



Rivista fondata da Giulio A. Maccacaro

Anno 28 supplemento (4-5) 2004

*Epidemiologia & Prevenzione*  
è indicizzata su Medline

**Pubblicazione bimestrale** Registrazione  
del Tribunale di Milano n. 239/1977 Spedi-  
zione in AP - 45% - art. 2 comma 20b leg-  
ge 662/96 - Milano.

**Iscrizione al Registro degli Operatori di  
Comunicazione (ROC) n. 4841.**

Una copia: 25,00 euro.

**Abbonamento annuo 2004:** 70,00 euro  
(100,00 euro per le istituzioni). Privati estero:  
85,00 euro. Istituzioni estero: 115,00 euro.

Arretrati 20,00 euro (+ spese postali)

**Gestione abbonamenti:** ufficio abbonamenti  
tel. 02-48702283, fax 02-48706089.

I dati necessari per l'invio della rivista sono  
trattati elettronicamente e utilizzati dall'edi-  
tore Zadig srl per la spedizione della presente  
pubblicazione e di altro materiale medico-  
scientifico. Ai sensi dell'art. 13 Legge 675/96  
è possibile in qualsiasi momento e gratuita-  
mente consultare, modificare e cancellare i  
dati, o semplicemente opporsi al loro utiliz-  
zo scrivendo a: Inferenze scrl, responsabi-  
le dati, via Frangipani 4, 20148 Milano.

IVA assolta dall'editore ai sensi dell'art. 74  
lettera C del DPR 26/10/1972 n.633 e suc-  
cessive modificazioni e integrazioni nonché  
ai sensi del DM 29/12/1989. Non si rilascia-  
no quindi fatture (art. 1 c. 5 DM 29/12/1989).

Testata associata

**A.N.E.S.**

ASSOCIAZIONE NAZIONALE  
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA



CONFEDISTRIA

**Stampa**

Arti grafiche Passoni srl - Milano

# EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

EDIZIONI  
**i**nferenze

via Frangipani 4, 20148 Milano  
segreteria@inferenze.it

**Direttore scientifico**

Benedetto Terracini

**Direttore responsabile**

Luca Carra

**Redazione**

Maria Luisa Clementi  
via Giusti 4, 21053 Castellanza  
epiprev@inferenze.it

**Segreteria di redazione**

e-mail: epiprev@inferenze.it

**Impaginazione**

Laboratorio srl

**Comitato di direzione**

Franco Berrino, Annibale Biggeri, Franco Carnevale, Cesare Cislighi, Nerina Dirindin,  
Francesco Forastiere, Giuseppe Gorini, Enzo Merler, Franco Merletti, Eugenio Paci, Sal-  
vatore Panico, Stefania Salmaso, Nereo Segnan.

**Consiglio di redazione**

Gianni Barro, Francesco Bellù, Pier Mario Biava, Luigi Bisanti, Stefano Bonassi, Ma-  
rio Braga, Eva Buiatti, Claudio Cavazza, Alessandro Colombo, Pietro Comba, Giu-  
seppe Costa, Paolo Crosignani, Adriano De Carli, Fiorella De Rosis, Giorgio Duca,  
Graziella Filippini, Giuseppe Gallus, Gemma Gatta, Valerio Gennaro, Donato Gre-  
co, Roberto Landolfi, Ugo Lucca, Maurizio Macaluso, Luigi Mara, Marco Marchi, Al-  
berto Martinelli, Bruno Medici, Andrea Micheli, Maurizio Mori, Gianni Moriani,  
Pierluigi Morosini, Carlo Perucci, Alberto Piazza, Silvano Piffer, Agostino Pirella, Ric-  
cardo Puntoni, Stefania Rodella, Bruno Saia, Rodolfo Saracci, Roberto Satolli, Lo-  
renzo Simonato, Giorgio Stanta, Paolo Strigini, Lorenzo Tomatis, Anna Valente, Um-  
berto Veronesi, Gianni Vicario, Paolo Vineis, (soci cooperativa Epidemiologia & Pre-  
venzione), Renaldo Battista, Paolo Boffetta, Paolo Bruzzi, Neil Caporaso, Egidio Ce-  
lentano, Alessandro Liberati, Paolo Pasquini, Rossella Seniori, Francesco Taroni.

**Modalità di abbonamento**

Pagamento con carta di credito (American Express, Carta Si, VISA, Eurocard, Master  
Card) comunicando il proprio nome, numero della carta di credito e data di scadenza  
per tel. 02-48702283, per fax 02-48706089 o via e-mail: abbonamenti@inferenze.it  
Versamento su conto corrente postale n. 55195440 intestato a Inferenze scrl, via  
Frangipani n. 4, 20148 Milano (segnalare la causale del versamento).

Accredito tramite c/c bancario presso: UNIPOL BANCA Piazza Buonarroti n. 25, 20149  
Milano, CC 0110003681, ABI 030127 CAB 01600 intestato all'impresa editoriale  
Inferenze scrl Via Frangipani n. 4, 20148 Milano.

Si ringrazia l'Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori di Milano.

© Cooperativa Epidemiologia & Prevenzione, via Venezian 1, Milano.



## Metanalisi italiana degli studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico – MISA 1996-2002

### *Meta-analysis of the Italian Studies on Short-term Effects of Air Pollution – MISA 1996-2002*

A cura di Annibale Biggeri, Pierantonio Bellini e Benedetto Terracini

La presente monografia riporta i risultati di uno studio pianificato di metanalisi relativo agli effetti a breve termine degli inquinanti atmosferici in 15 città italiane nel periodo 1996-2002. Lo studio è stato finanziato dal Ministero della salute e dal Ministero dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica. Il progetto è stato realizzato dalle seguenti istituzioni, che hanno partecipato mettendo a disposizione le risorse umane e materiali indispensabili alla sua esecuzione:

- Agenzia regionale per la protezione ambientale del Piemonte
- Dipartimento di scienze biomediche ed oncologia umana, Università di Torino e CPO Piemonte
- Azienda sanitaria locale della città di Milano
- Agenzia regionale per la protezione ambientale della Lombardia
- Osservatorio epidemiologico della Regione Lombardia
- Dipartimento di scienze statistiche, Università di Padova
- Dipartimento di medicina ambientale e sanità pubblica, Università di Padova
- Cattedra di igiene ed epidemiologia, DPMSC Università di Udine
- Dipartimento di prevenzione, ASS triestina
- UCO igiene e medicina preventiva, Università di Trieste
- Agenzia regionale per la protezione ambientale del Friuli VG
- Azienda sanitaria locale veneziana
- Agenzia regionale per la protezione ambientale del Veneto, Dip. di Venezia
- Azienda ospedaliera di Verona
- Azienda sanitaria locale di Verona
- Agenzia regionale per la protezione ambientale del Veneto, Dip. di Verona
- Dipartimento di scienze statistiche, Università di Bologna
- Agenzia sanitaria regionale Emilia-Romagna
- Agenzia regionale per la protezione ambientale dell'Emilia-Romagna
- Azienda sanitaria locale di Ravenna
- Istituto nazionale per la ricerca sul cancro, IST Genova
- Assessorato alla sanità della Regione Liguria
- Provincia di Genova
- Dipartimento di scienze della salute, Università di Genova
- Dipartimento di statistica «G. Parenti», Università di Firenze
- CSPO, Istituto scientifico regionale, Firenze
- Agenzia regionale per la protezione ambientale della Toscana, Dip. di Firenze
- Dipartimento diritto alla salute e politiche di solidarietà, Regione Toscana
- Istituto di fisiologia clinica del CNR, Pisa
- Dipartimento di scienze dell'uomo e dell'ambiente, Università di Pisa
- Agenzia regionale per la protezione ambientale della Toscana, Dip. di Pisa
- Azienda sanitaria locale di Pisa
- Dipartimento di epidemiologia, Azienda sanitaria Roma E
- Agenzia regionale per la protezione ambientale del Lazio
- Assessorato tutela e valorizzazione delle risorse ambientali e Protezione Civile, Regione Lazio
- Assessorato alla sanità della Regione Campania, Osservatorio epidemiologico
- Agenzia sanitaria regionale della Campania
- Agenzia regionale per la protezione ambientale della Campania
- Università Federico II di Napoli
- Dipartimento di medicina interna e sanità pubblica, Università di Bari
- Azienda sanitaria locale di Taranto
- Comune di Taranto
- Dipartimento di scienze statistiche e matematiche «S. Vianelli», Università di Palermo
- Azienda municipalizzata di igiene ambientale, Palermo
- Azienda sanitaria locale di Palermo
- Azienda sanitaria locale di Catania
- Comune di Catania
- Assessorato alla Sanità della Regione Siciliana, Osservatorio epidemiologico
- Istituto superiore di sanità, Laboratorio di epidemiologia e biostatistica
- European Centre for Environment and Health, WHO, Rome Division

Composizione del gruppo MISA:

*Gabriele Accetta (Roma), Giorgio Assennato (Bari), Fabio Barbone (Udine), Michela Baccini (Firenze), Antonino Bella (Roma), Aldo Bellini (Milano), Pierantonio Bellini (Padova), Giovanna Berti (Torino), Elisa Bianchini (Firenze), Annibale Biggeri (Firenze), Luigi Bisanti (Milano), Matteo Bovenzi (Trieste), Francesca Bruno (Bologna), Ennio Cadum (Torino), Nicola Caranci (Bologna-Ravenna), Anica Casetta (Udine), Elisabetta Chellini (Firenze), Monica Chiogna (Padova), Enrico Daminielli (Genova), Fulvio Daris (Trieste), Enrico*

*De Campora (Napoli), Nicola De Filippo (Napoli), Vincenzo Fontana (Genova), Francesco Forastiere (Roma), Gabriella Frasca (Bologna), Claudia Galassi (Bologna-Torino), Vorne Gianelle (Milano), Daniele Grechi (Firenze), Guido Lanzani (Milano), Emma Lionetti (Napoli), Gianfranco Lovison (Palermo), Mario Mansi (Napoli), Laura Marchini (Pisa), Antiniska Marosi (Padova), Lucia Martina (Napoli), Marco Martuzzi (WHO), Paola Michelozzi (Roma), Rossella Miglio (Bologna), Michela Morri (Ravenna), Vito Muggeo (Palermo-Catania), Adriana*

*Nicolosi (Palermo), Carmelo Oliveri (Catania), Salvatore Panico (Napoli), Annamaria Piscanc (Trieste), Silvia Pistollato (Mestre-Venezia), Renato Pizzuti (Napoli), Magda Rognoni (Milano), Giuseppe Rossi (Pisa), Carlo Sala (Milano), Andrea Salomoni (Verona), Danila Scala (Firenze), Salvatore Scondotto (Palermo), Lorenzo Simonato (Mestre-Venezia), Emanuele Stagnaro (Genova), Benedetto Terracini (Torino), Roberta Tessari (Mestre-Venezia), Riccardo Tominz (Trieste), Francesca Valent (Udine), Mariangela Vigotti (Pisa-Taranto)*

Per il testo del supplemento:

*Michela Baccini, Pierantonio Bellini, Annibale Biggeri, Ennio Cadum, Monica Chiogna, Claudia Galassi, Rossella Miglio, Giuseppe Rossi, Benedetto Terracini*

Composizione dei gruppi di lavoro che hanno condotto gli studi in ciascuna città:

- **Bologna e Ravenna:** Rossella Miglio,<sup>1</sup> Claudia Galassi,<sup>2,3</sup> Eriberto Demunari,<sup>4</sup> Marco Deserti,<sup>5</sup> Michela Morri,<sup>6</sup> Francesca Bruno,<sup>1</sup> Nicola Caranci,<sup>2</sup> Gabriella Frasca,<sup>2</sup> Stefano Zauli,<sup>7</sup> Franco Zinoni<sup>5</sup>  
<sup>1</sup> *Dipartimento di scienze statistiche, Università di Bologna;*  
<sup>2</sup> *Agenzia sanitaria regionale Emilia-Romagna;*  
<sup>3</sup> *CPO, Piemonte;*  
<sup>4</sup> *Arpa Regione Emilia-Romagna;*  
<sup>5</sup> *Servizio Meteo Regionale, Arpa Regione Emilia-Romagna;*  
<sup>6</sup> *Ausl Città di Ravenna;*  
<sup>7</sup> *Struttura tematica di epidemiologia ambientale, Arpa Regione Emilia-Romagna*
- **Catania:** Gianfranco Lovison,<sup>1</sup> Mario Cuccia,<sup>2</sup> Vito Muggeo,<sup>1</sup> Marcello Nano,<sup>3</sup> Carmelo Oliveri,<sup>4</sup> Renato Scillieri,<sup>2</sup> Salvatore Scondotto<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> *Dipartimento di scienze statistiche e matematiche «S. Vianelli», Università di Palermo;*  
<sup>2</sup> *Ufficio igiene pubblica, ASL di Catania;*  
<sup>3</sup> *Assessorato alla Sanità della Regione Siciliana, Osservatorio epidemiologico;*  
<sup>4</sup> *Comune di Catania*
- **Firenze:** Elisabetta Chellini,<sup>1</sup> Michela Baccini,<sup>2,3</sup> Annibale Biggeri,<sup>2,3</sup> Elisa Bianchini,<sup>2,3</sup> Daniele Grechi<sup>4</sup>  
<sup>1</sup> *UO di epidemiologia analitica e ambientale-occupazionale, CSPO-Firenze;*  
<sup>2</sup> *Dipartimento di statistica «G. Parenti», Università di Firenze;*  
<sup>3</sup> *UO di biostatistica, CSPO-Firenze*  
<sup>4</sup> *Arpa Toscana, Dipartimento di Firenze*
- **Genova:** Emanuele Stagnaro,<sup>1</sup> Claudia Casella,<sup>2</sup> Enrico Daminelli,<sup>3</sup> Vincenzo Fontana,<sup>1</sup> Elsa Garrone,<sup>2</sup> Marina Vercelli<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> *Servizio di epidemiologia, Istituto nazionale per la ricerca sul cancro, IST, Genova;*  
<sup>2</sup> *Registro di mortalità regionale, Istituto nazionale per la ricerca sul cancro, IST, Genova;*  
<sup>3</sup> *Provincia di Genova*
- **Mestre-Venezia:** Lorenzo Simonato,<sup>1</sup> Andrea Inio,<sup>2</sup> Silvia Pistollato,<sup>3</sup> Maria Rosa,<sup>3</sup> Roberta Tessari<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> *Dipartimento di medicina ambientale e sanità pubblica, Università di Padova;*  
<sup>2</sup> *Dipartimento di prevenzione, Azienda socio-sanitaria veneziana;*  
<sup>3</sup> *Arpa Veneto, Dipartimento di Venezia*
- **Milano:** Luigi Bisanti,<sup>1</sup> Aldo Bellini,<sup>1</sup> Vorne Gianelle,<sup>2</sup> Guido Lanzani,<sup>2</sup> Magda Rognoni,<sup>1</sup> Carlo Sala,<sup>2</sup> Carlo Zocchetti<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> *Servizio di epidemiologia, Azienda sanitaria locale città di Milano;*  
<sup>2</sup> *Arpa Lombardia;*  
<sup>3</sup> *Osservatorio epidemiologico, Regione Lombardia*
- **Napoli:** Renato Pizzuti,<sup>1</sup> Enrico De Campora,<sup>2</sup> Emma Lionetti,<sup>3</sup> Mario Mansi,<sup>3</sup> Lucia Martina,<sup>1</sup> Salvatore Panico,<sup>4</sup> Ildiko Thamas<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> *Osservatorio epidemiologico regionale, Assessorato della Sanità, Regione Campania;*  
<sup>2</sup> *Agenzia regionale sanitaria, Regione Campania;*  
<sup>3</sup> *Arpa Campania;*  
<sup>4</sup> *Università Federico II, Napoli*
- **Palermo:** Gianfranco Lovison,<sup>1</sup> Rosanna Cusimano,<sup>2</sup> Marcello Nano,<sup>3</sup> Vito Muggeo,<sup>1</sup> Mariangela Sciandra,<sup>1</sup> Salvatore Scondotto,<sup>3</sup> Marcello Vultaggio<sup>4</sup>  
<sup>1</sup> *Dipartimento di scienze statistiche e matematiche «S. Vianelli», Università di Palermo;*  
<sup>2</sup> *Ufficio igiene pubblica, ASL di Palermo;*  
<sup>3</sup> *Assessorato alla sanità della Regione Siciliana, Osservatorio epidemiologico;*  
<sup>4</sup> *Azienda municipalizzata di igiene ambientale, Palermo*
- **Pisa:** Mariangela Vigotti,<sup>1,2</sup> Laura Marchini,<sup>1</sup> Maida Perco,<sup>3</sup> Mariangela Protti,<sup>4</sup> Laura Senatori<sup>4</sup>  
<sup>1</sup> *Laboratorio di epidemiologia e biostatistica, IFC-CNR, Area di ricerca di Pisa;*  
<sup>2</sup> *Dipartimento di scienze dell'uomo e dell'ambiente, Università di Pisa;*  
<sup>3</sup> *Unità di epidemiologia, ASL Pisa;*  
<sup>4</sup> *Arpa Toscana, Dipartimento di Pisa*
- **Roma:** Gabriele Accetta,<sup>1</sup> Giorgio Catenacci,<sup>2</sup> Paola Michelozzi,<sup>1</sup> Francesco Forestiere,<sup>1</sup> Carlo A. Perucci<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> *Dipartimento di epidemiologia, Azienda sanitaria Roma E;*  
<sup>2</sup> *Arpa Lazio*
- **Taranto:** Giorgio Assennato,<sup>1</sup> Lucia Bisceglie,<sup>1</sup> Antonella Bruni,<sup>2</sup> Giovanni Ciaccia,<sup>2</sup> Sante Minerba,<sup>2</sup> Vito Muggeo,<sup>3</sup> Giuseppe Saracino,<sup>4</sup> Mariangela Vigotti<sup>5,6</sup>  
<sup>1</sup> *Dipartimento di medicina interna e sanità pubblica, Università di Bari;*  
<sup>2</sup> *Unità di statistica ed epidemiologia, ASL Taranto;*  
<sup>3</sup> *Dipartimento di scienze statistiche e matematiche «S. Vianelli», Università di Palermo;*  
<sup>4</sup> *GECOM, Taranto;*  
<sup>5</sup> *Laboratorio di epidemiologia e biostatistica, IFC-CNR, Area di ricerca di Pisa;*  
<sup>6</sup> *Dipartimento di scienze dell'uomo e dell'ambiente, Università di Pisa*
- **Torino:** Ennio Cadum,<sup>1</sup> Giovanna Berti,<sup>1</sup> Moreno Demaria,<sup>1</sup> Mauro Grosa<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> *Epidemiologia ambientale e*  
<sup>2</sup> *Reti di monitoraggio, ARPA Piemonte*
- **Trieste:** Fabio Barbone,<sup>1</sup> Matteo Bovenzi,<sup>2</sup> Anica Casetta,<sup>1</sup> Fulvio Daris,<sup>3</sup> Giovanni Nedoclan,<sup>4</sup> Riccardo Tominz,<sup>2</sup> Francesca Valent<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> *Cattedra di igiene ed epidemiologia, DPMSC Università di Udine;*  
<sup>2</sup> *Dipartimento di prevenzione, ASS triestina;*  
<sup>3</sup> *Arpa Friuli VG;*  
<sup>4</sup> *UCO igiene e medicina preventiva, Università di Trieste*
- **Verona:** Pierantonio Bellini,<sup>1</sup> Monica Chiogna,<sup>1</sup> Antiniska Maroso,<sup>1</sup> Andrea Oliani,<sup>2</sup> Francesca Predicatori,<sup>3</sup> Andrea Salomoni,<sup>3</sup> Elisa Suppi,<sup>2</sup> Silvana Manservigi,<sup>4</sup> Lucia Denoni<sup>4</sup>  
<sup>1</sup> *Dipartimento di scienze statistiche, Università di Padova;*  
<sup>2</sup> *Azienda ospedaliera di Verona;*  
<sup>3</sup> *Arpa Veneto, Dipartimento di Verona*  
<sup>4</sup> *Azienda sanitaria locale di Verona*



INDICE  
CONTENTS

Metanalisi italiana degli studi sugli effetti a breve termine  
dell'inquinamento atmosferico - MISA 1996-2002

Meta-analysis of the Italian Studies on Short-term Effects  
of Air Pollution - MISA 1996-2002

RIASSUNTO	4	SUMMARY	4		
CAPITOLO 1	Introduzione	7	CHAPTER 1	Introduction	7
CAPITOLO 2	I dati sanitari	10	CHAPTER 2	Health data	10
CAPITOLO 3	Dati ambientali e valutazione dell'esposizione	12	CHAPTER 3	Environmental data and exposure assessment	12
CAPITOLO 4	Metodi	22	CHAPTER 4	Methods	22
CAPITOLO 5	Risultati	33	CHAPTER 5	Results	33
CAPITOLO 6	Discussione	74	CHAPTER 6	Discussion	74
CAPITOLO 7	Considerazioni finali	80	CHAPTER 7	Final remarks	80

APPENDICE  
APPENDIX

Dati sulle città partecipanti  
Data for each participating city

BOLOGNA 1998-2002	86	MILANO 1999-2002	91	ROMA 1998-2001	96
<i>R. Miglio, C. Galassi, E. Demunari, M. Deserti, F. Bruno, N. Caranci, G. Frasca, S. Zauli, F. Zinoni</i>		<i>L. Bisanti, A. Bellini, V. Gianelle, G. Lanzani, M. Rognoni, C. Sala, C. Zocchetti</i>		<i>G. Accetta, G. Catenacci, P. Michelozzi, F. Forastiere, C.A. Perucci</i>	
CATANIA 2000-2002	87	NAPOLI 1997-2000	92	TARANTO 1999-2002	97
<i>G. Lovison, M. Cuccia, V. Muggeo, M. Nano, C. Oliveri, R. Scilleri, S. Scondotto</i>		<i>R. Pizzuti, E. De Campora, E. Lionetti, M. Mansi, L. Martina, S. Panico, I. Thamas</i>		<i>G. Assennato, L. Bisceglie, A. Bruni, G. Ciaccia, S. Minerba, V. Muggeo, G. Saracino, M. Vigotti</i>	
FIRENZE 1999-2001	88	PALERMO 1997-2002	93	TORINO 1999-2002	98
<i>E. Chellini, M. Baccini, A. Biggeri, E. Bianchini, D. Grechi</i>		<i>G. Lovison, R. Cusimano, M. Nano, V. Muggeo, M. Sciandra, S. Scondotto, M. Vultaggio</i>		<i>E. Cadum, G. Berti, M. Demaria, M. Grosa</i>	
GENOVA 1996-2002	89	PISA 1998-2002	94	TRIESTE 1997-2002	99
<i>E. Stagnaro, C. Casella, E. Daminelli, V. Fontana, E. Garrone, M. Vercelli</i>		<i>M. Vigotti, L. Marchini, M. Perco, M. Protti, L. Senatori</i>		<i>F. Barbone, M. Bovenzi, A. Casetta, F. Daris, G. Nedoclan, R. Tominz, F. Valent</i>	
MESTRE-VENEZIA 1999-2001	90	RAVENNA 1997-2002	95	VERONA 1999-2002	100
<i>L. Simonato, A. Inio, S. Pistollato, R. Tessari</i>		<i>R. Miglio, C. Galassi, E. Demunari, M. Deserti, M. Morri, F. Bruno, N. Caranci, G. Frasca, S. Zauli, F. Zinoni</i>		<i>P. Bellini, M. Chiogna, A. Maroso, A. Oliani, F. Predicatori, A. Salomoni, E. Suppi</i>	

«è stato un gran confondimento raccapazzarsi in queste carte»

(toscanismo, vedi alla voce «confondimento» G. Devoto, G.C. Oli, *Dizionario della lingua italiana*. Le Monnier, Firenze, 1971, p. 554)

## Summary

**Introduction:** *the Italian Meta-analysis of short-term effects of air pollution for the period 1996-2002 (MISA-2) is a planned study on 15 Italian cities, among the larger country towns summing up 9 millions and one hundred thousand inhabitants at 2001 census.*

**Health Outcomes Data:** *mortality for all natural causes (362254 deaths), for respiratory causes (22317) and cardiovascular causes (146830), and hospital admissions for acute conditions, respiratory (278028 admissions), cardiac (455540) and cerebrovascular (60960), have been considered. Mortality data came from Regional or Local Health Unit Registries, while hospital admissions data have been selected from Regional or Hospital Archives (exclusion percentages range for all admissions between 45% and 82%). For each participating city daily series averaged about 4.3 years, with a minimum of three consecutive years.*

**Air Pollutants Data:** *daily pollutants concentration series ( $SO_2$ ,  $NO_2$ ,  $CO$ ,  $PM_{10}$ ,  $O_3$ ) came from air quality monitoring networks of Regional Environmental Protection Agencies, of Environmental Offices of Provinces or Municipalities. Monitors' selection has been done by a working group composed by representatives of monitoring network Agencies. The selection criteria are the representativeness of general population exposure for each specific pollutant, avoiding as possible monitors close to high traffic roads; and the number, quality and location of monitors, selecting around 3-4 monitors with continuous data flow in the period (at least 75% of valid hourly data). The final series has been created averaging over monitors and imputing missing values under proportionality assumptions. Median of Pearson correlation coefficients between pairs of monitors of the each city was 0.62, interquartile range 0.42-0.77.*

**Statistical Methods:** *A generalized linear model on daily counts of health events has been fitted for each city. Linear pollutant effect has been specified and bi-pollutant models have been fitted for  $PM_{10}+NO_2$  and  $PM_{10}+O_3$ . Temperature has been modelled parametrically using a change point at 21 °C and lagged effects. Humidity, day of the week, national holidays and influenza epidemics (using data from the National Surveillance Programs from 1999) are the other considered confounders. An age-specific natural cubic spline on season has been specified with 5 degree of freedom (on average) per year for mortality and 7 degree of freedom per year for hospital admission data. The base model is age-stratified (0-64, 65-74, 75+ years). Gender, age, season specific models have been fitted, too. Five sensitivity analyses have been done, varying the degree of freedom for the seasonality spline and specifying non parametric functions on temperature. Constrained distributed lag models have been fitted on mortality data to study potential harvesting effects. City-specific results have been meta-analyzed by random effects hierarchical*

*Bayesian model. Four different models have been fitted in the sensitivity analyses, assuming different priors on heterogeneity variance and outlier-resistant prior on city-specific effects. Bayesian meta-regressions have been fitted on base model, bi-pollutant and season-specific city-specific results. Attributable deaths have been estimated by Monte Carlo methods using effect, pollutant, baseline rate distributions. Fourteen different scenarios have been considered for  $PM_{10}$  and ten for  $NO_2$  and  $CO$ , using meta-analytic and posterior city-specific effect estimates.*

**Results:** *Pollutants effects are reported as percent increase on mortality or hospital admissions for an increase of 10  $\mu g/m^3$  of  $SO_2$ ,  $NO_2$  and  $PM_{10}$ , and 1  $mg/m^3$  of  $CO$ .*

*We found an increase on mortality for all natural causes associated to increase of air pollutants concentration (for  $NO_2$  0.6% 95%CrI 0.3,0.9;  $CO$  1.2% 0.6,1.7;  $PM_{10}$  0.31% -0.2,0.7). Similar findings were found for cardiorespiratory mortality and hospital admissions for respiratory and cardiac diseases. We found no difference by gender. There was a weak evidence of greater effect size in extreme age groups (0-24 months and over 85 years where we found a percent increase in mortality for all natural causes for  $PM_{10}$  of 0.39% CrI 95% 0.0,0.8). There was a strong evidence for each pollutant of greater effects in the warm season (1st may - 30th september) on mortality and hospital admissions (we found a percent increase in mortality for all natural causes for  $PM_{10}$  in the warm season of 1.95% CrI 95% 0.6,3.3). The associations between pollutants concentration and health events were present at different time lags, depending on outcome and exposure. For mortality, the excess risk peaked within few days from the exposure increase (two days for  $PM_{10}$ , up to four days for  $NO_2$  and  $CO$ ). Mortality displacement was minor and ended within two weeks. Cumulative effects at fifteen days showed higher risks for respiratory diseases ( $PM_{10}$  1.65% CrI 95% 0.3,3.0). The results of meta-regressions showed associations between  $PM_{10}$  effects on mortality and hospital admissions, and mortality for all causes (SMR) and  $PM_{10}/NO_2$  ratio. The effect modification of temperature was very consistent, and also using bi-pollutant models. Such effect modification was greater during the cold season. We found an overall impact on mortality for all natural causes in the period 1996-2002 between 1.4% and 4.1% of all deaths for gaseous pollutants ( $NO_2$  e  $CO$ ). The estimates were more imprecise for  $PM_{10}$ , due to the variability among cities of the effect estimates (0.1% ; 3.3%). The limits stated in the European Union directives for 2010 would have been saved about 900 deaths (1.4%) for  $PM_{10}$  or 1400 deaths for  $NO_2$  (1.7%) among all the MISA cities, applying posterior city-specific effect estimates.*

(*Epidemiol Prev* 2004; 28(4-5): S1-100)

**Keywords:** meta-analysis, air pollution, short term effects



## Riassunto

**Introduzione:** la metanalisi italiana degli studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico per il periodo 1996-2002 (MISA-2) è uno studio pianificato su 15 città italiane, tra i principali centri urbani del paese, per un totale di 9 milioni e centomila abitanti al censimento 2001.

**Dati sugli esiti sanitari:** è stata considerata la mortalità per tutte le cause naturali (362'254 decessi), per cause respiratorie (22'317) e per cause cardiovascolari (146'830) raccolta tramite i Registri di mortalità regionali o delle Aziende sanitarie, e sono stati analizzati i ricoveri ospedalieri non programmati per cause respiratorie (278'028 ricoveri), cardiache (455'540) e cerebrovascolari (60'960) selezionati tramite una procedura uniforme a partire dagli archivi regionali o delle aziende ospedaliere (le percentuali di esclusioni oscillano sul totale dei ricoveri dal 45% all'82%). Per ogni città si hanno in media serie giornaliere di 4.3 anni, con un minimo di tre anni consecutivi.

**Dati sugli inquinanti:** le serie delle concentrazioni giornaliere degli inquinanti ( $\text{SO}_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{PM}_{10}$ ,  $\text{O}_3$ ) provengono dalle reti di monitoraggio della qualità dell'aria urbana delle Agenzie regionali per la protezione ambientale, delle Province o dei Comuni interessati. La selezione dei monitor è stata condotta da un gruppo di lavoro comprendente i responsabili delle reti secondo criteri di rappresentatività dell'esposizione della popolazione generale a ogni specifico inquinante, privilegiando stazioni di monitoraggio non al bordo di strade a traffico elevato, garantendo un numero di centraline per ogni città e inquinante intorno a 3-4 e considerando la continuità delle misurazioni nel periodo considerato (almeno il 75% di dati orari validi). Nella costruzione della serie giornaliera si è mediato sulle centraline selezionate e si sono imputati i valori mancanti assumendo la proporzionalità tra centraline dei valori di concentrazione. La mediana dei coefficienti di correlazione di Pearson tra coppie di monitor della stessa città è 0.62 e il *range* interquartile 0.42-0.77.

**Metodi statistici:** per ogni città è stato adattato un modello lineare generalizzato sulla frequenza giornaliera degli eventi sanitari in studio. L'effetto degli inquinanti è stato specificato come lineare; come modelli *bi-pollutant* sono stati considerati  $\text{PM}_{10}+\text{NO}_2$  e  $\text{PM}_{10}+\text{O}_3$ . La temperatura è stata modellata in modo parametrico con punto di svolta a ventuno gradi e con effetti ritardati. Umidità, giorno della settimana, festività nazionali ed epidemie influenzali (definite usando i dati del sistema nazionale di sorveglianza dal 1999 in poi) sono gli altri confondenti nel modello. Una *spline* cubica naturale specifica per classe di età è stata introdotta sulla stagionalità con mediamente 5 gradi di libertà per anno

per la mortalità e 7 per i ricoveri. Il modello base è stratificato per classi di età (0-64, 65-74, 75+ anni). Sono stati adattati modelli specifici per genere, età, stagione. Cinque analisi di sensibilità sono state condotte usando modelli additivi generalizzati, variando i gradi di libertà delle *spline*, specificando funzioni non parametriche sulla temperatura. Sono stati adattati modelli a ritardi distribuiti vincolati per studiare l'eventuale effetto di anticipazione del decesso. La metanalisi è stata condotta a partire dai risultati città-specifici. È stato usato un modello gerarchico bayesiano a effetti casuali. Quattro diversi modelli sono stati usati per l'analisi di sensibilità, assegnando peso diverso all'eterogeneità tra città e adattando un modello robusto a eventuali *outlier*. È stata eseguita una meta-regressione bayesiana sul modello base, *bi-pollutant* e specifico per stagione. Le stime dei decessi attribuibili sono state eseguite usando un metodo MonteCarlo a partire dalle distribuzioni degli effetti, degli inquinanti e della mortalità generale. Sono stati usati quattordici scenari per il  $\text{PM}_{10}$  e dieci per  $\text{NO}_2$  e  $\text{CO}$ , usando stime meta-analitiche e stime città-specifiche a posteriori.

**Risultati:** gli effetti degli inquinanti sono espressi come variazioni percentuali di mortalità o ricovero ospedaliero per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  per  $\text{SO}_2$ ,  $\text{NO}_2$  e  $\text{PM}_{10}$ , e di  $1 \text{ mg}/\text{m}^3$  per il  $\text{CO}$ . Si è osservato un aumento della mortalità giornaliera per tutte le cause naturali collegato ad incrementi della concentrazione degli inquinanti atmosferici studiati (in particolare  $\text{NO}_2$  0.6%, ICr 95%: 0.3,0.9;  $\text{CO}$  1.2%, ICr 95%: 0.6,1.7;  $\text{PM}_{10}$  0.31%, ICr 95%: -0.2,0.7). Tale rilievo riguarda anche la mortalità per cause cardiorespiratorie e la ricoverabilità per malattie cardiache e respiratorie. Non vi sono differenze per genere. Vi è una debole evidenza che vi siano effetti maggiori nelle classi di età estreme (tra 0-24 mesi e sopra gli 85 anni; in quest'ultima classe per la mortalità per tutte le cause l'effetto del  $\text{PM}_{10}$  è 0.39%, ICr 95%: 0.0,0.8). Vi è una forte evidenza che, per ciascuno degli inquinanti, le variazioni percentuali di mortalità e ricoveri ospedalieri siano più elevate nella stagione calda (per la mortalità generale  $\text{PM}_{10}$  1.95%, ICr 95%: 0.6,3.3). Le associazioni tra concentrazioni ambientali di inquinanti ed effetti sanitari in studio si manifestano con un ritardo variabile a seconda dell'inquinante e dell'esito considerato. Per la mortalità, l'aumento di rischio si manifesta entro pochi giorni dal picco di inquinamento (due giorni per il  $\text{PM}_{10}$ , fino a quattro giorni per  $\text{NO}_2$  e  $\text{CO}$ ). L'anticipazione del decesso è contenuta e si verifica entro due settimane. L'effetto cumulativo a quindici giorni mostra rischi maggiori per le cause respiratorie ( $\text{PM}_{10}$  1.65%, IC 95%: 0.3,3.0).

Nella metaregressione, le variazioni percentuali della morta-

lità e dei ricoveri ospedalieri in funzione degli incrementi di concentrazione di PM10 sono più elevate nelle città con una mortalità per tutte le cause più alta e un rapporto PM10/NO<sub>2</sub> più basso. Consistente è la differenza tra città dell'effetto del PM10 legata alla temperatura, presente negli indicatori di mortalità e ricovero ospedaliero e anche nei modelli *bi-pollutant*. Questa modificazione di effetto, con effetti maggiori quanto maggiore è la temperatura media della città, tende ad essere più presente nei mesi invernali.

L'impatto complessivo sulla mortalità per tutte le cause naturali è compreso tra l'1.4% ed il 4.1% per gli inquinanti

gassosi (NO<sub>2</sub> e CO). Molto più imprecisa è la valutazione per il PM10, date le differenze delle stime di effetto tra le città in studio (0.1%;3.3%). I limiti fissati dalle direttive europee per il 2010, se applicati, avrebbero contribuito a evitare circa 900 decessi (1.4%) per il PM10 e 1'400 decessi per l'NO<sub>2</sub> (1.7%) nell'insieme delle città considerate, usando le stime città-specifiche a posteriori.

(*Epidemiol Prev* 2004; 28(4-5): S1-100)

**Parole chiave:** metanalisi, inquinamento atmosferico, effetti a breve termine



## 1

## Introduzione

## Introduction

L'associazione tra inquinamento atmosferico e stato di salute è ben documentata (in particolare per quanto riguarda la mortalità) e molti elementi indicano che sia di natura causale.<sup>1-4</sup> L'impatto sulla salute è sicuramente rilevante, ma diverse difficoltà metodologiche rendono poco precise le stime del numero di casi di malattia o di morti attribuibili all'inquinamento atmosferico.<sup>5-8</sup> Nel caso degli effetti acuti, è complessa la discriminazione tra eventi morbosi causati *ab initio* da episodi di inquinamento ed eventi di cui gli episodi di inquinamento hanno «soltanto» anticipato il manifestarsi<sup>9,10</sup> (*harvesting effect*). In un paese come l'Italia, comunque, le morti attribuibili a episodi di inquinamento sono stimabili nell'ordine di molte centinaia o più probabilmente di qualche migliaio ogni anno,<sup>11</sup> e un tentativo di stima in tale direzione è stato condotto per le città oggetto dello studio che qui viene presentato.

## L'eredità di MISA-1

Lo studio denominato MISA-2 (Metanalisi italiana degli studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico) è l'estensione di uno studio precedente (MISA-1), descritto tre anni fa in un supplemento di *Epidemiologia & Prevenzione*.<sup>12</sup> Per la prima volta in Italia, MISA-1 ha prodotto stime esaustive e standardizzate degli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico sulla salute relative agli anni novanta, riguardanti i residenti in 8 città (Torino, Milano, Verona, Ravenna, Bologna, Firenze, Roma e Palermo). Esso si è avvalso della disponibilità di due serie temporali di dati giornalieri sui livelli di inquinamento atmosferico e sulla frequenza di esiti di interesse sanitario nei giorni immediatamente successivi. Questi ultimi sono stati analizzati in relazione ai primi. Gli esiti considerati sono derivati da due fonti di statistiche sanitarie correnti: la mortalità per causa e i ricoveri ospedalieri. MISA-1 ha considerato tre stime di mortalità (l'insieme delle cause naturali, le malattie dell'apparato cardiovascolare e le malattie dell'apparato respiratorio) e due stime di frequenza dei ricoveri (malattie cardiovascolari e malattie respiratorie). Gli inquinanti la cui concentrazione è stata posta in relazione agli eventi sanitari sono stati SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CO, PM10 e ozono (quest'ultimo limitatamente ai mesi estivi).

In MISA-1, la produzione dei dati ambientali e sanitari, la verifica della loro qualità e lo sviluppo e posa in opera di sofisticati metodi statistici di metanalisi hanno potuto realizzarsi grazie a un impegno multicentrico e multidisciplinare, al quale hanno partecipato ricercatori e operatori universitari, del CNR, del servizio sanitario nazionale e delle agenzie ambientali regionali. L'originalità del

progetto è consistita nella produzione, in ciascuna città partecipante allo studio, di dati raccolti e analizzati in modo standardizzato e quindi paragonabile, adatti a essere immessi in una metanalisi complessiva. Particolarmente impegnativa è stata la procedura di standardizzazione delle stime della concentrazione e distribuzione dei singoli inquinanti (e quindi delle esposizioni dei residenti in ciascuna città). Queste stime sono suscettibili di distorsioni, a causa dell'incerta rappresentatività, del numero limitato di stazioni di rilevazione e delle imprecisioni dello strumento di misura. In MISA-1, le determinazioni ambientali giornaliere sono state usate retrospettivamente e il loro protocollo (periodicità, controllo di qualità) non è risultato omogeneo in tutte le città incluse nello studio. Attenzione è stata rivolta alle misurazioni della componente particolata inferiore a 10 micron di diametro (PM10) per la quale l'associazione con gli effetti negativi per la salute è relativamente condivisa e corredata di elementi di sufficiente plausibilità biologica dei meccanismi d'azione.<sup>13</sup> Tuttavia tra le città incluse nello studio MISA-1, le stime relative al PM10 si sono basate su dati ottenuti con metodi diversi e di diversa rappresentatività: l'unica città per la quale erano disponibili misure effettuate con il metodo gravimetrico a pesata manuale era Torino, che per il periodo in studio disponeva però della sola misura del particolato totale sospeso (PTS). Solo per due città (Firenze e Palermo) erano disponibili misure di PM10. Per ottenere una stima del PM10 sono stati applicati ai dati disponibili di polveri totali sospese alcuni fattori di conversione, in relazione alla strumentazione impiegata per il rilevamento.

Le associazioni tra inquinamento ambientale ed eventi negativi sulla salute dei residenti nelle 8 aree urbane stimate nell'ambito dello studio MISA-1 sono risultate largamente in accordo con quanto osservato in altri studi internazionali, europei e nordamericani e riportate ripetutamente in sede internazionale.<sup>14,15</sup>

## Le novità di MISA-2

Lo studio MISA-2, le cui premesse, metodi, risultati e interpretazioni vengono presentati nella presente monografia, è riferito al periodo 1996-2002, e riguarda eventi che si sono verificati a cavallo del cambio di secolo in città per le quali è stato possibile reperire i dati pertinenti per almeno tre anni consecutivi a partire dal 1996. La condizione di un periodo minimo di osservazione intende assicurare per ogni città una solida base di dati, e quindi stime statistiche relativamente stabili.



Oltre alla doverosa attenzione per il monitoraggio nel tempo di un fenomeno sanitario di entità tutt'altro che irrilevante, diversi sono stati i motivi che hanno portato a un'integrazione dello studio precedente con ulteriori osservazioni.

Infatti, MISA-2 presenta alcune novità di metodo e di sostanza. In particolare:

- Lo studio è stato esteso a 15 centri urbani, compresi Napoli e Genova, per cui ora esso comprende le città italiane di oltre 250'000 di abitanti, ad esclusione di Bari e Messina, per mancanza dei requisiti di continuità delle serie al maggio 2003, data cui si riferisce l'acquisizione dei dati per il presente studio.
- Le città comprese nello studio sono più rappresentative dei contesti urbani del nostro paese, in quanto lo studio precedente comprendeva la sola città di Palermo in Italia Meridionale, mentre MISA-2 ha incluso anche Catania, Napoli e Taranto.
- Tra gli esiti considerati, sono stati inclusi i ricoveri ospedalieri per malattie cerebrovascolari, dal momento che alcune osservazioni in letteratura suggeriscono che gli inquinanti atmosferici possano aumentare il rischio di coagulazione intravascolare del sangue.<sup>16-18</sup>
- E' più estesa e rappresentativa, e di qualità migliore, la rete delle stazioni di rilevazione nelle diverse città italiane. MISA-1 aveva fatto di necessità virtù, considerando le stazioni disponibili con un minimo livello qualitativo e di continuità delle serie, ma includendo sia stazioni localizzate in zone ad alta densità abitativa sia quelle «da traffico». Per contro, ai fini del presente aggiornamento, un apposito gruppo di lavoro composto dai responsabili delle reti di monitoraggio ha valutato preliminarmente l'adeguatezza delle singole stazioni rispetto agli obiettivi dello studio.
- A differenza dello studio precedente, MISA-2 dispone di misure dirette del PM10 per quasi tutte le città analizzate per almeno un triennio, è stato quindi possibile condurre la metanalisi su effettive serie giornaliere di PM10.
- Sebbene non vi siano elementi per ritenere che la suscettibilità agli inquinanti atmosferici sia diversa nei due sessi, a scopo descrittivo gli effetti sulla salute sono stati analizzati separatamente per uomini e donne.
- Nelle analisi standard, la mortalità è stata rapportata alla concentrazione di ogni inquinante misurata nello stesso giorno e nel giorno precedente (*lag 0-1*), mentre per le analisi relative ai ricoveri ospedalieri è stata usata la media delle concentrazioni del giorno stesso e dei tre giorni precedenti (*lag 0-3*).
- Sono state condotte le analisi dei ritardi distribuiti e la stima dell'eccesso cumulativo di effetto fino al 15° giorno successivo a quello cui si riferisce la misura di inquinamento ambientale. Si è così ottenuto un indicatore, seppure impreciso, del ruolo di un possibile effetto *harvesting* legato

ai picchi giornalieri di concentrazione di singoli inquinanti.

- La solidità delle conclusioni è stata rafforzata da analisi di sensibilità, sia per quanto riguarda la modellazione città-specifica, sia per quanto riguarda le ipotesi del modello adottato per la metanalisi.
  - In altri studi basati sulle serie temporali, e anche in MISA-1, le analisi sono state esclusivamente *mono-pollutant*. Gli effetti di ciascun inquinante sono stati considerati separatamente, ignorando eventuali effetti di confondimento o di modificazione di effetto tra diversi inquinanti. Anche se lo studio di tali effetti richiederebbe delle conoscenze sulle modalità di formazione e sul possibile meccanismo di azione biologica, di ciascuno degli inquinanti considerati, ancora mancanti, vi sono in letteratura evidenze di un possibile confondimento tra PM10 e ozono, e tra PM10 e biossido di azoto.<sup>19</sup> Nello studio MISA-2 sono perciò presentate anche le analisi *bi-pollutant* relative a queste due combinazioni, che permettono di discriminare il ruolo di ciascun inquinante e stimare in modo relativamente più accurato il ruolo delle concentrazioni di PM10.
  - Infine, per PM10, CO ed NO<sub>2</sub> sono state calcolate le stime dell'impatto sulla mortalità per tutte le cause naturali. A questo scopo sono stati calcolati per ogni città MISA i decessi annui attribuibili utilizzando sia la stima metanalitica dell'effetto dell'inquinante sia la stima città-specifica a posteriori, sotto diversi scenari.
- Studi sulle serie giornaliere di mortalità, sui ricoveri ospedalieri e sulle concentrazioni degli inquinanti si basano su una grande mole di dati. In un triennio, in ogni città, per ciascuno degli inquinanti ambientali, si rendono disponibili oltre mille medie giornaliere e un uguale numero di valori per ciascuno degli eventi sanitari considerati. Inoltre, tali eventi, oltre che poco specifici, sono relativamente rari e hanno una eziologia multifattoriale rispetto alla quale il ruolo di ogni inquinante – anche se rilevante – è limitato e suscettibile di confondimento e di interazione con gli altri indicatori di inquinamento atmosferico. Pertanto, una metanalisi basata sulle serie giornaliere richiede modelli statistici estremamente complessi, come quelli che sono stati sviluppati e applicati non soltanto nello studio italiano MISA, ma anche nei paralleli studi multicentrici condotti nell'Unione Europea e nell'America del Nord.<sup>20,21</sup>
- Durante il 2002, sono state identificate lacune nel software fino ad allora utilizzato per la stima dei modelli statistici nella maggior parte degli studi.<sup>22,23</sup> Questi problemi comportavano una sovrastima del rischio, particolarmente evidente per quanto riguarda il PM10, e una sottostima degli errori standard.<sup>24</sup> Sono quindi stati rapidamente elaborati e applicati modelli di analisi più validi che riducessero la distorsione sulla stima delle associazioni.<sup>5,15</sup> Ciò è stato fatto anche nella rianalisi di

MISA-1.<sup>25</sup> Le conclusioni di questa rianalisi corrispondono a quelle delle rianalisi riguardanti le 90 città nordamericane e 29 città europee degli studi NMMAPS e APHEA.<sup>14</sup> L'uso di modelli statistici più appropriati ha ridotto la stima di quasi tutti i rischi originariamente calcolati, ma non ne ha cambiato il segno, né la maggiore imprecisione delle nuove stime ha compromesso l'interpretazione dei dati. Resta il fatto che i risultati sono comunque molto sensibili alle strategie di modellazione adottate dal singolo ricercatore, per le difficoltà intrinseche al confondimento temporale e meteorologico. Questa instabilità è ridotta nelle metanalisi pianificate, come le analisi MISA (e in particolare in MISA-2, in cui la raccolta dei dati è stata pianificata prospetticamente), carat-

terizzate da un comune protocollo di analisi città-specifica che tende a limitare il rischio di scelte opportunistiche. MISA, e tutte le metanalisi basate su archivi di dati giornalieri, sanitari e ambientali, rimane uno studio descrittivo (non per ciò meno laborioso, originale e dai risultati altamente rilevanti per la salute pubblica). Come tale, ha la potenzialità di documentare l'esistenza di associazioni e valutare gli effetti degli inquinanti a livello di popolazione. I risultati di questi studi sono solidi e documentano un effetto importante degli inquinanti atmosferici, e possono essere la base di misure di sanità pubblica.<sup>26</sup> La chiarificazione dei nessi di causalità richiede tuttavia altre tecniche di accertamento dell'esposizione e altri disegni di studio, su base individuale.<sup>1,2</sup>

## Bibliografia

- Holgate S, Samet JM, Koren HS, Maynard RL. *Air Pollution and Health*. San Diego/London, Academic Press, 1999.
- Bates DV. Lines that connect: assessing the causality inference in the case of particulate pollution. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 91-92.
- Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet* 2002; 360: 1233-42.
- C. Arden Pope III. Air Pollution and Health – Good News and Bad. *N Engl J Med* 2004; 351(11): 1132-34.
- Goldberg MS, Burnett RT, Stieb D. A review of time-series studies used to evaluate the short-term effects of air pollution on human health. *Rev Environ Health*. 2003;18(4): 269-303.
- Dominici F, McDermott A, Zeger SL, Samet J. On the use of Generalized Additive Models in Time-series Studies of Air Pollution and Health. *Am J Epidemiol* 2002; 156, 193-203.
- Ramsay TO, Burnett RT, Krewski D. The Effects of Concurvity in Generalized Additive Models Linking Mortality to Ambient Particulate Matter. *Epidemiology* 2003; 14: 18-23.
- Daniels MJ, Dominici F, Samet S. Underestimation of standard errors in multisites time series studies. *Epidemiology* 2004; 15: 57-62.
- Schwartz J. Harvesting and long-term exposure effects in the relationship between air pollution and mortality. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 440-48.
- Schwartz J. Is there harvesting in the association of airborne particles with daily deaths and hospital admissions? *Epidemiology* 2001; 12: 55-61.
- Martuzzi M, Galassi C, Forastiere F, Ostro B, Bertollini R, and the ITARIA Study Group. <http://www.euro.who.int/document/E75492.pdf>. Health impact of outdoor particulate air pollution in Italian cities. Internal Report. Rome, World Health Organisation, 2000. Accessed: April 30 2002.
- Biggeri A, Bellini P, Terracini B. Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution. *Epidemiol Prev* 2001; 25 (suppl): 1-72.
- Ibald-Mulli A, Wichmann HE, Kreyling W, Peters A. Epidemiological evidence on health effects of ultrafine particles. *J Aerosol Med* 2002; 15(2): 189-201.
- Health Effects Institute. *Revised Analyses of Time Series Studies of Air Pollution and Health*. Special Report. Health Effects Institute, Boston MA. 2003.
- Bell ML, Samet JM, Dominici F. Time-series studies of particulate matter. *Annu Rev Public Health* 2004; 25: 247-80.
- Kan H, Jia J, Chen B. Acute stroke mortality and air pollution: new evidence from Shanghai, China. *J Occup Health* 2003; 45(5): 321-23.
- Hong YC, Lee JT, Kim H, Ha EH, Schwartz J, Christiani DC. Effects of air pollutants on acute stroke mortality. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 187-91.
- Peters A, Dockery DW, Muller JE, Mittleman MA. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103: 2810-15.
- Sarnat JA, Schwartz J, Catalano PJ, Suh HH. Gaseous pollutants in particulate matter epidemiology: confounders or surrogates? *Environ Health Perspect* 2001; 109(10): 1053-61.
- APHEA Project. Short term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiologic time series data: the APHEA protocol. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50 Suppl 1:S1-80.
- Samet JM, Zeger SL, Dominici F, Currier F, Coursac I, Dockery DW, Schwartz J, Zanobetti A. *The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study, Part II: Morbidity and Mortality from Air Pollution in the United States*. Research Report 94. Health Effects Institute, Cambridge MA. 2000.
- Dominici F, McDermott A, Zeger SL, Samet J. On the use of Generalized Additive Models in Time-series Studies of Air Pollution and Health. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 193-203.
- Ramsay TO, Burnett RT, Krewski D. The Effects of Concurvity in Generalized Additive Models Linking Mortality to Ambient Particulate Matter. *Epidemiology* 2003; 14:18-23.
- Daniels MJ, Dominici F, Samet S. Underestimation of standard errors in multisites time series studies. *Epidemiology* 2004; 15: 57-62.
- Biggeri A, Baccini M., Accetta G., Lagazio C. Estimates of short-term effects of air pollutants in Italy. *Epidemiol Prev* 2002; 26(4): 203-05.
- Künzli N. The public health relevance of air pollution abatement. *Eur Respir J* 2002; 20: 198-209.