



MACROAREA 3 - LINEA DI INTERVENTO 3.4
STUDI DI COORTE DI TARANTO E BRINDISI

Gruppo di lavoro per la conduzione di studi di epidemiologia analitica

Aree di Taranto e Brindisi

Studio di coorte sugli effetti delle esposizioni ambientali ed occupazionali sulla morbosità e mortalità della popolazione residente a Taranto

Rapporto conclusivo

Agosto 2016

A cura di:

Ester Rita Alessandrini¹, Simona Leogrande³, Angela Morabito², Carla Ancona¹, Giorgio Assennato², Roberto Giua², Francesca Mataloni¹, Antonella Mincuzzi³, Sante Minerba³, Alessandra Nocioni², Maria Serinelli², Stefano Spagnolo², Massimo Stafoggia¹, Lucia Bisceglia⁴ e Francesco Forastiere¹

¹Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regionale del Lazio, ASL Roma 1, Roma

²ARPA Puglia, Bari

³Unità di Statistica ed Epidemiologia, Servizio Sanitario Locale Taranto

⁴AReS Puglia, Bari

Lo studio epidemiologico è stato condotto dal Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale de Lazio e dalla ASL di Taranto in collaborazione con ARPA Puglia e ARES Puglia nel quadro delle attività del Centro Salute ed Ambiente Puglia

Si ringraziano il Dr. Alessandro Marinaccio e la Dr.ssa Stefania Massari dell'INAIL di Roma, Dipartimento di medicina, epidemiologia e igiene del lavoro e ambientale, Laboratorio di epidemiologia occupazionale e ambientale, per il recupero delle informazioni sulle attività lavorative INPS dei membri della coorte.

SOMMARIO

COSA SI SAPEVA GIÀ	1
COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO	1
RIASSUNTO	2
INTRODUZIONE	9
RASSEGNA DEGLI STUDI EPIDEMIOLOGICI CONDOTTI NELL'AREA DI TARANTO	10
1. METODOLOGIA PER L'ANALISI STATISTICA E MISURE DI ASSOCIAZIONE	13
IL DISEGNO.....	14
SELEZIONE DELLA COORTE E GEOREFERENZIAZIONE DEGLI INDIRIZZI DI RESIDENZA	14
AGGIORNAMENTO DELLO STATO IN VITA DELLA COORTE	15
I DATI SANITARI	16
STATO SOCIO-ECONOMICO E ALTRI CONFONDENTI.....	17
VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE	18
RICOSTRUZIONE RETROSPETTIVA DELL'ESPOSIZIONE INDIVIDUALE	24
ANALISI STATISTICA	27
AGGIUSTAMENTO INDIRETTO PER FATTORI DI CONFONDIMENTO NON OSSERVATI	28
2. RISULTATI DELLO STUDIO DI COORTE	31
CARATTERISTICHE DESCRITTIVE DELLA COORTE E DEGLI EVENTI SANITARI OSSERVATI	31
ESPOSIZIONE DELLA POPOLAZIONE RESIDENTE	32
MORTALITÀ PER QUARTIERE DI RESIDENZA E PER LIVELLO SOCIO-ECONOMICO	33
EFFETTI DELL'ESPOSIZIONE A PM ₁₀ ED SO ₂ DI ORIGINE INDUSTRIALE	34
EFFETTI DELLE ESPOSIZIONI DA SETTORE DI OCCUPAZIONE	36
AGGIUSTAMENTO INDIRETTO PER FATTORI CONFONDENTI NON MISURATI	56
3. STIMA DI EFFETTI CAUSALI DELL'INQUINAMENTO DA FONTE INDUSTRIALE SULLA MORTALITÀ NELL'AREA DI TARANTO MEDIANTE APPROCCIO "DIFFERENCES-IN-DIFFERENCES"	60
INTRODUZIONE	60
AREA IN STUDIO E ARRUOLAMENTO DELLA COORTE	61
VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE	61
ESITI IN STUDIO	63
ANALISI STATISTICA	63
RISULTATI	64
4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONE	70
BIBLIOGRAFIA	75
APPENDICE A- Codici cause di decesso, ricovero e codici per sede del tumore.....	80
APPENDICE C- Aggregazione dei quartieri	83
APPENDICE D- Risultati aggiuntivi	84
APPENDICE E - Guida alla lettura delle tabelle.....	88

Cosa si sapeva già

- Studi epidemiologici descrittivi condotti nell'area di Taranto nel quadro dello studio nazionale SENTIERI hanno evidenziato un aumento della mortalità dei residenti soprattutto per alcune forme tumorali e per le malattie cardiovascolari e respiratorie.
- L'esame della mortalità per aree specifiche della città ha riscontrato una mortalità più elevata nei quartieri Tamburi, Paolo VI e Borgo.

Cosa si aggiunge di nuovo

- Lo studio di coorte analitico ha esaminato la associazione tra l'inquinamento prodotto dalle emissioni industriali di ILVA e la mortalità, i ricoveri ospedalieri e l'incidenza dei tumori.
- E' stata riscontrata una forte relazione tra esposizione a PM₁₀ ed SO₂ di origine industriale e mortalità naturale e per cause specifiche, ricoveri ospedalieri ed incidenza di alcune forme tumorali.
- L'alterato stato di salute dei residenti nell'area di Taranto esposti agli inquinanti ambientali non è spiegato da fattori di rischio personali, quali l'abitudine al fumo, l'alcol o l'attività fisica.
- L'esame simultaneo del quadro ambientale e della mortalità per quartiere nel periodo 2008-2014 mostra che, nei quartieri Tamburi e Borgo, al variare negli anni dei livelli di esposizione a PM₁₀ corrisponde un parallelo andamento della mortalità; tale sincronia non si osserva nelle altre zone.
- Lo studio attesta una relazione tra contaminazione ambientale di origine industriale e salute della popolazione residente nell'area di Taranto; per le malattie cardiorespiratorie tale relazione si manifesta con una latenza temporale breve. Pertanto, ad una diminuzione della concentrazione ambientale delle sostanze inquinanti consegue un guadagno immediato per la salute.

RIASSUNTO

L'area di Taranto, che include i comuni di Taranto, Massafra e Statte, è da anni oggetto di attenzione per le possibili ripercussioni sulla salute della popolazione delle emissioni ambientali derivanti dagli impianti industriali presenti nell'area: l'impianto siderurgico ILVA, le raffinerie di petrolio Eni, l'impianto elettrico EDISON, e le attività delle industrie minerarie, del porto e dell'arsenale della marina militare. (Figura 1)

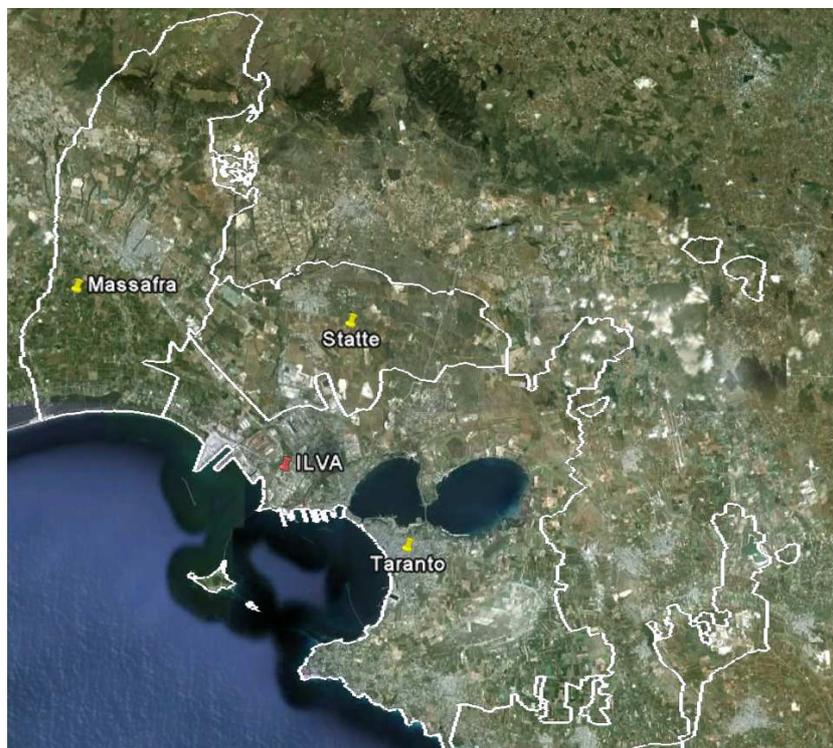


Figura 1: Area in studio, comuni di Taranto, Massafra e Statte e localizzazione dell'impianto siderurgico ILVA.

Questo rapporto illustra i risultati dell'indagine epidemiologica condotta per valutare l'effetto delle sostanze tossiche di origine industriale, emesse dal complesso ILVA, sulla salute dei residenti. Tale danno sulla salute dei residenti è stato valutato considerando l'insorgenza di patologie, ovvero il loro aggravamento tale da comportare un ricovero ospedaliero o, addirittura, il decesso.

In questo studio sono stati valutati gli effetti delle esposizioni ambientali ed occupazionali sulla mortalità/morbosità della popolazione residente utilizzando il disegno epidemiologico della coorte residenziale che utilizza i dati degli archivi anagrafici comunali per definire la coorte di popolazione residente.

La coorte in studio è costituita dalle 321,356 persone, residenti tra il 1 Gennaio 1996 (primo anno per il quale erano disponibili dati su supporto elettronico) ed il 31 Dicembre 2010 nei comuni di Taranto, Massafra e Statte. Sono stati utilizzati gli archivi anagrafici comunali per l'arruolamento delle coorti dei residenti, il Registro Regionale delle Cause di Morte, le Schede di Dimissione Ospedaliera e il Registro Tumori di popolazione (Appendice A per i codici di malattia/morte). Tutti i soggetti sono stati seguiti fino al 31 Dicembre 2014, ovvero fino alla data di morte o di emigrazione. Alla fine del follow-up sono risultati deceduti 36,580 soggetti (11.8%), dei quali 35,398 entro il 2013.

Attraverso procedure di *record-linkage* con i dati dei contributi pensionistici versati all' INPS si è accertato che tra i membri della coorte avevano prestato servizio presso società del comparto siderurgico 9,633 soggetti con la qualifica di operaio e 3,923 soggetti con la qualifica di impiegato. Sono risultati addetti alle costruzioni meccaniche 17,035 soggetti e alle costruzioni navali 1,238 soggetti.

Il quadro integrato delle pressioni ambientali delle principali sorgenti emissive è stato ricostruito per il 2010 mediante il modello di dispersione Lagrangiano a particelle SPRAY. Sono state stimate le concentrazioni di materiale particolato (PM₁₀) e di biossido di zolfo (SO₂), di origine industriale provenienti dall'impianto ILVA, scelti come traccianti delle emissioni dell'impianto. Ad ogni individuo della coorte, sulla base dell'indirizzo di residenza, sono stati dunque attribuiti gli indicatori della esposizione alla fonte di inquinamento presente nell'area utilizzando i risultati di modelli di dispersione in atmosfera degli inquinanti scelti come traccianti (PM₁₀ ed SO₂).

L'esposizione individuale dei soggetti della coorte è stata ricostruita a partire dal 1965 (anno di avvio dell'impianto siderurgico) al 2014 integrando i risultati del modello di dispersione del 2010 con i dati effettivi di produttività ILVA, i dati quinquennali di emissioni dall'impianto (fonte ISPRA), e la storia residenziale individuale. Per ciascun soggetto della coorte si è resa dunque disponibile un'esposizione tempo-dipendente relativa a ciascun anno di residenza.

Per tener conto di fattori relativi al contesto sociale è stato utilizzato un indicatore di stato socio-economico, disponibile a livello di sezione di censimento della residenza di ciascun soggetto della coorte.

L'associazione tra l'esposizione ai traccianti delle fonti inquinanti e gli esiti sanitari della coorte è stata valutata mediante un modello di Cox, che ha stimato i rischi relativi di morte e/o malattia (Hazard Ratio, HRs) mediante un'analisi di sopravvivenza. I risultati tengono conto dell'effetto confondente di fattori quali l'età, il genere, l'indicatore di stato socio-economico dei residenti, e la esposizione professionale.

I dati derivanti dallo studio campionario PASSI sono stati utilizzati per verificare l'ipotesi che fattori di confondimento legati alle abitudini individuali (es- fumo di sigarette) potessero essere invece responsabili dei risultati ottenuti.

E' stata infine analizzata la coorte di Taranto per il periodo 2008-2014 con il metodo della valutazione delle "Differenze nelle Differenze" (*Difference-in-Differences*) per verificare la relazione tra i cambiamenti temporali delle esposizioni ambientali e i cambiamenti temporali della mortalità. In questo approccio la popolazione funge da controllo di se stessa (assenza di confondimento dovuto a caratteristiche fisse nel tempo) e la finestra temporale è sufficientemente breve da rendere implausibile il confondimento dovuto a fattori tempo-dipendenti.

In sintesi, lo studio ha fornito i seguenti risultati:

1. L'esposizione a PM₁₀ ed SO₂ di origine industriale è associata ad un aumento della mortalità per cause naturali, tumori, malattie cardiovascolari e renali. La tabella che segue sintetizza i risultati dello studio della mortalità della coorte per effetto di questi inquinanti. Sono riportati i valori degli Hazard Ratios che esprimono di quanto aumenta la mortalità all'aumento di esposizione all'inquinante pari a 10 µg/m³ (sono riportate in grassetto le stime del rischio statisticamente significative). All' aumento di 10µg/m³ del PM₁₀ di origine industriale, a parità di età, genere, condizione socio-economica ed occupazione, si è osservato un aumento del rischio di mortalità per cause naturali pari al 4%; mentre per l'SO₂ l'incremento di rischio è del 9%. Per entrambi gli inquinanti si è osservata anche una associazione con la mortalità per cause tumorali (es. il tumore del polmone) e per le malattie dell'apparato cardiovascolare, in particolare si è osservato un eccesso importante per gli eventi coronarici acuti. Un aumento di rischio si è osservato anche per le malattie dell'apparato renale, statisticamente significativo per il PM₁₀.

Causa di decesso	PM ₁₀			SO ₂		
	HR	95%IC		HR	95%IC	
Cause naturali	1.04	1.02	1.06	1.09	1.05	1.12
Tumori maligni	1.03	1.00	1.06	1.08	1.02	1.15
Trachea, bronchi e polmoni	1.05	0.99	1.12	1.17	1.03	1.34
Malattie cardiovascolari	1.02	1.00	1.05	1.04	0.99	1.10
Malattie cardiache	1.05	1.02	1.09	1.11	1.04	1.18
Eventi coronarici acuti	1.10	1.02	1.19	1.29	1.10	1.52
Malattie renali	1.13	1.02	1.25	1.16	0.93	1.45

2. Tra i residenti nell'area di Taranto si è osservata una associazione tra inquinanti e ricorso alle cure ospedaliere per molte delle patologie analizzate. In particolare, per effetto del PM₁₀ ed SO₂ (per incrementi di 10 µg/m³ delle concentrazioni) sono stati osservati eccessi per malattie neurologiche, cardiache, infezioni respiratorie, malattie dell'apparato digerente e malattie renali. Le gravidanze con esito abortivo sono associate all'esposizione ad SO₂ delle donne residenti. Tra i bambini di età 0-14 si sono osservati eccessi importanti per le patologie respiratorie.

La tabella che segue mostra i risultati osservati per i ricoveri ospedalieri per causa per tutte le età e per i bambini di 0-14 anni.

Diagnosi	PM ₁₀			SO ₂		
	HR	95%IC		HR	95%IC	
Malattie neurologiche	1.05	1.01	1.08	1.21	1.13	1.30
Malattie cardiovascolari	1.04	1.02	1.05	1.06	1.03	1.09
Malattie cardiache	1.05	1.04	1.07	1.10	1.07	1.14
Eventi coronarici acuti	1.02	0.99	1.06	1.14	1.06	1.23
Scopenso cardiaco	1.02	0.99	1.06	1.13	1.06	1.21
Malattie dell'apparato respiratorio	1.07	1.05	1.08	1.15	1.12	1.19
Infezioni delle vie respiratorie	1.11	1.08	1.13	1.35	1.28	1.42
Malattie dell'apparato digerente	1.04	1.03	1.05	1.08	1.05	1.11
Malattie renali	1.08	1.05	1.11	1.09	1.04	1.15
Gravidanza con esito abortivo	1.02	0.98	1.07	1.16	1.06	1.27
<i><u>Bambini 0-14 anni</u></i>						
Malattie respiratorie	1.11	1.09	1.14	1.33	1.26	1.41
Infezioni delle vie respiratorie	1.15	1.11	1.18	1.49	1.39	1.59

3. L'incidenza tumorale è associata nel periodo 2006-2011 all'esposizione agli inquinanti studiati. L'aumento del rischio raggiunge la significatività statistica per tumore del polmone e del rene. Il PM₁₀ risulta associato anche ad un aumento di incidenza di tumore della cute e della mammella tra le donne. Nella tabella sottostante sono riportate le principali associazioni.

Sede del tumore	PM ₁₀			SO ₂		
	HR*	95% IC		HR*	95% IC	
Tutti i tumori	1.14	1.09	1.19	1.05	0.97	1.14
Polmoni	1.29	1.14	1.45	1.42	1.10	1.84
Cute	1.15	1.04	1.26	1.08	0.90	1.30
Mammella	1.27	1.13	1.41	1.19	0.94	1.51
Rene	1.32	1.01	1.73	2.44	1.38	4.34

4. Per quanto riguarda le attività lavorative, si è osservato un eccesso di mortalità per tumore dello stomaco (+41%) e della pleura (+72%) tra i lavoratori impiegati in siderurgia. Gli operai in siderurgia presentano una mortalità superiore per tumore della pleura (HR=2.07) e del rene (HR=2.51). I lavoratori nelle costruzioni meccaniche mostrano un quadro di mortalità naturale superiore rispetto alla popolazione generale (HR=1.06), con eccesso importante per tumore del polmone (HR=1.27) e per Bronco Pneumopatia Cronico Ostruttiva (HR=1.36).
5. Per alcuni soggetti della coorte partecipanti allo studio PASSI è stato possibile studiare la frequenza di fattori individuali non disponibili per tutti i soggetti della coorte (es. fumo di sigarette, abitudine all' alcol, attività fisica). Questa analisi ha consentito di superare uno dei limiti degli studi di coorte residenziale, cioè la mancanza di informazione sui dati individuali potenzialmente confondenti l'associazione tra i livelli di inquinamento e gli esiti avversi sulla salute. I risultati permettono di concludere che le associazioni osservate nell'area di Taranto tra le concentrazioni degli inquinanti di origine industriale e la mortalità per causa e i ricoveri ospedalieri dei residenti sono difficilmente ascrivibili ai fattori di confondimento individuali non misurabili sull'intera coorte.
6. La produttività dell'ILVA ha avuto delle variazioni nel periodo 2008-2014 con un declino a seguito della crisi economica (2009), un successivo aumento negli anni 2010-2012, e un declino nel 2013-2014. All'andamento produttivo, e quindi alle variazioni delle emissioni, ha corrisposto un effetto sui livelli di inquinamento in prossimità dell'impianto e nei quartieri limitrofi. L'andamento della mortalità ha seguito in modo speculare l'andamento della produttività e l'inquinamento nei quartieri Tamburi e Borgo. Si è assistito a variazioni positive nei tassi di mortalità fino al 2012, a seguito di incrementi del PM₁₀ di origine industriale, per poi osservare una riduzione sia dell'inquinamento che della mortalità nel 2013-2014 (Figura 2). I modelli statistici hanno stimato un incremento percentuale del rischio di mortalità per incremento di 1µg/m³ della variazione del PM₁₀

industriale pari a 1.86% per la mortalità naturale (al limite della significatività statistica) e dell'8.74% per la mortalità per malattie respiratorie (95%IC 1.50-16.51).

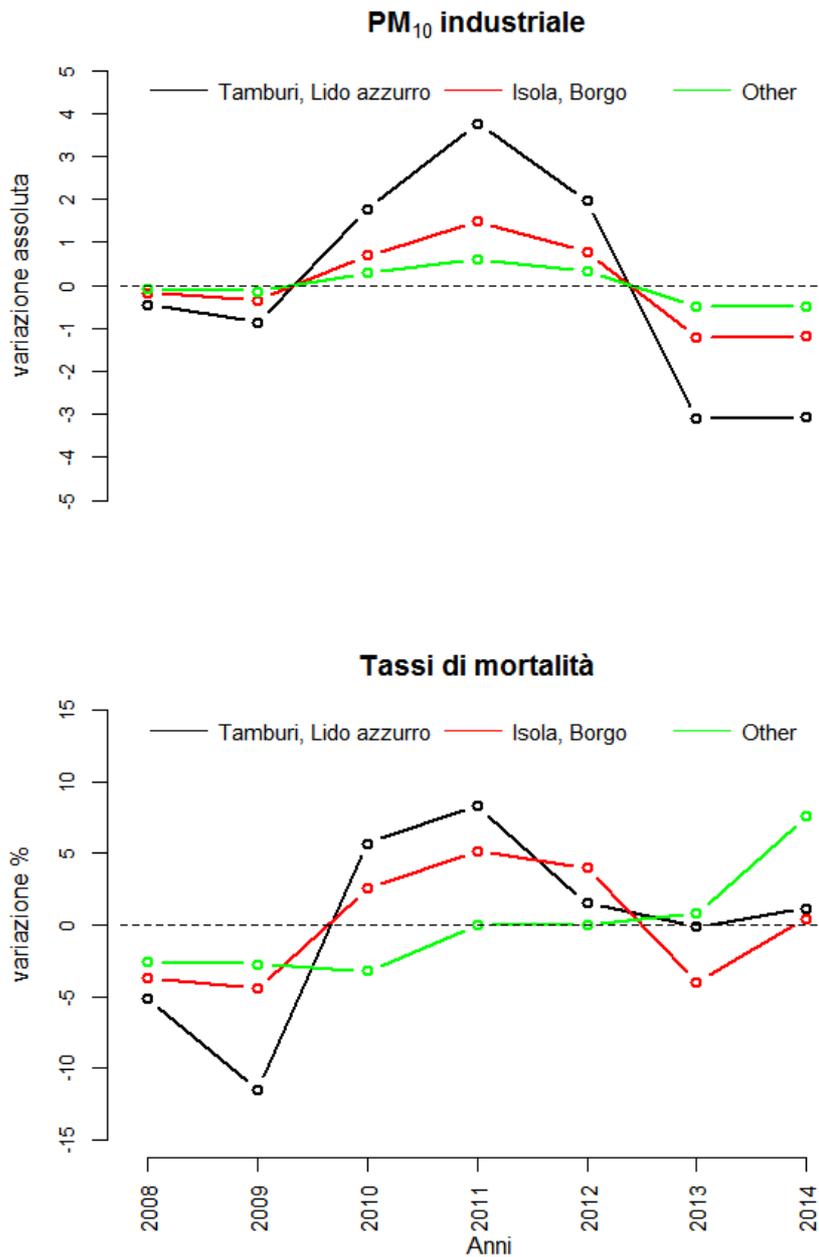


Figura 2: Variazioni assolute della media annuale di PM₁₀ industriale nei quartieri di Taranto e variazioni percentuali (%) dei tassi di mortalità

In sintesi, l'indagine epidemiologica conferma i risultati degli studi precedenti rafforzandone le conclusioni, estende l'ambito di osservazione a diversi esiti sanitari, e considera diversi aspetti metodologici. La lettura di questi risultati anche alla luce della letteratura più recente sugli effetti nocivi dell'inquinamento ambientale di origine industriale depone a favore dell'esistenza di una relazione di causa-effetto tra emissioni industriali e danno sanitario nell'area di Taranto. La latenza temporale tra esposizione ed esito sanitario appare breve ad indicare la possibilità di un guadagno sanitario a seguito di interventi di prevenzione ambientale.

Introduzione

L'area di Taranto è una delle più industrializzate d'Italia e comprende i comuni di Taranto, Massafra e Statte con 202,016, 32,931 e 14,136 residenti, rispettivamente (ISTAT 1° Gennaio 2014). Il comune di Statte è un'ex frazione del comune di Taranto autonomo dal 1° maggio 1993.

L'area è interessata da diversi decenni da un quadro ambientale complesso per la presenza di un importante polo siderurgico (ILVA), in attività dalla metà degli anni '60, della raffineria di petrolio (Raffineria ENI), dei depositi minerari, dei cementifici, delle industrie minerarie, delle aziende elettriche (Impianto EDISON), dell'arsenale della marina militare ed del porto. A partire dal 1990 i territori comunali di Taranto, Crispiano, Massafra, Statte e Montemesola sono stati definiti "Area ad elevato rischio ambientale"; successivamente i comuni di Taranto e Statte sono stati inclusi tra i 14 siti ad interesse nazionale che richiedono interventi di bonifica (DPR 196/1998). L'area è oggetto di attenzione per le possibili ripercussioni sulla salute della popolazione dovute agli inquinanti di origine industriale.

Gli obiettivi di questo lavoro sono di

- 1) stimare la relazione tra esposizioni ambientali legate al complesso industriale, in particolare all'acciaiera, e mortalità/morbidità della popolazione residente nel periodo 1998-2014;
- 2) valutare il quadro sanitario dei lavoratori impiegati negli anni '70-'90 presso l'industria siderurgica e delle costruzioni meccaniche e navali;

Questo rapporto si articola in una descrizione delle indagini epidemiologiche già condotte nell'area di Taranto, seguita da una descrizione dei metodi per lo studio di coorte e per la valutazione dell'esposizione. I risultati dello studio di coorte sono poi presentati per mortalità, ricoveri ospedalieri ed incidenza di tumori.

Inoltre sono presentati i risultati dello studio relativo al periodo 2008-2014 condotto con l'approccio "*Differences in Differences*" (DID). La relazione tra esposizione ad inquinamento atmosferico di origine industriale e la mortalità nella popolazione residente nell'area è studiata mediante l'analisi di differenze dell'esposizione nel tempo e delle differenze dei tassi di mortalità nella stessa popolazione, allo scopo di eliminare dal confronto l'effetto di potenziali fattori di confondimento individuali.

Rassegna degli studi epidemiologici condotti nell'area di Taranto

Diversi studi di monitoraggio ambientale e campagne di misura delle emissioni industriali condotti nell'area di Taranto hanno evidenziato un quadro di inquinamento ambientale diffuso, e il contributo rilevante del polo industriale cittadino, in particolare il complesso dell'acciaiera, sui livelli ambientali di inquinanti di interesse sanitario (PM₁₀, SO₂ e PaH).¹⁻⁷ Per quanto riguarda i dati relativi a misure effettuate ai camini e a misure ambientali sono disponibili diverse relazioni e documenti dell'ARPA Puglia.⁸⁻⁹ Risultati di campagne di monitoraggio, effettuate dalla ASL di Taranto dal marzo 2008 ad oggi, hanno segnalato che in alcune aziende zootecniche presenti sul territorio del comune e della provincia di Taranto è presente una importante contaminazione della catena trofica da composti organoalogenati.¹⁰

Uno studio caso-controllo sui casi incidenti a Taranto di tumore maligno del polmone, della pleura, della vescica e del sistema linfemopoietico (periodo 2000-2002),¹¹⁻¹² in relazione alla distanza della residenza principale da diverse fonti emmissive, ha indicato un ruolo eziologico delle *esposizioni ambientali* a cancerogeni inalabili sulle neoplasie dell'apparato respiratorio. Lo studio ha evidenziato un trend del rischio di tumore polmonare e della pleura in funzione della distanza della residenza dalla maggior parte dei siti di emissione considerati (compresi l'acciaiera e i cantieri navali).

La popolazione di Taranto è stata oggetto di diversi studi epidemiologici multicentrici e di impatto sanitario, che hanno documentato il ruolo dell'inquinamento atmosferico sull'incremento di effetti a breve e a lungo termine, quali in particolare la mortalità e la morbosità per malattie cardiache e respiratorie nelle popolazioni residenti (adulti e bambini). Tra i principali studi si ricordano il progetto MISA (Metanalisi Italiana degli Studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento Atmosferico)¹³ che nella seconda fase ha riguardato 15 città sul periodo 1996-2002; lo studio sull'impatto sanitario dell'inquinamento atmosferico¹⁴ in 13 città italiane per il periodo 2002-2004 e il più recente progetto EPIAIR.¹⁵ Quest'ultimo studio, che ha riguardato 10 città italiane sul periodo 2001-2005, documenta come a Taranto, a differenza di altre città, i coefficienti di correlazione tra PM₁₀ e NO₂, e il loro rapporto, individuino nelle emissioni industriali la fonte principale dell'inquinamento atmosferico. I risultati sulla mortalità evidenziano, nel complesso, un aumento di 0.69% del rischio di mortalità totale per incrementi di 10 µg/m³ di PM₁₀, effetto superiore a quello riscontrato nelle principali analisi pubblicate in Europa (0.33%), nel Nord America (0.29%) e nei precedenti studi italiani (MISA, 0.31%).

Lo studio di Vigotti e colleghi¹¹ riporta una analisi del profilo di mortalità per causa condotta sulla popolazione di Taranto e Statte per i periodi 1970-74, 1981-89 e 1990-99 con i dati ISTAT, e per il 1998-2004 con i dati ASL. I risultati mostrano un chiaro andamento crescente, nel corso dei decenni esaminati, dei rischi di mortalità per alcune patologie. Oltre a incrementi di rischio per cause di morte associate tipicamente ad esposizioni di tipo occupazionale, si rileva un aumento di mortalità per patologie potenzialmente legate anche ad esposizioni residenziali.

Uno studio geografico¹⁶ ha analizzato l'incidenza di tumori nei 29 comuni della provincia di Taranto sul periodo 1999-2001, relativamente alle sedi del polmone, pleura (mesotelioma), vescica (solo tumori maligni), encefalo, e sistema linfoemopoietico (solo linfoma non-Hodgkin e leucemie). Sono stati calcolati rapporti standardizzati di incidenza (SIR), stimando rischi di area e validandoli attraverso analisi spaziale bayesiana. I risultati, corretti per indice di deprivazione socioeconomica, confermano un eccesso di mortalità nell'area di Taranto per i tumori del polmone, pleura e vescica tra gli uomini. Lo studio evidenzia anche eccessi significativi di linfomi non-Hodgkin tra gli uomini a Taranto e tra le donne a Pulsano, e un incremento di rischio di leucemie tra le donne a Statte. Gli autori, oltre ad evidenziare un ruolo rilevante delle esposizioni professionali nell'area industriale, ipotizzano anche un'associazione dei rischi osservati con fattori ambientali quali gli inquinanti chimici di origine industriale, con particolare riferimento alle imponenti emissioni di diossine nell'ambiente ad opera dell'impianto ILVA.

Un'analisi geografica della mortalità tumorale sul periodo 2000-2004 nelle cinque province pugliesi¹⁷, basata sui dati del registro regionale delle cause di morte, ha mostrato che la distribuzione del rischio di mortalità nella provincia di Taranto presenta un eccesso del 10% per tutti i tumori nell'anello di territorio circostante l'area industriale, ove si registra anche il massimo livello di rischio per il tumore del polmone (24%). Inoltre nella stessa area è stato evidenziato un incremento della mortalità (70%) per 9 dei 13 tipi di tumore maligno considerati nell'analisi.

Lo studio nazionale SENTIERI ha analizzato la mortalità delle popolazioni residenti nei pressi dei Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche. I risultati delle analisi a Taranto, nel periodo 1995-2002¹⁸, hanno evidenziato per Taranto nei confronti della regione:

- un eccesso tra il 10% e il 15% della mortalità generale e per tutti i tumori (uomini e donne);
- un eccesso di circa il 30% nella mortalità per tumore del polmone (uomini e donne);
- un eccesso della mortalità per tumore della pleura, che permane, sebbene ridotto, dopo correzione per indice di deprivazione (ID) (uomini e donne);

-
- un eccesso compreso tra il 50% (uomini) e il 40% (donne) di decessi per malattie respiratorie acute, anche quando si tiene conto dell'ID, associato ad un aumento di circa il 10% nella mortalità per tutte le malattie dell'apparato respiratorio;
 - un eccesso di circa il 15% tra gli uomini e 40% nelle donne della mortalità per malattie dell'apparato digerente, anche quando si tiene conto dell'ID;
 - un eccesso di circa il 5% dei decessi per malattie del sistema circolatorio soprattutto tra gli uomini; quest'ultimo è ascrivibile ad un eccesso di mortalità per malattie ischemiche del cuore, che permane, anche tra le donne, dopo correzione per ID.

Nel 2011 la Procura di Taranto ha richiesto un'indagine per valutare le emissioni dagli impianti industriali e uno studio epidemiologico per investigare lo stato di salute della popolazione residente.¹⁹⁻²⁰ Lo studio epidemiologico ha arruolato la coorte di residenti dal 1998 al 2010, con mortalità certificata fino al 2008, modello lagrangiano di dispersione degli inquinanti²¹⁻²² e analisi condotte, per quartiere di residenza, con modelli a rischi proporzionali di Cox. I risultati dello studio²³ hanno mostrato effetti importanti sulla salute della popolazione residente nei quartieri più vicini all'area industriale, come il quartiere Paolo VI, costruito nei tardi anni '60 principalmente come zona residenziale degli operai dell'impianto siderurgico, il quartiere Tamburi, vicino ai depositi minerari, e Borgo, tra i più inquinati secondo la distribuzione spaziale degli inquinanti nell'area dello studio di Mangia et al.²⁴ I residenti in prossimità di queste aree hanno mostrato livelli più elevati di mortalità, specialmente per i tumori maligni, tumori del pancreas e del polmone, malattie cardiache, respiratorie e del sistema digerente. I rischi sono risultati più elevati per il quartiere Paolo VI rispetto agli altri considerati. La posizione socio-economica è risultata associata ad elevati rischi di mortalità per tutte le cause, tumori e malattie cardiovascolari e respiratorie.

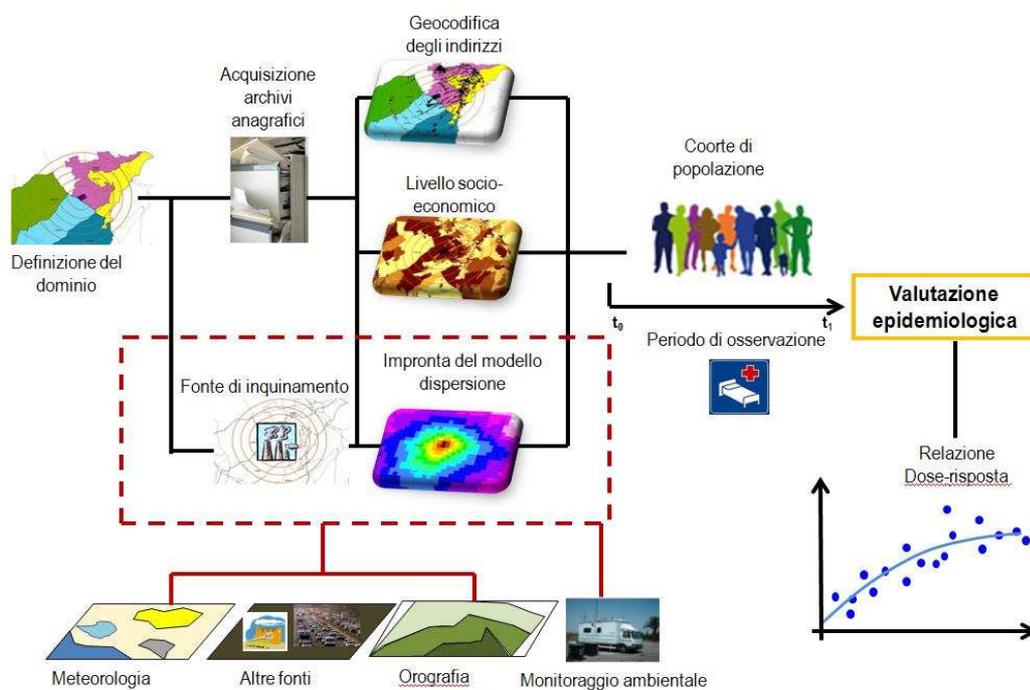
Sulla stessa coorte di residenti, seguita fino al 2010, si è basato anche un recente studio²⁵ che ha esplorato l'incremento di rischio in tutti i quartieri dell'area di Taranto, inclusi quelli industriali. I risultati hanno confermato quelli dello studio di Mataloni et al.²³, mostrando rischi più elevati nei quartieri più vicini geograficamente all'area industriale, con gli effetti più importanti registrati nel quartiere di Paolo VI.

1. Metodologia per l'analisi statistica e misure di associazione

La metodologia utilizzata in questo studio è riassunta nella Figura 1. Essa prevede l'uso degli archivi anagrafici comunali per l'arruolamento delle coorti residenziali e dei Sistemi Informativi Sanitari regionali per la definizione degli esiti sanitari. L'esposizione viene definita sulla base dell'impronta delle concentrazioni al suolo di specifici inquinanti considerati come traccianti di ciascuna fonte di pressione ambientale presente nel territorio: tale impronta è stimata utilizzando opportuni modelli di dispersione degli inquinanti scelti come traccianti.

Le coorti dei residenti sono georeferenziate (attribuzione delle coordinate geografiche agli indirizzi di residenza dei soggetti inclusi nello studio), non solo per attribuire ad ognuno la misura dell'esposizione, ma anche per descrivere al meglio le caratteristiche individuali (livello socio-economico) e la realtà circostante (eventuali altri fattori di pressione ambientale presenti nel territorio). Una procedura di *record linkage* con gli archivi dei versamenti effettuati a fine pensionistici è stata utilizzata per attribuire l'esposizione occupazionale a ciascun residente.

Queste procedure consentono di stimare l'associazione tra inquinamento industriale e mortalità al netto del potenziale effetto confondente delle esposizioni occupazionali e del livello socio-economico dei residenti.



Fonte: Ancona et al. Epidemiologia & Prevenzione 2014

Figura 1: Metodologia integrata dello studio epidemiologico Ambiente e Salute

Il disegno

Lo studio è stato condotto con un approccio di coorte residenziale basato sulla ricostruzione della storia anagrafica di tutti gli individui residenti, il loro successivo *follow-up*, e la stima dei rischi di malattia e di mortalità. L'approccio di coorte è ritenuto in epidemiologia quello in grado di valutare in maniera più valida il nesso eziologico tra una esposizione e lo stato di salute di una particolare popolazione esposta. In questo approccio, tutti i soggetti residenti nell'area vengono seguiti nel tempo rispetto alla esposizione di interesse specificatamente definita minimizzando le possibilità di distorsione. A differenza degli studi di carattere ecologico per comune o per aggregati di sezione di censimento, che usano al numeratore la frequenza degli eventi e al denominatore una stima della popolazione residente (dati ISTAT), nello studio di coorte di popolazione il calcolo degli indici epidemiologici (mortalità, morbosità) ha al denominatore il tempo persona (anni-persona) esatto in cui i soggetti della coorte sono stati a rischio di sviluppare gli esiti in studio.

Le esposizioni considerate in questo studio sono state:

1. Le concentrazioni di PM₁₀ ed SO₂ (emissioni primarie) di origine industriale stimato, all'indirizzo di residenza di ciascun individuo della coorte, mediante modelli di dispersione che hanno usato dati raccolti durante il periodo di follow-up;
2. aver lavorato negli anni '70-'90 presso l'industria siderurgica e presso i principali impianti di costruzioni meccaniche e navali;

Il modello statistico ha stimato i rischi relativi di morte e/o di malattia (Hazard Ratios, HR) attraverso un'analisi di sopravvivenza. Il modello ha tenuto conto del genere e dell'età dei residenti e anche di un altro importante fattore di confondimento, l'indicatore di stato socioeconomico, calcolato a livello di sezione di censimento della residenza di ciascun soggetto della coorte.

Selezione della coorte e georeferenziazione degli indirizzi di residenza

L'area considerata nello studio è quella di Taranto, Massafra e Statte. Per la selezione della coorte sono stati utilizzati gli archivi anagrafici comunali che, al censimento ISTAT 2001 avevano rispettivamente 202,033, 30,923 e 14,585 abitanti.

La coorte è composta da soggetti residenti al 1 gennaio 1998 e da tutti quelli che sono successivamente entrati nell'area per nascita o immigrazione fino al 31 dicembre 2010.

Le anagrafi comunali hanno fornito l'indirizzo di residenza di ogni soggetto all'inizio del periodo di studio (1 gennaio 1998), ovvero il primo indirizzo di residenza per gli iscritti nel comune, per immigrazione o nascita, dopo quella data. E' stato inoltre fornito, per il comune di Taranto, l'archivio storico di tutti i cambi di residenza anche prima dell'arruolamento, mentre i comuni di Statte e Massafra hanno fornito i movimenti residenziali solo per il periodo 1998-2010. E' da notare che Statte ha ricevuto una propria autonomia comunale il 1 maggio 1993.

Tutti gli indirizzi sono stati georeferenziati mediante il software ArcGIS, attribuendo ad ogni soggetto anche la sezione di censimento di residenza all'inizio del periodo in studio e per ogni cambio di residenza. Le sezioni di censimento sono state utilizzate anche per suddividere il comune di Taranto in nove "quartieri" ciascuno composto da uno o più rioni: Borgo, Tamburi-Isola-Porta Napoli- Lido Azzurro, Italia Montegranaro, San Vito-Lama-Carelli, Paolo VI, Salinella, Solito Corvisea, Talsano-Isole amministrative, Tre Carrare-Battisti (vedi Appendice C per dettagli).

In questo modo, ad ogni individuo della coorte è stato attribuito il quartiere di residenza all'inizio del follow-up e per ciascun cambio di residenza.

Aggiornamento dello stato in vita della coorte

La procedura di aggiornamento dello stato in vita della coorte al 2014 ha previsto dapprima il recupero delle anagrafi comunali dei tre comuni all'ultimo anno disponibile (il 2014 per Taranto e Statte ed il 2013 per Massafra), per un totale di 386,332 residenti. La coorte è stata poi unita agli archivi anagrafici più recenti mediante procedure di record linkage per codice fiscale e chiavi a cascata sugli altri campi. La procedura ha riconosciuto come ancora presenti nei registri anagrafici 282,833 (88%) dei soggetti della coorte; dei rimanenti 38,523, 2,828 non sono stati trovati perché deceduti, 33,478 perché emigrati al 2010. Sono risultati persi al follow-up 2,217 residenti della coorte iniziale.

Si è dunque proceduto con l'aggiornamento e verifica delle informazioni individuali di decesso e/o movimenti migratori entro comune, tra i comuni e fuori dai comuni. Non essendo stati considerati i nuovi ingressi nella coorte per nascita o immigrazione, la coorte è considerata chiusa al 31/12/2010. Al fine di assicurare l'attendibilità dell'aggiornamento dello stato in vita sono state messe a punto procedure di controllo, congruenza e non duplicità, delle informazioni in possesso. Dopo l'aggiornamento si contano 43,672 soggetti emigrati e non rientrati nell'area in studio, e 11,964 emigrati e rientrati nello stesso o in un altro dei 3 comuni, considerati quindi residenti alla fine del follow-up.

Avendo a disposizione anche il Registro Nominativo delle Cause di Morte (ReNCaM) della regione dal 2000 al 2010 e l'Anagrafe Assistiti della Provincia di Taranto con sua integrazione storica al 2015, è stato possibile il recupero delle informazioni di alcuni dei 43,672 soggetti emigrati dall'area in studio. Con questa procedura sono state recuperate le informazioni sul decesso entro il 2010 per 270 soggetti e invece sono stati ritrovati 27,319 individui nell'Anagrafe Assistiti della Provincia di Taranto, non più residenti nell'area in studio ma vivi e assistiti nella provincia.

Poiché la possibilità di essere trovato "deceduto" nel ReNCaM Puglia è limitata al periodo 2000-2010, la fine del follow-up per i 27,319 soggetti emigrati e trovati vivi nell'Anagrafe Assistiti è stato fissato al massimo al 31/12/2010.

I dati sanitari

Per tutti i soggetti deceduti sono state recuperate le informazioni relative a comune del decesso e causa di morte, con codifica ICD- 9 CM (1998-2010) e ICD-10 (2011-2013) mediante procedure di record linkage con il ReNCaM provinciale di Taranto disponibile per il periodo 1998-2013.

Il record-linkage tra il file della coorte e l'archivio dei ricoveri ospedalieri 1998-2014, integrati con la mobilità passiva 2001-2013, relativo ai residenti nella provincia di Taranto (ricoverati negli ospedali della regione) e gestito dalla ASL, ha permesso di individuare i soggetti che nel periodo in studio avessero avuto almeno un ricovero per una lista di patologie. Per la selezione dei ricoveri per causa è stata considerata la diagnosi principale e, laddove il soggetto avesse avuto nel periodo considerato più ricoveri per la stessa patologia, ai fini dell'analisi è stato considerato il primo ricovero nel periodo in studio.

Il *record linkage* con l'archivio del Registro Tumori (RT) 2006-2011 ha consentito di attribuire ai soggetti della coorte diagnosi tumorali incidenti verificatesi nel periodo. Sono state selezionate solo le diagnosi di tumore maligno (con ultima cifra del codice ICD-O3M uguale a 3) ed è stata predisposta una conversione dei codici ICD-O3T ed ICD_O3M in ICD-9 per attribuire una sede allo specifico tumore incidente. Sono state considerate, come per i ricoveri, solo le prime diagnosi nel periodo in studio.

Si consulti l'Appendice A per i codici relativi alle cause di morte e di ricovero ICD-9, ed i codici ICO3T e ICDO3M per la sede di tumore.

Stato socio-economico e altri confondenti

Ad ogni soggetto della coorte è stato attribuito un valore dell'indicatore di posizione socioeconomica (SES) sulla base della propria sezione di censimento all'ingresso nella coorte e per ogni cambio di residenza.

L'indice sintetico considerato è stato costruito a partire da indicatori rilevati al censimento 2001: percentuale di popolazione con istruzione pari o inferiore alla licenza elementare (mancato raggiungimento obbligo scolastico), percentuale di popolazione attiva disoccupata o in cerca di prima occupazione, percentuale di abitazioni occupate in affitto, percentuale di famiglie monogenitoriali con figli dipendenti conviventi, densità abitativa (numero di occupanti per 100 m²). L'indice è una variabile continua e rappresenta lo scarto rispetto alla media regionale di caratteristiche di deprivazione. L'indice è classificato in modo da diventare una variabile ordinale con 5 categorie: alto, medio-alto, medio, medio-basso, basso (Appendice B)

I dati sulla storia contributiva dei lavoratori delle imprese del settore privato sono reperibili in Italia in forma elettronica presso gli archivi informatizzati dell'INPS (attraverso un speciale convenzione INAIL-INPS), che riportano a partire dal 1974 e per ogni anno, i contributi versati dai lavoratori dipendenti, il periodo di lavoro, la qualifica del lavoratore e le aziende dove si è svolta l'attività. Queste ultime sono a loro volta classificate secondo il ramo di attività economica (vedi esperienze del progetto OCCAM, Occupational Cancer Monitoring, basato sull'uso di fonti informative correnti disponibili in forma elettronica per la raccolta e archiviazione "nominativa" dei casi di tumore di sospetta origine professionale). Sono stati inviati all'INPS i nominativi di tutti i soggetti della coorte dei tre comuni richiedendone le storie contributive. Il dataset restituito dall'INPS è stato trattato dal Dipartimento di Medicina del Lavoro dell'INAIL sulla base delle specifiche del progetto OCCAM che ha messo a punto la procedura di invio, ricezione ed elaborazione delle storie contributive presenti negli archivi INPS. A partire dal dataset delle storie contributive relative a 100,981 lavoratori, sono stati selezionati successivamente i soggetti che hanno lavorato nel settore siderurgico e quelli che hanno lavorato in settori economici non siderurgici, con la selezione del periodo 1974-1997. Per ogni soggetto è stata considerata la qualifica (operaio, impiegato e/o operaio) e la durata lavorativa. Così come nel precedente studio di Mataloni et al.²³, sono stati considerati i lavoratori del settore siderurgico nella loro totalità e divisi in operai e impiegati e/o operai, e i lavoratori delle costruzioni meccaniche e navali nella loro totalità.

Valutazione dell'esposizione

Per valutare l'esposizione individuale alle emissioni inquinanti prodotte dall'impianto ILVA dei soggetti residenti nell'area oggetto di interesse, sono state ricostruite con l'ausilio della modellistica diffusionale le mappe di distribuzione al suolo delle concentrazioni medie annuali degli inquinanti primari industriali, PM₁₀ e SO₂, relativamente a tutte le tipologie di emissioni prodotte dall'impianto stesso. Lo scenario emissivo dell'impianto ILVA è caratterizzato da un elevato numero di sorgenti, sia di tipo convogliato che di tipo areale così come è complessa la meteorologia dell'area, che determina l'innescarsi di condizioni meteo diffusive non omogenee e non stazionarie, a causa della presenza della discontinuità terra-mare. Tutto ciò rende necessario l'utilizzo di una modellistica tridimensionale di tipo avanzato, in grado, cioè, di riprodurre realisticamente le variazioni spaziali e temporali sia del campo di moto che dei diversi regimi di turbolenza atmosferica. E' stato quindi utilizzato un sistema modellistico (Figura 2), incentrato sul modello lagrangiano a particelle SPRAY, adatto a fornire una ricostruzione accurata della distribuzione spaziale locale degli inquinanti primari²⁶⁻²⁷.

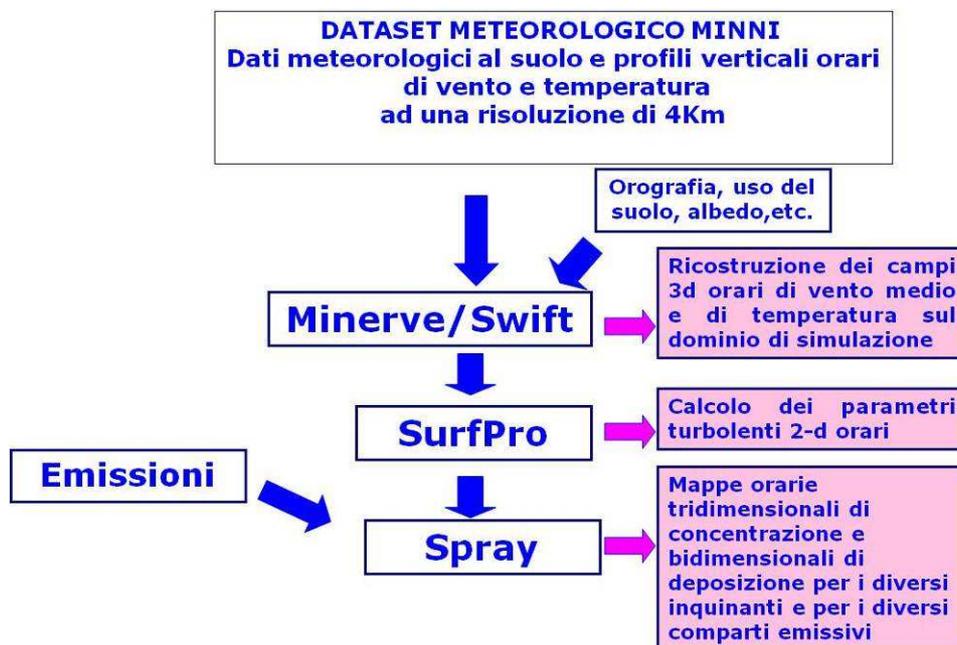


Figura 2: Schema della cascata modellistica utilizzata per la stima delle concentrazioni ambientali

Tale sistema è inoltre costituito dal modello meteorologico diagnostico Minerve/Swift (alimentato dal dataset meteorologico tridimensionale MINNI relativo all'anno 2007 prodotto da ENEA) per la ricostruzione dei campi meteorologici tridimensionali, dal modello SurfPro per la ricostruzione

dei parametri legati alla turbolenza e dal preprocessore alle emissioni Emission Manager per la disaggregazione spazio-temporale delle emissioni.

La simulazione¹ è stata condotta per l'intero anno 2007 (anno del database meteorologico MINNI)²⁸ su un dominio (Figura 3), centrato sull'area industriale, le cui caratteristiche sono riassunte in Tabella 2. I campi di concentrazione, simulati per SO₂ e PM₁₀, sono stati ricostruiti per l'intero anno su base oraria ad una risoluzione spaziale pari a 500m.

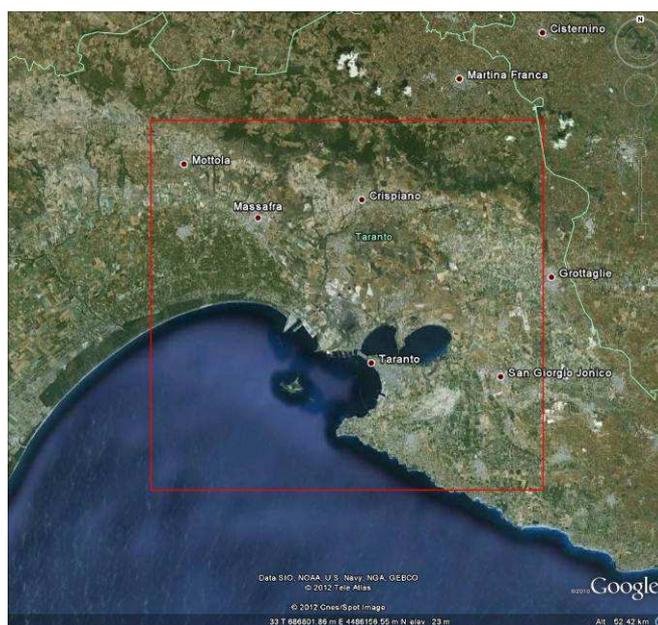


Figura 3: Dominio di simulazione (riquadro rosso)

Estensione	35km x 35km
Risoluzione	500m
Coordinate X, Y del punto SW	UTM33 WGS84 670000m, 4470000m
Numero punti nella direzione X e Y	71 x 71

Tabella 1: Caratteristiche del grigliato di simulazione

Lo scenario emissivo, considerato nella simulazione per lo stabilimento ILVA, si riferisce al 2010. I dati emissivi annuali sono stati stimati con un approccio bottom-up, sia per le sorgenti convogliate che diffuse, utilizzando, laddove disponibili, le misure analitiche (controlli/autocontrolli, SME, ecc.) o le migliori metodologie di stima disponibili (EMEP/CORINAIR Guidebook 2009, EPA AP42, EPA 303, il documento relativo alle BAT Conclusions (Decisione 2012/135/UE), il BREF del settore acciaio, ecc.)²⁹⁻³³. In particolare sono state trattate:

¹ Tale simulazione è stata condotta nell'ambito delle attività predisposte per la VDS relativa all'area di Taranto ai sensi della legge regionale L.R. 21/2012

-
- N.181² sorgenti convogliate;
 - N.5 sorgenti areali a caldo, riferite in particolare alla cokeria, all'agglomerato, alle acciaierie e all'altoforno;
 - N.9 sorgenti areali "a freddo", riferite ai parchi minerari, ai nastri (non posti nelle vicinanze del quartiere Tamburi) e alla movimentazione materiale in generale;
 - N.3 sorgenti lineari relative a quota parte dei nastri, nello specifico posti nelle vicinanze del quartiere Tamburi.

Nelle Figure 4, 5 e 6 si riporta la mappa con la localizzazione delle sorgenti puntuali simulate e le emissioni annuali di SO₂ e PM₁₀ sia totali che suddivise per altezza dei camini.



Figura 4: Localizzazione delle sorgenti puntuali simulate, presenti all'interno dello stabilimento ILVA di Taranto (punti gialli)

² Relativamente al numero di emissioni convogliate trattate si precisa che alcuni camini con caratteristiche omogenee e appartenenti alla stessa linea impiantistica possono aver subito un raggruppamento ad unico camino.

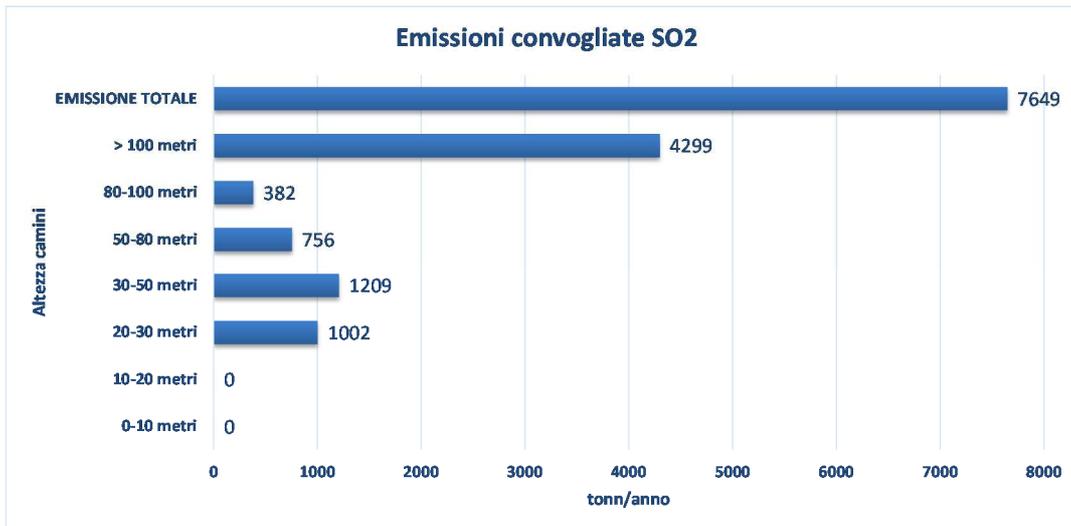


Figura 5: Ripartizione delle emissioni di SO₂ per altezza dei camini

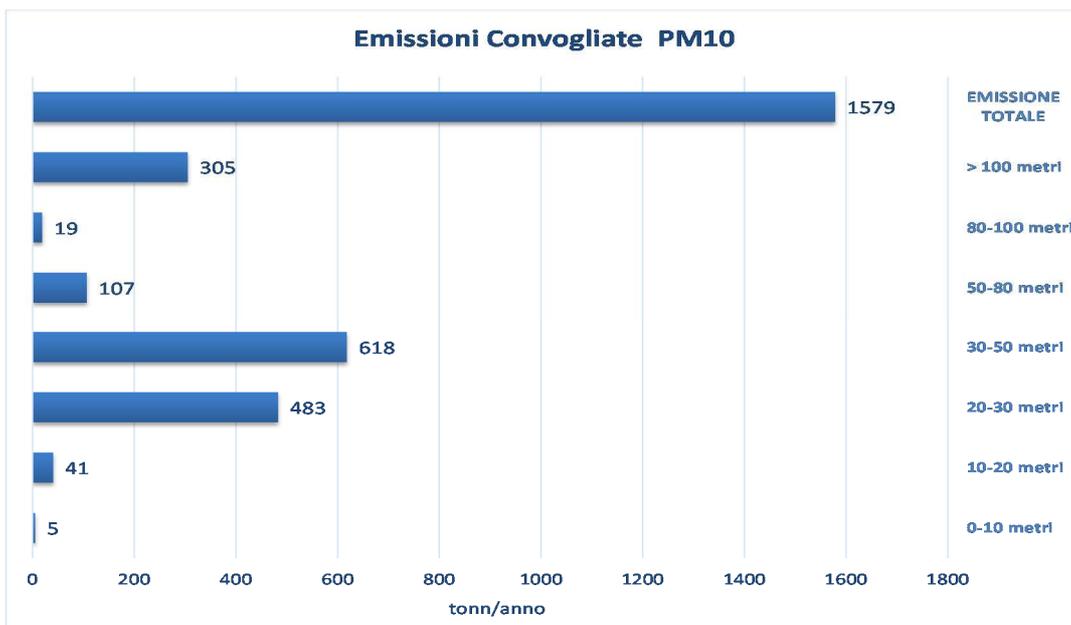


Figura 6: Ripartizione delle emissioni di PM₁₀ per altezza dei camini

Nelle mappe mostrate in Figura 7 e 8 si riportano rispettivamente la localizzazione delle sorgenti emissive diffuse dell'area a caldo e le emissioni fuggitive dai parchi, nastri, ecc. Nella Tabella 2 si riportano le emissioni totali annuali di PM₁₀ per sorgente areale.



Figura 7: Localizzazione delle sorgenti areali (area a caldo) presenti all'interno dello stabilimento ILVA di Taranto

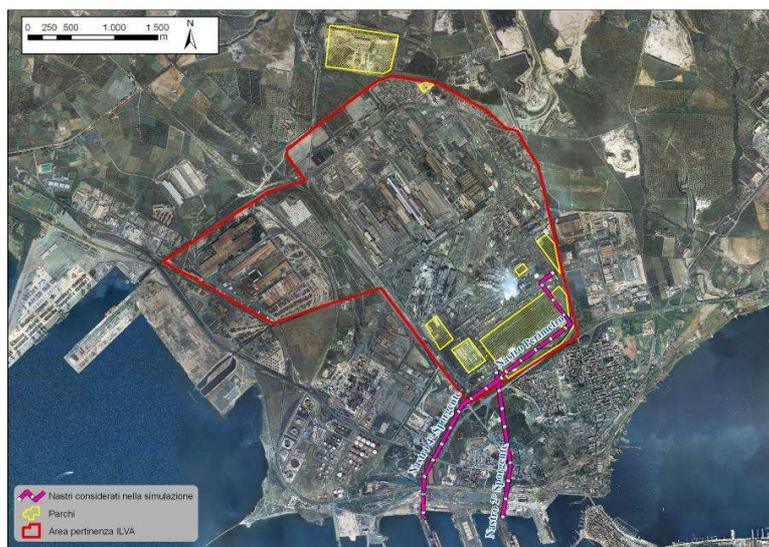


Figura 8: Localizzazione delle sorgenti areali (parchi e movimentazione) e lineari (nastri) presenti all'interno dello stabilimento ILVA di Taranto

Emissioni diffuse 2010	tonn/anno
Diffuse fredde + moviment e trasporto	432+126
Diffuse cokeria	157.4
Diffuse agglomerato	48.1
Diffuse altoforno	418.1
Diffuse acciaierie	172.9

Tabella 2: Emissioni annuali PM₁₀ per le sorgenti areali ILVA

Alle emissioni convogliate è stato attribuito nella simulazione un profilo di modulazione temporale compatibile con il numero ore di funzionamento annuo.

Per quanto riguarda le sorgenti diffuse calde (cokeria, altiforni, agglomerato ed acciaierie) nella simulazione si è tenuto conto del sovra innalzamento termico prodotto dal galleggiamento dei fumi. Inoltre le suddette emissioni sono state considerate costanti durante l'intero anno di simulazione.

Le emissioni di PM₁₀ provenienti dai parchi minerari sono state calcolate su base oraria utilizzando la metodologia EPA AP-42. La conseguente modulazione è stata conservata tale nella simulazione, consentendo una ricostruzione più realistica dell'impatto al suolo dei parchi.

Nelle Figure 9 e 10 si riportano le mappe al suolo delle concentrazioni medie annuali di SO₂ e PM₁₀ prodotte con Spray per lo stabilimento siderurgico ILVA.

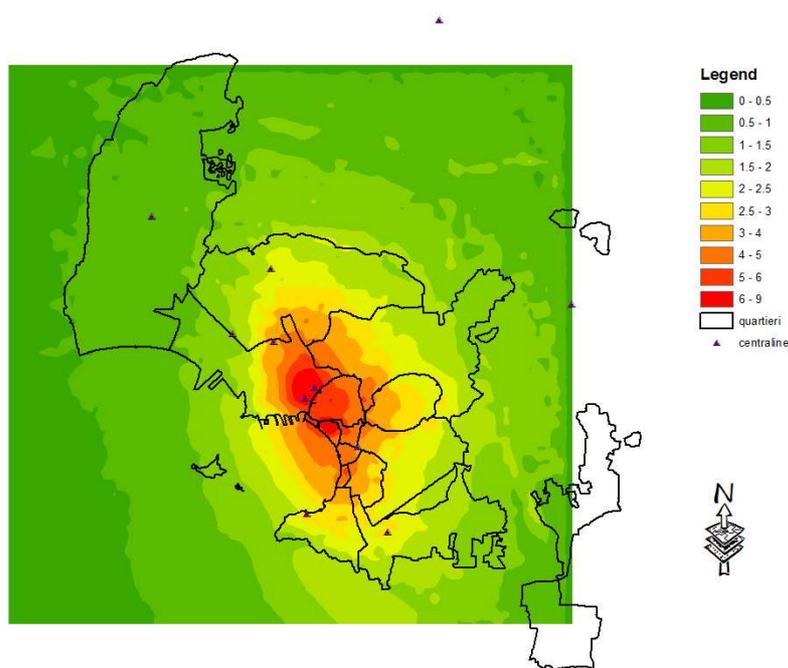


Figura 9: Concentrazioni medie annue al suolo di SO₂ (µg/m³) nell'area in studio, 2010

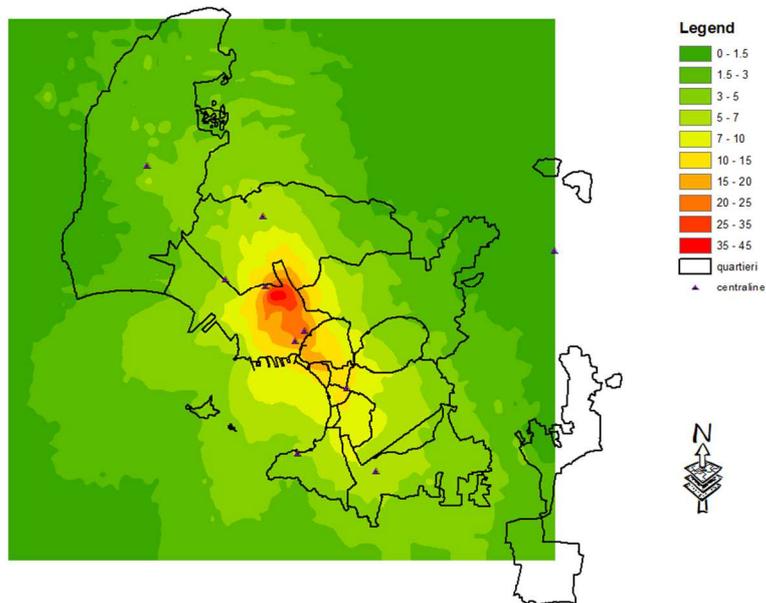


Figura 10: Concentrazioni medie annue al suolo di PM₁₀ (µg/m³) nell'area in studio, 2010

Ricostruzione retrospettiva dell'esposizione individuale

I dati sulla produttività (kilo tonnellate annue, kton/a) dell'impianto per acciaio, coke, agglomerato e ghisa dal 1965 al 2014 sono stati forniti da ILVA (Figura 11).

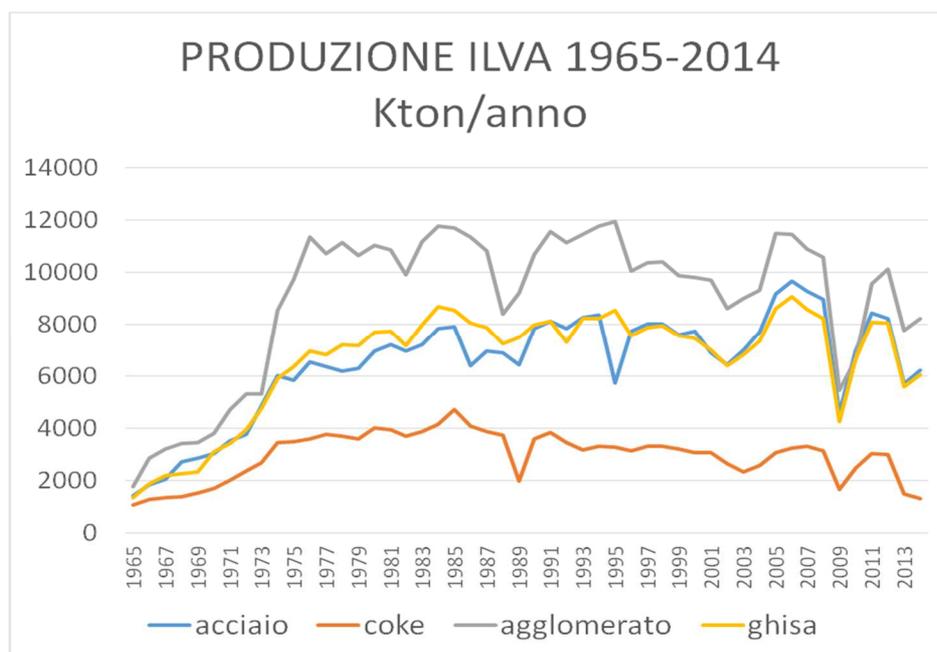


Figura 11: Produttività dell'impianto (kton/a) per settore di produzione. ILVA 1965-2014

Sono state fornite inoltre da ISPRA le emissioni di sostanze inquinanti e componenti per tipo di processo (altoforno, sinter, coke, laminatoi, acciaieria, calce, movimentazione materiali) e per gli anni 1990, 1995, 2000, 2005, 2010. La emissione totale di ogni inquinante è quindi risultata dalla somma delle emissioni per processo.

Dal momento che i dati sulle emissioni nel periodo 1965-2014 sono disponibili solo per alcuni anni (1990, 1995, 2000, 2005, 2010) e per gli altri anni sono disponibili i dati relativi alla produzione, le emissioni per gli anni mancanti sono state stimate implementando una procedura di interpolazione della serie delle emissioni nel seguente modo:

-dal 1965 al 1990: emissione nell'anno è ottenuta in modo retrospettivo a partire dal valore noto nel 1990, modulando per produttività relativa all'anno successivo:

$$E_S(x) = E_S(x + 1) * \frac{P(x)}{P(x + 1)}$$

dove x è l'anno, E_S è l'emissione stimata, E è l'emissione effettiva e P è la produttività.

-dal 1991 al 2010: interpolazione delle emissioni negli intervalli di tempo tra due misure osservate (estremo inferiore e superiore dell'intervallo, esempio emissioni al 2005 e al 2010), modulando (moltiplicando) poi per un fattore di produttività relativa all'anno precedente

$$E_S(x) = E_S(x + 1) + \frac{E(Sup) - E(Inf)}{nyears} * \frac{P(x)}{P(x-1)}$$

-dal 2010 al 2014: emissione all'anno x ottenuta a partire dall'emissione nota del 2010, modulando in modo prospettico per produttività relativa all'anno precedente.

$$E_S(x) = E_S(x - 1) * \frac{P(x)}{P(x - 1)}$$

Per il PM₁₀ e l'SO₂, inquinanti oggetto dello studio, si è considerata la produzione ILVA da acciaieria.

Ricostruita la serie completa delle emissioni si è calcolato un fattore di calibrazione annuale delle concentrazioni ad ogni residenza dei partecipanti alla coorte, utilizzando il modello ARPA 2010,

ottenuto come rapporto delle emissioni stimate nell'anno x con quelle dell'anno 2010, come riferimento:

$$F(x) = \frac{E_S(x)}{E_S(x = 2010)}$$

Ad ogni indirizzo di residenza georeferenziato è stato dunque possibile assegnare la concentrazione dell'inquinante da modello ARPA 2010.

Il fattore ottenuto è stato quindi moltiplicato per la concentrazione individuale di inquinante (stimata per il 2010 con il modello SPRAY) per ogni anno di residenza, con lo scopo di avere una concentrazione degli inquinanti di natura industriale variabile ogni anno sulla base della produttività e delle emissioni dell'impianto.

L'approccio della ricostruzione delle concentrazioni di inquinanti utilizzata in questo studio ha consentito di ricostruire (per il periodo precedente alla data di arruolamento) l'esposizione di ciascun residente. Sono state costruite delle variabili di esposizione agli inquinanti industriali mediata per ritardi (lag) di 5, 10, 15, 20 e 35 anni e se ne è studiata la distribuzione nei due anni di inizio (1998) e fine follow-up (2013). Per lag 0 si intende invece l'esposizione tempo-dipendente dell'anno corrente.

Analisi statistica

L'approccio di coorte seguito in questa valutazione epidemiologica ha consentito di stimare per ciascun soggetto della coorte il tempo esatto in cui ciascuno è stato a rischio di sviluppare l'evento in studio (tempo-persona). Ciascun membro della coorte ha contribuito al computo degli anni persona a rischio a partire dal 1 gennaio 1998, se risultava già presente in uno dei comuni in studio a questa data, o a partire dalla data del suo ingresso nell'area studiata, se entrato nel comune dopo il 1 gennaio 1998, fino alla data di morte, emigrazione, o fine del follow-up.

E' stato usato un modello di regressione dei rischi proporzionali di Cox [Hazard Ratios (HRs, IC 95%)] per studiare la relazione tra le esposizioni di interesse (concentrazioni di PM₁₀ ed SO₂) e la mortalità/morbosità causa-specifica degli individui della coorte (si rimanda all'Appendice E per una spiegazione più dettagliata dell'interpretazione dell'HR).

Nel modello di analisi l'età è stata considerata come asse temporale, mentre il periodo di calendario ed il livello socio-economico sono stati usati come variabili di aggiustamento. L'esposizione a inquinamento atmosferico (PM₁₀ ed SO₂ di origine industriale) è stata analizzata come variabile continua tempo-dipendente, ovvero le concentrazioni annue di inquinante, anche durante il periodo di follow-up, sono state messe in relazione al rischio istantaneo di evento in quell'anno, e gli HRs sono espressi per incrementi di 10 µg/m³ dell'inquinante. La pregressa storia lavorativa è stata categorizzata come segue: siderurgia (operai e impiegati), costruzioni meccaniche, costruzioni navali, e il riferimento è costituito da tutti gli altri individui nella coorte con occupazione in altri settori o senza versamenti contributivi.

I modelli multivariati per l'analisi dell'effetto dell'esposizione su mortalità, ricoveri ospedalieri e l'analisi sull'incidenza dei tumori contenevano tutti le stesse variabili (esposizione, SES, periodo, occupazione) tranne quando sono stati analizzati i ricoveri nei bambini di 0-14 anni, per i quali la storia lavorativa non è stata considerata. L'analisi dell'incidenza tumorale che ha utilizzato i dati del Registro Tumori dell'ASL di Taranto, ha considerato un periodo più ridotto (2006-2013) a causa della disponibilità dei dati.

Per confronto con lo studio precedente²³, è stata effettuata un'analisi dell'effetto "quartiere", confrontando i quartieri Tamburi (Tamburi, Isola, Porta Napoli, Lido Azzurro), Borgo, Paolo VI ed il comune di Statte con gli altri quartieri di Taranto nel loro insieme ed il comune di Massafra che costituiscono il riferimento, ed un'analisi per livello socio-economico (SES).

Oltre all'analisi per esposizione corrente tempo-dipendente (lag 0), è stata esplorata la latenza degli effetti sulla mortalità mediante modelli separati per finestre temporali di 5 anni, calcolando la media della concentrazione dell'inquinante nell'intervallo di anni considerato (1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26-30, 31-35, 35+). La forma della relazione dose-risposta tra esposizione media a lag 0 e mortalità/morbilità è stata esplorata stimando spline penalizzate con 2 gradi di libertà nel modello a rischi proporzionali di Cox usato per l'analisi principale.

In un'analisi aggiuntiva, l'occupazione è stata considerata come nuova esposizione, quindi i rischi di mortalità e morbosità per i lavoratori dell'industria siderurgica, nelle costruzioni meccaniche e navali, sono stati confrontati con quelli tra la popolazione senza impiego o lavoratori in un altro settore di attività. L'età è stata sempre considerata come asse temporale, il periodo di calendario e il SES come confondenti. L'analisi sull'occupazione per mortalità/morbosità ha considerato solo la coorte degli uomini.

Aggiustamento indiretto per fattori di confondimento non osservati

Lo studio di coorte in epidemiologia ambientale valuta l'associazione tra esposizioni ambientali ed effetti sulla salute delle popolazioni coinvolte controllando per potenziali confondenti misurati nei i membri della coorte. L'approccio di coorte residenziale, che studia tutti i residenti di un'area e non un campione di popolazione, non dispone a livello individuale di tutte le informazioni sui possibili fattori di confondimento, la cui raccolta prevede un contatto diretto (intervista/questionario) con il partecipante allo studio. Quindi bisogna tener conto che la distribuzione di questi confondenti non misurati può non essere casuale rispetto all'esposizione in studio, introducendo un potenziale rischio di distorsione nelle stime di associazione tra esposizione ed esito. Tra questi fattori di confondimento, un esempio tipico è il fumo di sigaretta, un forte fattore di rischio per la maggior parte degli esiti di interesse, e potenzialmente distribuito in modo eterogeneo tra esposti e non esposti ad inquinamento atmosferico.

L'impossibilità di ricostruire le abitudini e gli stili di vita di coorti di popolazione molto grandi pone il problema dell'interpretazione delle stime di associazione tra esposizione ed esito sanitario in presenza di confondimento residuo. La Figura 12 illustra uno scenario in cui l'esposizione E è associata all'outcome D, Z sono i confondenti misurati di tale associazione (come età, sesso, etc), e si indicano con S i confondenti (come il fumo di sigaretta, alcol, etc) non misurati, indicati con un cerchietto. S è causa di E, ed anche causa di D.

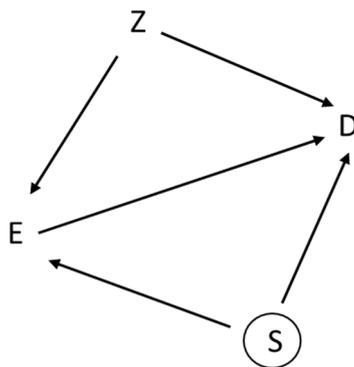


Figura 12: Diagramma (DAG) degli effetti dell'esposizione (E) su un outcome di interesse (D), con Z fattori (misurati) e S (fattori non misurati) che sono causa potenziale di E e D

In questo studio abbiamo impiegato un metodo di aggiustamento indiretto proposto da Schneeweiss³⁴ per quantificare l'impatto di fattori non misurati sulla distorsione delle stime ottenute dallo studio osservazionale. Il metodo prevede l'utilizzo di una coorte esterna ausiliaria rappresentativa della popolazione in studio, per la quale i suddetti fattori sono stati osservati e misurati. Il data-set ausiliario impiegato è quello proveniente dallo studio nazionale di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia)³⁵, avviato nel 2006 con l'obiettivo di effettuare un monitoraggio sullo stato di salute della popolazione adulta italiana. La sorveglianza Passi si caratterizza come una sorveglianza in sanità pubblica che raccoglie, in continuo e attraverso indagini campionarie, informazioni dalla popolazione italiana adulta (18-69 anni) sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali connessi all'insorgenza delle malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la loro prevenzione. I temi indagati sono il fumo, l'inattività fisica, l'eccesso ponderale, il consumo di alcol, la dieta povera di frutta e verdura, ma anche il controllo del rischio cardiovascolare e molti aspetti legati alla prevenzione individuale.

Il data set dello studio PASSI è stato unito alla coorte in studio per recuperare le informazioni sul follow-up sanitario e lo stato in vita, e successivamente è stata attribuita l'esposizione a PM₁₀ ed SO₂ da modello SPRAY 2010. Sono stati selezionate dal questionario le informazioni relative all'abitudine al fumo, all'assunzione di alcool e al peso ed altezza, fattori di confondimento per i quali aggiustare indirettamente le stime ottenute nella coorte originale.

L'abitudine al fumo è stata categorizzata in due variabili dicotomiche 0/1 che identificano:

- 1: Fumatore vs non fumatore (mai fumatore)
- 2: Ex fumatore vs non fumatore (mai fumatore)

La definizione di fumatore nello studio PASSI deriva dalle domande del questionario riguardanti il numero di sigarette fumate nel corso della vita e se attualmente la persona sia fumatrice o no. L'assunzione di alcool invece è sintetizzata in una variabile dicotomica SI/NO a partire dalla domanda del questionario relativa al numero di unità alcoliche consumate negli ultimi 30 giorni. Chi dichiara di non aver assunto nessuna unità alcolica è considerato non bevitore, i restanti bevitori.

Le informazioni su peso ed altezza invece sono state utilizzate per calcolare il BMI (Body Mass Index) per ogni soggetto intervistato, secondo la formula $BMI = \text{peso (kg)} / \text{altezza (m)}^2$. L'indicatore scelto per l'analisi è quello di obesità SI/NO, con $BMI \geq 30$ vs $BMI < 30$.

Sulla base del metodo di *indirect adjustment* proposto da Schneeweiss, che utilizza variabili di esposizione/trattamento binarie e outcome binari³⁵, abbiamo suddiviso l'esposizione a PM₁₀ ed SO₂ in quartili della loro distribuzione e costruito variabili dicotomiche esposto (1) vs non esposto (0) per ogni quartile verso il primo quartile di bassa esposizione.

Secondo il metodo di Schneeweiss, sono necessarie le seguenti quantità:

- P(E): prevalenza di esposti nella coorte ausiliaria
- P(C): prevalenza del fattore di confondimento (fumo, alcol, obesità)
- RR_{CE}: stima del rischio relativo della relazione tra esposizione categorica e confondente, per ognuno dei confondenti osservati
- RR_{CD}: stima del rischio relativo tra fattore confondente e outcome

Per la stima del RR_{CE} è stato impiegato un modello di regressione di Poisson, che approssima la distribuzione Binomiale, del fattore confondente binario come variabile dipendente e una alla volta le variabili binarie di esposizione come variabili indipendenti, correggendo per età, sesso e stato socio-economico. I modelli sono stati anche pesati per la distribuzione per età della coorte originale, con pesi uguali all'inverso della frequenza delle classi di età (18-34, 35-49, 50-69). Le stime dell'associazione tra confondenti e outcome (RR_{CD}) sono derivate dalla letteratura³⁶⁻⁴⁰ da studi metanalitici o da grandi studi longitudinali. Per la stima iniziale del bias si assume l'ipotesi nulla di assenza di associazione tra esposizione e outcome (HR=1.00).

Sulla base delle suddette quantità (stimate o derivate da letteratura), Schneeweiss ha derivato un'equazione per la stima del rischio "apparente", per infine ottenere la direzione e l'entità del bias da confondimento residuo come differenza percentuale tra il valore dell'HR sotto l'ipotesi nulla di assenza di associazione e quello "apparente" stimato.

Abbiamo mediato le stime del bias su tutti i confondenti, ponderate per la prevalenza di ogni confondente nel data-set PASSI. Le stime di bias così ottenute sono poi applicate agli effetti

30

stimati nella coorte originale, dividendo l'HR non aggiustato per il confondimento dei fattori non misurati per il bias così ottenuto più 1. Significa che su un HR non aggiustato uguale ad 1.00, con un bias dell'1%, avrò un HR aggiustato pari a 0.99.

2. Risultati dello studio di coorte

Caratteristiche descrittive della coorte e degli eventi sanitari osservati

Nella Figura 13 sono riportati i confini amministrativi dei comuni che costituiscono l'area in studio e la localizzazione geografica della residenza dei soggetti della coorte alla data di arruolamento. La Figura 14 mostra i quartieri considerati e la Figura 15 illustra la distribuzione delle sezioni di censimento secondo l'indicatore di posizione socioeconomica (SES) da 1 (giallo, posizione socioeconomica alta) a 5 (marrone scuro, posizione socioeconomica bassa). Si noti che, per le sezioni di censimento non colorate, l'indicatore SES non è stato calcolato perché gli abitanti erano meno di 50.

Un totale di 321,356 individui è stato reclutato nella coorte dal 1998 al 2010 e seguito fino alla fine del 2014. La ripartizione per comune di residenza all'ingresso assegnava 265,994 soggetti a Taranto, 38,808 a Massafra, e 16,554 a Statte. Al 31/12/2014 (data fine follow-up per analisi della mortalità) risultano 258,698 soggetti vivi e residenti, 35,398 deceduti (11%) e 27,260 (8.5%) persi al follow-up.

Le caratteristiche principali della coorte (età, stato socioeconomico, durata della residenza all'arruolamento, occupazione e stato in vita) sono descritte nella Tabella 3. La distribuzione per età al reclutamento è abbastanza omogenea per classi decennali fino ai 60 anni; il livello socioeconomico dei residenti è prevalentemente basso (basso+medio basso= 53.1%), con un 21.4% di persone con SEP alto. È interessante notare che il 35.8% degli individui risiede nell'area in studio da più di 30 anni, ed una quota leggermente inferiore (32.1%) risiede invece da meno di 10 anni.

Avevano prestato servizio presso società del comparto siderurgico 9,633 soggetti con la qualifica di operaio e 3,923 soggetti con la qualifica di operaio/impiegato (più semplicemente indicato come impiegato nella Tabella 3); la gran parte dei lavoratori era di sesso maschile. Sono risultati addetti alle costruzioni meccaniche 17,035 persone e alle costruzioni navali 1,238, anche in questo caso in maggioranza uomini.

Dallo studio precedente²³ era emerso che i quartieri con età media più avanzata all'inizio del follow-up erano Borgo ed Italia Montegranaro e quelli con età media più bassa Paolo VI e San

Vito, Lama, Carelli. La distribuzione sociale è molto diversa tra quartieri con percentuale elevata di livello "alto" (62.2%) a San Vito, Lama, Carelli e "basso" al rione Tamburi, Isola, Porta Napoli, Lido Azzurro (69.4%) e nel quartiere Paolo IV (64.3%). La distribuzione degli addetti ad occupazioni a rischio è risultata abbastanza simile nei vari quartieri, tuttavia una frequenza relativa maggiore è stata riscontrata a Paolo VI e Statte.

Al 97% dei 35,398 deceduti entro il 2013 è stato possibile attribuire la causa di morte, da procedure di record-linkage con i registri ASL. Le principali cause di morte nella coorte sono le malattie cardiovascolari (37.9%) ed i tumori (30.9%). I ricoveri invece si riferiscono al periodo 1998-2014 ed ammontano a 193,277 ricoveri per cause naturali e 40,618 ricoveri per traumatismi ed avvelenamenti tra i soggetti della coorte. Sono maggiormente frequenti i ricoveri per malattie dell'apparato digerente (32.5%), malattie cardiovascolari (31.1%) e tumori (13.2%).

I dati del registro tumori mostrano 9,011 casi incidenti nella popolazione nel periodo 2006-2011, dei quali il 21.6% interessano la cute, 12.5% la mammella ed il 9.8% il colon-retto.

Esposizione della popolazione residente

La Figura 16 riporta le mappe di dispersione di PM₁₀ e SO₂ nei trimestri invernale ed estivo stimati dal modello di dispersione per il 2010. Si noti come i valori elevati siano stati stimati per l'area industriale e che gli stessi vadano diminuendo nelle aree limitrofe con una direzione Nord Ovest-Sud Est. Nella Figura 17 si confrontano la produttività, le emissioni stimate ed il fattore di calibrazione per gli inquinanti PM₁₀ ed SO₂. E' molto evidente il crollo della produttività nel 2009, in tutti i settori, che ha determinato la conseguente diminuzione delle emissioni e del fattore di calibrazione per costruzione degli stessi.

Ad ogni individuo della coorte sono stati attribuite le medie annuali tempo-dipendenti degli inquinanti ricalibrati per produttività ed emissioni dell'impianto. La media annuale dell'esposizione a lag 0 è di 9.03 µg/m³ (±SD=9.53) per il PM₁₀ e 9.09 µg/m³ (±SD=4.81) per SO₂. (Tabella 4a e Tabella 4b). Per entrambi gli inquinanti di origine industriale le esposizioni medie sono più elevate quando valutate nel 1998, cioè all'inizio del follow-up, poiché riflettono l'elevata produzione degli anni '80-'90. Alla fine del follow-up invece hanno valori medi più importanti le latenze più lunghe di esposizione, mentre negli ultimi anni si registrano valori inferiori, anche in considerazione della diminuzione della produzione conseguente la crisi economica.

Mortalità per quartiere di residenza e per livello socio-economico

Nella tabella 5 sono riportati i risultati della mortalità per i quartieri della città di Taranto. Livelli più elevati si registrano, per tutte le cause, tra i residenti nei quartiere Tamburi (Tamburi, Isola, Porta Napoli, Lido Azzurro), Borgo, Paolo VI e Statte. Tra i residenti a Paolo VI si osservano eccessi di mortalità per tumori maligni (+20%), soprattutto tumore del polmone (+57%), per malattie cardiovascolari e respiratorie, con un eccesso importante per BPCO (+85%). Nel quartiere Tamburi (Tamburi, Isola, Porta Napoli, Lido Azzurro) si osserva un eccesso di mortalità per malattie cardiovascolari, eventi coronarici, BPCO e malattie renali. Statte si evidenziano eccessi per malattie cerebrovascolari e respiratorie, con un eccesso del 43% di mortalità per infezioni respiratorie. (Tabella 5)

Le Tabella 6 e 7 mostrano i risultati dell'analisi delle ospedalizzazioni per quartiere di residenza nella popolazione totale e nei bambini rispettivamente. Eccessi di ricorso alle cure ospedaliere si osservano per i quartieri di Tamburi (con Isola, Porta Napoli e Lido Azzurro) e Paolo VI, con eccessi compresi tra il 7% ed il 50%. Tra i bambini, si notano invece eccessi di ricoveri per malattie respiratorie a Tamburi (+24%), Borgo (+16%) e Paolo VI (26%), più elevati quando si considerano le sole infezioni delle vie respiratorie.

La mortalità per stato socio-economico è più elevata per i soggetti residenti in sezioni di censimento con livello di SES basso (HR=1.22, 95%IC: 1.19-1.26) e medio basso (HR=1.11, 95%IC: 1.07-1.15) rispetto al riferimento (SES alto). (risultati non mostrati)

Effetti dell'esposizione a PM₁₀ ed SO₂ di origine industriale

Le associazioni tra concentrazioni di PM₁₀ ed SO₂ e mortalità causa-specifica sono riportate nella Tabella 8 e tengono conto dell'età, periodo, genere, SES, ed occupazione. Si osserva un rischio di mortalità per cause naturali associato ad incrementi di 10 µg/m³ di PM₁₀ ed SO₂ a lag 0 rispettivamente di 1.04 (95%IC 1.02-1.06) e 1.09 (95%IC 1.05-1.12). In particolare rischi più elevati si trovano per le malattie cardiache (HR=1.05, 95%IC 1.02-1.09, per incrementi di 10 µg/m³ di PM₁₀ e HR=1.11, 95%IC 1.04-1.18, per incrementi di 10 µg/m³ di SO₂) e infarto miocardico acuto (HR=1.10, 95%IC 1.02-1.19, per incrementi di 10 µg/m³ di PM₁₀ e HR=1.29, 95%IC 1.10-1.52, per incrementi di 10 µg/m³ di SO₂). La mortalità per tumore maligno ed in particolare per tumore del polmone mostra associazioni positive con le concentrazioni medie di SO₂ (HR=1.08, 95%IC 1.02-1.15, per i tumori maligni, HR=1.17, 95%IC 1.03-1.34 per il tumore al polmone). Inoltre, si osserva un rischio elevato di mortalità per malattie renali tra la popolazione esposta a PM₁₀ (HR=1.13, 95%IC 1.02-1.25 per incrementi di 10 µg/m³).

La linearità dell'associazione tra PM₁₀ a lag 0 e mortalità è confermata dalla rappresentazione delle splines lineari in Figura 18 per tutte le cause studiate. La relazione tra concentrazioni medie di SO₂ e mortalità raffigurata dalle splines è lineare per la mortalità naturale e per le malattie cardiache, mentre ha un andamento quadratico convesso per i tumori e quadratico concavo per le malattie renali, nonostante gli intervalli di confidenza possano suggerire anche una diversa approssimazione (Figura 19). L'analisi separata per sesso (Appendice D- Tabella 1) ha evidenziato effetti del PM₁₀ sulla mortalità naturale più elevati per gli uomini (HR=1.04, 95%IC 1.02-1.07) rispetto alle donne (HR=1.03, 95%IC 1.01-1.06). Gli uomini inoltre presentano eccessi elevati per mortalità per tumore del polmone (+7%) e dei tessuti (+54%), mentre le donne per malattie cardiache (+7%), in particolar modo per eventi coronarici acuti (+12%), e per malattie renali (+15%). Gli uomini esposti ad incrementi di 10 µg/m³ di SO₂ mostrano un effetto (HR=1.13, 95%IC 1.08-1.19) più elevato sulla mortalità per cause naturali rispetto alle donne (HR=1.04, 95%IC 0.99-1.09), in particolar modo quando si considerano tutti i tumori maligni (HR=1.10 e HR=1.05, rispettivamente per gli uomini e le donne) e le malattie cardiovascolari (HR=1.04 e HR=0.98, rispettivamente per gli uomini e le donne). (Appendice D- Tabella 2)

La latenza degli effetti è stata analizzata per la mortalità naturale, stimando differenti modelli nei quali è stata considerata una finestra temporale di 5 anni alla volta per la media dell'esposizione. Gli effetti stimati per queste esposizioni multiple sono elevati nei primi anni di esposizione (fino a 5 anni), poi decrescono, diventando non significativi per l'SO₂, e aumentano nuovamente dopo 26 anni di esposizione (Figura 20). Nonostante l'elevata correlazione (r di

Pearson \approx 0.7) delle misure ai diversi lag, è evidente l'effetto di esposizioni recenti e del passato lontano per entrambi gli inquinanti.

La Tabella 9 mostra l'associazione tra esposizioni medie a PM₁₀ ed SO₂ e ricoveri ospedalieri per il periodo 1998-2014. Entrambi gli inquinanti sono positivamente associati a lag 0 con molte delle diagnosi analizzate. In particolare, eccessi elevati (in un range di 3-11% per incrementi di 10 µg/m³ di PM₁₀ e 6-35% per incrementi di 10 µg/m³ di SO₂, sono osservati per malattie neurologiche, cardiache, infezioni respiratorie, malattie dell'apparato digerente e malattie renali. Inoltre l'SO₂ risulta associato a ricoveri ospedalieri per infarto miocardico acuto (HR=1.14, 95%IC 1.06-1.23), per scompenso cardiaco (HR=1.13, 95%IC 1.06-1.21) e gravidanze con esito abortivo (HR=1.16, 95%IC 1.06-1.27). E' evidente una associazione più forte per i ricoveri pediatrici (0-14 anni) per malattie respiratorie (HR=1.11 e HR=1.33, per incrementi di 10 µg/m³ rispettivamente di PM₁₀ ed SO₂) e per le infezioni respiratorie (HR=1.15 per PM₁₀ e HR=1.49 per SO₂) con intervalli di confidenza più ampi.

L'analisi separata per sesso (Appendice D- Tabella 3 e 4) mostra effetti più elevati del PM₁₀ e dell'SO₂ per gli uomini per quasi tutte le malattie considerate, ad eccezione degli eventi coronarici acuti e delle malattie renali.

Si osserva un effetto importante dell'esposizione a SO₂ sul rischio di gravidanza con esito abortivo tra le donne residenti nell'area in studio (HR=1.16, 95%IC 1.06-1.27).

Anche per i ricoveri ospedalieri la forma della relazione dose-risposta con gli inquinanti è stata analizzata graficamente stimando le splines penalizzate nei modelli. La Figura 21 mostra un trend sempre lineare per gli effetti del PM₁₀ sui ricoveri per malattie neurologiche, del cuore, respiratorie, e renali. L'SO₂ invece tende ad avere un trend parabolico per le malattie neurologiche e le malattie respiratorie.

I risultati dell'associazione tra inquinanti di origine industriale e incidenza di tumori nella popolazione residente per il periodo 2006-2011 indicano un aumento dell'incidenza di tumore ai polmoni (HR=1.29, 95%IC 1.14-1.45, e HR=1.42, 95%IC 1.10-1.84, per incrementi di 10 µg/m³ delle concentrazioni di PM₁₀ ed SO₂ rispettivamente) e al rene (HR=1.32, 95%IC 1.01-1.73 per PM₁₀ e HR=2.44, 95%IC 1.38-4.34 per SO₂). L'esposizione a PM₁₀ è risultata associata a tumore della mammella tra le donne (HR=1.27). (Tabella 10)

Effetti delle esposizioni da settore di occupazione

La salute dei lavoratori è stata studiata solo per gli uomini della coorte, dei quali 9,633 con versamenti contributivi INPS nel periodo 1974-1997 in siderurgia come operaio, 3,923 soggetti in siderurgia con la qualifica di impiegato, 17,035 soggetti con contributi in costruzioni meccaniche e 1,238 soggetti con contributi nelle costruzioni navali. Il riferimento per questa analisi è costituito da tutti gli altri soggetti della coorte di sesso maschile tenendo conto dell'età, SES ed esposizione a PM₁₀.

La Tabella 11 mostra i risultati relativi alla mortalità per causa tra i lavoratori. Le persone che hanno lavorato in siderurgia hanno una mortalità per tutte le cause simile a quella della popolazione generale (meno i soggetti in altre occupazioni a rischio) (HR=1.00) ma presentano un importante eccesso di mortalità per tumore dello stomaco (+41%) e della pleura (+72%). I lavoratori con la qualifica di operaio presentano una mortalità inferiore all'atteso (HR=0.80), tuttavia evidenziano elevati eccessi di mortalità per tumore alla pleura (+107%) e al rene (+151%). I lavoratori delle costruzioni meccaniche e navali mostrano un quadro di mortalità naturale superiore rispetto alla popolazione generale (HR=1.06), in particolare si osserva un eccesso di mortalità per patologia tumorale (+12%), specialmente per tumore al polmone (+27%). Tra le patologie non tumorali è invece in eccesso la mortalità per BPCO (+36%). Nei lavoratori delle costruzioni navali è da segnalare un eccesso di malattie renali molto importante del 105%.

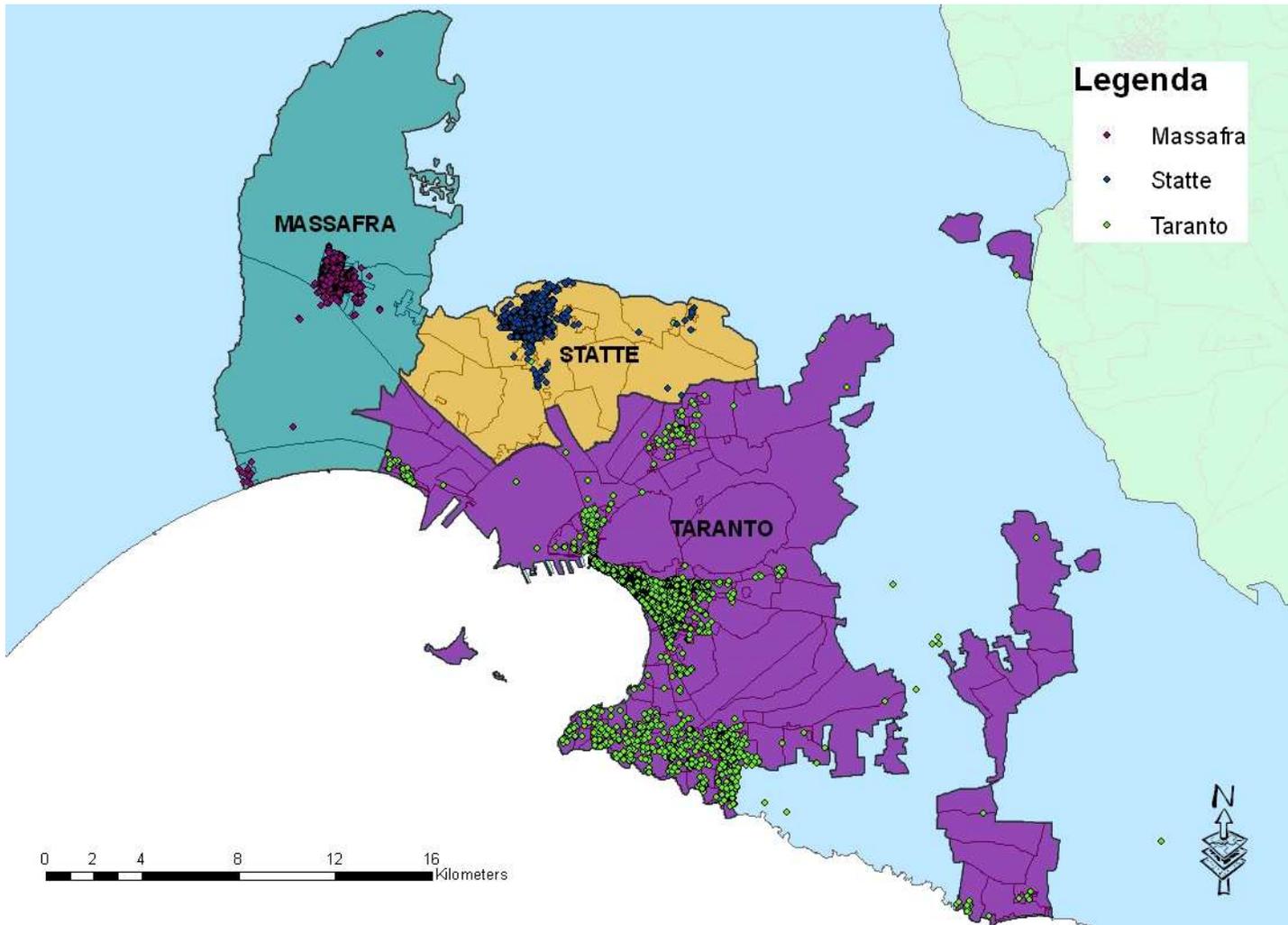


Figura 13: Comuni in studio e distribuzione geografica dei residenti

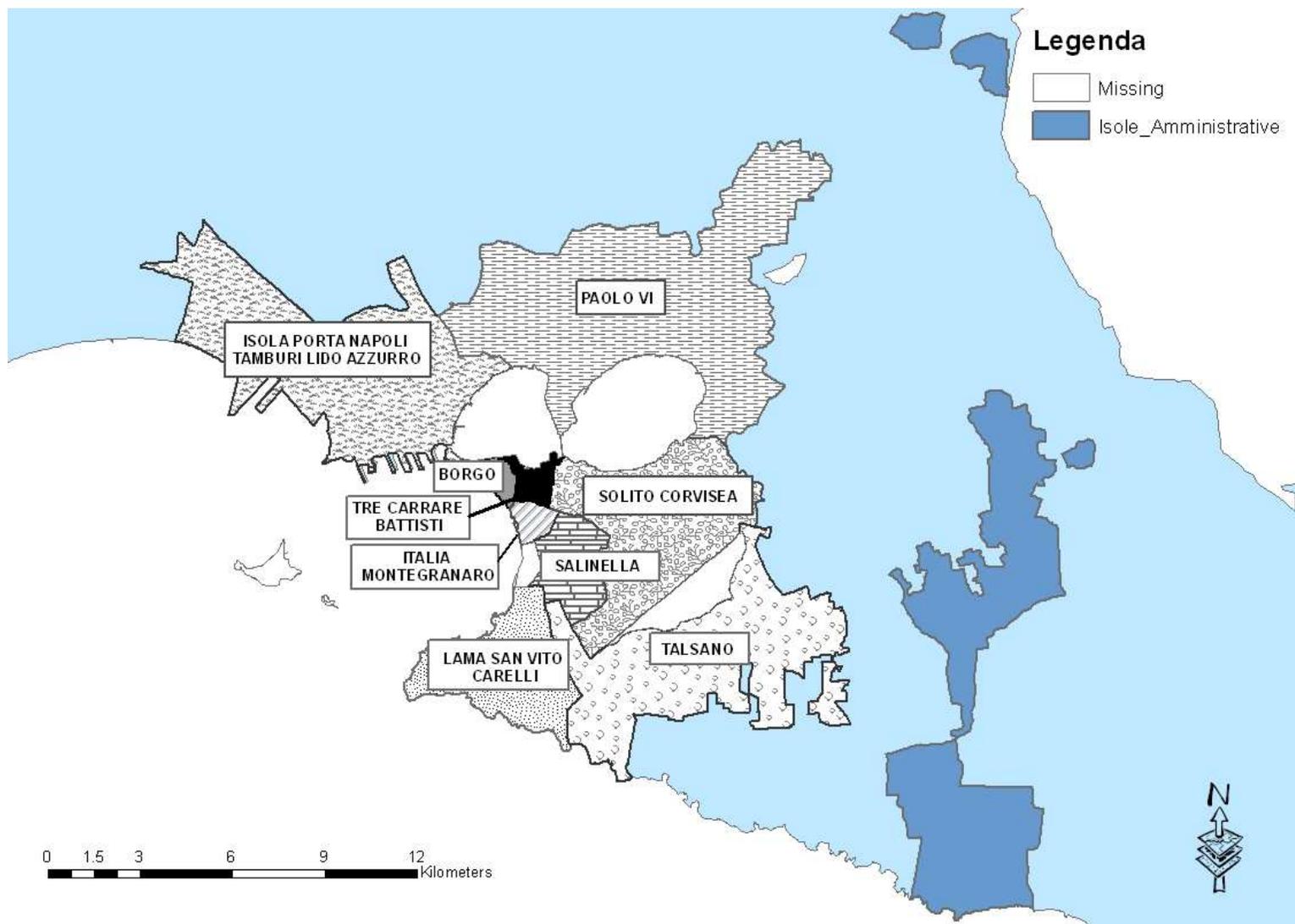


Figura 14: Quartieri del comune di Taranto

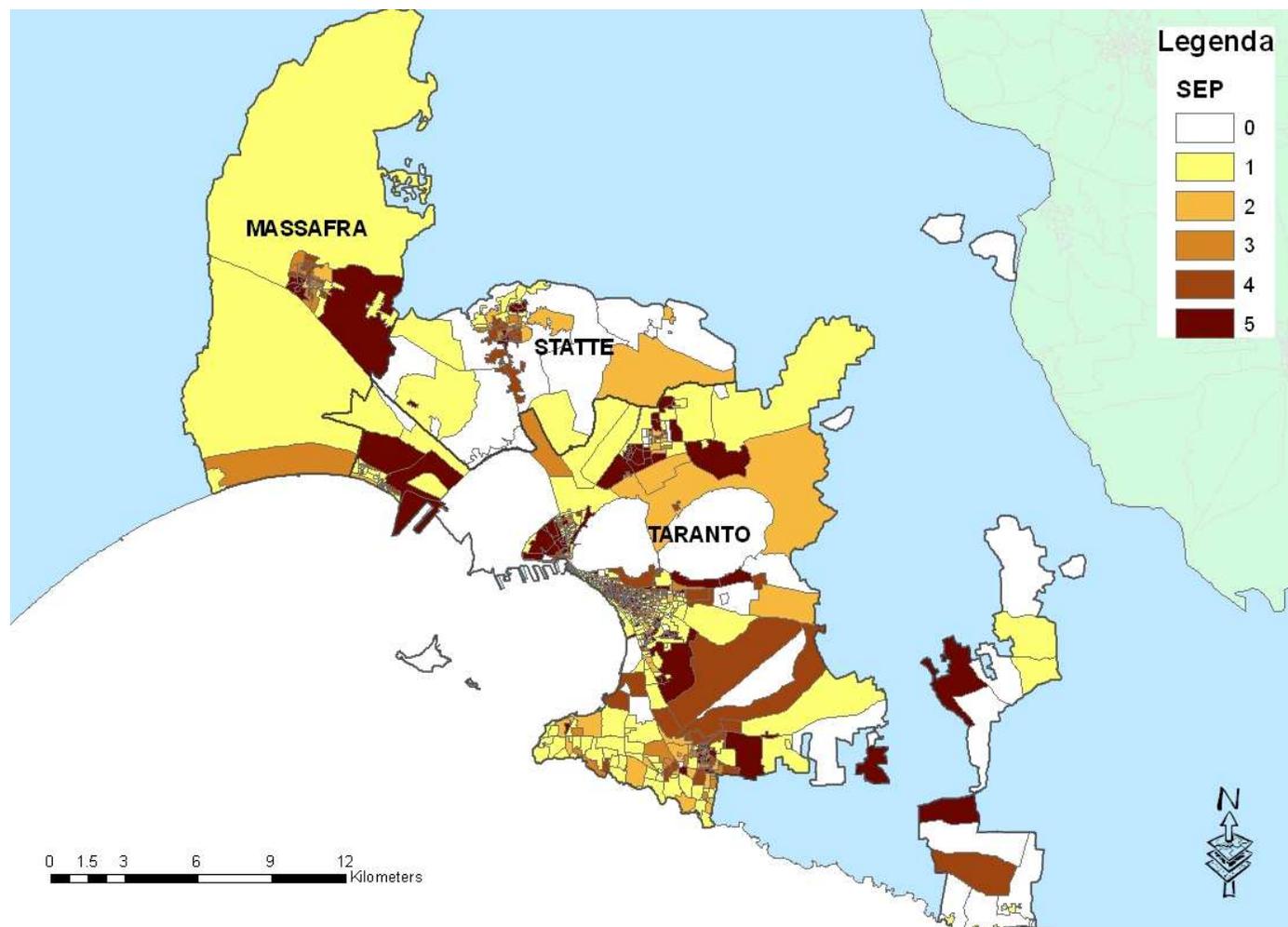
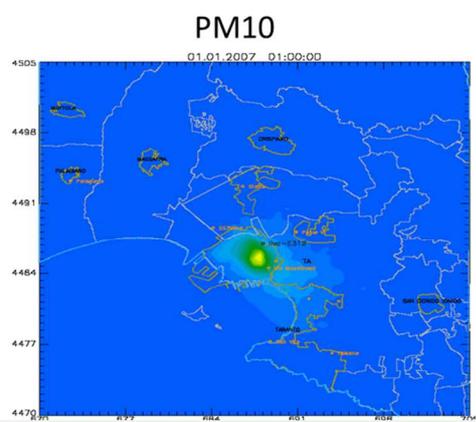


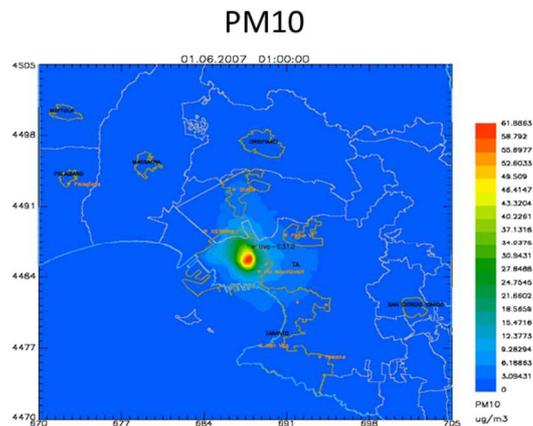
Figura 15: Indicatore di stato socioeconomico per sezione di censimento dei comuni di Taranto, Massafra e Statte

		N	%
Totale coorte		321,356	100
Genere	Maschi	157,031	48.9
	Femmine	164,325	51.1
Classi di età (anni) al reclutamento	0	34,597	10.8
	1-9	29,047	9.0
	10-19	36,224	11.3
	20-29	49,652	15.5
	30-39	45,674	14.2
	40-49	37,811	11.8
	50-59	34,213	10.7
	60-69	26,946	8.4
	70-79	18,502	5.8
	>=80	8,690	2.7
Posizione socio-economica	Alto	68,693	21.4
	Medio-Alto	39,095	12.2
	Medio	32,736	10.2
	Medio-Basso	58,034	18.1
	Basso	112,481	35.0
	Missing	10,317	3.2
Durata residenza al reclutamento	0-10	103,158	32.1
	11-19	46,552	14.5
	21-30	49,832	15.5
	31-40	114,941	35.8
	>40	75	0.0
Impiego in Siderurgia (1974-1997)	No	307,800	95.8
	Si, operaio	9,633	3.0
	Si, impiegato	3,923	1.2
Impiego in Costruzioni Meccaniche (1974-1997)	No	304,321	94.7
	Si	17,035	5.3
Impiego in Costruzioni Navali(1974-1997)	No	320,118	99.6
	Si	1,238	0.4
Stato in vita al 31/12/2013	Vivi	258,698	80.5
	Morti	35,398	11.0
	Persi al follow-up	27,260	8.5

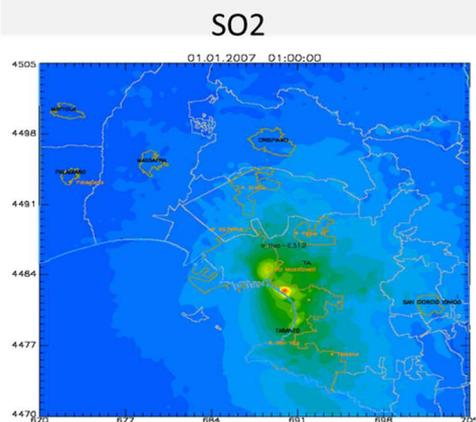
Tabella 3: Caratteristiche della coorte dei residenti a Taranto, Massafra e Statte (1998-2013)



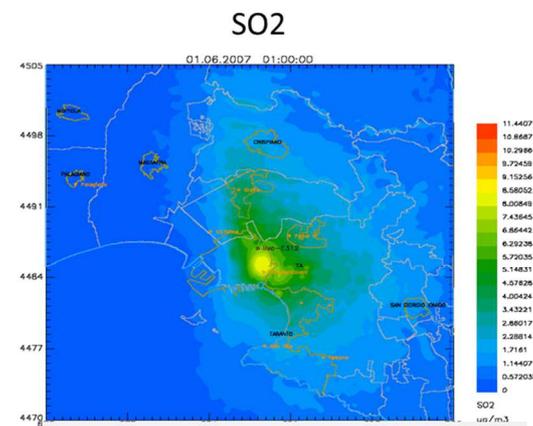
TRIMESTRE INVERNALE



TRIMESTRE ESTIVO



TRIMESTRE INVERNALE



TRIMESTRE ESTIVO

Figura 16: Mappe della concentrazione al suolo di PM₁₀ ed SO₂ nell'area in studio nei trimestri invernale ed estivo. Modello di dispersione relativo all'anno 2010

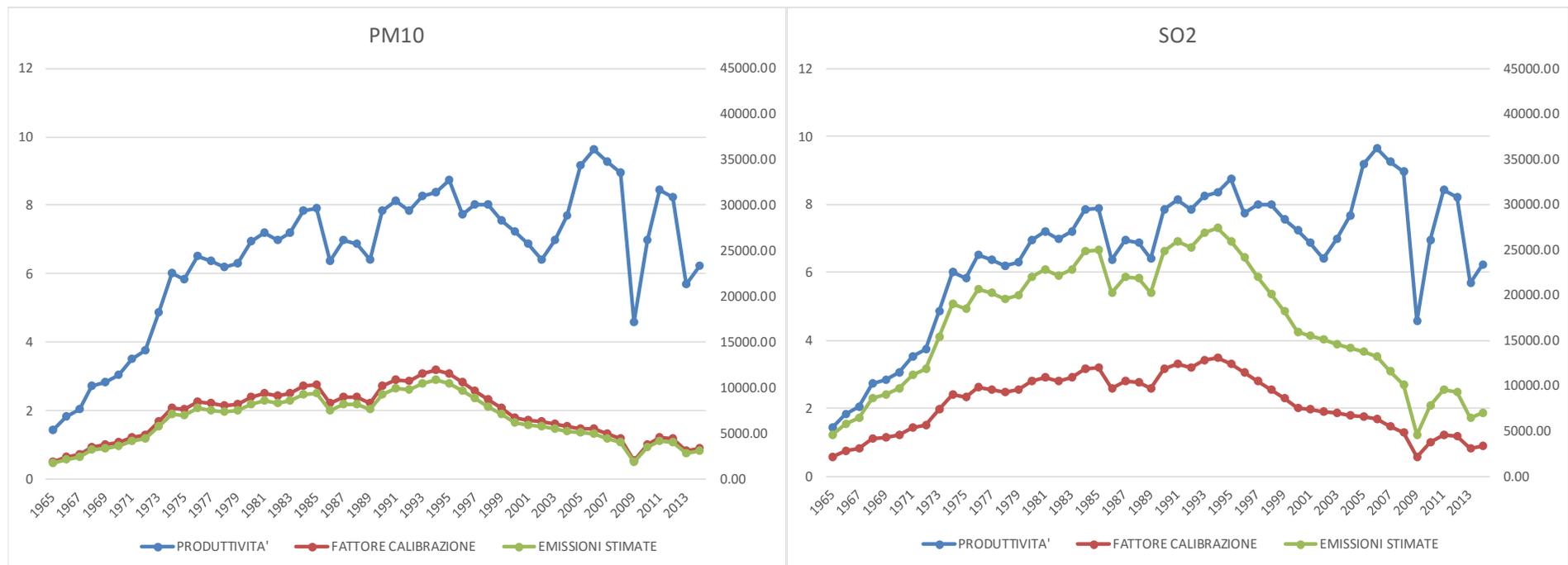


Figura 17: Produttività, emissioni stimate ILVA e fattore di calibrazione per anno per PM₁₀ ed SO₂

PM10 1998 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	N	Media	Deviazione standard	Percentili					IQR
				Minimo	Massimo	25°	50°	75°	
LAG0	270833	9.03	9.53	0	85.24	3.52	7.79	9.35	5.83
LAG0-1	270833	9.50	9.98	0	89.83	3.71	8.21	10.41	6.70
LAG0-2	270833	10.00	10.46	0	94.67	3.91	8.59	10.96	7.05
LAG0-5	270833	11.00	11.39	0	104.34	4.31	9.47	12.16	7.84
LAG0-10	270833	10.54	11.04	0	104.62	4.00	9.12	11.68	7.68
LAG0-20	270833	9.83	10.59	0	104.62	3.68	8.47	10.88	7.21
LAG0-35	270833	8.59	9.50	0	104.62	3.12	7.05	9.76	6.64
PM10 2013 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	N	Media	Deviazione standard	Percentili					IQR
				Minimo	Massimo	25°	50°	75°	
LAG0	246794	3.03	3.28	0	37.35	1.22	2.48	3.29	2.07
LAG0-1	246794	3.70	4.00	0	45.55	1.49	3.02	4.01	2.53
LAG0-2	246794	3.96	4.27	0	39.31	1.59	3.24	4.29	2.70
LAG0-5	246794	3.66	3.91	0	38.67	1.50	2.99	3.97	2.47
LAG0-10	246794	4.43	4.67	0	54.84	1.80	3.48	4.86	3.06
LAG0-20	246794	6.27	6.58	0	71.61	2.52	5.05	7.17	4.65
LAG0-35	246794	6.92	7.54	0	76.47	2.45	5.41	7.99	5.53

Tabella 4a: Caratteristiche del PM₁₀ di origine industriale a

SO2 1998 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	N	Media	Deviazione standard	Percentili					IQR
				Minimo	Massimo	25°	50°	75°	
LAG0	270833	9.09	4.81	0	22.08	5.53	9.27	11.82	6.29
LAG0-1	270833	9.52	5.01	0	23.17	5.80	9.72	12.40	6.60
LAG0-2	270833	9.95	5.23	0	24.28	6.08	10.19	13.00	6.91
LAG0-5	270833	10.93	5.73	0	26.83	6.71	11.23	14.36	7.66
LAG0-10	270833	10.65	5.75	0	27.19	6.40	11.07	14.14	7.74
LAG0-20	270833	10.04	5.70	0	27.19	6.00	10.22	13.43	7.43
LAG0-35	270833	8.77	5.19	0	27.19	4.97	8.82	12.07	7.10
SO2 2013 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	N	Media	Deviazione standard	Percentili					IQR
				Minimo	Massimo	25°	50°	75°	
LAG0	246794	2.82	1.53	0	7.10	1.72	2.74	3.72	2.01
LAG0-1	246794	3.44	1.86	0	8.66	2.09	3.35	4.54	2.45
LAG0-2	246794	3.68	1.99	0	9.27	2.24	3.58	4.86	2.62
LAG0-5	246794	3.47	1.85	0	11.86	2.14	3.38	4.52	2.38
LAG0-10	246794	4.48	2.38	0	15.37	2.75	4.38	5.80	3.05
LAG0-20	246794	6.31	3.50	0	19.30	3.86	6.27	8.40	4.54
LAG0-35	246794	7.04	4.22	0	20.35	3.46	6.81	9.74	6.28

Tabella 4b: Descrittive ambientali per latenze temporali: SO₂

Causa	Quartieri di riferimento	Tamburi, Isola, Porta Napoli, Lido Azzurro				Borgo				Paolo VI				Statte			
	Coorte=221,459	Coorte=28,692				Coorte=34,840				Coorte=19,811				Coorte=16,554			
	N	N	HR*	95%IC	N	HR*	95%IC	N	HR*	95%IC	N	HR*	95%IC				
Cause naturali	21,816	3,435	1.11	1.07	1.15	5,157	1.04	1.01	1.07	1,392	1.27	1.20	1.34	1,330	1.00	0.94	1.05
Tumori maligni	6,961	937	1.02	0.95	1.10	1,366	1.02	0.96	1.08	513	1.20	1.10	1.32	446	0.98	0.89	1.08
Laringe	67	14	1.31	0.72	2.38	14	1.08	0.60	1.95	10	1.87	0.94	3.71	8	1.63	0.78	3.41
Trachea, bronchi e polmoni	1,421	209	1.12	0.96	1.30	279	1.11	0.98	1.27	151	1.57	1.32	1.87	106	1.08	0.88	1.32
Connettivo e tessuti molli	35	5	1.11	0.42	2.95	10	1.39	0.68	2.86	2	0.94	0.22	3.98	3	1.35	0.41	4.43
Vescica	324	49	1.07	0.79	1.47	60	0.90	0.68	1.19	22	1.30	0.84	2.02	21	1.03	0.66	1.61
Rene	71	14	1.74	0.95	3.20	16	1.24	0.72	2.16	7	1.91	0.86	4.24	8	1.72	0.82	3.59
Encefalo ed altri tumori del SNC	234	26	0.82	0.54	1.25	51	1.16	0.85	1.58	18	1.02	0.63	1.67	18	1.14	0.71	1.85
Tessuto linfatico	634	71	0.87	0.68	1.13	108	0.88	0.72	1.09	34	0.86	0.60	1.21	32	0.79	0.55	1.12
Malattie neurologiche	698	99	1.01	0.81	1.26	138	0.89	0.74	1.07	38	1.17	0.84	1.63	43	1.02	0.75	1.39
Malattie cardiovascolari	8,179	1,351	1.13	1.06	1.20	2,102	1.03	0.98	1.08	432	1.23	1.11	1.36	479	1.00	0.91	1.09
Malattie cardiache	5,707	989	1.18	1.10	1.27	1,550	1.10	1.04	1.17	311	1.26	1.12	1.41	312	0.93	0.83	1.04
Eventi coronarici acuti)	852	138	1.24	1.03	1.50	186	1.04	0.89	1.23	61	1.29	0.99	1.69	43	0.80	0.59	1.09
Malattie cerebro-vascolari	1,965	278	0.96	0.84	1.09	430	0.85	0.77	0.95	96	1.18	0.96	1.45	136	1.21	1.02	1.44
Malattie apparato respiratorio	1,743	302	1.12	0.99	1.28	472	1.09	0.98	1.21	107	1.47	1.21	1.80	124	1.21	1.01	1.46
Infezioni delle vie respiratorie	489	54	0.71	0.53	0.95	152	1.15	0.95	1.38	18	0.95	0.59	1.53	40	1.43	1.03	1.97
BPCO	1,010	204	1.26	1.07	1.47	257	1.03	0.90	1.19	77	1.85	1.46	2.35	75	1.27	1.00	1.60
Malattie renali	458	92	1.41	1.11	1.78	106	0.97	0.78	1.20	24	1.30	0.86	1.98	27	0.99	0.67	1.46

*Hazard Ratio (HR) da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (tre classi) e sesso, aggiustato per età (asse temporale) e stato socioeconomico. Riferimento tutti gli altri quartieri.

Tabella 5: Mortalità causa-specifica per quartiere. Popolazione Totale (Maschi e Femmine), 1998-2013.

Diagnosi	Quartieri di riferimento	Tamburi, Isola, Porta Napoli, Lido Azzurro			Borgo			Paolo VI			Statte						
	Coorte=221,459	Coorte=28,692			Coorte=34,840			Coorte=19,811			Coorte=16,554						
	N	N	HR*	95%IC	N	HR*	95%IC	N	HR*	95%IC	N	HR*	95%IC				
Cause naturali																	
Malattie infettive e parassitarie	300	75	1.51	1.16	1.98	80	1.53	1.18	1.97	37	1.13	0.79	1.61	32	1.41	0.98	2.04
Malattie neurologiche	5,912	950	1.07	1.00	1.15	1,006	0.99	0.92	1.06	583	1.11	1.01	1.21	439	0.99	0.90	1.10
Morbo di Parkinson	223	28	0.98	0.65	1.48	35	0.89	0.62	1.28	11	0.73	0.40	1.36	11	0.74	0.40	1.36
Sclerosi multipla	241	28	0.85	0.56	1.30	40	1.29	0.92	1.82	18	0.73	0.45	1.19	18	0.97	0.60	1.58
Malattie cardiovascolari	33,610	4,906	1.11	1.07	1.14	6,051	0.99	0.97	1.02	2,886	1.19	1.14	1.23	2,406	1.03	0.99	1.07
Malattie cardiache	23,004	3,416	1.14	1.10	1.18	4,291	1.01	0.98	1.05	1,981	1.25	1.19	1.31	1,624	1.03	0.98	1.09
Eventi coronarici acuti	4,872	684	1.09	1.00	1.18	894	1.09	1.01	1.17	454	1.23	1.11	1.35	349	1.01	0.91	1.13
Scopenso cardiaco	5,903	918	1.06	0.98	1.14	1,360	1.08	1.02	1.15	448	1.31	1.19	1.44	323	0.89	0.79	0.99
Malattie cerebro-vascolari	8,854	1,451	1.20	1.13	1.27	1,665	0.95	0.90	1.00	649	1.13	1.04	1.23	617	1.08	0.99	1.17
Malattie apparato respiratorio	19,872	3,757	1.18	1.14	1.23	3,462	1.01	0.97	1.05	2,396	1.24	1.19	1.30	1,604	1.04	0.99	1.09
Infezioni delle vie respiratorie	8,226	1,919	1.34	1.27	1.41	1,606	1.14	1.08	1.20	1,214	1.35	1.26	1.43	689	1.02	0.94	1.11
BPCO	4,647	843	1.22	1.13	1.31	840	0.90	0.84	0.97	470	1.49	1.35	1.65	374	1.22	1.10	1.36
Asma	613	100	1.04	0.83	1.30	70	0.76	0.59	0.97	59	0.89	0.67	1.17	43	0.84	0.62	1.16
Malattie dell'apparato digerente	34,684	5,629	1.13	1.09	1.16	5,318	0.95	0.92	0.98	3,641	1.12	1.08	1.16	2,790	1.04	1.00	1.09
Malattie renali	8,626	1,554	1.28	1.21	1.36	1,469	0.99	0.94	1.05	827	1.16	1.07	1.24	708	1.13	1.04	1.22
Endometriosi	564	64	0.88	0.67	1.16	67	0.94	0.73	1.22	63	1.14	0.87	1.50	63	0.72	0.50	1.02
Gravidanza con esito abortivo	2,681	438	1.09	0.98	1.21	382	1.00	0.90	1.12	329	1.09	0.97	1.23	218	1.02	0.89	1.17

*Hazard Ratio (HR) da modello di COX stratificato per periodo di follow-up (tre classi) e sesso, aggiustato per età (asse temporale) e stato socioeconomico. Riferimento tutti gli altri quartieri.

Tabella 6: Ricoveri causa-specifici per quartiere. Popolazione Totale (Maschi e Femmine), 1998-2014.

Diagnosi	Quartieri di riferimento	Tamburi, Isola, Porta Napoli, Lido Azzurro				Borgo				Paolo VI				Statte			
	Coorte=35,967	Coorte=6,487				Coorte=5,086				Coorte=4,701				Coorte=3,246			
	N	N	HR*	95%IC		N	HR*	95%IC		N	HR*	95%IC		N	HR*	95%IC	
<i>Popolazione 0-14 anni</i>																	
Malattie respiratorie	6,527	1541	1.24	1.17	1.31	1,123	1.16	1.08	1.23	1,097	1.26	1.18	1.35	629	1.05	0.96	1.14
Infezioni delle vie respiratorie	4,182	1156	1.42	1.33	1.52	825	1.29	1.19	1.39	789	1.37	1.26	1.48	385	0.98	0.88	1.09
Asma	230	33	0.69	0.47	1.02	22	0.63	0.40	0.98	8	0.25	0.12	0.51	21	0.94	0.59	1.49

*Hazard Ratio (HR) da modello di COX stratificato per periodo di follow-up (tre classi) e sesso, aggiustato per età (asse temporale) e stato socioeconomico. Riferimento tutti gli altri quartieri.

Tabella 7: Ricoveri causa-specifica per quartiere. Popolazione 0-14 anni (Maschi e Femmine), 1998-2014.

Causa di decesso	PM ₁₀			SO ₂			
	N	HR*	95%IC	HR*	95%IC		
Mortalità naturale	33042	1.04	1.02	1.06	1.09	1.05	1.12
Tumori maligni	10210	1.03	1.00	1.06	1.08	1.02	1.15
Laringe	113	0.99	0.74	1.31	1.00	0.57	1.75
Trachea, bronchi e polmoni	2164	1.05	0.99	1.12	1.17	1.03	1.34
Connettivo e tessuti molli	55	1.17	0.83	1.64	1.14	0.53	2.46
Vescica	476	1.03	0.90	1.18	0.98	0.74	1.29
Rene	116	0.95	0.70	1.30	0.81	0.46	1.45
Encefalo ed altri tumori del SNC	344	1.02	0.86	1.21	1.24	0.90	1.71
Tessuto linfatico ed ematopoietico	879	0.98	0.87	1.09	1.04	0.85	1.28
Malattie neurologiche	1014	1.05	0.95	1.16	1.05	0.86	1.29
Malattie cardiovascolari	12527	1.02	1.00	1.05	1.04	0.99	1.10
Malattie cardiache	8857	1.05	1.02	1.09	1.11	1.04	1.18
Eventi coronarici acuti	1275	1.10	1.02	1.19	1.29	1.10	1.52
Malattie cerebro-vascolari	2903	0.90	0.85	0.96	0.80	0.72	0.89
Malattie apparato respiratorio	2741	1.02	0.97	1.08	1.02	0.91	1.14
Infezioni delle vie respiratorie	751	0.90	0.80	1.02	0.85	0.69	1.04
BPCO	1618	1.03	0.95	1.10	1.04	0.90	1.21
Malattie renali	707	1.13	1.02	1.25	1.16	0.93	1.45

**Hazard Ratio (HR) da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (tre classi) e sesso, età (asse temporale), stato socioeconomico, impiego in siderurgia, costruzioni meccaniche e navali

Tabella 8: Associazione tra esposizione a PM₁₀ ed SO₂ industriali e mortalità causa. Rischio relativo (HR) per incrementi di 10µg/m³. Popolazione totale (Maschi + Femmine), 1998-2013.

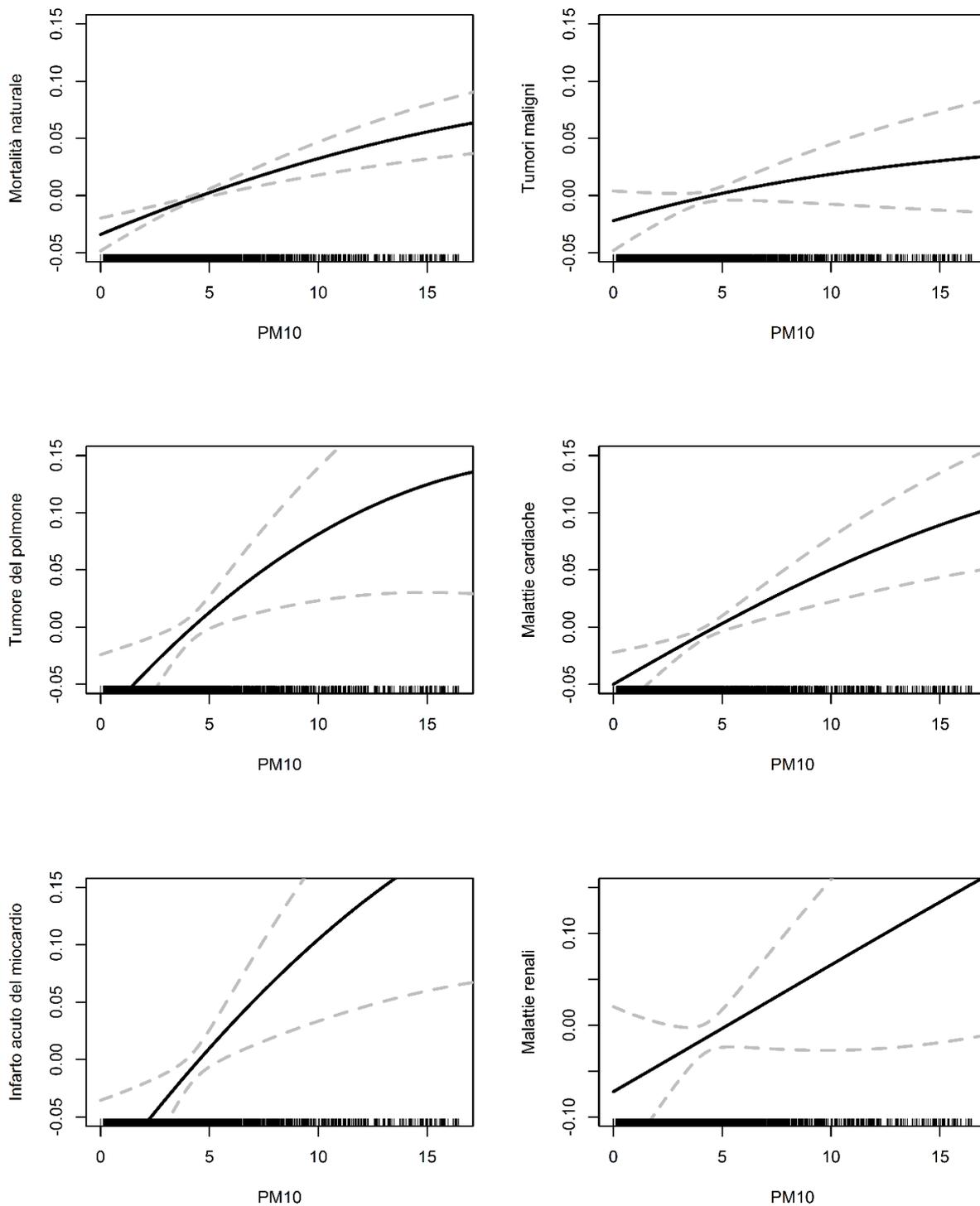


Figura 18: Relazione concentrazione-risposta (spline) dell'associazione tra mortalità causa-specifica e media annuale tempo-dipendente di PM₁₀, 1998-2013

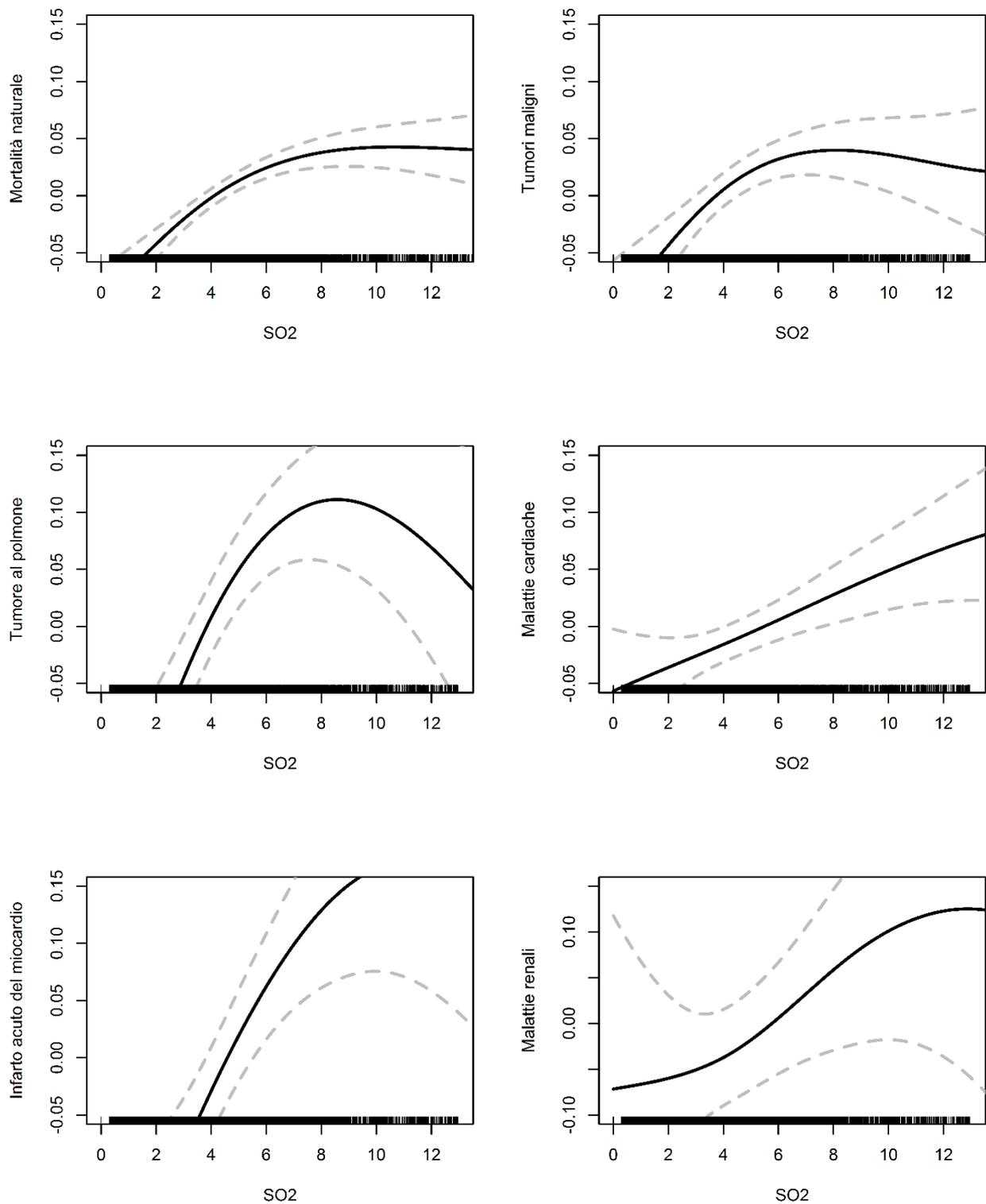


Figura 19: Relazione concentrazione-risposta (spline) dell'associazione tra mortalità causa-specifica e media annuale tempo-dipendente di SO₂, 1998-2013.

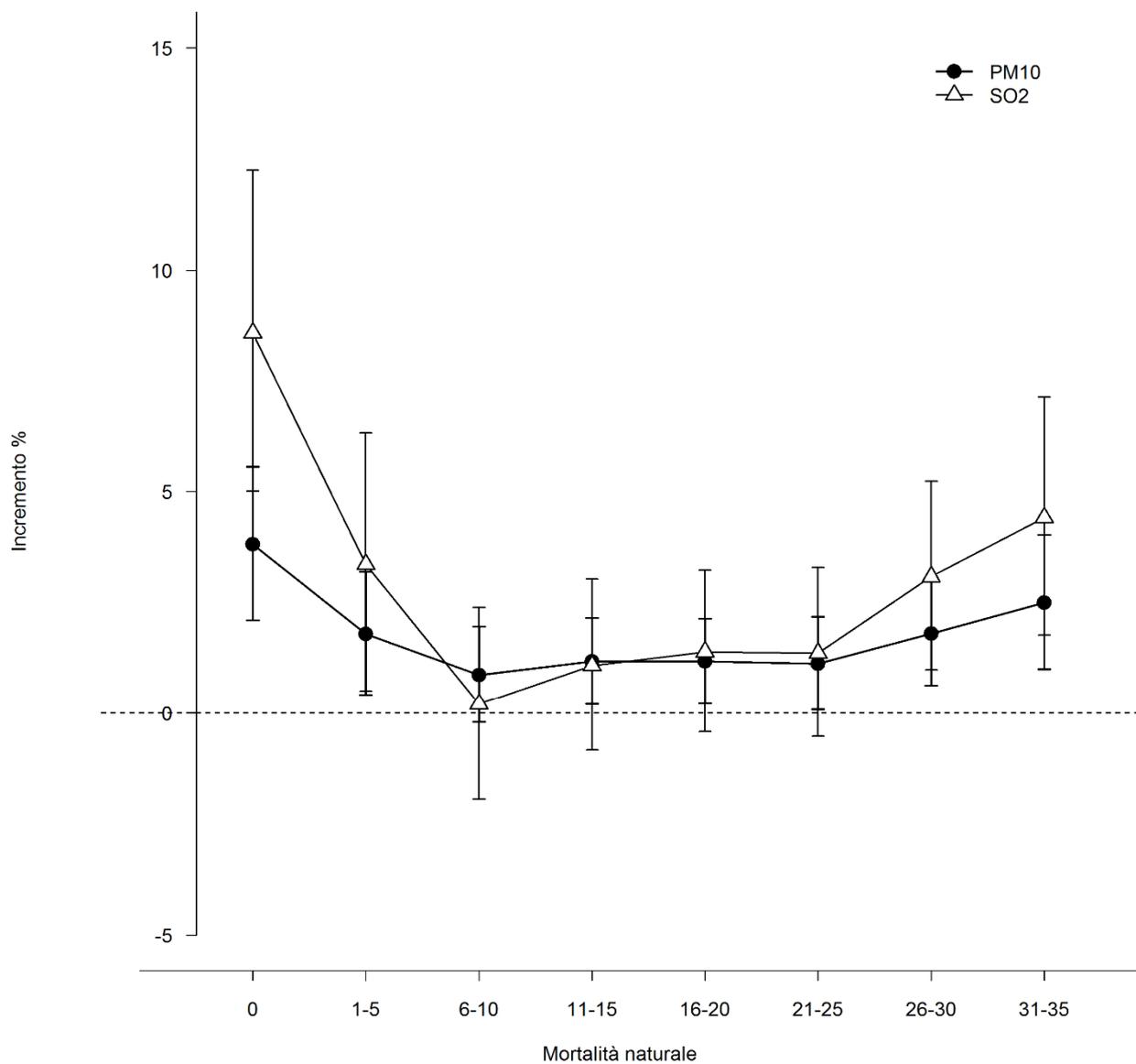


Figura 20: Incrementi percentuali del rischio di mortalità naturale per esposizione media a PM₁₀ ed SO₂ in finestre temporali di 5 anni, 1998-2013.

Diagnosi	PM ₁₀			SO ₂		
	N	HR*	95% IC	HR*	95% IC	
Malattie infettive e parassitarie	524	1.09	0.98 1.22	1.27	0.99	1.62
Malattie neurologiche	8890	1.05	1.01 1.08	1.21	1.13	1.30
Morbo di Parkinson	308	0.94	0.77 1.13	0.91	0.64	1.28
Sclerosi multipla	345	1.01	0.84 1.21	1.22	0.87	1.71
Malattie cardiovascolari	49859	1.04	1.02 1.05	1.06	1.03	1.09
Malattie cardiache	34316	1.05	1.04 1.07	1.10	1.07	1.14
Eventi coronarici acuti	7253	1.02	0.99 1.06	1.14	1.06	1.23
Scompenso cardiaco	8952	1.02	0.99 1.06	1.13	1.06	1.21
Malattie cerebro-vascolari	13236	1.01	0.98 1.04	0.92	0.87	0.97
Malattie apparato respiratorio	31091	1.07	1.05 1.08	1.15	1.12	1.19
Infezioni delle vie respiratorie	13654	1.11	1.08 1.13	1.35	1.28	1.42
BPCO	7474	1.03	1.00 1.06	0.95	0.88	1.01
Asma	885	0.99	0.90 1.09	0.95	0.78	1.16
Malattie dell'apparato digerente	52059	1.04	1.03 1.05	1.08	1.05	1.11
Malattie renali	13184	1.08	1.05 1.11	1.09	1.04	1.15
Endometriosi	791	0.99	0.88 1.12	1.10	0.87	1.38
Gravidanza con esito abortivo	4048	1.02	0.98 1.07	1.16	1.06	1.27
<i><u>Bambini 0-14 anni**</u></i>						
Malattie respiratorie	9505	1.11	1.09 1.14	1.33	1.26	1.41
Infezioni delle vie respiratorie	6746	1.15	1.11 1.18	1.49	1.39	1.59
Asma	272	0.77	0.60 0.98	0.55	0.37	0.81

*Hazard Ratio (HR) da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (tre classi) e sesso, aggiustato per età (asse temporale), stato socioeconomico, impiego in siderurgia, costruzioni meccaniche e navali

**Hazard Ratio (HR) da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (tre classi) e sesso, aggiustato per età (asse temporale) e stato socioeconomico

Tabella 9: Associazione tra esposizione a PM₁₀ ed SO₂ di origine industriale e ricoveri ospedalieri per causa. Rischio relativo (HR) per incrementi di 10µg/m³. Popolazione totale (Maschi + Femmine), 1998-2014.

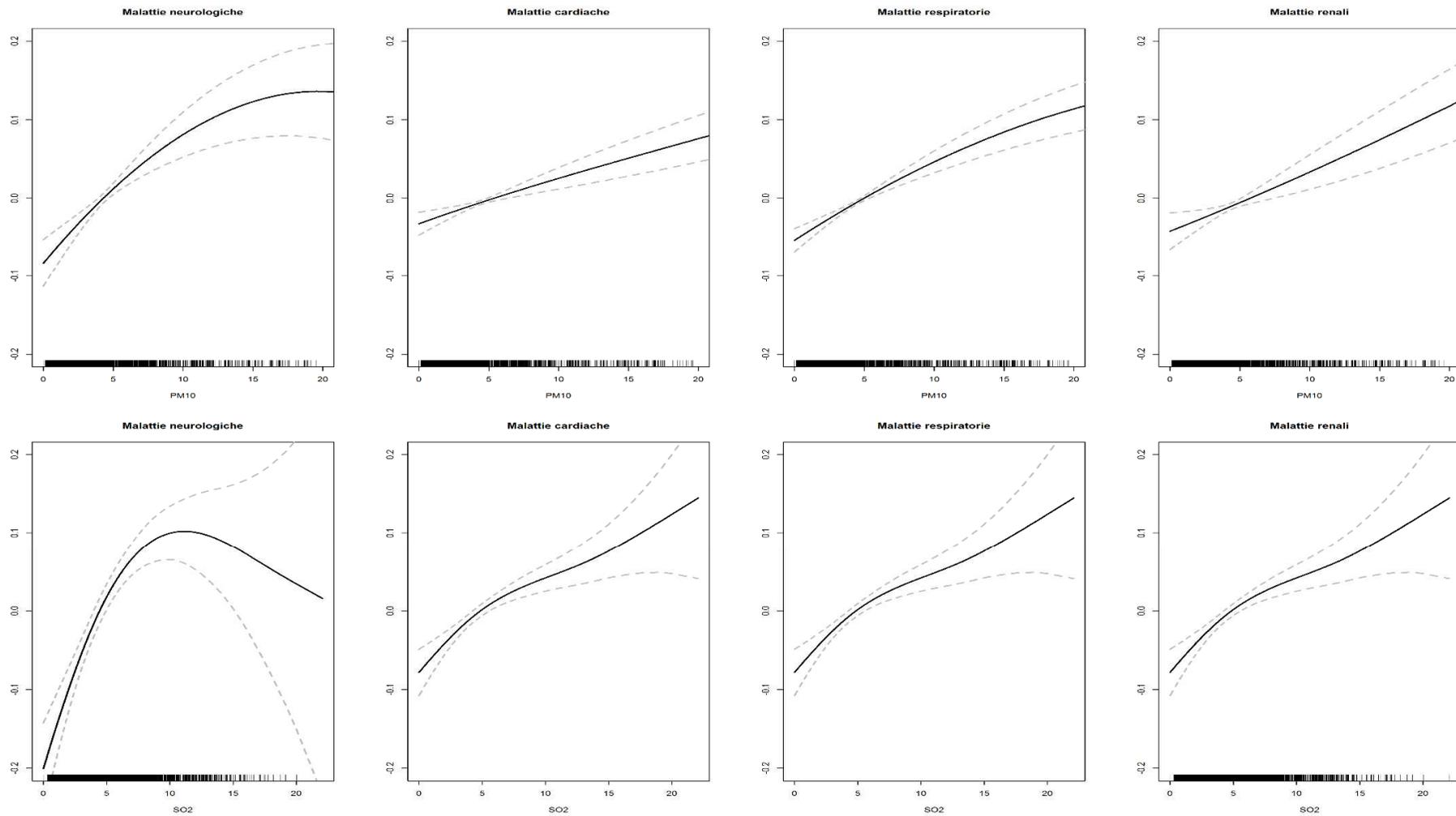


Figura 21: Relazione concentrazione-risposta (spline) dell'associazione tra ricoveri causa-specifici e media annuale tempo-dipendente di PM₁₀ ed SO₂, 1998-2014.

Sede del tumore	N	PM ₁₀			SO ₂		
		HR*	95% IC		HR*	95% IC	
Tutti i tumori	8999	1.14	1.09	1.19	1.05	0.97	1.14
VADS	144	0.80	0.52	1.23	0.67	0.34	1.31
Esofago	27	0.30	0.06	1.48	0.20	0.04	1.08
Stomaco	284	0.99	0.77	1.28	0.69	0.43	1.11
Colon-retto	887	1.11	0.96	1.28	1.00	0.77	1.31
Fegato	340	1.10	0.89	1.37	0.75	0.48	1.15
Colecisti e vie biliari	117	1.14	0.80	1.64	0.88	0.41	1.85
Pancreas	208	1.19	0.90	1.58	1.19	0.68	2.08
Laringe	91	1.39	0.99	1.96	1.39	0.62	3.13
Polmoni	943	1.29	1.14	1.45	1.42	1.10	1.84
Pleura	89	0.96	0.61	1.52	1.15	0.50	2.64
Osso	22	0.59	0.16	2.22	0.53	0.09	2.96
Cute	1944	1.15	1.04	1.26	1.08	0.90	1.30
Tessuti	40	1.22	0.66	2.27	0.62	0.17	2.26
Mammella	1137	1.27	1.13	1.41	1.19	0.94	1.51
Prostata	653	1.09	0.92	1.29	1.06	0.77	1.45
Testicolo	42	1.08	0.58	2.01	0.96	0.30	3.11
Rene	173	1.32	1.01	1.73	2.44	1.38	4.34
Pelvi e vie urinarie	34	0.87	0.34	2.23	0.56	0.13	2.46
Vescica	415	1.07	0.88	1.32	0.91	0.61	1.35
Sistema nervoso centrale	117	1.23	0.87	1.72	0.87	0.42	1.82
Tiroide	365	0.97	0.75	1.25	0.76	0.49	1.17
Mesotelioma	72	0.96	0.57	1.60	0.93	0.36	2.37
Sarcoma di Kaposi	38	1.35	0.77	2.37	1.39	0.41	4.64
Linfoma di Hodgkin	52	0.98	0.54	1.78	1.56	0.54	4.50
Linfoma non-Hodgkin	31	0.93	0.41	2.11	0.74	0.18	3.06
Mieloma	98	0.91	0.56	1.46	0.76	0.34	1.69
Leucemie	184	1.11	0.82	1.51	1.21	0.68	2.15

*Hazard Ratio (HR) da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (tre classi) e sesso, età (asse temporale), aggiustato per stato socioeconomico ed occupazione

Tabella 10: Associazione tra esposizione a PM₁₀ ed SO₂ industriali ed incidenza di tumore. Rischio relativo (HR) per incrementi di 10 µg/m³ di PM₁₀ - Popolazione totale (Maschi + Femmine), 2006-2011.

Causa di decesso	N	Impiegato in Siderurgia			Operaio in Siderurgia			Costruzioni meccaniche			Costruzioni navali		
		HR*	95% IC	1.06	HR*	95% IC	0.87	HR*	95% IC	1.12	HR*	95% IC	1.10
Mortalità naturale	16,425	1.00	0.95	1.06	0.80	0.73	0.87	1.06	1.00	1.12	0.97	0.85	1.10
Tumori maligni	5,996	1.06	0.98	1.15	0.90	0.80	1.02	1.12	1.03	1.21	1.05	0.85	1.29
Esofago	54	0.52	0.18	1.49	0.60	0.14	2.55	0.96	0.43	2.18	0.00	0.00	0.00
Stomaco	289	1.41	1.00	1.98	1.08	0.63	1.85	1.02	0.70	1.49	0.97	0.36	2.62
Colon	493	0.82	0.59	1.13	1.13	0.76	1.68	0.88	0.63	1.23			
Fegato e dotti biliari	472	1.04	0.79	1.38	0.67	0.41	1.09	1.13	0.84	1.52	0.58	0.22	1.55
Pancreas	258	0.89	0.60	1.31	0.82	0.46	1.46	1.41	0.98	2.02	0.51	0.13	2.05
Laringe	105	0.98	0.56	1.74	0.34	0.08	1.39	1.21	0.69	2.13	1.79	0.56	5.70
Trachea, bronchi e polmoni	1,814	1.12	0.98	1.29	0.91	0.74	1.13	1.27	1.11	1.47	1.19	0.84	1.68
Pleura	163	1.72	1.11	2.66	2.07	1.18	3.62	1.35	0.82	2.20	1.75	0.64	4.75
Connettivo e tessuti molli	29	2.43	0.76	7.73				0.24	0.03	1.82			
Prostata	529	1.12	0.80	1.58	0.81	0.47	1.39	1.11	0.80	1.55	1.29	0.69	2.42
Vescica	399	1.21	0.86	1.71	0.92	0.53	1.59	0.98	0.67	1.42	1.33	0.66	2.70
Rene	74	0.50	0.18	1.41	2.51	1.19	5.29	1.23	0.58	2.62	1.88	0.46	7.78
Encefalo ed altri tumori del SNC	177	1.46	0.94	2.25	1.29	0.69	2.45	0.65	0.37	1.14	1.97	0.72	5.37
Tessuto linfatico ed ematopoietico	461	0.71	0.51	1.01	0.50	0.29	0.88	1.06	0.78	1.44	1.11	0.52	2.34
Linfoma non-Hodgkin	158	0.83	0.48	1.44	0.64	0.26	1.58	1.08	0.66	1.77	0.44	0.06	3.13
Leucemia	176	0.48	0.25	0.92	0.27	0.08	0.84	0.85	0.49	1.46	2.30	0.94	5.67

*Hazard Ratio (HR) da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (3 classi, aggiustato per età (asse temporale), posizione socioeconomica e PM₁₀. Il resto della popolazione è il riferimento

Tabella 11: Associazione tra settore di occupazione e mortalità naturale. Maschi, 1998-2013.

	Impiegato in Siderurgia			Operaio in Siderurgia			Costruzioni meccaniche			Costruzioni navali			
	N	HR*	95% IC	HR	95% IC	HR	95% IC	HR	95% IC	HR	95% IC		
Malattie neurologiche	453	1.19	0.86	1.65	0.68	0.38	1.22	1.00	0.71	1.41	0.76	0.31	1.83
Malattie cardiovascolari	5,489	0.92	0.83	1.02	0.70	0.59	0.83	1.01	0.91	1.11	0.81	0.63	1.04
Malattie cardiache	3,944	0.98	0.87	1.10	0.65	0.53	0.80	0.99	0.88	1.12	0.87	0.66	1.15
Malattie ischemiche del cuore	1,704	1.09	0.93	1.28	0.74	0.57	0.97	1.01	0.85	1.20	0.80	0.52	1.25
Eventi coronarici acuti	774	0.92	0.72	1.17	0.71	0.49	1.04	1.07	0.85	1.35	0.87	0.47	1.63
Malattie cerebro-vascolari	1,151	0.73	0.56	0.94	0.62	0.41	0.92	1.04	0.83	1.29	0.64	0.35	1.16
Malattie apparato respiratorio	1,587	0.83	0.66	1.04	0.60	0.41	0.88	1.17	0.97	1.42	1.07	0.72	1.60
Infezioni delle vie respiratorie	342	0.62	0.35	1.11	0.46	0.17	1.25	1.06	0.69	1.64	0.81	0.30	2.17
BPCO	1,052	0.96	0.74	1.25	0.66	0.41	1.06	1.36	1.09	1.70	1.14	0.71	1.82
Malattie apparato digerente	1,068	0.97	0.79	1.20	0.80	0.58	1.10	0.93	0.75	1.15	0.78	0.44	1.38
Malattie renali	317	1.04	0.67	1.61	0.41	0.15	1.12	1.34	0.91	1.97	2.05	1.05	4.00

*Hazard Ratio (HR) da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (3 classi, aggiustato per età (asse temporale), posizione socioeconomica e PM₁₀. Il resto della popolazione è il riferimento

Tabella 11 continua: Associazione tra settore di occupazione e mortalità naturale. Maschi, 1998-2013.

Aggiustamento indiretto per fattori confondenti non misurati

Sono stati raccolti dall'ASL di Taranto i dati dello studio nazionale PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) per gli anni 2008-2013 relativi alla provincia di Taranto. Essi riguardano 1755 individui, di età compresa tra 18 e 69 anni, per i quali sono state raccolte tramite questionari informazioni sugli stili di vita. Dei 1755 soggetti, solo 711 risiedono nei comuni di Taranto, Massafra e Statte, di cui 639 individui singoli residenti hanno informazioni necessarie per le procedure di R-L con la coorte originale e per la georeferenziazione. Una volta terminata la procedura di linkage con la coorte originaria, sono stati stimati il rischio relativo della relazione tra esposizione e confondente (RR_{EC}) per i 3 quartili di inquinante e ottenuto dalla letteratura il rischio relativo dell'associazione tra confondente e outcome (RR_{CD})³⁶⁻⁴⁰.

Nella Tabella 12 e 13 sono riportate le distribuzioni di frequenza delle categorie di esposizione e dei confondenti, in totale e per categoria di esposizione a PM_{10} ed SO_2 . In totale c'è una maggiore percentuale di non fumatori (47.52%) rispetto ai fumatori (31.46%) ed ex fumatori (21.03%). In presenza di un livello di esposizione più elevato (ultimo quartile) si evidenzia una frequenza più elevata di fumatori (37.23%) ed ex-fumatori (21.9%). La relazione tra categorie di PM_{10} ed abitudine al fumo non è lineare, poiché non si evidenzia un trend crescente all'aumentare del PM_{10} , ma si trovano andamenti prima crescenti e poi decrescenti o viceversa.

Il 58.3% degli intervistati ha bevuto almeno una bevanda alcolica negli ultimi 30 giorni, la percentuale aumenta tra le persone esposte a livelli medi (2° quartile) ed elevati (4° quartile) di PM_{10} . Il 13.74% del campione intervistato ha un BMI superiore a $30\text{kg}/\text{m}^2$, rientrando quindi nella definizione di obeso. La prevalenza di obesi è elevata per livelli di PM_{10} bassi (16.88%) e molto elevati (16.06%).

I RR_{CE} della relazione tra fattori di rischio ed esposizione a PM_{10} , mostrano un'associazione positiva ma non statisticamente significativa tra l'essere fumatore e l'ultimo quartile di esposizione a PM_{10} ($RR=1.24$) e tra consumo di alcol e tutte le categorie di esposizione rispetto alla più bassa (la significatività statistica è raggiunta per il 2° ed il 4° quartile). Occorre sottolineare che tali associazioni sono aggiustate per sesso ed età e stato socioeconomico.

La percentuale di bias associata alle stime di effetto del PM_{10} su mortalità naturale, quando esse non sono aggiustate per i confondenti non osservati, varia da -1.22% a 0.35% nel quartile dei più esposti rispetto ai meno esposti. Per la mortalità cardiovascolare il bias invece risulta negativo, molto ridotto per l'ultimo quartile di esposizione a PM_{10} (-0.10%). Le stime di effetto del PM_{10} sulla mortalità per tumore al polmone non aggiustate per confondimento non misurato

sono affette da bias negativo per il 2° e 3° quartile di esposizione a PM₁₀ (rispettivamente -2.50% e -1.48%) e positivo per l'ultimo quartile (3.87%).

L'associazione tra fattori di confondimento ed SO₂ (Tabella 13), evidenzia delle relazioni non lineari. In particolare la prevalenza di fumatori è debolmente più elevata nell'ultimo quartile di esposizione (36.55%) rispetto alla categoria di riferimento (32.24%). E' più bassa invece negli altri quartili (27.15% e 30.13%). Anche gli ex fumatori sono in percentuale maggiore quando si considera la categoria di esposizione più elevata (22.76%). La prevalenza di coloro che hanno bevuto almeno una bevanda alcolica negli ultimi 30 giorni è maggiore per le categorie di esposizione corrispondenti al 2° e 4° quartile di SO₂ (62.91% e 60%) rispetto alla categoria di riferimento (54.61%). La prevalenza di soggetti considerati obesi (BMI>=30kg/m²) è maggiore tra gli esposti a bassi livelli di SO₂, nel 1° quartile (15.79%), mentre i normopeso sono più rappresentati nelle aree con medio o medio alto livello di esposizione.

I RR_{CE} della relazione tra fattori di rischio ed esposizione a SO₂ evidenziano un'associazione positiva tra l'essere fumatore e l'ultimo quartile di esposizione a PM₁₀ (RR=1.24) e tra consumo di alcol e tutte le categorie di esposizione rispetto alla più bassa, nonostante la significatività statistica non sia raggiunta in nessuna delle analisi per scarsa potenza statistica.

La percentuale di bias associata alle stime di effetto del SO₂ su mortalità naturale è contenuta e varia da -0.99% a 0.48% nel quartile dei più esposti. Per la mortalità cardiovascolare il bias è trascurabile (da -1.54% a 0.16%), mentre per la mortalità per tumore del polmone esso è negativo per il 2° ed il 3° quartile della distribuzione di SO₂ (-2.86% e -2.96% rispettivamente), e positivo per l'ultimo quartile (3.69%), ma sempre contenuto.

	Misura	TOT	Q1	Q2	Q3	Q4
PM₁₀	Media (SD)	3.73 (3.97)	0.86 (0.47)	2.20 (0.50)	3.62 (0.23)	8.72 (5.69)
Fumatore (PASSI)	P(C) %	31.46	31.82	27.03	30.3	37.23
Ex fumatore (PASSI)	P(C) %	21.03	21.43	21.62	19.39	21.9
Non fumatore (PASSI)	P(C) %	47.52	46.75	51.35	50.3	40.88
Alcol SI (PASSI)	P(C) %	58.28	52.6	66.9	52.12	62.77
Alcol NO (PASSI)	P(C) %	41.72	47.4	33.11	47.88	37.23
Obesità SI (BMI ≥ 30 kg/m ²) (PASSI)	P(C) %	13.74	16.88	12.16	10.3	16.06
Obesità NO (BMI < 30 kg/m ²) (PASSI)	P(C) %	86.26	83.12	87.84	89.7	83.94
Fumatore vs Non fumatore (PASSI)	RR _{CE} (95%IC)		1.00	0.87 (0.62-1.22)	0.97 (0.72-1.32)	1.24 (0.92-1.68)
Ex fumatore vs Non fumatore (PASSI)	RR _{CE} (95%IC)		1.00	0.97 (0.64-1.46)	0.85 (0.57-1.27)	0.98 (0.65-1.47)
Alcol SI/NO (PASSI)	RR _{CE} (95%IC)		1.00	1.32 (1.09-1.59)	1.02 (0.82-1.26)	1.25 (1.02-1.52)
Obesità (BMI ≥ 30 vs < 30 kg/m ²) (PASSI)	RR _{CE} (95%IC)		1.00	0.66 (0.37-1.17)	0.59 (0.33-1.04)	0.87 (0.51-1.50)
Bias						
Mortalità naturale	%			-1.22	-0.41	0.35
Mortalità cardiovascolare	%			-2.00	-0.68	-0.10
Mortalità per tumore del polmone	%			-2.50	-1.48	3.87

Tabella 12: Associazione tra fattori di confondimento non misurati ed esposizione categorica in quartili di PM₁₀ nella popolazione PASSI, RR_{CE} e stima del bias da aggiustamento indiretto.

	Misura	TOT	Q1	Q2	Q3	Q4
SO₂	Media (SD)	3.46 (1.83)	1.28 (0.67)	2.73 (0.41)	3.99 (0.23)	5.92 (1.16)
Fumatore (PASSI)	P(C) %	31.46	32.24	27.15	30.13	36.55
Ex fumatore (PASSI)	P(C) %	21.03	21.71	21.85	17.95	22.76
Non fumatore (PASSI)	P(C) %	47.52	46.05	50.99	51.92	40.69
Alcol SI (PASSI)	P(C) %	58.28	54.61	62.91	55.77	60
Alcol NO (PASSI)	P(C) %	41.72	45.39	37.09	44.23	40
Obesità SI (BMI ≥ 30kg/m ²) (PASSI)	P(C) %	13.74	15.79	13.25	11.54	14.48
Obesità NO (BMI < 30kg/m ²) (PASSI)	P(C) %	86.26	84.21	86.75	88.46	85.52
Fumatore vs Non fumatore (PASSI)	RR _{CE} (95%CI)		1.00	0.88 (0.63-1.24)	0.94 (0.69-1.27)	1.24 (0.92-1.66)
Ex fumatore vs Non fumatore (PASSI)	RR _{CE} (95%CI)		1.00	0.90 (0.60-1.37)	0.74 (0.49-1.12)	0.95 (0.64-1.41)
Alcol SI/NO (PASSI)	RR _{CE} (95%CI)		1.00	1.20 (0.99-1.46)	1.06 (0.86-1.30)	1.15 (0.95-1.40)
Obesità (BMI ≥ 30 vs < 30kg/m ²)(PASSI)	RR _{CE} (95%CI)		1.00	0.76 (0.43-1.34)	0.69 (0.39-1.23)	0.82 (0.47-1.45)
Bias						
Mortalità naturale	%			-0.99	-0.64	0.48
Mortalità cardiovascolare	%			-1.54	-0.97	0.16
Mortalità per tumore del polmone	%			-2.86	-2.96	3.69

Tabella 13: Associazione tra fattori di confondimento non misurati ed esposizione categorica in quartili di SO₂ nella popolazione PASSI, RR_{CE} e stima del bias da aggiustamento indiretto.

3. Stima di effetti causali dell'inquinamento da fonte industriale sulla mortalità nell'area di Taranto mediante approccio "Differences-in-Differences"

Introduzione

Negli studi epidemiologici osservazionali un argomento di primaria importanza è il confondimento che, se non identificato e controllato in maniera adeguata, può portare a distorsioni dell'associazione oggetto di studio. Svariate sono le tecniche abitualmente utilizzate per l'aggiustamento del confondimento: restrizione, matching, standardizzazione, modelli di regressione. Tuttavia nessuna di esse può escludere la presenza di confondimento residuo, ovvero "confondimento dovuto a fattori che non sono controllati o che sono controllati ma misurati in modo non accurato"⁴¹. I ricercatori dunque si basano sulla propria conoscenza del fenomeno e sull'utilizzo di analisi di sensibilità volte a testare la robustezza dei propri risultati a formulazioni modellistiche alternative. Un approccio differente al problema del confondimento consiste nell'utilizzo di metodi che lo rimuovano da disegno. Di questi ultimi fa parte il metodo "Difference-in-Differences" (DID), ampiamente diffuso nel campo dell'economia, ma anche largamente applicato in altre discipline. Sono disponibili alcune applicazioni nel campo epidemiologico negli ultimi anni⁴²⁻⁴⁴.

Il metodo è stato frequentemente utilizzato per stimare l'effetto di un trattamento o intervento di *policy*. A tal proposito si può ricordare lo studio di D. Carl e A. Kruger del 1994 che mirava a comprendere quali potessero essere gli effetti sull'occupazione degli aumenti del salario minimo⁴⁵; oppure lo studio di Galiani et al. del 2005 che si prefiggeva di studiare l'impatto della privatizzazione dei servizi idrici sulla mortalità infantile in Argentina⁴³. Un recente studio⁴⁴ di Wang e colleghi ha utilizzato tale metodo per stimare gli effetti causali a lungo termine dell'esposizione a PM_{2.5} sulla mortalità nel New Jersey.

Si tratta di un metodo semplice il cui nome descrive direttamente la metodologia. Esso, infatti, nella sua formulazione generale, confronta i cambiamenti nel tempo degli esiti tra i trattati e i non trattati. Il vantaggio principale è che ogni popolazione funge da controllo di se stessa (assenza di confondimento dovuto a caratteristiche fisse nel tempo), e la finestra temporale è sufficientemente breve da rendere implausibile il confondimento dovuto a fattori tempo-dipendenti.

Tale parte dello studio si prefigge di applicare il metodo dell'inferenza causale, difference-in-differences (DID), alla coorte dell'area di Taranto per esaminare l'effetto causale dell'esposizione a PM₁₀ di origine industriale sulla mortalità naturale e causa-specifica.

Area in studio e arruolamento della coorte

L'area oggetto di studio è costituita dai comuni di Taranto, Massafra e Statte. Il comune di Taranto è stato suddiviso in 9 quartieri sulla base delle sezioni di censimento (vedi Appendice C per dettagli). L'area in studio risulta dunque complessivamente suddivisa in 11 sotto-aree, i 9 quartieri del comune di Taranto e i comuni di Massafra e Statte

La popolazione in studio è costituita da tutti i residenti al 01/01/1998 o successivamente entrati per nascita o immigrazione sino al 31/12/2010 nei comuni in esame. Essa è stata costruita impiegando gli archivi anagrafici forniti dai tre comuni dell'area in studio, i quali furono sottoposti a scrupolose procedure di controllo di qualità. Grazie all'aggiornamento di questi ultimi, si è potuto accertare lo stato in vita e i movimenti migratori degli individui della coorte sino al 31/12/2014 (con la stessa procedura descritta nella sezione 2). Ogni indirizzo è stato georeferenziato utilizzando il software ARCGIS. Grazie alla geocodifica è stato possibile attribuire a ciascun soggetto i vari quartieri in cui egli ha risieduto nel periodo oggetto di studio, le informazioni circa i movimenti residenziali sono registrate sino all'anno 2010.

Di tale coorte sono stati considerati solo i residenti nel periodo 2008-2014, in modo tale da valutare un intervallo di tempo relativamente breve; esso costituisce il periodo oggetto del presente studio.

Valutazione dell'esposizione

Nell'area in studio sono presenti nove stazioni di monitoraggio ARPA, tutte registrano i livelli giornalieri di biossido di azoto (NO₂) e otto di esse anche il particolato aerodisperso, PM₁₀⁸. Sono state considerate quattro stazioni per le quali fossero disponibili le medie annuali di PM₁₀ e NO₂ dall'anno 2008 al 2014. Esse sono una di tipo traffico collocata in una zona di tipo urbano (centralina di Via Alto Adige), due in prossimità dell'area industriale (Via Machiavelli e Via Archimede al quartiere Tamburi) e una distante dall'area industriale in una zona suburbana (Via Ugo Foscolo nel quartiere Talsano).

ARPA Puglia ha inoltre elaborato per l'anno 2010 un modello di dispersione degli inquinanti (in questo caso il PM₁₀) dell'impianto ILVA utilizzando un modello Lagrangiano a particelle (SPRAY) sulla base delle informazioni disponibili sulle caratteristiche emissive, l'orografia e la meteorologia⁹.

Per disporre di stime dei valori dell'inquinamento di origine industriale per ogni area e per ogni anno, dal 2008 al 2014 si è attuata la seguente metodologia.

1. Stima del PM₁₀ industriale a Tamburi.

Supponendo che la concentrazione media annuale di PM₁₀ misurata alla centralina possa essere suddivisa in tre componenti: background (B), industria (I) e traffico (T); è stato possibile scrivere il seguente sistema lineare di 3 equazioni in 3 incognite.

$$\begin{cases} T_{Mx} + B_x + I_{Mx} = C_{Mx} \\ \Delta_{Tx} \cdot T_{Mx} + B_x + \gamma_1 \cdot I_{Mx} = C_{Tx} \\ \Delta_{Ax} \cdot T_{Mx} + B_x + \gamma_2 \cdot I_{Mx} = C_{Ax} \end{cases} \quad (1)$$

dove C_{Mx} è la media tra le concentrazioni annuali di PM₁₀ rilevate nell'anno x alla centralina di Via Machiavelli e di Via Archimede. Essa è stata scomposta in tre fattori: B_x background nell'anno x , T_{Mx} componente di traffico nell'anno x , I_{Mx} componente industriale nell'anno x . C_{Tx} è la concentrazione media annuale di PM₁₀ rilevata nell'anno x nella centralina di Via Ugo Foscolo (Talsano). Anche quest'ultima è stata suddivisa in tre fattori: B_x background nell'anno x , $T_{Tx} = \Delta_{Tx} \cdot T_{Mx}$ componente di traffico nell'anno x , $I_{Tx} = \gamma_1 \cdot I_{Mx}$ componente industriale nell'anno x . La componente di traffico è stata stimata come prodotto della componente di traffico a Tamburi nell'anno x e Δ_{Tx} , rapporto tra la concentrazione media annuale di NO₂ rilevata nell'anno x nella centralina di Talsano e la media tra le concentrazioni di NO₂ rilevate nelle due centraline dei Tamburi. La componente industriale è stata stimata come prodotto della componente industriale rilevata a Tamburi nell'anno x e γ_1 , rapporto tra il valore predetto dal modello ARPA del PM₁₀ alla centralina di Talsano e la corrispondente media dei valori predetti alle centraline dei Tamburi. Quanto detto vale anche per la terza equazione del sistema (1), la quale si riferisce, invece, alla centralina di Via Alto Adige.

Si osservi che nel sistema (1) si è supposto che la componente di background B_x fosse la medesima in tutte le stazioni di monitoraggio considerate, in quanto riflette livelli di inquinamento "di base", attribuibili a fonti uniformi sul territorio ovvero a sorgenti transfrontaliere. Si è assunto, inoltre, che fosse possibile stimare il contributo relativo del traffico nei diversi punti come rapporto tra le concentrazioni di NO₂, parametro, questo, considerato proxy del traffico.

2. Stima individuale del PM₁₀ industriale

Sulla base della geocodifica dell'indirizzo di residenza è stato possibile attribuire ad ogni individuo della coorte il valore del PM₁₀ predetto dal modello emissivo dell'anno 2010,

sviluppato da ARPA Puglia, che simula il trasporto e la dispersione degli inquinanti atmosferici emessi dagli impianti dello stabilimento ILVA⁹.

Si è calcolato, per ogni individuo, la quantità P_i , data dal rapporto tra il valore predetto da modello ARPA di PM₁₀ individuo specifico e la media dei valori predetti del PM₁₀ nelle stazioni di monitoraggio di Via Machiavelli e Via Archimede.

Per ogni soggetto i della coorte è stato stimato in seguito il contributo di PM₁₀ di tipo industriale:

$$I_{i,x} = P_i \cdot I_{Mx}$$

Si è assunto che i rapporti relativi di PM₁₀ tra due punti da modello di dispersione vengano mantenuti nei vari anni.

3. Stima del PM₁₀ industriale specifica per area, anno e classe d'età

E' stato ottenuto il contributo di PM₁₀ dovuto all'industria specifici per area, anno e classe d'età mediando i contributi $I_{i,x}$ individuali del PM₁₀ industriale corrispondenti.

Esiti in studio

Utilizzando il Registro nominativo delle cause di morte della ASL Taranto è stato possibile attribuire, mediante una procedura di *record linkage*, la causa di morte ai soggetti deceduti nel periodo in studio. In tale archivio le cause sono codificate secondo la 9° revisione ICD per gli anni 2008-2010 e secondo la 10° revisione ICD per gli anni 2011-2014. Sono state utilizzate tavole di corrispondenza tra ICD 9 e 10.

Gli esiti in studio considerati sono stati i decessi per: tutte le cause naturali (ICD-9 001-799), malattie del sistema circolatorio (ICD-9 390-459), malattie cardiache (ICD-9 390-429), e malattie del sistema respiratorio (ICD-9 460-519).

Analisi statistica

Sulla base delle informazioni presenti nella coorte e della storia residenziale individuale sono stati stimati per ogni anno (2008-2014), area geografica (i nove quartieri di Taranto e i due comuni di Statte e Massafra) e per ogni classe di età (0-34, 35-64, 65-74, >74)) gli anni-persona rischio di morte della coorte in studio. Tali stime rappresentano il denominatore (o "offset" nelle analisi di Poisson) per la stima dei tassi annuali di morte per area e per età.

Il modello implementato è il seguente:

$$\log[E(Y_{q,t,e})] = \beta_0 + \beta_1 I_q + \beta_2 T + \beta_3 I_e + \beta_4 I_q * T + \beta_5 I_e * T + \beta_6 PM_{10\ q,t,e} + \log(P_{q,t,e}) \quad (2)$$

dove $Y_{q,t,e}$ è il numero di decessi nell'area q , anno t e classe d'età e ; $PM_{10q,t,e}$ è la concentrazione di PM_{10} industriale nello stesso strato; $P_{q,t,e}$ è il numero di anni persona a rischio nel medesimo strato; I_q , I_e sono variabili dummy rispettivamente per le aree e le classi d'età; T è una variabile continua per il tempo.

Nel modello (2): β_0 è l'intercetta; $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ sono coefficienti che aggiustano per il confondimento indotto da fattori che variano tra le aree (β_1), classi d'età (β_3) e nel tempo (β_2); β_4 rimuove il potenziale confondimento introdotto da fattori, conosciuti e sconosciuti, che hanno trend temporali differenti (considerati lineari) tra le aree; β_5 , come β_4 , aggiusta per potenziali confondenti che mostrano trend temporali diversi (considerati lineari) nelle classi d'età; β_6 rappresenta l'effetto causale del PM_{10} .

Tutti i risultati sono stati espressi come incremento percentuale del rischio di morte, con i relativi intervalli di confidenza al 95%, per incrementi di $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ della concentrazione di PM_{10} di originale industriale.

Per la creazione della coorte e le analisi statistiche sono stati utilizzati i programmi SAS e Stata, e per l'elaborazione dei dati geografici Arcgis e Qgis.

Risultati

La Figura 22 illustra le aree oggetto di studio e le centraline presenti nel territorio gestite da Arpa Puglia, sono cerchiato le stazioni di monitoraggio di Via Machiavelli, Via Archimede, Via Alto Adige e Via Ugo Foscolo (Talsano), utilizzate per stimare il contributo di PM_{10} attribuibile alle sorgenti industriali.

La Figura 23 mostra in alto la produttività Ilva nel periodo oggetto di studio suddivisa per settori produttivi e in basso riporta le concentrazioni medie annuali del PM_{10} misurate dalle quattro centraline prese in considerazione. Dal grafico si può notare un andamento della produttività simile per tutti i processi dell'ILVA, con un decremento importante nel 2009 a causa della crisi economica, un incremento fino al 2012 in cui si registra un picco e una riduzione nel 2013, dovuta alla chiusura di alcuni degli impianti a seguito del provvedimento della Procura di Taranto.

C'è poi una ripresa nel 2014. Le concentrazioni medie di PM₁₀ sono più elevate per le centraline di Machiavelli e Archimede, con un picco massimo nel 2011 e successiva diminuzione.

La Figura 24 riporta la variazione assoluta del PM₁₀ industriale e la variazione percentuale dei tassi di mortalità (per 1,000 anni persona) nell'intero periodo. Da quest'ultima si nota che tali variazioni seguono trend simili nei primi anni del periodo in studio nelle differenti aree. E' evidente per tamburi che i tassi di mortalità subiscono un incremento fino al 2011 a seguito di incrementi di PM₁₀ industriale e dopo presentano una riduzione. Lo stesso si verifica per Isola, Borgo, con un picco però nel 2012.

La coorte totale è composta da 321,356 persone ed al 31/12/2014 risultano vivi e residenti 267,537 soggetti (83.2%), sono decedute 37,736 persone (11.74%) e migrate fuori dall'area e quindi "perse" 16,083 (5%), il follow-up per questi soggetti è stato troncato alla data di emigrazione.

Successivamente, di tale coorte sono stati considerati solo i residenti negli ultimi sette anni, vale a dire nel periodo 2008-2014.

La Tabella 14 mostra le caratteristiche dei deceduti e dei residenti nella coorte nel periodo oggetto dello studio. Si rileva che sono stati analizzati 15,303 decessi per cause naturali, di cui il 71.8% di persone di età superiore a 74 anni e solo lo 0.8% di giovani con età inferiore o uguale a 34 anni. Sono stati stimati 1,726,353 anni persona, di cui l'11.7% relativi al comune di Massafra e il 5.6% al comune di Statte.

In Tabella 15 sono riportati gli incrementi percentuali di rischio di morte per tutte le cause naturali e specifici per causa. La mortalità naturale mostra un incremento del 1.86% (I.C. 95% -0.06-3.83%) per esposizione a 1 µg/m³ di PM₁₀ di tipo industriale. Si evidenzia un effetto del PM₁₀ industriale sulla mortalità per cause respiratorie (8.74%, I.C. 95% 1.50, 16.51%).

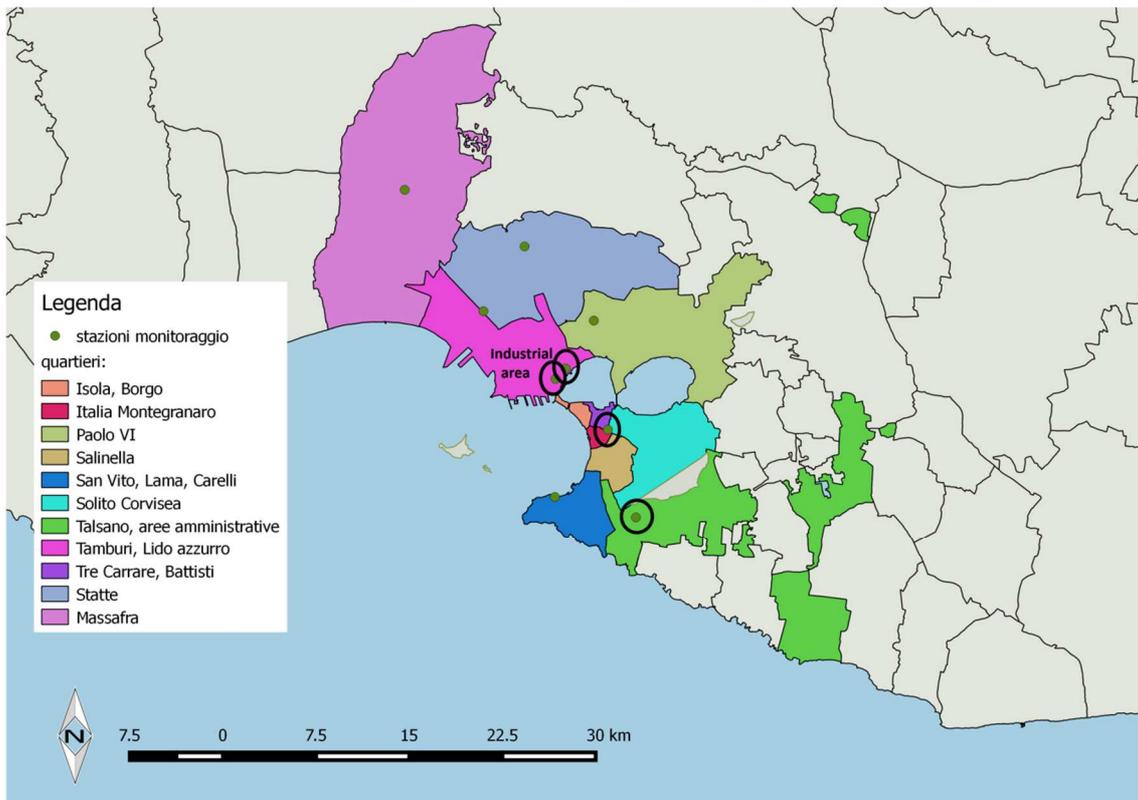


Figura 22: Area in studio, quartieri e stazioni di monitoraggio

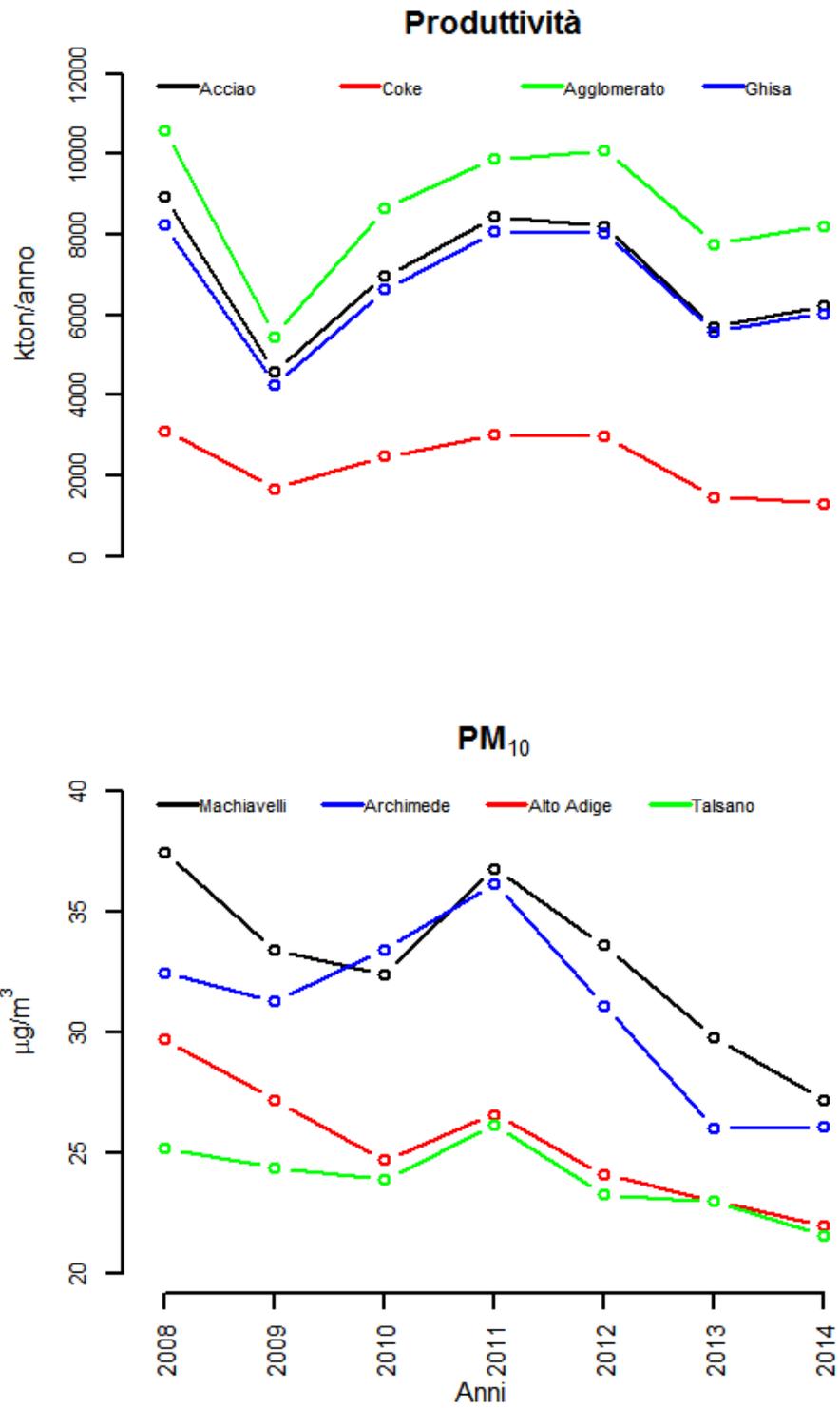


Figura 23: Produttività Ilva e concentrazioni PM₁₀ per anno.

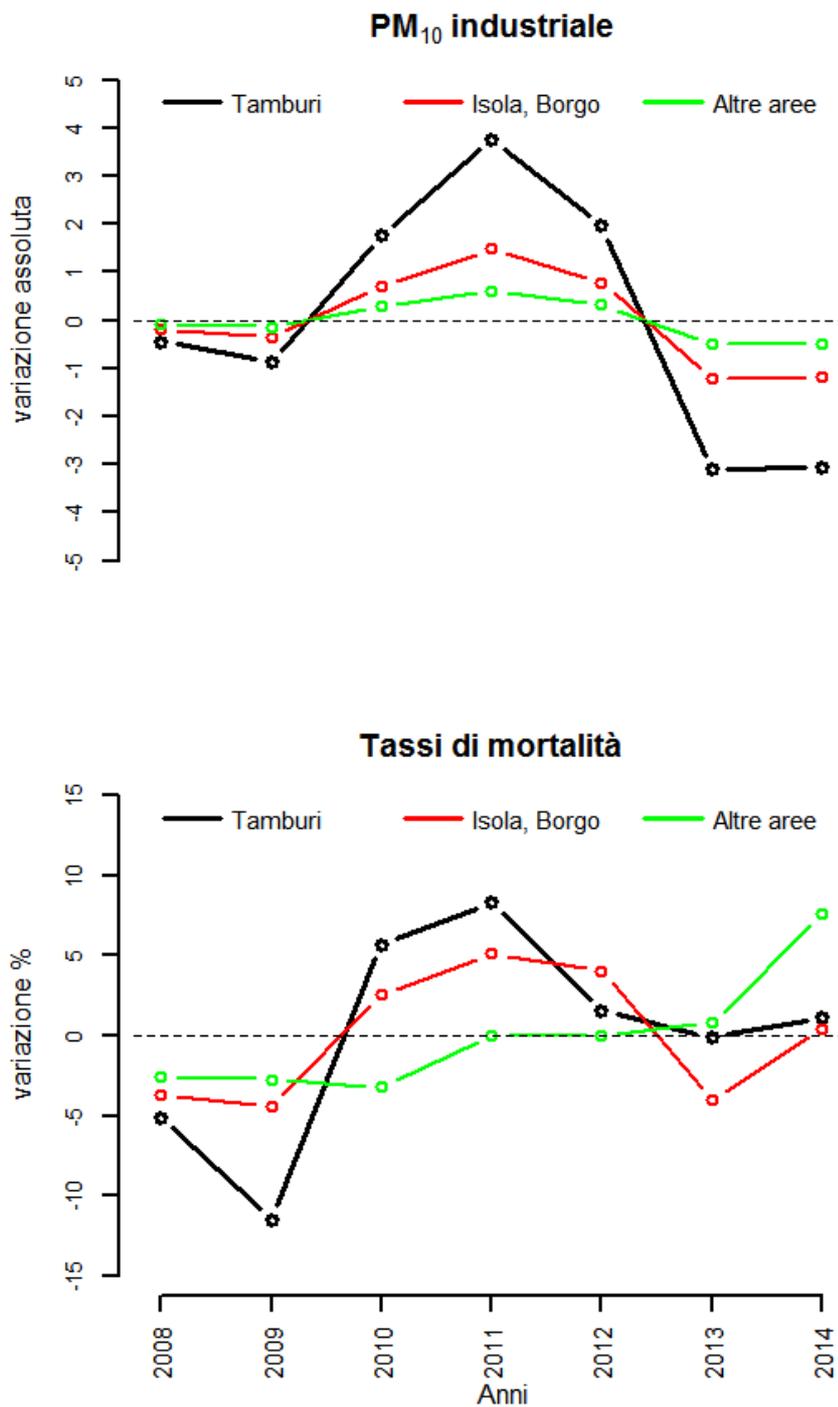


Figura 24: Variazione assoluta del PM₁₀ industriale e variazione percentuale dei tassi di mortalità (per 1,000 anni persona).

	Numero di deceduti		Anni persona	
	n.	%	n.	%
Totale	15303	100.0	1726353	100.0
Classi d'età				
0-34	116	0.8	621334	36.0
35-64	1771	11.6	737862	42.7
65-74	2427	15.9	191020	11.1
>74	10989	71.8	176138	10.2
Aree				
Isola, Borgo	2363	15.4	197931	11.5
Italia Montegranaro	2296	15.0	190803	11.1
Lama, San Vito, Carelli	675	4.4	127533	7.4
Massafra	1569	10.3	201381	11.7
Paolo VI	710	4.6	122082	7.1
Salinella	1192	7.8	160348	9.3
Solito corvisea	1391	9.1	157536	9.1
Statte	664	4.3	96152	5.6
Talsano, Aree amministrative	1129	7.4	176840	10.2
Tamburi, Lido azzurro	1152	7.5	117166	6.8
Tre carrare, Battisti	2162	14.1	178580	10.3

Tabella 14: Popolazione in studio: numero di anni persona e deceduti per cause naturali nel periodo in studio suddivisi per classe d'età e area geografica, 2008-2014.

Cause di morte (ICD- 9CM)	n.	I.R.%	I.C. 95%	
Cause naturali (001-799)	15303	1.86	-0.06	3.83
Malattie del sistema circolatorio (390-459)	5721	0.70	-2.35	3.84
Malattie cardiache (390-429)	4346	1.91	-1.55	5.50
Malattie del sistema respiratorio (460-519)	1150	8.74	1.50	16.51

Tabella 15: Numero di decessi, incremento percentuale del rischio e intervallo di confidenza al 95%, relativo a 1 µg/m³ di variazione di PM₁₀ industriale, 2008-2014.

4. Discussione e conclusione

Questo studio ha valutato gli effetti delle esposizioni ambientali ed occupazionali sulla mortalità/morbosità della popolazione residente nell'area di Taranto e fornisce un quadro epidemiologico aggiornato agli anni più recenti.

Lo studio fornisce i seguenti risultati:

1. La città di Taranto (e i due comuni limitrofi Statte e Massafra) presentano un quadro sociale variegato con presenza contemporanea di aree ad elevata emarginazione e povertà ed aree abbienti. A questa stratificazione sociale si associano differenze importanti di salute (e di probabilità di morte). Le classi sociali più basse hanno tassi di mortalità e di ricorso al ricovero ospedaliero più alte di circa il 20% rispetto alle classi sociali più abbienti.
2. Anche tenendo conto degli effetti della stratificazione sociale, la situazione sanitaria in termini di mortalità e ricoveri ospedalieri non è uniforme nella città. In particolare, tassi più elevati si osservano nei quartieri Paolo VI e Tamburi (Tamburi, Isola, Porta Napoli, Lido Azzurro). Per questi quartieri, anche tenendo conto dei differenziali sociali, delle esposizioni ambientali e delle categorie occupazionali indagate con questo studio, i livelli complessivi di mortalità e di ricorso al ricovero sono più elevati. Gli eccessi sono sostenuti dai tumori, dalle malattie cardiovascolari e dalle malattie respiratorie.
3. Considerando l'esposizione individuale a PM₁₀ ed SO₂ di origine industriale, si è osservato un aumento del rischio della mortalità per cause naturali, per cause tumorali, per malattie cardiache, per infarto acuto del miocardio e per malattie renali. Gli effetti del PM₁₀ e del SO₂ sul rischio di mortalità naturale e causa-specifica aumentano all'aumentare dell'esposizione.
4. Anche i ricoveri ospedalieri sono positivamente associati con incrementi di concentrazione di PM₁₀ ed SO₂. In particolare eccessi si sono osservati per ricoveri per cause naturali, cause neurologiche, cardiache, infezioni respiratorie, malattie dell'apparato digerente e malattie renali. Gli effetti sulle patologie respiratorie sono più importanti quando si considera la popolazione dei bambini di 0-14 anni. Anche se il risultato dovrà essere verificato in indagini successive, appare rilevante la relazione tra esposizione ambientale ed esito abortivo della gravidanza.
5. L'analisi della incidenza tumorale ha messo in evidenza una relazione della esposizione ambientale con il tumore del polmone, della mammella per le donne e del rene per entrambi i sessi.

-
6. L'analisi della latenza degli effetti dell'esposizione sul rischio di mortalità per cause naturali ha dimostrato un danno sulla salute per esposizioni avvenute in un lontano passato (più di 25 anni prima dell'anno di inizio dello studio) ma anche, e soprattutto, per esposizioni molto recenti avvenute negli ultimi anni.
 7. Sono emerse delle associazioni chiare tra attività lavorativa ed eccessi di mortalità per tumore, in particolar modo tumore dello stomaco, del polmone, della pleura e del rene. Eccessi importanti del rischio di mortalità per malattie respiratorie come la BPCO si sono osservati tra i lavoratori nelle costruzioni meccaniche, mentre eccessi del rischio di mortalità per malattie renali si sono evidenziati tra gli addetti alle costruzioni navali.
 8. L'aggiustamento indiretto per i fattori di confondimento non osservati e non misurati nella coorte di Taranto (fumo di sigaretta, alcol e obesità), attraverso l'impiego di un dataset ausiliario (dati PASSI), ha permesso di apprezzare una relazione solo marginale tra questi fattori di rischio e l'esposizione ad inquinamento ambientale. Questo ha permesso di valutare la percentuale di distorsione delle stime di effetto ottenute nello studio osservazionale condotto attribuibile alla mancanza di aggiustamento nei modelli di Cox utilizzati. I risultati hanno mostrato che il mancato aggiustamento per fumo di sigaretta, assunzione di alcol e obesità congiuntamente hanno determinato una distorsione trascurabile (max 4%) delle stime di effetto per le cause di mortalità analizzate.
 9. I risultati ottenuti con l'approccio *Differences in Differences* (DID) hanno confermato una relazione causale tra le variazioni dei livelli di PM₁₀ industriale e i tassi di mortalità nel periodo 2008-2014 nei quartieri a rischio. Ad incrementi positivi di PM₁₀ industriale medio si associano infatti incrementi dei tassi di mortalità, specialmente per cause respiratorie.

Le associazioni indagate avevano ipotesi a priori molto forti dal punto di vista scientifico perché le esposizioni ambientali presenti a Taranto sono già state studiate in diversi contesti in ambito nazionale ed internazionale. Esiste un corpo di evidenze scientifiche in grado di suffragare i risultati per quanto riguarda gli effetti cardiovascolari e respiratori del PM₁₀ (e dei suoi componenti) e del SO₂ sulla popolazione generale (WHO, REVIHAPP). Questo studio testimonia anche un effetto per quanto riguarda le malattie neurologiche e renali. Queste malattie sono state messe in relazione in diversi studi con la esposizione a metalli pesanti, componenti del particolato sospeso. Mentre esiste una plausibilità degli effetti degli inquinanti per quanto riguarda il tumore polmonare (il particolato atmosferico è stato giudicato cancerogeno - Gruppo 1- dalla Agenzia Internazionale di Ricerche sul Cancro, IARC), i risultati per le altre forme tumorali devono essere confermati. Rimangono del resto da approfondire tutti gli aspetti relativi agli effetti dell'inquinamento ambientale sulla salute riproduttiva alla luce dei risultati relativi agli esiti abortivi.

Anche gli eccessi riscontrati nel comparto siderurgico, in particolare per tumore della pleura, della vescica e dello stomaco, hanno una forte giustificazione eziologica data dalla esposizione ad amianto, a idrocarburi aromatici policiclici e alla possibile ingestione di polveri minerali. Per queste associazioni tra lavoro in siderurgia e comparsa di tumori esiste una vasta evidenza scientifica.

Un aspetto rilevante dei risultati di questo studio è relativo alla latenza dell'effetto, ovvero la distanza temporale tra esposizioni ed esiti sanitari. E' chiaro che per quanto riguarda i tumori tra gli adulti (specie i tumori solidi), l'esposizione etiologicamente rilevante è quella avvenuta 15-30 anni prima della comparsa della malattia. Nel caso dei lavoratori e della popolazione generale, dunque, le esposizioni avvenute durante gli anni 60-80 possono ritenersi responsabili dei casi di tumore del polmone, della vescica, e dello stomaco. Per le malattie cardiovascolari o respiratorie, ovvero per le malattie respiratorie nei bambini, il ragionamento è diverso e la latenza tra esposizione ed effetto è di pochi anni. L'evidenza su questo aspetto è disponibile dai dati della letteratura ed è confermata dalla analisi effettuata in questo studio che suggerisce un chiaro effetto della esposizione nell'ultimo anno o negli anni immediatamente precedenti. Del resto, l'analisi "difference in differences" mostra chiaramente una relazione temporale tra andamento dell'inquinamento negli ultimi anni e mortalità per tutte le cause naturali. Almeno una parte della mortalità associata alla esposizione ad inquinanti ambientali dunque può essere prontamente reversibile al diminuire della esposizione.

Lo studio epidemiologico ha numerosi punti di forza, che possono essere così riassunti:

1. È basato su un gran numero di individui residenti nell'area in studio;
2. Vi è stato un rigore elevato nell'arruolamento della coorte e nella caratterizzazione anagrafica;
3. Sono stati reperiti dati di buona qualità sulla storia residenziale ed è stato possibile georeferenziare con metodi automatici un grande numero di soggetti;
4. E' stata effettuata una modellizzazione delle concentrazioni ambientali utilizzando strumenti consolidati e moderni con una estrema solidità del modello meteorologico ed emissivo;
5. E' stato possibile, per la prima volta nell'area in studio, ricostruire storicamente l'esposizione individuale e valutarne gli effetti nel presente e nel passato;

-
6. L'esposizione tempo-dipendente ha permesso di tenere conto delle variazioni della produttività ed emissioni dell'impianto ILVA per un periodo molto lungo di tempo, nelle stime degli effetti;
 7. Sono stati applicati modelli statistici avanzati e consolidati nell'analisi della sopravvivenza, che hanno permesso flessibilità nel controllo del confondimento;
 8. È stato possibile nell'analisi dei dati controllare per il fattore di confondimento relativo allo stato socio-economico e alla esposizione professionale;
 9. La disponibilità di dati della coorte PASSI ha consentito di stimare la percentuale di distorsione delle stime ed operare un aggiustamento indiretto delle stesse.
 10. È stato possibile valutare l'andamento degli inquinanti e della mortalità nella stessa popolazione al netto dei fattori di confondimento individuali.

I punti critici dello studio possono essere considerati invece i seguenti, così riassunti:

1. Il PM₁₀ e l'SO₂ di origine industriale, come stimati dai modelli di dispersione, rappresentano solo degli indicatori di esposizione e possibili traccianti delle sostanze emesse. Questi indicatori sono stati usati nell'analisi ed hanno indicato un'associazione chiara con gli eventi sanitari a priori considerati. Si conviene però che tali indicatori siano pur sempre delle stime affette da errore. La possibile misclassificazione di questo indicatore rispetto alla vera esposizione della popolazione può essere considerata non differenziale, ossia si presuppone che non ci sia differenza tra casi rispetto a non casi. In tal caso, i rischi relativi ottenuti dallo studio possono essere considerati conservativi;
2. La ricostruzione storica dell'esposizione è soggetta a scelte e metodi di interpolazione, che presuppongono delle assunzioni a priori. L'esposizione retrospettiva potrebbe dunque risultare affetta da errore nella stima, che comporterebbe comunque, per le ipotesi conservative considerate, una sottostima della stessa e quindi anche una sottostima dei rischi relativi.
3. L'approccio DID si basa su alcune assunzioni. Si è assunto che i cambiamenti nel tempo della temperatura fossero gli stessi nelle varie aree oggetto di studio, le variazioni nel tempo tra le aree del SEP sono state supposte stabili, inoltre, le concentrazioni di NO₂ sono state considerate proxy del traffico.

In conclusione, l'esposizione continuata agli inquinanti dell'atmosfera emessi dall'impianto siderurgico ha causato e causa nella popolazione fenomeni degenerativi di apparati diversi dell'organismo umano che si traducono in eventi di malattia e morte. Le metodologie adottate hanno permesso di quantificare i rischi di malattia e morbosità derivanti dalle esposizioni recenti e passate e hanno permesso di escludere il ruolo di confondimento di possibili fattori esterni. Lo stato dell'ambiente e della salute della popolazione deve essere continuamente monitorato per meglio valutare i cambiamenti temporali e garantire interventi di prevenzione e una adeguata assistenza sanitaria.

Bibliografia

1. Viviano G, Ziemacki G, Settimo G et al. Air quality assessment in an urban-industrial area: the Taranto case study. *Epidemiol Prev* 2005; 29; (5-6 Suppl); 45-9.
2. Giua R, Spartera M, Viviano G, Ziemacki G, Carbotti G. Cancer risk for coke-oven workers in the Taranto steel plant. *Epidemiol Prev* 2005; 29; (5-6 Suppl); 42-4.
3. Liberti L, Notarnicola M, Primerano R, Vitucci G. Air pollution from a large steel factory: toxic contaminants from coke-oven plants. In *Air Pollution XII*. Brebbia CA (ed) Southampton (GB), WIT Press, 2004.
4. Liberti L, Notarnicola M, Primerano R, Zannetti P. Air pollution from a large steel factory: polycyclic aromatic hydrocarbon emissions from coke-oven batteries. *J Air Waste Manag Assoc* 2006; 56; 255-60.
5. Di Filippo P, Riccardi C, Incoronato F, Pomata D, Spicaglia S, Cecinato A. Inquinamento atmosferico nella città di Taranto: una realtà ad alto impatto industriale. In *Tematiche ambientali 2005 - Congresso seriale -Inquinamento atmosferico e salute*. Atti, n. 20. Udine, 5-6 Dicembre 2005.
6. Ferri GM, Gallo A, Sumerano M et al. Exposure to PAHs, urinary 1-pyrenol and DNA adducts in samples from a population living at different distances from a steel plant. *G Ital Med Lav Ergon* 2003; 25; (Suppl3); 32-4.
7. Gigante MR, Antelmi A, Iavicoli S et al. Evaluation of the role of occupational and environmental exposure to inorganic arsenic in the urinary excretion of the metal: preliminary data. *G Ital Med Lav Ergon* 2006; 28; 199-201.
8. ARPA Puglia. Relazione sui dati qualità dell'aria(2014). Technical report, ARPA Puglia, http://www.arpa.puglia.it/web/guest/rete_aria_ILVA, 2014.
9. ARPA Puglia. Rapporto sulla valutazione del danno sanitario stabilimento Ilva di Taranto. Technical report, ARPA Puglia, <http://www.arpa.puglia.it/web/guest/vds>, 2013.

-
10. Iavarone I, Castellano G, Martinelli W, Lerna A, Suma G, Conversano M. Ecological and human biomonitoring in Taranto, an Italian contaminated site. ISEE 21st Annual Conference. Poster presentation. ISEE-0518. Dublin, Ireland, August 25-29, 2009.
 11. Vigotti MA, Cavone D, Bruni A, Minerba S, Conversano M. Analisi di mortalità in un sito con sorgenti localizzate: il caso di Taranto. In Comba P, Bianchi F, Iavarone I, Pirastu R (eds). Impatto sulla salute dei siti inquinati: metodi e strumenti per la ricerca e le valutazioni. Rapporti ISTISAN (07/50). Roma, Istituto Superiore di Sanità, 2007.
 12. Marinaccio A, Belli S, Binazzi A et al. Residential proximity to industrial sites in the area of Taranto (Southern Italy). A case-control cancer incidence study. *Ann Ist Super Sanita* 2011; 47; 192-199.
 13. Biggeri A, Bellini P, Terracini B. Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution--MISA 1996-2002. *Epidemiol Prev* 2004; 28; (4-5 Suppl); 4-100.
 14. Martuzzi M., Mitis F., Iavarone I. Serinelli M. Health impact of PM₁₀ and ozone in 13 Italian cities. World Health Organization - Regional Office for Europe. Copenhagen 2006 (E88700).(www.euro.who.int/document/e88700.pdf, ultima consultazione 1 agosto 2011).
 15. Berti G, Galassi C, Faustini A, Forastiere F. EPIAIR Project. Air pollution and health: epidemiological surveillance and prevention. *Epidemiol Prev* 2009; 33; (Suppl 1); 1-143.
 16. Graziano G, Bilancia M, Bisceglia L, de Nichilo G, Pollice A, Assennato G. Statistical analysis of the incidence of some cancers in the province of Taranto 1999-2001. *Epidemiol Prev* 2009; 33; 37-44.
 17. Martinelli D, Mincuzzi A, Minerba S et al. Malignant cancer mortality in Province of Taranto (Italy). Geographic analysis in an area of high environmental risk. *J Prev Med Hyg.* 2009; 50; 181-90.
 18. Pirastu R, Ancona C, Iavarone I, Mitis F, Zona A, Comba P, SENTIERI Working Group. SENTIERI Project. Mortality study of residents in Italian polluted sites: evaluation of the epidemiological evidence. *Epidemiol Prev* 2010;34; (5-6 Suppl 3); 1-96.
 19. Perizia chimica della Procura di Taranto (2012) available on Environment Ministry site <http://aia.minambiente.it/DomandeAIADocumenti.aspx?id=333>.

-
20. Perizia Epidemiologica (2012) available on Environment Ministry site <http://aia.minambiente.it/DomandeAIADocumenti.aspx?id=333>.
21. Gariazzo C. Analisi modellistica dell'inquinamento atmosferico di origine industriale e antropica nell'area di Taranto. Texmat Editore, Roma, 2006.
22. Gariazzo C, Papaleo V, Pelliccioni A, Calori G, Radice P and Tinarelli G. Application of a Lagrangian particle model to assess the impact of harbour, industrial and urban activities on air quality in the Taranto area, Italy. *Atmospheric Environment*, 41:6432–44, 2007.
23. Mataloni F, Stafoggia M, Alessandrini E, Triassi M, Biggeri A, Forastiere F. Studio di coorte sulla mortalita` e morbosita` nell'area di Taranto (in Italian). *Epidemiol Prev* 2012; 36(5):237–252
24. Mangia C, Gianicolo EA, Bruni A, Vigotti MA, Cervino M. Spatial variability of air pollutants in the city of Taranto, Italy and its potential impact on exposure assessment. *Environ Monit Assess*; 2013;185(2):1719–1735
25. Vigotti MA, Mataloni F, Bruni A, Minniti C, Gianicolo EA. Mortality analysis by neighbourhood in a city with high levels of industrial air pollution. *Int J Public Health*; 2014 Aug;59(4):645-53.
26. Tinarelli G., Anfossi D., Bider M., Ferrero E., Trini Castelli S., 1999, A new high performance version of the Lagrangian particle dispersion model SPRAY, some case studies, *Air Pollution Modelling and its Applications XIII*, S.E. Gryning and E. Batchvarova eds., Kluwer Academic / Plenum Press, New York, 499-507.
27. Giua R, Morabito A, Tanzarella A, Spagnolo S, Pastore T, Bevere M, Valentini E, La Ghezza V. Application of a Lagrangian particle model to the source apportionment for primary macropollutants in Taranto area (South Italy). *Int J.Environment and Pollution* 2014; 55 (Nos 1/2/3/4): 31-40.
28. Zanini G. Il Sistema MINNI, modello integrato nazionale per la valutazione degli effetti dell'inquinamento atmosferico e dell'efficacia delle politiche di riduzione delle emissioni di inquinanti atmosferici. *Epidemiologia e prevenzione* 2009 Nov-Dic Suppl 1; anno 33(6), PMID 20418584.

-
29. EMEP/EEA air pollutant emission inventory guidebook — 2009. Technical report No 9/2009.
 30. E.P.A., 2006, AP 42, Fifth Edition, Volume I, Chapter 13: Miscellaneous Sources, Section 13.2.5, Industrial wind erosion.
 31. E.P.A. Emissions Factors & AP 42, Compilation of Air Pollutant Emission Factors.
 32. E.P.A. Method 303: Determination of visible emissions from by-product coke oven batteries.
 33. Decisione 2012/135/UE del 28 febbraio 2012 "Conclusioni sulle migliori tecniche disponibili (BAT) per la produzione di ferro e acciaio ai sensi della direttiva 2010/75/UE del Parlamento europeo e del Consiglio relativa alle emissioni industriali.
 34. Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2006; 15: 291–303.
 35. Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica a cura del Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute dell'Istituto superiore di sanità- La sorveglianza PASSI. <http://www.epicentro.iss.it/passi/>
 36. Taghizadeh N, Vonk JM, Boezen HM. Lifetime Smoking History and Cause-Specific Mortality in a Cohort Study with 43 Years of Follow-Up. *PLoS One*. 2016 Apr 7;11(4):e0153310. doi: 10.1371/journal.pone.0153310. eCollection 2016.
 37. Bagnardi V, Rota M, Botteri E et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015 Feb 3;112(3):580-93.
 38. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011 Feb 22;342:d671
 39. McGee DL, Diverse Populations Collaboration. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann Epidemiol*. 2005 Feb;15(2):87-97.

-
40. Taghizadeh N, Boezen HM, Schouten JP et al. BMI and lifetime changes in BMI and cancer mortality risk. *PLoS One*. 2015 Apr 16;10(4)
41. Kenneth J. Rothman. *Epidemiology: An Introduction*. OUP USA, 2012.
42. Charles C. Branas, Rose A. Cheney, John M. MacDonald, Vicky W. Tam, Tara D. Jackson, and Thomas R. Ten Have. A difference-in-differences analysis of health, safety, and greening vacant urban space. *American Journal of Epidemiology*, 2011.
43. Sebastian Galiani, Paul Gertler, and Ernesto Schargrotsky. Water for life: The impact of the privatization of water services on child mortality. *Journal of Political Economy*, 2005.
44. Wang Y, Kloog I, Coull BA, Kosheleva A, Zanobetti A, Schwartz JD. Estimating Causal Effects of Long-Term PM_{2.5} Exposure on Mortality in New Jersey. *Environ Health Perspect*; <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1409671>
45. David Card and Alan B. Krueger. Minimum wages and employment: A case study of the fast-food industry in New Jersey and Pennsylvania. *The American Economic Review*, 84(4):772–793, 1994.

APPENDICE A- Codici cause di decesso, ricovero e codici per sede del tumore

Causa di decesso (ICD-9CM)	Diagnosi di ricovero (ICD-9 CM)
Mortalità naturale (001-799)	Malattie infettive e parassitarie (001-1399)
Tumori maligni (140-208)	Malattie neurologiche (330-349)
Laringe (161)	Morbo di Parkinson (332)
Trachea, bronchi e polmoni (162)	Sclerosi multipla (340)
Connettivo e tessuti molli (171)	Malattie cardiovascolari (390-459)
Vescica (188)	Malattie cardiache (390-429)
Rene (189)	Eventi coronarici acuti (410-411)
Encefalo ed altri tumori del SNC (191-192, 225)	Scopenso cardiaco (428)
Tessuto linfatico ed ematopoietico (200-208)	Malattie cerebro-vascolari (430-438)
Malattie neurologiche (330-349)	Malattie apparato respiratorio (460-519)
Malattie cardiovascolari (390-459)	Infezioni delle vie respiratorie (460-466, 480-487)
Malattie cardiache (390-429)	BPCO (490-492, 494, 496)
Eventi coronarici acuti (410-411)	Asma (493)
Malattie cerebro-vascolari (430-438)	Malattie dell'apparato digerente (520-579)
Malattie apparato respiratorio (460-519)	Malattie renali (580-599)
Infezioni delle vie respiratorie (460-466, 480-487)	Endometriosi (617)
BPCO (490-492, 494, 496)	Gravidanza con esito abortivo (630-634)
Malattie renali (580-599)	

Sede del tumore (ICDO3T-ICDO3M)

Tutti i tumori (ICDO3T C00-C809)	Mammella (ICDO3T C50)
VADS (ICDO3T C00-C14)	Prostata (ICDO3T C61)
Esofago (ICDO3T C15)	Testicolo (ICDO3T C62)
Stomaco (ICDO3T C16)	Rene (ICDO3T C64)
Colon-retto (ICDO3T C18-C21)	Pelvi e vie urinarie (ICDO3T C65-C66, C68)
Fegato (ICDO3T C22)	Vescica (ICDO3T C67)
Colecisti e vie biliari (ICDO3T C23-C24)	Sistema nervoso centrale (ICDO3T C69-C72)
Pancreas (ICDO3T C25)	Tiroide (ICDO3T C73-C75)
Laringe (ICDO3T C32)	Mesotelioma (ICDO3M 9050-9055)
Polmoni (ICDO3T C33-C34)	Sarcoma di Kaposi (ICDO3M 9140)
Pleura (ICDO3T C384)	Linfoma di Hodgkin (ICDO3M 9650-9667)
Osso (ICDO3T C40-C41)	Linfoma non-Hodgkin (ICDO3M 9590-9596)
Cute (ICDO3T C44)	Mieloma (ICDO3M 9732)
Tessuti (ICDO3T C49)	Leucemie (ICDO3T 9421, ICDO3M 9800-9948)

APPENDICE B- Metodi di calcolo dell'Indice di Deprivazione - SINTESI (da Nicola Caranci)

Il patrimonio informativo messo a disposizione dall'Istat¹ è costituito dai dati derivanti dal questionario del *Censimento della popolazione e delle abitazioni (ISTAT 2001)*, composti da frequenze assolute per *sezione*, su:

- popolazione (struttura demografica, condizione professionale, spostamenti quotidiani)
- abitazioni ed edifici
- famiglie (tipologia, ampiezza, condizione professionale del capo-famiglia)
- stranieri (provenienza).

Il file contiene 280 variabili che sintetizzano le caratteristiche contenute nelle 4 ambiti elencati. I dati sono relativi all'intera popolazione italiana residente e censita, composta di 56.995.744 suddivisa in 352.205 sezioni di censimento, di cui si possono ricavare molteplici *indicatori*.

Gli *indicatori* selezionati per comporre l'*indice* sintetico sono:

x1: % di popolazione con istruzione pari o inferiore alla licenza elementare (mancato raggiungimento obbligo scolastico)

x2: % di popolazione attiva disoccupata o in cerca di prima occupazione

x3: % di abitazioni occupate in affitto

x4: % di famiglie monogenitoriali con figli dipendenti conviventi

x5: densità abitativa (numero di occupanti per 100m²).

L'*indice* è una variabile continua e rappresenta lo scarto rispetto alla media nazionale di caratteristiche di deprivazione:

$$ID = \sum_{i=1}^5 z_i \quad z_{i=} \frac{x_i - \mu_{x_i}}{s_{x_i}}$$

L'*indice*² è classificato in modo da diventare una variabile ordinale con 5 categorie. La scomposizione in classi si basa sui quintili di popolazione per tutta l'Italia (l'etichetta "molto ricco" identifica così il 20% di popolazione con i valori dell'indice più bassi). Il criterio adottato consente di ricavare una variabile poco influenzata nella sua definizione dalle unità statistiche che contengono pochi residenti. Si ottiene una ponderazione che traduce l'importanza di una *sezione* in base agli abitanti che la compongono.

Per applicazioni su contesti locali, quindi, si possono costruire le appropriate categorie di deprivazione in base allo stesso criterio applicato all'area considerata. In tal caso, si rende

opportuno l'uso di una standardizzazione differente: con media e deviazione standard specifiche del contesto in esame, e non dell'intero paese.

L'indice è ricalcolato a livello provinciale, con una ricalibrazione nelle 2 fasi citate in precedenza:

1. standardizzazione con media e deviazione standard provinciali
2. suddivisione in quintili relativi alla popolazione della provincia.

Riferimenti bibliografici

1. Dati acquisiti all'interno del progetto ex art. 12: "valorizzazione dei dati del censimento 2001 per il monitoraggio e l'analisi delle diseguaglianze sociali nella salute in Italia".

2. Caranci N., Biggeri A., Grisotto L., Pacelli B., Spadea T., Costa G. L'indice di deprivazione italiano a livello di sezione di censimento: definizione, descrizione e associazione con la mortalità. *Epidemiologia e prevenzione*, 34, 4, 167-176.

APPENDICE C- Aggregazione dei quartieri

Le sezioni di censimento sono state utilizzate anche per suddividere il comune di Taranto in 9 "quartieri". Ogni quartiere è composto da uno o più rioni di seguito indicato:

- Borgo (sezioni di censimento 279-400);
- Tamburi, Isola, Porta Napoli, Lido Azzurro (sezioni di censimento 1-221, 983,1483, 1511, 1546, 1547, 1548);
- Italia Montegranaro (sezioni di censimento 401-492);
- San Vito, Lama, Carelli (sezioni di censimento 886-921, 922, 923, 954, 957, 1553);
- Paolo VI (sezioni di censimento 222-278, 1522, 1527, 1528, 1529, 1533);
- Salinella (sezioni di censimento 705-801, 955, 956);
- Solito Corvisea (sezioni di censimento 617-704, 952, 1512, 1514, 1523, 1524, 1526);
- Talsano e Isole amministrative (sezioni di censimento 802-885, 925, 936, 953, 1108, 1516, 1518, 1519, 1532, 1535, 1539, 924, 926-932, 934, 935, 937, 940-950);
- Tre Carrare, Battisti (sezioni di censimento 493-616).

APPENDICE D- Risultati aggiuntivi

Causa di decesso	Maschi*			Femmine**		
	HR*	95% IC		HR*	95% IC	
Cause naturali	1.04	1.02	1.07	1.03	1.01	1.06
Tumori maligni	1.05	1.00	1.09	1.00	0.95	1.05
Laringe	0.98	0.73	1.32	1.05	0.37	2.92
Trachea, bronchi e polmoni	1.07	1.00	1.14	0.97	0.81	1.17
Connettivo e tessuti molli	1.54	1.12	2.12	0.46	0.17	1.26
Vescica	1.04	0.89	1.20	1.01	0.73	1.40
Rene	0.99	0.68	1.43	0.88	0.50	1.56
Encefalo ed altri tumori del SNC	1.13	0.91	1.40	0.88	0.67	1.17
Tessuto linfatico ed ematopoietico	1.06	0.91	1.22	0.89	0.75	1.06
Malattie neurologiche	0.96	0.81	1.13	1.11	0.98	1.26
Malattie cardiovascolari	1.03	0.98	1.07	1.02	0.98	1.06
Malattie cardiache	1.03	0.98	1.08	1.07	1.03	1.11
Eventi coronarici acuti	1.08	0.97	1.20	1.12	1.00	1.25
Malattie cerebro-vascolari	0.97	0.88	1.06	0.86	0.79	0.94
Malattie apparato respiratorio	1.01	0.93	1.08	1.05	0.96	1.14
Infezioni delle vie respiratorie	0.89	0.75	1.07	0.91	0.77	1.06
BPCO	1.00	0.92	1.09	1.08	0.95	1.22
Malattie renali	1.11	0.95	1.29	1.15	1.01	1.31

*Hazard Ratio (HR) da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (tre classi), età (asse temporale), stato socioeconomico, impiego in siderurgia, costruzioni meccaniche e navali

**Hazard Ratio (HR) da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (tre classi), età (asse temporale), stato socioeconomico

Tabella 1: Associazione tra esposizione a PM₁₀ industriale e mortalità causa-specifica per sesso. Rischio relativo (HR) per incrementi di 10 µg/m³ di PM₁₀. Popolazione Maschi e femmine, 1998-2013.

Causa di decesso	Maschi*			Femmine**		
	HR*	95% IC		HR*	95% IC	
Cause naturali	1.13	1.08	1.19	1.04	0.99	1.09
Tumori maligni	1.10	1.02	1.19	1.05	0.95	1.15
Laringe	1.05	0.59	1.88	0.52	0.06	4.64
Trachea, bronchi e polmoni	1.18	1.02	1.36	1.15	0.83	1.60
Connettivo e tessuti molli	3.51	1.23	10.02	0.34	0.11	1.07
Vescica	1.00	0.74	1.36	0.86	0.44	1.67
Rene	0.89	0.44	1.83	0.69	0.26	1.79
Encefalo ed altri tumori del SNC	1.44	0.92	2.26	1.05	0.66	1.67
Tessuto linfatico ed ematopoietico	1.17	0.88	1.56	0.91	0.68	1.23
Malattie neurologiche	1.00	0.74	1.35	1.10	0.84	1.44
Malattie cardiovascolari	1.13	1.04	1.23	0.98	0.91	1.05
Malattie cardiache	1.12	1.01	1.23	1.10	1.01	1.20
Eventi coronarici acuti	1.31	1.06	1.62	1.27	0.99	1.63
Malattie cerebro-vascolari	1.03	0.86	1.23	0.68	0.59	0.79
Malattie apparato respiratorio	0.98	0.84	1.13	1.08	0.91	1.29
Infezioni delle vie respiratorie	0.83	0.61	1.14	0.85	0.65	1.12
BPCO	0.98	0.82	1.18	1.17	0.91	1.50
Malattie renali	1.19	0.85	1.66	1.14	0.85	1.54

*Hazard Ratio (HR) da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (tre classi) , età (asse temporale), stato socioeconomico, impiego in siderurgia, costruzioni meccaniche e navali

**Hazard Ratio (HR) da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (tre classi) , età (asse temporale), stato socioeconomico

Tabella 2: Associazione tra esposizione a SO₂ industriale e mortalità causa-specifica per sesso. Rischio relativo (HR) per incrementi di 10 µg/m³ di SO₂. Popolazione Maschi e femmine, 1998-2013.

Diagnosi	Maschi*			Femmine**		
	HR*	95% IC		HR*	95% IC	
Malattie infettive e parassitarie	1.18	1.02	1.36	1.00	0.84	1.19
Malattie neurologiche	1.08	1.03	1.13	1.01	0.97	1.06
Morbo di Parkinson	0.96	0.74	1.24	0.91	0.68	1.20
Sclerosi multipla	0.85	0.60	1.21	1.10	0.89	1.36
Malattie cardiovascolari	1.04	1.02	1.06	1.03	1.01	1.05
Malattie cardiache	1.05	1.03	1.08	1.06	1.03	1.08
Eventi coronarici acuti	1.00	0.95	1.05	1.07	1.01	1.14
Scompenso cardiaco	1.03	0.98	1.08	1.02	0.97	1.07
Malattie cerebro-vascolari	1.02	0.98	1.07	0.99	0.96	1.03
Malattie apparato respiratorio	1.07	1.05	1.09	1.06	1.03	1.08
Infezioni delle vie respiratorie	1.12	1.09	1.16	1.09	1.05	1.12
BPCO	1.02	0.98	1.07	1.04	0.98	1.10
Asma	0.93	0.80	1.08	1.04	0.92	1.19
Malattie dell'apparato digerente	1.04	1.03	1.06	1.04	1.02	1.06
Malattie renali	1.06	1.02	1.10	1.10	1.06	1.14
Endometriosi				0.99	0.88	1.12
Gravidanza con esito abortivo				1.02	0.98	1.07
<i>Popolazione 0-14 anni**</i>						
Malattie respiratorie	1.12	1.08	1.16	1.10	1.06	1.15
Infezioni delle vie respiratorie	1.16	1.11	1.20	1.14	1.09	1.19
Asma	0.83	0.62	1.10	0.65	0.41	1.04

*Hazard Ratio (HR) da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (tre classi) e sesso, aggiustato per età (asse temporale), stato socioeconomico, impiego in siderurgia, costruzioni meccaniche e navali

**Hazard Ratio (HR) da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (tre classi) e sesso, aggiustato per età (asse temporale) e stato socioeconomico

Tabella 3: Associazione tra esposizione a PM₁₀ industriale e ricoveri causa-specifici per sesso. Rischio relativo (HR) per incrementi di 10 µg/m³ di PM₁₀. Popolazione Maschi e Femmine, 1998-2014.

Diagnosi	Maschi*			Femmine**		
	HR*	95% IC		HR*	95% IC	
Malattie infettive e parassitarie	1.61	1.15	2.26	0.98	0.69	1.40
Malattie neurologiche	1.32	1.20	1.45	1.12	1.02	1.23
Morbo di Parkinson	0.92	0.58	1.45	0.89	0.53	1.50
Sclerosi multipla	0.98	0.56	1.71	1.38	0.91	2.10
Malattie cardiovascolari	1.12	1.08	1.16	1.01	0.97	1.05
Malattie cardiache	1.14	1.09	1.19	1.07	1.02	1.12
Eventi coronarici acuti	1.13	1.03	1.24	1.16	1.02	1.33
Scompenso cardiaco	1.14	1.03	1.27	1.12	1.02	1.23
Malattie cerebro-vascolari	1.00	0.92	1.08	0.86	0.80	0.93
Malattie apparato respiratorio	1.16	1.11	1.21	1.15	1.09	1.21
Infezioni delle vie respiratorie	1.40	1.32	1.50	1.28	1.19	1.38
BPCO	0.91	0.83	0.99	1.02	0.91	1.14
Asma	0.79	0.59	1.05	1.13	0.86	1.47
Malattie dell'apparato digerente	1.09	1.06	1.13	1.07	1.03	1.11
Malattie renali	1.09	1.01	1.18	1.10	1.02	1.18
Endometriosi				1.10	0.87	1.38
Gravidanza con esito abortivo				1.16	1.06	1.27
<i>Popolazione 0-14 anni**</i>						
Malattie respiratorie	1.36	1.26	1.47	1.30	1.19	1.41
Infezioni delle vie respiratorie	1.51	1.38	1.65	1.47	1.33	1.62
Asma	0.59	0.36	0.95	0.50	0.26	0.97

*Hazard Ratio (HR) da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (tre classi) e sesso, aggiustato per età (asse temporale), stato socioeconomico, impiego in siderurgia, costruzioni meccaniche e navali

**Hazard Ratio (HR) da modello di Cox stratificato per periodo di follow-up (tre classi) e sesso, aggiustato per età (asse temporale) e stato socioeconomico

Tabella 4: Associazione tra esposizione a SO₂ industriale e ricoveri causa-specifici per sesso. Rischio relativo (HR) per incrementi di 10 µg/m³ di SO₂. Popolazione Maschi e Femmine, 1998-2014.

APPENDICE E - Guida alla lettura delle tabelle

Calcolo dell'Hazard Ratio (HR) e sua interpretazione

L'associazione tra gli indicatori di esposizione e la mortalità causa specifica della coorte è stata valutata mediante il modello di sopravvivenza di Cox. Questo modello semiparametrico è basato sull'assunto che il rapporto tra i rischi sia costante nel tempo, senza specificare il rischio al baseline. Il Rischio Relativo (RR), stimato dal modello di Cox che nello specifico prende il nome di Hazard Ratio (HR), è calcolato come rapporto tra due rischi di morire (o contrarre la malattia) ed esprime l'eccesso (o il difetto) di rischio del gruppo posto al numeratore rispetto al gruppo posto al denominatore. Per esempio, se l'HR di mortalità del gruppo A rispetto al gruppo B (riferimento) risulta pari a 1.58, si può concludere che i soggetti del gruppo A hanno un rischio di morte del 58% superiore a quello del gruppo B. Viceversa, se per il gruppo C l'HR di mortalità è pari a 0.25, i soggetti di questo gruppo hanno un rischio di morte quattro volte più piccolo di quello osservato tra i soggetti di riferimento.

A questi rischi sono associati gli intervalli di confidenza (IC), che rappresentano gli estremi inferiore e superiore dell'intervallo di valori all'interno del quale è probabile che ricada il vero valore del HR (la probabilità è stabilita a priori, in questo caso è il 95%). L'ampiezza dell'intervallo dà una misura della precisione statistica della stima (tanto più è ampio l'intervallo, tanto più la stima è imprecisa) ed è influenzato dalle dimensioni della popolazione in studio e dalla frequenza della malattia (tanto più piccolo è il numero di eventi, tanto più imprecisa è la stima del HR e dunque tanto più ampio è l'intervallo di confidenza).

L'intervallo di confidenza fornisce l'informazione sulla variabilità casuale dell'associazione osservata: per intervalli stimati a 95%, la probabilità che l'associazione osservata sia nella popolazione diversa per effetto del caso è minore o uguale a 5%. La stima puntuale del HR rappresenta la miglior approssimazione dell'associazione nella popolazione studiata, tuttavia tutti i valori di HR compresi negli intervalli di confidenza stimati con questa metodologia sono ugualmente probabili.

Limiti di Confidenza

I limiti di confidenza indicano gli estremi inferiore e superiore dell'intervallo di valori all'interno del quale è probabile che ricada il valore vero del rischio relativo (la probabilità è stabilita a priori, in questo caso è il 95%). L'ampiezza dell'intervallo dà una misura della precisione statistica della stima (tanto più è ampio l'intervallo, tanto più la stima è imprecisa) ed è influenzato dalle dimensioni della popolazione in studio e dalla rarità della malattia (tanto

più piccolo è il numero di eventi, tanto più imprecisa è la stima del RR e dunque tanto più ampio è l'intervallo di confidenza). L'intervallo di confidenza fornisce l'informazione sulla probabilità che l'associazione osservata sia statisticamente significativa (vedi dopo p-value): se entrambi gli estremi dell'intervallo sono al di sopra (o al di sotto) del valore nullo (in questo caso $RR=1.0$), significa che con una probabilità del 95% l'RR stimato indica un eccesso (o un difetto) di mortalità.

La significatività statistica

Il valore di p rappresenta la probabilità che il rischio relativo osservato differisca da 1 (ipotesi nulla) solo per effetto del caso. Un valore di p prossimo all'unità indica, ad esempio, che un RR di mortalità non è diverso da 1; in altri termini le mortalità nei due gruppi posti a confronto non sono, dal punto di vista statistico, significativamente diverse. Un valore di p basso, al contrario, indica che la differenza osservata tra i due gruppi non è imputabile esclusivamente all'effetto del caso. In particolare, valori di p minori o uguali a 0.05 (per convenzione) indicano che le mortalità nei due gruppi sono, dal punto di vista statistico, significativamente diverse.

Misura dell'effetto "aggiustato" in presenza di confondimento

Negli studi osservazionali la valutazione epidemiologica deve tenere conto delle possibili disomogeneità tra esposti e non esposti per diverse caratteristiche quali età, genere, stato socioeconomico, etc. che a loro volta sono associate al rischio di malattia. Questi fattori possono agire come confondenti dell'associazione tra esposizione ed esito, ed è pertanto necessario effettuare un aggiustamento attraverso l'utilizzo di metodi multivariati. Questi metodi permettono di studiare le differenze tra esposti e non esposti (esprese in termini di RR), "al netto" del possibile effetto confondente della disomogenea distribuzione delle caratteristiche date.