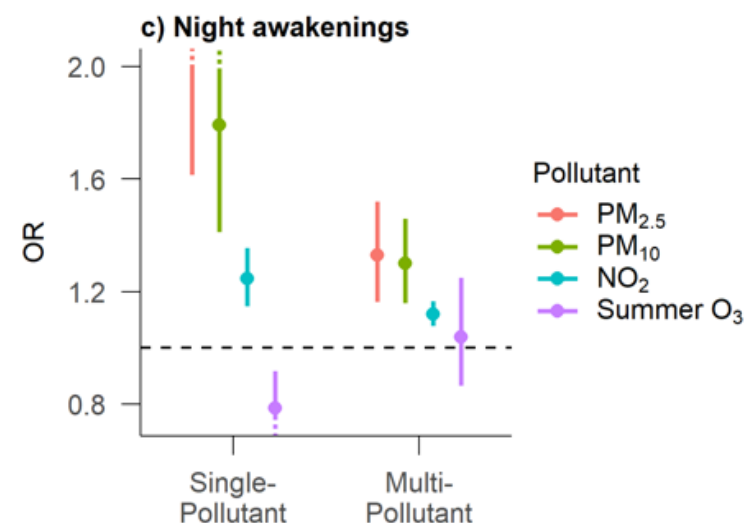
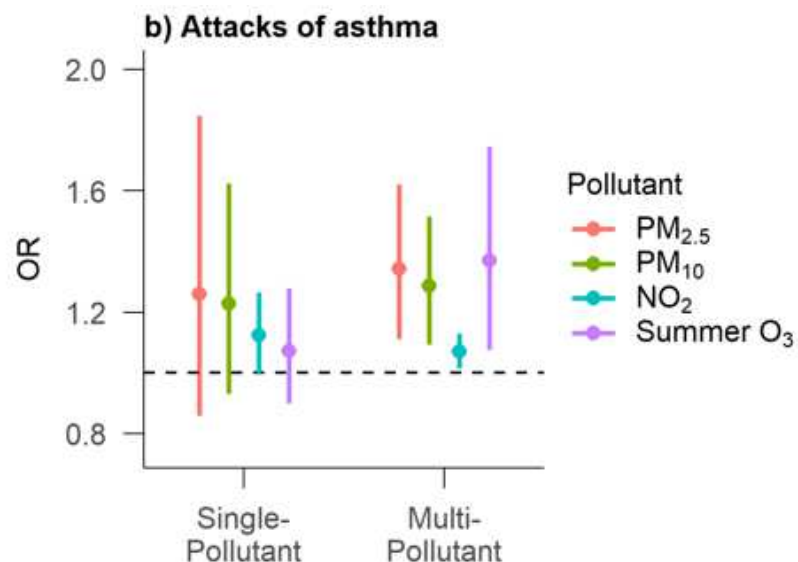
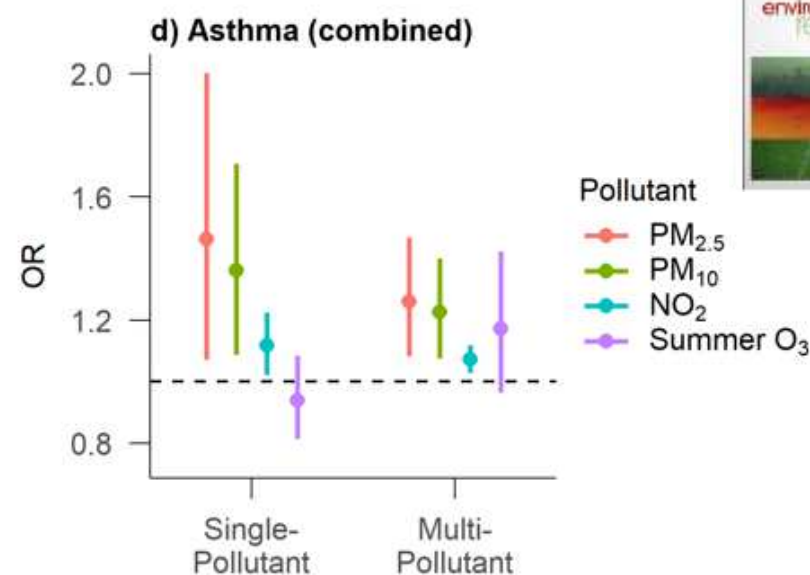
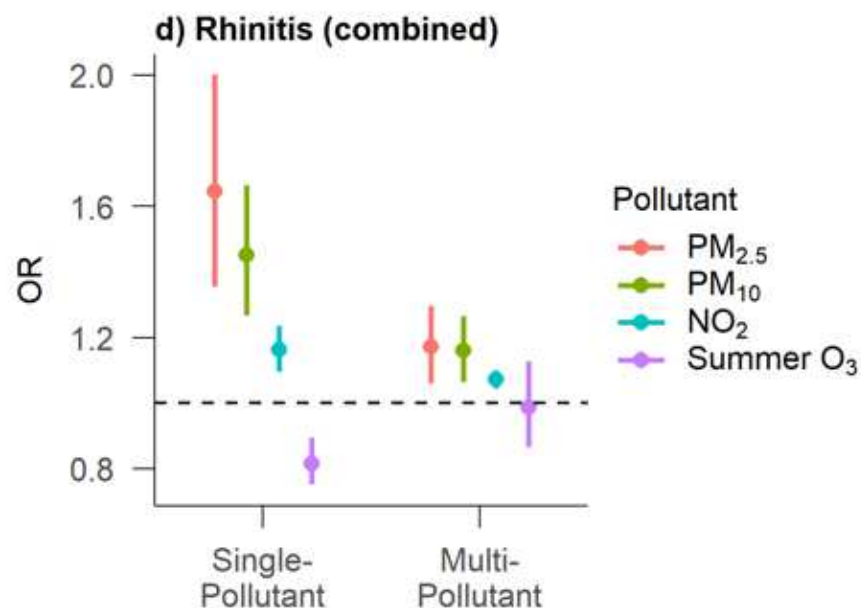


Relationship of long-term air pollution exposure with asthma and rhinitis in Italy: an innovative multipollutant approach

Sara Maio^{a,*}, Salvatore Fasola^b, Alessandro Marcon^c, Anna Angino^a, Sandra Baldacci^a, Maria Beatrice Bilò^{d,e}, Roberto Bono^f, Stefania La Grutta^b, Pierpaolo Marchetti^c, Giuseppe Sarno^a, Giulia Squillacioti^f, Ilaria Stanisci^a, Pietro Pirina^g, Sofia Tagliaferro^a, Giuseppe Verlato^c, Simona Villani^h, Claudio Gariazzoⁱ, Massimo Stafoggia^j, Giovanni Viegi^a, on behalf of the BIGEPI group¹



Aumentata prevalenza di rinite e asma per esposizione cronica a inquinanti atmosferici nei pressi dell'abitazione



I risultati hanno mostrato anche una associazione significativa fra prevalenza di sintomi e diagnosi di COPD ed esposizione cronica agli inquinanti atmosferici nei pressi dell'abitazione

Risultati non ancora pubblicati

Analisi multicaso-controllo (UNIVR)

- Casi e controlli di GEIRD (*Pavia, Torino, Verona, Terni, Ancona, Palermo, Sassari + Pisa*) (N=4111)
 - Rinite corrente (n=965)
 - Asma corrente (n=328)
 - Bronchite cronica/COPD (n=469)
 - Controlli (n=2380)
- Valutazione degli effetti cronici dell'esposizione a inquinanti atmosferici su malattie respiratorie ed allergiche
- Modelli di regressione logistica (una/due esposizioni)
- Fattori di confondimento: sesso, età, istruzione, abitudine al fumo, BMI (da questionario) e indice climatico.

Definizioni armonizzate caso/controllo

Asma in remissione	Ever asthma	<i>in combination with neither of</i>	Asthma-like symptoms in the last 12 months OR Medicines for asthma in the last 12 months
Asma corrente	Ever asthma	<i>in combination with any of</i>	Asthma-like symptoms in the last 12 months OR Medicines for asthma in the last 12 months
Bronchite cronica / COPD	Cough for >3 months/year for ≥ 2 years OR Phlegm for >3 months/year for ≥ 2 years OR self-reported diagnosis of CB, COPD, emphysema		
Rinite corrente	Nasal allergies, including “hay fever” (current) OR Problem with sneezing, or a runny or a blocked nose (without cold/flu) in the last 12 months		
Controlli	Not a case of past asthma, current asthma, CB, rhinitis		

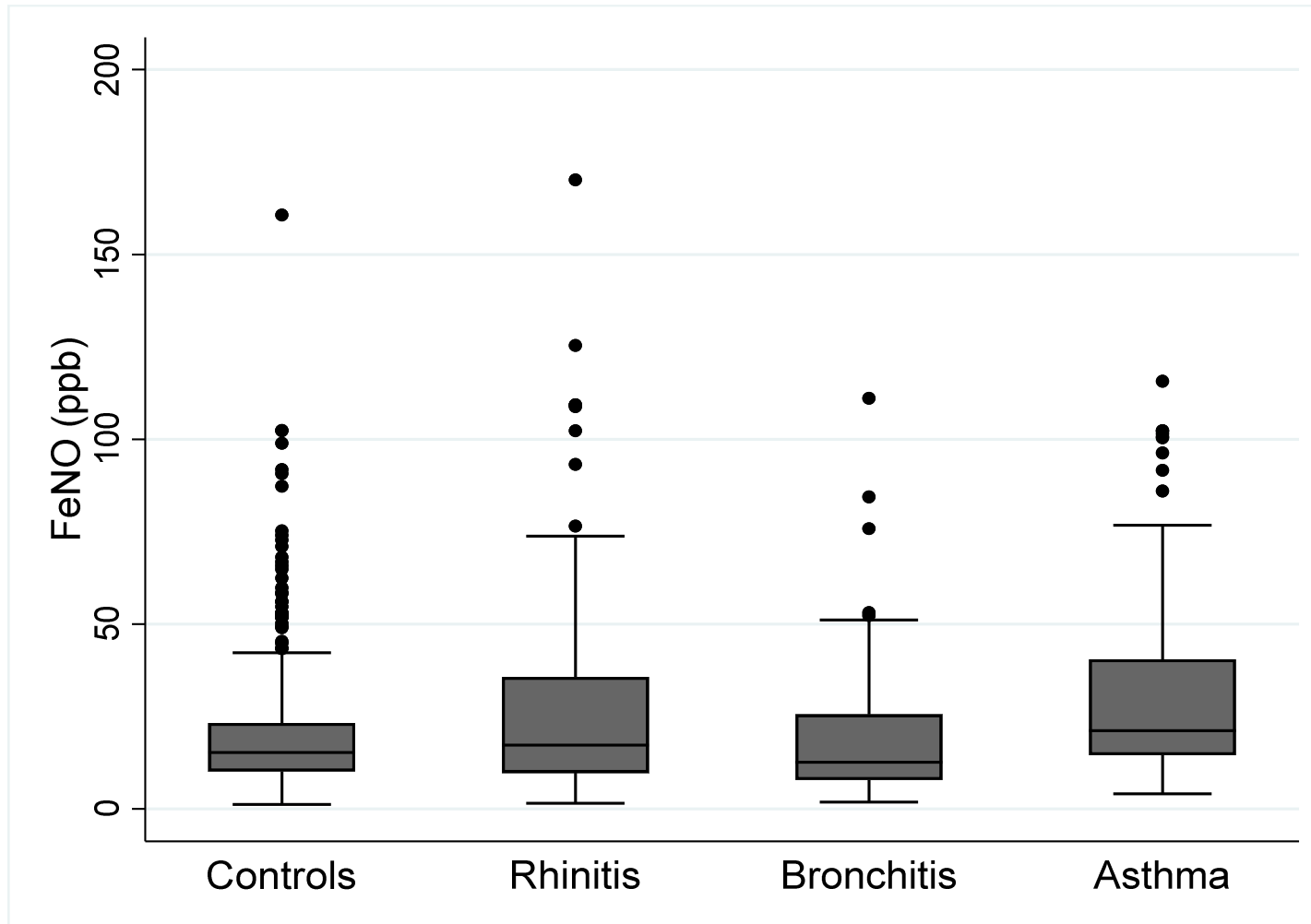
I risultati hanno mostrato le seguenti associazioni significative con l'esposizione cronica agli inquinanti nei pressi dell'abitazione: aumentata prevalenza di rinite e PM e NO₂; aumentata prevalenza di BC/COPD e NO₂.

Risultati non ancora pubblicati

Analisi su NO nell'aria esalata (FeNO) (UNIVR)

- Casi e controlli di GEIRD, *Verona* (N=1022)
 - Rinite corrente (n=197)
 - Asma corrente e passata (n=157)
 - Bronchite cronica/COPD (n=63)
 - Controlli (n=605)
- Valutazione degli effetti acuti (lag 0-1, 0-3, 0-6) di PM₁₀ e temperatura (2006-2015)
- Modelli di regressione lineare (log FeNO, una/due esposizioni)
- Fattori di confondimento: status caso/controllo, sesso, età, BMI, abitudine al fumo, atopia, stagionalità (giorno, giorno²)

Distribuzione del FeNO nei casi e nei controlli



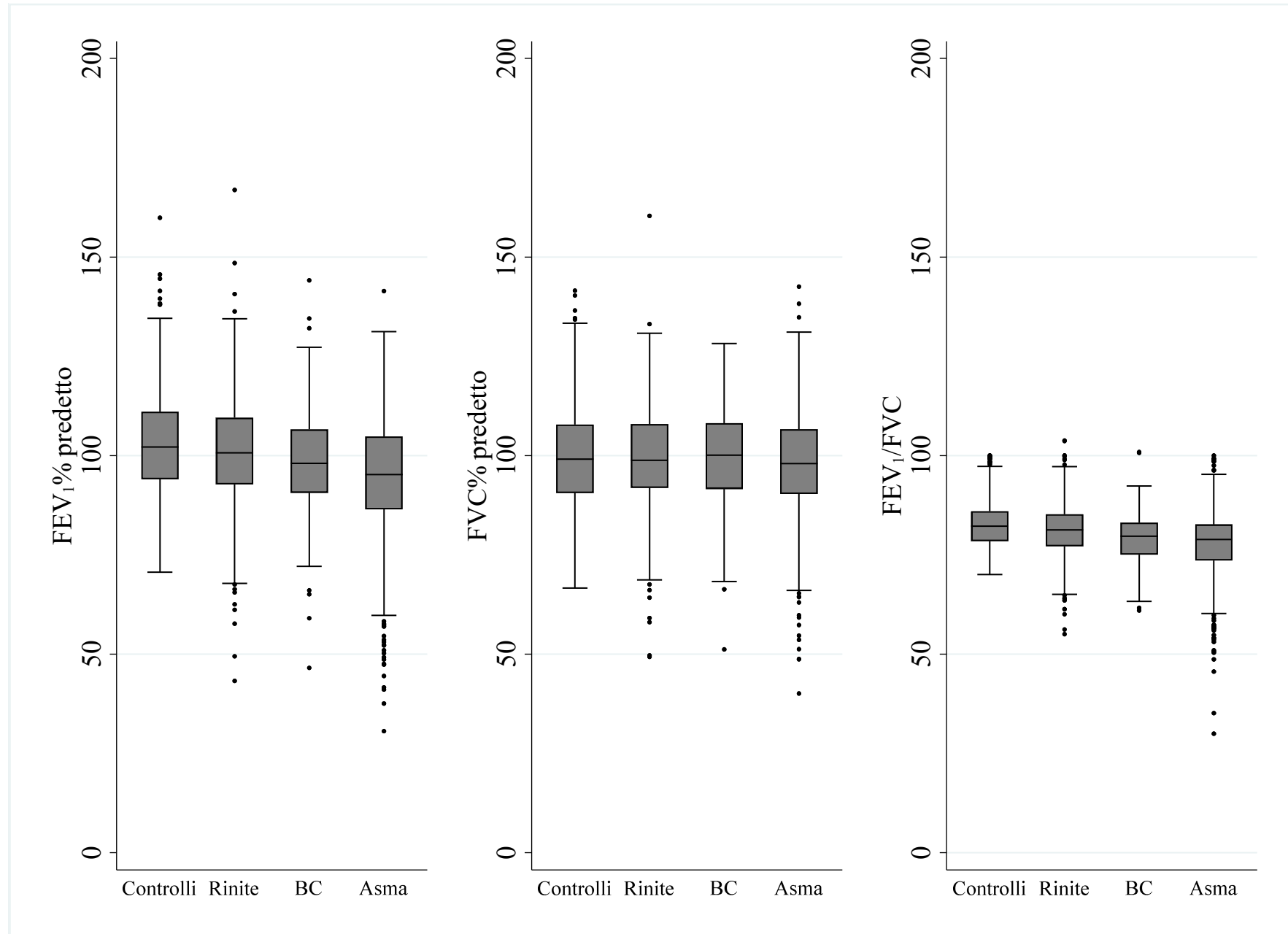
I risultati hanno mostrato una variabilità stagionale del FeNO nei casi e, in misura minore, anche nei controlli. Inoltre, i soggetti più esposti a PM₁₀ nei giorni precedenti alla misurazione del FeNO mostrano infiammazione bronchiale più marcata.

Risultati non ancora pubblicati

Analisi sulla funzionalità respiratoria (UNIVR)

- Casi e controlli di GEIRD *Torino, Pavia, Verona, Ancona, Palermo, Sassari* (N=2521)
 - Rinite corrente (n=780)
 - Asma corrente e passata (n=818)
 - Bronchite cronica/COPD (n=120)
 - Controlli (n=803)
- Valutazione degli effetti acuti (lag 0-1, 0-3, 0-6) del PM₁₀ e della temperatura su FEV₁ % predetto, FVC % predetto e FEV₁/FVC %
- Modelli di regressione lineare (una/due esposizioni)
- Fattori di confondimento:
 - status caso/controllo, abitudine al fumo, BMI, anno, stagionalità (giorno, giorno²), (sesso ed età solo per FEV₁/FVC)

Distribuzione dei parametri di funzionalità respiratoria nei soggetti con e senza malattie respiratorie



L'esposizione a breve termine a PM_{10} non è risultata associata significativamente alla funzionalità respiratoria. Le temperature più alte nei giorni precedenti la spirometria sono associate a un aumento significativo del FEV_1 e dell'FVC.

Risultati non ancora pubblicati

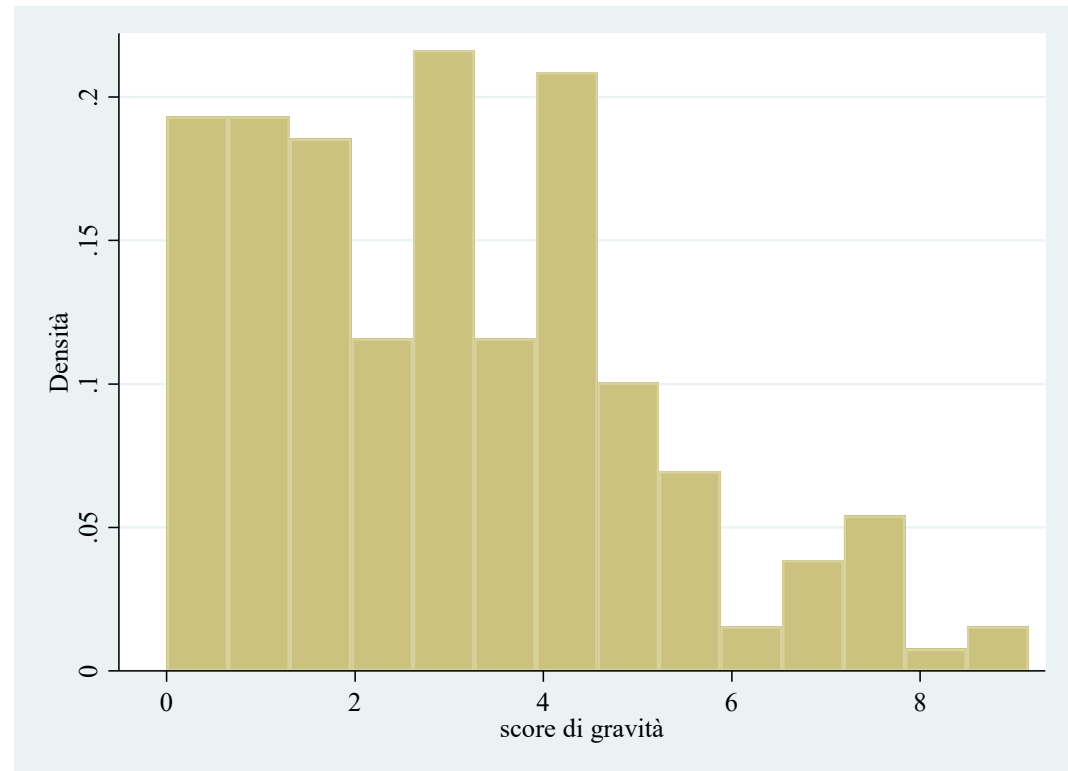
Analisi sulla gravità dell'asma (UNIVR)

- WG di epidemiologia genetica di GEIRD (Prof. Simone Accordini)
- Casi di asma corrente di GEIRD, *Verona* con genotipo (N=198)
 - età media: 42 anni
 - 46% sesso femminile
 - 56.1% fumatori nella vita
- Valutazione delle interazioni tra polimorfismi di geni candidati ed esposizioni agli inquinanti sulla gravità dell'asma
 - 221 SNPs su 50 geni candidati
- Analisi statistica
 - regressione gamma corretta per sesso ed età, modello genetico additivo
 - p-values corretti per controllare il False Discovery Rate (procedura di Simes)

Distribuzione dello score di gravità dell'asma

Combinazione lineare pesata di indicatori di intensità di sintomi e terapia negli ultimi 12 mesi

- a) attacchi d'asma
- b) sibili respiratori
- c) costrizione al torace di notte
- d) mancanza di respiro dopo attività faticose
- e) mancanza di respiro a riposo
- f) mancanza di respiro di notte
- g) accessi al Pronto soccorso/ricoveri
- h) step di trattamento antiasmatico



Analisi delle esposizioni occupazionali (UNIVR)

- Casi e controlli GEIRD di *Torino, Pavia, Verona, Ancona, Palermo, Sassari* (N=2710)
 - Rinite corrente (n=556)
 - Asma corrente (n=255)
 - Asma in remissione (n=152)
 - Bronchite cronica/COPD (n=249)
 - Controlli (n=1498)
- Valutazione degli effetti delle esposizioni occupazionali su malattie respiratorie ed allergiche
 - esposizione regolare a vapori, gas, polvere e fumi nel luogo di lavoro
 - esposizione acuta a quantità elevate di vapori, gas, polvere e fumi
- Fattori di confondimento: sesso, età, abitudine al fumo, BMI, indice climatico

L'esposizione regolare a inquinanti nel luogo di lavoro è associata con una aumentata prevalenza di BC/COPD e di asma attiva

L'esposizione acuta a quantità elevate di inquinanti atmosferici è associata ad aumentata prevalenza di asma corrente, anche se gli eventi di esposizione acuta riportati tendono ad essere per lo più successivi alla diagnosi

Principali conclusioni dell'OS4

- L'uso di un **approccio multi-inquinante innovativo** ha permesso di identificare il **PM_{2.5}** e il **PM₁₀** come **principali driver dell'effetto dannoso** della miscela dell'inquinamento atmosferico su sintomi e malattie respiratorie e allergiche negli adulti italiani
- I dati suggeriscono che uno dei meccanismi di danno è l'azione del PM₁₀ sull'**infiammazione bronchiale**
- Sono emerse nuove evidenze sul ruolo del **pathway ossidativo nella BC e COPD** (NO₂ e dell'O₃ estivo)
- E' importante considerare gli effetti di **clima e stagionalità** nello studio della relazione tra inquinanti ed esiti respiratori
- Le **esposizioni occupazionali regolari** possono accentuare l'attività dell'asma e aumentare il rischio di bronchite cronica e COPD

Take-home message OS4 e prospettive future

- I risultati aggiungono nuove evidenze scientifiche a sostegno della **necessità di ridurre ulteriormente l'esposizione della popolazione** per ottenere un beneficio per la salute globale.
- Vista l'intensità dei cambiamenti climatici in corso è importante che la ricerca scientifica contribuisca a identificazione gli **interventi di mitigazione** più efficaci per ridurre l'impatto dell'inquinamento atmosferico
- È necessario un grande sforzo collettivo per prevenire l'insorgere e l'aggravarsi delle malattie croniche, attraverso un ripensamento della **legislazione e delle normative vigenti** in materia di qualità dell'aria, ma anche aumentando la consapevolezza del ruolo dei **fattori di rischio individuali**



Gruppo di lavoro OS4

Sandra Baldacci (CNR-IFC)
Gulser Caliskan (UNIVR)
Salvatore Fasola (CNR-IFT)
Stefania La Grutta (CNR-IFT)
Francesca Locatelli (UNIVR)
Sara Maio (CNR-IFC)
Pierpaolo Marchetti (UNIVR)
Alessandro Marcon (UNIVR)
Giuseppe Sarno (CNR-IFC)
Ilaria Stanisci (CNR-IFC)
Lorena Torroni (UNIVR)
Giuseppe Verlato (UNIVR)
Roberta Vesentini (UNIVR)
Giovanni Viegi (CNR-IFC)

Partner GEIRD

Simone Accordini, Antonino Margagliotti (UNIVR)
Roberto Bono, Giulia Squillacioti, Valeria Bellisario (Univ. Torino)
Simona Villani, Angelo Corsico (Univ. Pavia)
Leonardo Antonicelli (Azienda Ospedaliera Marche)
Nicola Murgia (Univ. Ferrara)
Pietro Pirina, Alessandro Fois (Univ. Sassari)
Salvatore Battaglia (Univ. Palermo)