



Progetto SESPIR - Sorveglianza epidemiologica sullo stato di salute della popolazione residente intorno agli impianti di trattamento rifiuti

ALLEGATO 8



Ministero della salute



Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie

Descrizione attività svolte dal Servizio Sanità pubblica DG Sanità e politiche sociali, Regione Emilia-Romagna (U.O. 1)

1. Introduzione e Obiettivo

Gli esiti della gravidanza sono considerati importanti negli studi epidemiologici perché possibile espressione di un effetto a breve termine delle esposizioni ambientali e numerosi studi hanno valutato l'associazione tra esposizioni ambientali ed effetti avversi della gravidanza.

Pochi studi hanno però preso in considerazione, ad eccezione delle malformazioni congenite, l'effetto dell'esposizione alle emissioni degli inceneritori.

Inoltre i pochi risultati sono contraddittori. Studi geografici scozzesi degli anni '80, non replicati successivamente, hanno rilevato un aumento della gemellarità negli esposti (1) e una inversione del rapporto tra sessi alla nascita (2). Studi geografici svedesi (3) e giapponesi (4) più recenti non hanno confermato questi risultati. Uno studio con attribuzione modellistica dell'esposizione condotto a Taiwan (5) non ha rilevato alterazioni del rapporto tra sessi.

Lo studio di Tango et al. (4) prendeva in considerazione anche altri eventi riproduttivi avversi (basso peso alla nascita, mortalità infantile, neonatale e neonatale precoce nel loro complesso e da malformazioni congenite, aborto spontaneo totale e associato a malformazioni congenite) occorsi nel raggio di 10 km intorno a 63 inceneritori con livelli di emissione di diossine molto elevati. Nessuno degli eventi studiati ha mostrato eccessi statisticamente significativi nei primi due km di raggio.

Due soli studi hanno analizzato l'occorrenza di parto pretermine.

Lin et al. (5) hanno condotto uno studio sugli esposti alle emissioni di un inceneritore di RSU in un'area ad elevata esposizione ambientale di diossine e furani. Il protocollo prevedeva la valutazione degli esiti in relazione a valori crescenti di esposizione a diossine, stimate a livello individuale tramite un modello di dispersione, sia prima dell'avvio dell'inceneritore che a cinque anni di distanza. Non è stato rilevato un eccesso significativo di rischio di basso peso alla nascita. La durata della gestazione, con cut-off a 37 settimane, era simile tra esposti e non esposti nel periodo precedente all'avvio dell'impianto, mentre nel periodo successivo, rispetto ai soggetti di riferimento, l'OR aggiustato per genere, ordine di nascita, età e titolo di studio materni, è risultato di 1,12 negli esposti a livelli intermedi di diossine e di 1,22 (IC 95% 0,97-1,52) nelle donne maggiormente esposte.

Lo studio Monitor ha considerato gli eventi avversi della gravidanza occorsi nel periodo 2003-2006, in relazione alla esposizione a inceneritori di RSU attribuita a livello individuale utilizzando una stima modellistica basata sulle PM₁₀, in 9.950 nati in un raggio di 4 km intorno agli 8 impianti presenti in Emilia-Romagna (6). I risultati erano aggiustati per esposizione ad altre fonti, sesso del neonato, ordine di gravidanza, età, nazionalità e titolo di studio materni. Non è stata rilevata alcuna associazione tra esposizione a inceneritori di RSU, categorizzata in 5 livelli, e gemellarità, rapporto tra sessi e peso alla nascita. E' stato evidenziato un lieve eccesso di rischio per i neonati "piccoli per l'età gestazionale", che però si annullava escludendo dall'analisi i nati pretermine.

Per quanto riguarda il parto pretermine, lo studio ha riscontrato un netto effetto dose-risposta, con rischio crescente al crescere del livello di esposizione rispetto a quello di riferimento (p del trend: 1,13; IC 95%: 1,05-1,22) con OR massimo nel quinto livello di esposizione (1,75; IC 95%: 1,25-2,46). Il risultato ha retto anche nelle numerose analisi di sensibilità condotte (solo italiane, esclusione dei nati non esposti, solo esposizione da traffico) e all'analisi effettuata utilizzando l'esposizione continua e non in modalità categorica. Il risultato è ancora più evidente, sebbene non significativo statisticamente per la ridotta numerosità dei casi, nei "very preterm" (< 32 settimane di gestazione) nei quali l'OR del quinto livello verso il primo è risultato 2,29 (p = 0,073).

L'obiettivo di questo lavoro è quello di studiare l'associazione tra esposizione alle emissioni degli otto inceneritori di RSU della regione Emilia-Romagna ed eventi avversi della gravidanza, in particolare parto pretermine, in una coorte di nati da madri residenti in un raggio di 4 km dagli inceneritori nel periodo 2007/2010, immediatamente successivo a quello precedentemente studiato, in cui sono stati completati i lavori di miglioramento delle metodiche di abbattimento delle emissioni di inquinanti in tutti gli impianti della regione.

Razionale dello studio è la verifica dei risultati rilevati precedentemente utilizzando la stessa metodica e introducendo nelle analisi ulteriori fattori di confondimento materni che non era stato possibile rilevare (fumo di sigaretta, comorbidità).

2. Materiali e Metodi

2.1 Area in studio

E' stata considerata la popolazione costituita dai neonati di madri che al momento del parto risiedevano in un raggio di 4 km dagli 7 inceneritori di RSU attivi nella regione. Lo studio comprende i comuni di Piacenza (PC), Cadelbosco di Sopra e Reggio Emilia (RE), Modena (MO), Bologna, Castenaso e Granarolo Emilia (BO), Ferrara e Vigarano Mainarda (FE), Forlì (FC), Coriano, Misano Adriatico, Riccione, Rimini e San Clemente (RN). Le anagrafi dei comuni interessati hanno fornito l'elenco, la data di nascita e l'indirizzo (via e numero civico) dei nati nel periodo 2007-2010 nelle aree in studio; tutti gli indirizzi sono stati georeferenziati tramite Sistemi Informativi Geografici (GIS) o Google Maps.

2.2 Popolazione in studio

Sono stati considerati tutti i nati nel periodo 01.01.2007 - 31.12.2010 residenti nell'area in studio. Sono stati esclusi a priori i bambini in affido, riconoscibili in quanto residenti presso la sede municipale del comune di residenza. Sono stati registrati 12.843 neonati. Le informazioni relative alla madre, alla gravidanza e al parto, sono state ricavate con una procedura di record-linkage dall'archivio dei Certificati di Assistenza al Parto (CedAP) che registra tutte le nascite avvenute in Emilia-Romagna. L'archivio non dispone della mobilità extra-regionale, per cui lo studio non comprende i nati fuori regione. I soggetti linkati sono risultati 11.445 (89,11%). Per tutti gli eventi avversi studiati sono stati esclusi i nati da fecondazione assistita (231; 2,02%), per cui il data set definitivo è composto da 11.214 nati.

Il data set completo (11.214 nati) è stato utilizzato solo per studiare il rapporto tra sessi, mentre per gli altri eventi avversi della gravidanza in studio sono stati applicati ulteriori criteri di esclusione, che sono elencati nella tabella 1, nella quale sono anche riportati i numeri finali di soggetti analizzati per ciascun evento in studio.

		Parti gemellari	Rapporto tra sessi	Nati pretermine	Piccoli per l'età gestazionale	Basso peso alla nascita
esclusione e numero di	Fecondazione assistita	231	231	231	231	231
	Gemelli	134*		266	266	266
	Madri di nazionalità indiana				202	

	Nati pretermine					710
	Dati mancanti			-	2	-
Numero soggetti in studio		11.080	11.214	10.948	10.744	10.238

* è stato considerato un solo gemello per parto multiplo (sono quindi stati esclusi 131 nati da parto bigemellare + 3 nati da parto quadrigemellare)

Tab. 1: criteri di esclusione, numero di esclusi e numero di soggetti in studio in relazione ai diversi eventi avversi della gravidanza.

2.3 Definizione degli esiti

Sono stati analizzati i seguenti eventi avversi della gravidanza:

- Gemellarità (Multiple Births - MB): numero di parti gemellari.
- Rapporto tra sessi (Sex Ratio - SexR): rapporto tra il numero di nati maschi e il numero totale di nati.
- Nati pretermine (11) (Preterm Births - PTB): nati con età gestazionale < 37 settimane. Sono state poi condotte analisi ulteriori disaggregando i nati pretermine in nati "quasi" a termine o con prematurità moderata (32-36 settimane) e nati con prematurità severa (< 32 settimane). Da questa analisi sono stati esclusi anche i gemelli (266; 2,37%).
- Basso peso alla nascita a termine (Low Birth Weight - LBW): nati a termine con peso < 2.500 gr. Da questa analisi sono dunque stati esclusi, oltre ai gemelli, i PTB (710; 6,33%).
- "Piccoli per l'età gestazionale" (Small for Gestational Age - SGA): definiti come neonati di peso in grammi inferiore o uguale al 10° percentile previsto per la settimana di gravidanza alla nascita e per il sesso del neonato. Nel 2010 sono state prodotte per la prima volta le carte di crescita neonatali italiane (12). Tuttavia sono state nuovamente utilizzate le curve di crescita canadesi (13), sia per garantire comparabilità con lo studio precedente, sia perché basate su circa 675.000 nascite rispetto alle 45.000 dello studio italiano. Dall'analisi sono stati esclusi, oltre ai gemelli, anche i nati da madri provenienti dalla regione indiana (n. 202), costituzionalmente "piccoli"(14).

2.4 Caratteristiche materne

Sono state considerate le variabili socio-demografiche della madre disponibili nel data base CedAP, se potenzialmente correlate agli eventi in studio. In particolare sono state considerate: età, nazione di origine, titolo di studio della madre, indice di deprivazione, abitudine al fumo, ordine di gravidanza e sesso del neonato. L'abitudine al fumo, reperibile nel CedAP solo dal 2007, presenta tuttavia molti dati mancanti (940/11.214 pari a 8,38%) Per questa ragione e per rendere comparabili i risultati con quelli del precedente rapporto si è scelto di effettuare le analisi di regressione logistica sia correggendo per questa variabile che senza operare questa correzione.

È stato inoltre attribuito a ciascuna madre l'indice di deprivazione della sezione di censimento di residenza, quale ulteriore stima delle condizioni socio-economiche della donna, accanto a quella costituita dal titolo di studio. Non è stato possibile utilizzare le informazioni sullo stato civile e sull'occupazione materna, pur presenti nel Cedap, a causa dell'elevato numero di dati mancanti.

Per caratterizzare lo stato di salute delle madri è stato effettuato un record linkage con le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) relative al periodo 1998-2010 e con i CedAP del periodo 2003-2010. Per ogni donna sono stati analizzati i ricoveri nei 3 anni precedenti la data presunta del concepimento. Inoltre sono state individuate le donne con un ricovero durante la gravidanza con diagnosi di ipertensione, considerando tutti i ricoveri con questa diagnosi, in qualunque posizione, e i soggetti nei quali l'ipertensione è menzionata nel ricovero per parto. Questa patologia costituisce un possibile effetto dell'esposizione a inquinanti aerodispersi ed è, a sua volta, un fattore di rischio

di parto pretermine (7.11.12), essendo parte della catena causale che conduce dall'esposizione all'effetto finale sugli esiti riproduttivi..

2.5 Esposizione a inceneritore

Come traccianti dell'esposizione a inceneritore sono state scelte le polveri, in base alla considerazione che esiste un'ampia disponibilità di dati misurati, provenienti dai sistemi di misurazione automatica al camino (SME), obbligatoriamente presenti in ogni inceneritore.

Il valore stimato dalle mappe di simulazione riguarda le polveri primarie emesse dall'inceneritore.

Sono state effettuate cinque simulazioni modellistiche, una per ogni anno di interesse (2006-2010), modulando le emissioni per ogni mese entro l'anno.

Per tenere conto poi di eventuali fermi impianto "significativi" (in termini di numero di giorni), il valore medio della mappa è stato pesato sui giorni di funzionamento del periodo considerato.

Quindi per ogni mese è stato valutato il seguente contributo:

$$C_{mese} = \text{contributo_mese} * \text{valore conc. mappa} / 12$$

In questo modo è stato anche possibile considerare valori di esposizione attribuibili a periodi temporali differenti (es. I trimestre o tutta la gravidanza) semplicemente considerando i contributi "C_{mese}" per i mesi di interesse. Sono stati calcolati i valori per l'intera gravidanza, i tre trimestri separatamente e il trimestre precedente il concepimento.

Esposizione a tutte le altre fonti

Premesso che le caratteristiche del modello di simulazione usato non permettono di evidenziare differenze sostanziali nella morfologia delle mappe di ricaduta delle polveri e degli ossidi di azoto, la scelta è ricaduta sugli Ossidi di azoto (NO_x).

Ad ogni residenza è stato quindi attribuito un valore medio di periodo, a partire dalle simulazioni sulla situazione "attuale".

Sono state fornite le mappe per ogni macrosettore (traffico, industria, allevamenti, agricoltura, riscaldamento), per cui sono stati assegnati a ciascun nato i valori sia di concentrazione cumulata per tutte le fonti di concentrazione dovuta a ciascuno di questi settori.

Assegnazione livelli di esposizione

In sintesi sono state calcolate le seguenti classi di esposizione:

- in riferimento al solo inceneritore, utilizzando come tracciante le polveri, 5 livelli di esposizione, così categorizzate (valori espressi in nanogrammi/m³ [ng/m³], 1 microgrammo = 1.000 nanogrammi):

1: $\text{exp_pm}_{10} \leq 0,09$; 2: $0,09 < \text{exp_pm}_{10} \leq 0,15$; 3: $0,15 < \text{exp_pm}_{10} \leq 0,27$; 4: $0,27 < \text{exp_pm}_{10} \leq 0,55$; 5: $\text{exp_pm}_{10} > 0,55$

- per l'esposizione a tutte le altre sorgenti delle aree in studio (traffico, inquinamento industriale, agricolo e domestico), utilizzando come tracciante gli NO_x. 4 livelli di esposizione (manca l'esposizione "zero"), così categorizzate (valori espressi in microgrammi/m³ (µg/m³):

1: $\text{exp_NO}_x < 35$; 2: $35 \leq \text{exp_NO}_x < 55$; 3: $55 \leq \text{exp_NO}_x < 80$; 4: $\text{exp_NO}_x \geq 80$

2.6 Metodi statistici

Sono state eseguite analisi univariate dell'occorrenza degli esiti in studio in relazione all'esposizione alle emissioni degli inceneritori, alle emissioni da altre fonti, alle caratteristiche materne e alle diverse aree in studio (siti). La significatività delle differenze rilevate è stata testata con il test del chi-quadrato o con il test di Cochran-Armitage per il trend, in caso di variabili ordinali.

Per tutti gli eventi indagati, ad eccezione di SGA¹, sono stati calcolati i Rapporti Standardizzati di Prevalenza alla Nascita (RS) per età e nazionalità della madre, e i relativi limiti di confidenza al 95% (IC 95%), utilizzando come riferimento per il calcolo dei valori attesi i tassi annuali degli eventi occorsi nella popolazione dell'Emilia-Romagna nello stesso periodo dello studio.

Sono stati applicati modelli di regressione logistica multivariata per stimare gli OR, e i relativi IC 95%, della relazione tra esposizione alle emissioni dagli inceneritori ed effetti sanitari, correggendo per l'esposizione ad altre fonti e per le covariate materne. Per le analisi sulle componenti delle nascite pretermine sono stati utilizzati modelli di regressione logistica polinomica.

Al fine di indagare eventuali relazioni non lineari tra i livelli di emissione e gli eventi SGA e PTB, nei modelli di regressione logistica il livello di PM10 è stato incluso anche come variabile continua, dopo opportuna trasformazione mediante spline cubica ristretta a 4 nodi.

Per testare la robustezza del modello relativo all'esito PTB, sono state condotte diverse analisi di sensibilità. In particolare, è stata condotta un'analisi solo su i nati di nazionalità italiana, un'analisi modificando la categorizzazione della variabile esposizione a inceneritore, in cui le classi di esposizione sono definite dai quartili e non dai quintili, utilizzati nell'analisi principale, un'analisi con questa stessa variabile inserendo nel modello, come livello inferiore di esposizione, i non esposti della popolazione in studio nel 2003-2006. È stata inoltre effettuata un'analisi escludendo le donne che presentano almeno un ricovero nei 3 anni precedenti la gravidanza per le comorbidità statisticamente associate alla nascita pretermine. Inoltre, per valutare l'importanza di ogni sito nel determinare i risultati ottenuti, sono stati prodotti i modelli di regressione con l'esclusione di un singolo sito alla volta.

L'analisi dei dati è stata eseguita con Stata IC 11 e con la versione 2.11.1 di R.

¹ SGA non è un esito valutato da CedAP Emilia-Romagna. Non sono quindi disponibili i tassi regionali per la standardizzazione indiretta.

3. Risultati

3.1 Confronto tra soggetti inclusi ed esclusi dallo studio

Siti

La distribuzione per sito degli 11.214 neonati entrati nello studio è illustrata nella Tab. 2. Le province maggiormente rappresentate sono quelle di Reggio Emilia e Forlì, seguite da Modena. Piacenza è il sito nel quale l'efficienza del record linkage è minore, a causa della vicinanza con ospedali extraregionali, in cui le donne frequentemente partoriscono e dai quali non è recuperabile il Certificato di assistenza al parto.

Siti	Inclusi		Esclusi		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
Bologna	715	88,49	93	11,51	808	100,00
Ferrara	430	89,96	48	10,04	478	100,00
Forlì	1.602	92,12	137	7,88	1.739	100,00
Modena	2.368	90,49	249	9,51	2.617	100,00
Piacenza	1.490	69,66	649	30,34	2.139	100,00
Reggio Emilia	3.438	92,20	291	7,80	3.729	100,00
Rimini	1.171	87,85	162	12,15	1.333	100,00
Totale	11.214	87,32	1.629	12,68	12.843	100,00

Tab. 2: Distribuzione dei neonati per sito e per inclusione nello studio.

Esposizione

Il contributo medio degli inceneritori alla esposizione media a PM_{10} per i soggetti inclusi l'esposizione è di $0,445 \text{ ng/m}^3$, mentre nei soggetti esclusi è di $0,229 \text{ ng/m}^3$ (Tab. 3).

	n.	PM_{10} Media (ng/m^3)	Deviazione standard
Inclusi esposti	11.214	0,445	0,912
Esclusi esposti*	1.398	0,299	0,575

Tab. 3: Distribuzione dei neonati per inclusione nello studio e per livello di esposizione a PM_{10} .

*non sono compresi i 231 nati con fecondazione assistita

Area di provenienza

La distribuzione per area di provenienza tra soggetti inclusi ed esclusi non è omogenea. In particolare tra gli esclusi sono più frequenti i figli di cittadini stranieri, per i quali possibili errori nella registrazione del nome rendono meno agevole il record linkage (Tab. 4).

Area di origine	Inclusi		Esclusi		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%
Italia	7.277	64,89	844	51,81	8.121	63,23
Europa dell'Est	1.252	11,16	123	7,55	1.375	10,71
Altre nazioni europee	98	0,87	18	1,10	116	0,90
Nord Africa	1.038	9,26	98	6,02	1.136	8,85
Altre nazioni africane	647	5,77	39	2,39	686	5,34
Regione indiana	202	1,80	7	0,43	209	1,63
Altre nazioni asiatiche	451	4,02	59	3,62	510	3,97
Nord America	1	0,01	3	0,18	4	0,03
Centro e Sud America	247	2,20	34	2,09	281	2,19
Oceania	1	0,01	0	0,00	1	0,01
Dato mancante	0	0,00	404	24,80	404	3,15
Totale	11.214	100,00	1.629	100,00	12.843	100,00

Tab. 4: Distribuzione dei neonati per Area geografica di provenienza e per inclusione nello studio.

3.2 Descrizione dei siti in relazione alle variabili di esposizione

Nella Tab. 5 sono descritte le frequenze dei soggetti inclusi nello studio a seconda del sito e delle diverse classi di esposizione alle emissioni da inceneritore e da altre fonti. In relazione all'esposizione a inceneritore la distribuzione tra siti non appare omogenea: il livello 1 è costituito in massima parte dai nati di Reggio Emilia e Piacenza, al livello3 sono prevalentemente collocati i nati di Modena, mentre al livello 5 i nati di Reggio Emilia e Forlì.

Per le esposizioni ad altre fonti (Tab. 5) la disomogeneità tra siti permane. Infatti mentre per il livello 1 i siti che mostrano una percentuale più alta sono Forlì e Reggio Emilia, nel livello 4 la proporzione più alta è attribuibile ai siti di Reggio Emilia, Piacenza e Modena.

	Sito							
	Bologna n=715	Ferrara n=430	Forlì n=1.602	Modena n=2.368	Piacenza n=1.490	Reggio Emilia n=3.438	Rimini n=1.171	Totale n=11.214
Esposizione a inceneritore								
1	0,48	0,28	12,65	0,61	40,32	45,01	0,65	100,00
2	1,74	2,11	15,01	30,02	20,14	26,48	4,49	100,00
3	6,86	4,77	9,81	41,54	4,64	24,61	7,77	100,00
4	12,68	6,49	10,90	25,49	0,13	24,28	20,03	100,00
5	9,81	5,51	23,61	10,71	0,04	31,14	19,18	100,00
Esposizione ad altre fonti								
1	15,27	7,91	28,49	9,88	1,04	26,60	10,81	100,00
2	5,96	3,21	16,84	26,30	8,55	28,43	10,71	100,00
3	2,58	2,58	8,78	26,09	14,94	33,49	11,54	100,00
4	1,85	1,74	2,76	21,26	29,46	34,34	8,59	100,00

Tab. 5: Distribuzione percentuale dei nati in studio per sito e per livelli di esposizione a inceneritore o ad altre fonti di inquinamento.

3.3 Descrizione delle comorbidità materne e della frequenza di ricoveri con diagnosi di ipertensione in gravidanza

Dalle SDO sono stati estrapolati i ricoveri delle donne in studio nei tre anni precedenti la data presunta del concepimento (data del parto meno la durata della gravidanza in settimane). Inoltre sono stati individuati i ricoveri durante la gravidanza con diagnosi di ipertensione. La proporzione di comorbidità che hanno condotto al ricovero ospedaliero nei tre anni precedenti il concepimento è molto bassa (...%). Durante la gravidanza i ricoveri con diagnosi, in qualunque posizione, di ipertensione hanno riguardato il 3,23% delle donne.

Patologie in gravidanza	ICD 9 CM	n=10.948*	
		n.	%
Ipertensione	642	354	3,23
Comorbidità nei 3 anni precedenti la gravidanza			
Infettive	042 ; 070	8	0,07
Tiroide	240-246	18	0,16
Diabete	250-251	2	0,02
Obesità	278.0	13	0,12
Anemia	280-289	-	-
Dipendenze	303-304; 305.0-305.7	8	0,07
Cardiovascolare	401-405; 410-414; 428	9	0,08
Respiratorio	493-494	6	0,05
Fegato	570-571	3	0,03
Rene	581-583; 585; 590-591	23	0,21
Genitale	614-615; 617	82	0,75
Connettivo	710; 714	6	0,05

*dall'analisi sono esclusi i gemelli

Tab. 6: Analisi descrittiva dell'ipertensione durante la gravidanza e delle comorbidità nei 3 anni precedenti il concepimento.

3.4 Esiti in studio: confronto tra i risultati dei Siti e quelli regionali, Rapporti Standardizzati di Prevalenza alla Nascita

Per confrontare i risultati osservati nei siti e quelli medi regionali, al netto delle differenze di età materna e del paese di origine della madre, è stato calcolato il Rapporto Standardizzato di Prevalenza alla Nascita (RS, standardizzazione indiretta, Tab.7)². Nelle aree in studio, complessivamente considerate, non si apprezzano differenze statisticamente significative rispetto ai dati regionali e lo stesso si osserva per le singole classi di esposizione alle emissioni degli inceneritori per gli esiti: parti gemellari, basso peso alla nascita, rapporto tra i sessi. Per i parti pretermine il livello di esposizione 1 presenta una prevalenza ai limiti inferiori della media regionale (0,84; 0,70-1,00) mentre i livelli 4 e 5 mostrano un aumento significativo (1,23; 1,06-1,43) e 1,19 (1,01; 1,38).

Esposizione a inceneritore		Parti gemellari	Basso peso alla nascita	Nati Pretermine	Rapporto tra sessi
1	Osservati	24	45	132	1.246
	Attesi	29	45	157	1.279

² Per SGA v. nota 15 nel Cap. "Materiali e Metodi", pag.5.

	RS (IC95%)	0,83 (0,53; 1,23)	0,99 (0,72; 1,33)	0,84 (0,70; 1,00)	0,97 (0,92; 1,03)
2	Osservati	23	28	98	1.027
	Attesi	22	35	119	978
	RS (IC95%)	1,04 (0,66; 1,56)	0,81 (0,54; 1,17)	0,83 (0,67; 1,01)	1,05 (0,99; 1,12)
3	Osservati	34	43	138	1.240
	Attesi	27	42	144	1.191
	RS (IC95%)	1,27 (0,88; 1,77)	1,03 (0,75; 1,39)	0,96 (0,80; 1,13)	1,04 (0,98; 1,10)
4	Osservati	27	39	178	1.205
	Attesi	27	41	144	1.194
	RS (IC95%)	0,99 (0,68; 1,44)	0,94 (0,67; 1,28)	1,23 (1,06; 1,43)	1,01 (0,95; 1,07)
5	Osservati	24	39	164	1.183
	Attesi	26	40	138	1.153
	RS (IC95%)	0,92 (0,59; 1,36)	0,97 (0,69; 1,32)	1,19 (1,01; 1,38)	1,03 (0,97; 1,09)
Totale	Osservati	132	194	710	5.901
	Attesi	131	203	702	5.798
	RS (IC95%)	1,01 (0,84; 1,19)	0,95 (0,82; 1,10)	1,01 (0,94; 1,09)	1,02 (0,99; 1,04)

Tab. 7: Rapporti standardizzati (RS) per età e nazionalità (italiana/non italiana) della madre, per ciascun esito in studio e per ogni livello di esposizione a inceneritore. Popolazione di riferimento: Emilia-Romagna 2007-2010.

Basso peso alla nascita (< 2.500 gr), nati pretermine (< 37 ws), rapporto tra sessi (è stato considerato il numero di maschi).

3.5 Esiti in studio: analisi univariata

Nelle Tabb. 8 e 9 sono analizzati gli esiti in studio in relazione alle variabili di esposizione, alle caratteristiche materne e al sito. Per SexR si osserva unicamente un'associazione, statisticamente significativa, con l'abitudine al fumo (chi fuma mostra una proporzione di maschi maggiore, $p=0,012$). Mentre MB non risulta associato con alcuna variabile considerata, né di esposizione né materna.

Gli esiti parto pretermine (PTB), nati piccoli per età gestazionale (SGA) e basso peso alla nascita (LBW) sono esaminati in Tab.9. L'esposizione a emissioni da inceneritore risulta associata significativamente con PTB e la frequenza di nati pretermine aumenta all'aumentare dell'esposizione (p del trend=0,000). L'esposizione ad emissioni da inceneritore non è associata con SGA e LBW. L'esposizione ad altre fonti non è associata con alcuno degli esiti indagati.

Per quanto riguarda le variabili materne, l'età a maggior rischio è quella superiore ai 40 anni per l'esito pretermine, basso peso alla nascita e nascite gemellari mentre per l'esito SGA risulta essere quella inferiore ai 20 anni. Per l'ordine di gravidanza sono confermati i dati noti in letteratura: le nullipare sono a maggior rischio per LBW e SGA, per PTB non si rileva un'associazione

significativa. Il genere del neonato presenta un'associazione con LBW, essendo le femmine a rischio maggiore dei maschi ($p=0,006$).

Il titolo di studio risulta associato, ai limiti della significatività statistica, con l'esito PTB. Per questo stesso esito si nota un aumento significativo di nati pretermine all'aumentare del livello di deprivazione (p del trend=0,002), mentre nè l'uno nè l'altro indicatore di condizione socio-economica risultano associati con LBW e SGA.

L'abitudine al fumo è significativamente associata con gli esiti SGA e LBW: le donne fumatrici presentano un rischio più elevato, mentre non si rilevano differenze per l'esito PTB.

Il Paese di origine materno è significativamente associato con tutti gli esiti indagati, con risultati differenti secondo la nazionalità e l'esito. In particolare i neonati indiani hanno una frequenza di LBW molto superiori ai bambini italiani ed è per questa ragione che si è ritenuto inappropriata l'applicazione a questo sottogruppo delle carte di accrescimento canadesi utilizzate per l'individuazione di SGA.

Il sito infine non appare significativamente associato con alcuno degli esiti in studio.

Variabile	Maschi			Parti gemellari		
	n.	%	p	n.	%	p
<i>Esposizione a inceneritore</i>			*0,247			*0,769
1	1.246	50,34		24	0,98	
2	1.027	54,28		23	1,23	
3	1.240	53,80		34	1,50	
4	1.205	52,16		27	1,18	
5	1.183	53,00		24	1,09	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<i>Esposizione ad altre fonti</i>			*0,912			*0,637
1	1.421	52,79		29	1,09	
2	1.578	51,69		43	1,43	
3	1.524	53,95		33	1,18	
4	1.378	52,12		27	1,03	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<i>Età materna</i>			**0,118			**0,464
< 20	80	47,34		0	0,00	
20-34	4.039	53,32		87	1,16	
35-40	1.563	51,52		39	1,30	
> 40	219	50,23		6	1,40	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<i>Prima gravidanza</i>			**0,357			**0,691
Sì	2.473	53,14		57	1,24	
No	3.428	52,26		75	1,16	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	
<i>Abitudine al fumo</i>			**0,012			**0,744
Sì	776	55,83		18	1,31	
No	4.640	52,23		106	1,21	
Dati mancanti	485	51,60		8	0,86	
<i>Area di provenienza</i>			**0,225			**0,232
Italia	3.780	51,94		87	1,21	
Europa dell'Est	681	54,39		15	1,21	
Altre nazioni europee	47	47,96		0	0,00	
Nord Africa	544	52,41		12	1,17	
Altre nazioni africane	360	55,64		14	2,21	
Regione indiana	113	55,94		0	0,00	
Altre nazioni asiatiche	252	55,88		2	0,45	
Nord America	1	100,00		0	0,00	
Centro e Sud America	122	49,39		2	0,82	
Oceania	1	100,00		0	0,00	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00	

<i>Sesso</i>								**0,327
Maschi				75		1,29		
Femmine				57		1,08		
Dati mancanti				0		0,00		
<i>Titolo di studio</i>			*0,626					*0,290
Licenza elementare	377	50,47		10		1,36		
Media inferiore	1.712	53,25		42		1,32		
Media superiore	2.330	52,29		51		1,16		
Laurea	1.482	53,00		29		1,05		
Dati mancanti	0	0,00		0		0,00		
<i>Indice di deprivazione***</i>			*0,493					*0,923
1	1.193	52,46		25		1,11		
2	1.173	53,71		28		1,30		
3	1.166	52,19		25		1,13		
4	1.118	53,31		22		1,06		
5	1.249	51,59		30		1,25		
Dati mancanti	2	50,00		2		100,00		
<i>Sito</i>			**0,063					**0,512
Bologna	373	52,17		5		0,70		
Ferrara	244	56,74		4		0,94		
Forlì	827	51,62		21		1,33		
Modena	1.303	55,03		35		1,50		
Piacenza	764	51,28		17		1,15		
Reggio Emilia	1.795	52,21		34		1,00		
Rimini	595	50,81		16		1,39		
Dati mancanti	0	0,00		0		0,00		
Totale	5.901	52,62		132		1,19		

*Test del trend di Cochran-Armitage; ** Test del Chi-quadrato.

*** Indice di Deprivazione: 1= poco deprivato; 5= molto deprivato

Tab. 8: Analisi univariata degli esiti rapporto tra sessi e gemellarità per esposizione ambientale, caratteristiche materne e sito.

Variabile	Nati pretermine (< 37 ws)			Piccoli per l'età gestazionale			Basso peso alla nascita (< 2,500 g.)		
	n.	%	p	n.	%	p	n.	%	p
<i>Esposizione a inceneritore</i>			*0,000			*0,231			*0,876
1	132	5,44		252	10,59		45	1,96	
2	98	5,31		206	11,36		28	1,60	
3	138	6,17		258	11,88		43	2,05	
4	178	7,89		269	12,12		39	1,88	
5	164	7,51		247	11,44		39	1,93	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<i>Esposizione ad altre fonti</i>			*0,520			*0,585			*0,279
1	173	6,57		301	11,63		54	2,20	
2	204	6,88		337	11,53		53	1,92	
3	167	6,05		313	11,60		42	1,62	
4	166	6,41		281	11,09		45	1,86	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<i>Età materna</i>			**0,068			**0,028			**0,682
< 20	10	5,92		27	16,17		2	1,26	
20-34	453	6,12		856	11,87		139	2,00	
35-40	210	7,11		309	10,50		47	1,71	
> 40	37	8,73		40	9,50		6	1,55	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<i>Prima gravidanza</i>			**0,839			**<0,001			**0,000
Sì	297	6,54		679	15,25		107	2,52	
No	413	6,45		553	8,79		87	1,45	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<i>Abitudine al fumo</i>			**0,776			**<0,001			**0,001
Sì	85	6,28		211	15,58		39	3,07	
No	562	6,48		919	10,85		137	1,69	
Dati mancanti	63	6,82		102	11,06		18	2,09	
<i>Area di provenienza</i>			**0,001			**0,040			**0,043
Italia	430	6,06		862	12,14		134	2,01	
Europa dell'Est	66	5,40		111	9,08		15	1,30	
Altre nazioni europee	9	9,18		6	6,12		0	0,00	
Nord Africa	65	6,41		105	10,36		12	1,26	
Altre nazioni africane	63	10,18		71	11,49		14	2,52	
Regione indiana	22	10,89		-	-		9	5,00	
Altre nazioni asiatiche	34	7,61		55	12,30		6	1,45	
Nord America	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
Centro e Sud America	21	8,64		22	9,05		4	1,80	
Oceania	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
Dati mancanti	0	0,00		0	0,00		0	0,00	
<i>Sesso</i>			**0,758			**0,434			**0,006

Maschi	369	6,42	633	11,23	83	1,54	
Femmine	341	6,56	599	11,73	111	2,29	
Dati mancanti	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
<i>Tiolo di studio</i>							
Licenza elementare	49	6,74	85	11,84	14	2,06	*0,814
Media inferiore	212	6,78	361	11,94	56	1,92	
Media superiore	303	6,96	465	10,84	69	1,70	
Laurea	146	5,33	321	11,82	55	2,12	
Dati mancanti	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
<i>Indice di deprivazione***</i>							
1	123	5,54	249	11,34	33	1,57	*0,738
2	124	5,83	244	11,59	40	2,00	
3	141	6,46	251	11,67	45	2,20	
4	144	7,01	238	11,83	38	1,99	
5	178	7,54	250	10,96	38	1,74	
Dati mancanti	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
<i>Sito</i>							
Bologna	45	6,38	81	11,88	10	1,52	**0,209
Ferrara	30	7,11	44	10,50	5	1,28	
Forlì	92	5,90	170	11,05	23	1,57	
Modena	167	7,27	255	11,34	36	1,69	
Piacenza	92	6,32	155	10,80	21	1,54	
Reggio Emilia	207	6,15	397	12,10	76	2,40	
Rimini	77	6,76	130	11,41	23	2,17	
Dati mancanti	0	0,00	0	0,00	0	0,00	
Totale	710	6,49	1.232	11,47	194	1,89	

* Test del trend di Cochran-Armitage; **Test del Chi-quadrato.

*** Indice di Deprivazione: 1= poco deprivato; 5= molto deprivato

Tab. 9: Analisi univariata degli esiti nati pretermine, piccoli per l'età gestazionale e basso peso alla nascita per esposizione ambientale, caratteristiche materne e sito.

3.6 Analisi multivariata

È stata effettuata un'analisi multivariata applicando modelli di regressione logistica per tutti gli esiti in studio al fine di valutarne l'associazione con i livelli di esposizione alle emissioni degli inceneritori. Sono state utilizzate come covariate nei modelli di regressione i livelli di esposizione ad altre fonti inquinanti, le caratteristiche materne (età, ordine di gravidanza, paese di origine, titolo di studio, indice di deprivazione) e il sesso del neonato. Non è stato considerato come variabile di aggiustamento il sito, non associato con gli esiti in esame nell'analisi univariata (Tabb. 8 e 9) e con un contributo modesto alla bontà del modello nella analisi multivariata. I risultati sono illustrati nelle Tabb. 10, 11a e 11b.

Per quanto riguarda gli esiti pretermine, piccoli per età gestazionale e basso peso, le analisi di regressione logistica sono state effettuate sia correggendo per la variabile abitudine al fumo (Tab. 11b) che senza operare questa correzione (Tab. 11a). Inoltre, nel modello relativo al basso peso alla nascita l'analisi statistica ha tenuto conto anche dell'età gestazionale oltre la 37a settimana di gravidanza.

Esposizione ad emissioni da inceneritore	Rapporto tra sessi n. = 11.210			Parti gemellari n. = 11.078		
	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)
1	1 (RIF.)			1 (RIF.)		
2	1,17	0,010	(1,04 1,32)	1,22	0,507	(0,68 2,20)
3	1,15	0,016	(1,03 1,29)	1,57	0,098	(0,92 2,68)
4	1,10	0,121	(0,98 1,23)	1,22	0,501	(0,68 2,18)
5	1,13	0,048	(1,00 1,27)	1,14	0,660	(0,63 2,05)
<i>trend*</i>	1,02	0,151	(0,99 1,05)	1,03	0,665	(0,91 1,16)

Tab. 10: Regressione logistica degli esiti in studio sull'esposizione a inceneritore.

Rapporto tra sessi: è stata considerata la proporzione di maschi sul totale dei nati.

Livello di riferimento: esposizione = 1.

Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, indice di deprivazione, esposizione ad altre fonti. MB è corretto anche per sesso del neonato.

Il trend è stato valutato introducendo nei modelli le variabili categoriche come variabili continue.

* esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente.

Esposizione ad emissioni da inceneritore	PTB n. = 10.948			SGA n. = 10.744			LBW n. = 10.238		
	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)
1	1 (RIF.)			1 (RIF.)			1 (RIF.)		
2	0,96	0,746	(0,73 1,25)	1,08	0,492	(0,87 1,32)	0,82	0,405	(0,51 1,32)
3	1,11	0,430	(0,86 1,42)	1,10	0,350	(0,90 1,34)	0,91	0,666	(0,59 1,40)
4	1,48	0,001	(1,17 1,88)	1,10	0,336	(0,90 1,35)	0,87	0,541	(0,56 1,36)
5	1,42	0,004	(1,12 1,81)	1,03	0,810	(0,84 1,25)	0,83	0,425	(0,53 1,30)
<i>trend *</i>	<i>1,12</i>	<i>0,000</i>	<i>(1,06 1,18)</i>	<i>1,01</i>	<i>0,729</i>	<i>(0,96 1,05)</i>	<i>0,97</i>	<i>0,525</i>	<i>(0,87 1,07)</i>

Tab. 11a: Regressione logistica degli esiti in studio sull'esposizione a inceneritore.

PTB: nascite pretermine (< 37 ws), SGA: piccoli per l'età gestazionale, LBW: basso peso alla nascita (< 2.500 gr).

Livello di riferimento: esposizione = 1.

Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, indice di deprivazione, esposizione ad altre fonti. LBW è corretto anche per settimana di gestazione oltre le 37.

Il trend è stato valutato introducendo nei modelli le variabili categoriche come variabili continue.

* esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente.

Esposizione ad emissioni da inceneritore	PTB n. = 10.024			SGA n. = 9.822			LBW n. = 9.377		
	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)	OR	p	IC (95%)
1	1 (RIF.)			1 (RIF.)			1 (RIF.)		
2	0,97	0,811	(0,74 1,27)	1,09	0,438	(0,88 1,34)	0,80	0,380	(0,49 1,32)
3	1,12	0,375	(0,87 1,44)	1,11	0,319	(0,91 1,36)	0,97	0,876	(0,62 1,50)
4	1,51	0,001	(1,18 1,93)	1,13	0,257	(0,92 1,39)	0,89	0,624	(0,56 1,42)
5	1,44	0,005	(1,12 1,86)	1,09	0,428	(0,88 1,34)	0,91	0,701	(0,57 1,46)
<i>trend *</i>	<i>1,12</i>	<i>0,000</i>	<i>(1,06 1,19)</i>	<i>1,02</i>	<i>0,363</i>	<i>(0,98 1,07)</i>	<i>0,99</i>	<i>0,811</i>	<i>(0,88 1,10)</i>

Tab. 11b: Regressione logistica degli esiti in studio sull'esposizione a inceneritore.

PTB: nascite pretermine (< 37 ws), SGA: piccoli per l'età gestazionale, LBW: basso peso alla nascita (< 2.500 gr).

Livello di riferimento: esposizione = 1.

Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, indice di deprivazione, abitudine al fumo, esposizione ad altre fonti. LBW è corretto anche per settimana di gestazione oltre le 37.

Il trend è stato valutato introducendo nei modelli le variabili categoriche come variabili continue.

* esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente.

L'esposizione alle emissioni da inceneritore non risulta associata con il rapporto tra i sessi e con la frequenza di parti gemellari. Nel modello senza correzione per abitudine al fumo, si osserva una associazione tra esposizione a inceneritore e nascite pretermine (PTB), con un aumento degli OR per i livelli 4 e 5. Si osserva inoltre un incremento dell'OR all'aumentare del livello di esposizione (p del trend <0,001). Per SGA e LBW non sono osservabili associazioni significative per alcun livello di esposizione né è apprezzabile alcun trend. Questi risultati sono confermati anche nel modello con la correzione per la variabile abitudine al fumo.

3.7 Stratificazione per esposizione ad altre fonti

Al fine di valutare un possibile effetto sinergico dell'esposizione alle emissioni da inceneritore e dell'esposizione ad altre fonti inquinanti, sono state calcolate le regressioni logistiche di PTB, SGA, LBW per l'esposizione ad inceneritore, stratificando per livelli di esposizione ad altre fonti (distinta in due classi: bassa, livelli 1-2, e alta, livelli 3-4). Per le nascite pretermine il test per l'interazione non risulta statisticamente significativo (Wald test, p = 0,460) e per entrambi gli strati di esposizione ad altre fonti si osserva un incremento significativo di rischio con l'aumentare dell'esposizione, di dimensione analoga. Nemmeno per SGA e LBW l'effetto dell'esposizione a inceneritore appare influenzato dai differenti livelli di esposizione ad altre fonti.

Esposizione a inceneritore	Nascite pretermine				Piccoli per l'età gestazionale				Basso peso alla nascita							
	Esposizione ad altre fonti								Esposizione ad altre fonti							
	bassa n=5.599		alta n=5.349		bassa n=5.233		alta N=5.551		bassa n=5.222		alta n=5.016					
	OR	p	OR	P	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p				
1	1 (RIF)		1 (RIF)		1 (RIF)		1 (RIF)		1 (RIF)		1 (RIF)					
2	0,93	0,707	0,94	0,737	1,06	0,699	1,14	0,408	1,13	0,731	0,55	0,107				
3	0,87	0,453	1,31	0,110	1,11	0,456	1,15	0,373	1,06	0,854	0,78	0,434				
4	1,22	0,257	1,76	0,001	0,94	0,651	1,28	0,090	1,04	0,903	0,74	0,391				
5	1,40	0,044	1,28	0,194	1,02	0,877	1,08	0,618	0,84	0,605	0,95	0,883				
trend*	1,11	0,009	1,12	0,004	1,00	0,894	1,02	0,514	0,96	0,520	0,99	0,886				

Tab. 12: Regressione logistica degli esiti in studio sull'esposizione a inceneritore stratificando per esposizione ad altre fonti (bassa, alta).

Nascite pretermine (< 37 ws), basso peso alla nascita (< 2.500 gr).

Livello di riferimento: esposizione = 1.

Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, indice di deprivazione. Il basso peso alla nascita è corretto anche per settimana di gestazione oltre le 37.

* esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente.

3.8 Nati pretermine, piccoli per l'età gestazionale, basso peso alla nascita: nati con esiti di maggiore gravità

Per ciascuno degli esiti indagati è stato individuato il gruppo di nati a maggior rischio neonatale, per i quali è proposta nuovamente l'analisi descrittiva e il modello di regressione logistica. Non è infatti possibile escludere, come riportato in studi recenti su inquinamento atmosferico e eventi avversi della gravidanza (16), che un'eventuale associazione tra esposizione ed esito si manifesti maggiormente per le condizioni più gravi di ciascun esito.

Nati pretermine: prematurità grave

Si è verificata l'associazione tra esposizione a inceneritore e i nati pretermine distinguendo i nati con prematurità lieve o moderata (32-36 settimane) e i nati con prematurità grave (< 32 settimane). Mentre i primi possono essere dovuti anche alla precoce induzione al parto in caso di patologie materne o di sofferenza fetale, la nascita di very preterm non è in alcun modo indotta da manovre ostetriche ed è unicamente espressione di alterazione dell'unità feto-placentare, da qualunque causa provocata.

La distribuzione dei neonati per età gestazionale e per livelli di esposizione a inceneritore, presentata in Tab.13, mostra un progressivo, sebbene non costante, aumento della frequenza dell'esito con i livelli di esposizione sia per i nati "quasi" a termine o moderatamente pretermine che per i nati con prematurità grave.

Esposizione a inceneritore	≥ 37 ws		32-36 ws		< 32 ws		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
1	2.293	94,56	119	4,91	13	0,54	2.425	100,00
2	1.748	94,69	95	5,15	3	0,16	1.846	100,00
3	2.099	93,83	119	5,32	19	0,85	2.237	100,00
4	2.078	92,11	154	6,83	24	1,06	2.256	100,00
5	2.020	92,49	141	6,46	23	1,05	2.184	100,00
Totale	10.238	93,51	628	5,74	82	0,75	10.948	100,00

Tab. 13: Neonati per età gestazionale e per livelli di esposizione a inceneritore.

Numeri assoluti e percentuali.

Per valutare l'associazione tra esposizione a inceneritore e nascite pretermine, considerando sia la frequenza che la gravità dell'evento, è stato applicato un modello di regressione politomica i cui risultati indicano le associazioni tra i potenziali fattori di rischio considerati e ciascuna modalità della variabile di esito (età gestazionale 32-36 settimane e età gestazionale inferiore alle 32 settimane) rispetto alla categoria di riferimento (bambini a termine: età gestazionale ≥ 37 settimane) (Tab.14).

I risultati evidenziano un incremento significativo di rischio nei livelli di esposizione più elevati in entrambi i sottogruppi di nati. È necessario tenere presente che, data la bassa frequenza di bambini con meno di 32 settimane (82), le stime di rischio che si riferiscono a questo esito sono inevitabilmente meno precise.

Esposizione a inceneritore	32-36 ws (vs ≥ 37 ws)		< 32 ws (vs ≥ 37 ws)	
	OR	p	OR	p
1	1 (RIF)		1 (RIF)	
2	1,03	0,855	0,30	0,062
3	1,05	0,698	1,57	0,215
4	1,42	0,007	2,06	0,042
5	1,36	0,020	2,01	0,051

Tab. 14: Regressione logistica politomica dei nati per età gestazionale. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, indice di deprivazione, esposizione ad altre fonti.

Piccoli per l'età gestazionale: nati inferiori al quinto percentile

Sono stati individuati i nati SGA con peso inferiore o uguale al 5° percentile previsto per la settimana di gravidanza alla nascita e per il sesso del neonato. Si tratta di 578 bambini, nati sia pretermine che a termine. La regressione logistica (Tab.15) non mostra un'associazione tra questo sottogruppo di nati a maggior gravità e l'esposizione a inceneritore

Esposizione a inceneritore	OR	IC 95%	p
1	1 (RIF.)		
2	1,08	(0,79 1,46)	0,637
3	1,02	(0,76 1,36)	0,923
4	1,10	(0,82 1,47)	0,540
5	1,03	(0,77 1,38)	0,859

Tab. 15: Regressione logistica di SGA con peso $\leq 5^\circ$ percentile per settimana di gravidanza e sesso del neonato sull'esposizione a inceneritore. Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, esposizione ad altre fonti.

Basso peso alla nascita: quartile di peso inferiore

Sono stati considerati i bambini LBW i cui pesi appartengono al quartile inferiore della distribuzione. Si tratta di 51 bambini con range di peso 1.470-2.240 gr, la cui distribuzione per i livelli di esposizione è illustrata in Tab.17. Come già per la totalità dei bambini LBW, non si apprezza alcuna associazione con l'esposizione ad inceneritore.

	n.	%	p
<i>Esposizione a inceneritore</i>			
1	9	0,39	*0,839
2	10	0,57	
3	15	0,71	
4	5	0,24	
5	12	0,59	
Totale	51	0,50	

Tab. 17: Distribuzione del quartile inferiore dei nati LBW (range: 1.470-2.240 gr) per livelli di esposizione a inceneritore.

LBW: basso peso alla nascita.

* Test del trend

3.9 Valutazione su scala continua dell'esposizione a inceneritore

La scelta degli intervalli di esposizione è relativamente arbitraria, così come illustrato nel Capitolo "Materiali e Metodi". Per verificare se i risultati ottenuti sono riproducibili utilizzando i dati di esposizione come variabili continue, si è proceduto a un'analisi dell'associazione tra esito pretermine e esposizione a inceneritore sfruttando le proprietà matematiche delle *Spline Cubiche Ristrette (RCS)* (7).

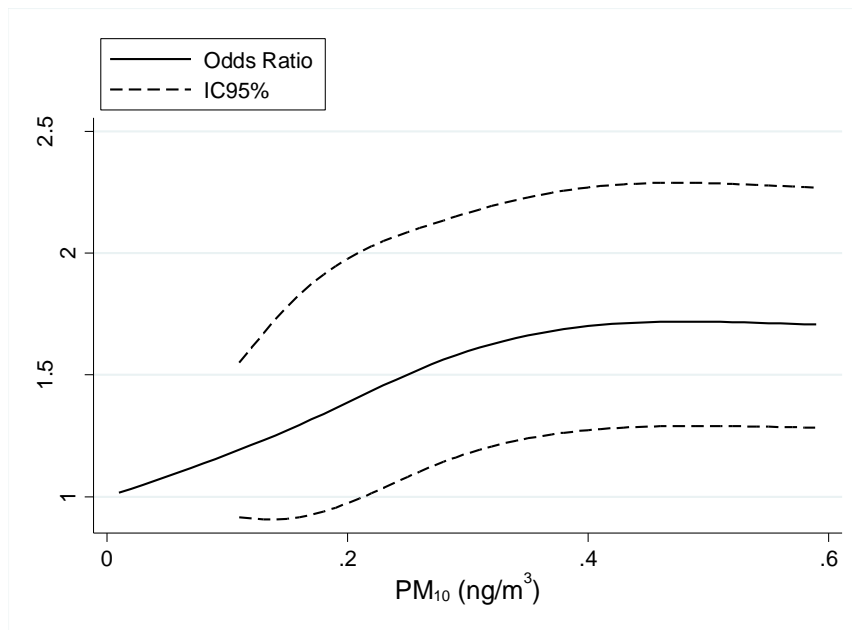


Figura 1: Odds Ratio e Intervalli di confidenza al 95% per l'esito PTB rispetto ai livelli di PM₁₀. L'esposizione al PM₁₀ è modellata usando una RCS con nodi fissati sui 4 cut-point adottati nell'analisi principale

Gli Odds Ratio sono derivati dal confronto tra ciascun livello di PM₁₀ e il livello basale (PM₁₀ = 0 ng/m³).

I modelli sono aggiustati per le covariate materne e l'esposizione ad altre fonti.

3.10 Analisi di sensibilità

Relativamente ai parti pretermine, per testare la robustezza dei modelli proposti, è stata modificata la base di soggetti su cui si applica il modello e la categorizzazione della variabile di esposizione (in un'analisi sono stati considerati solo i nati italiani ed è stata modificata la categorizzazione della variabile esposizione a inceneritore, secondo i quartili della distribuzione invece dei quintili).

Un'altra analisi è stata condotta con la variabile categorizzata in quartili e inserendo nel modello, come livello inferiore di esposizione, i nati con esposizione a inceneritore uguale a zero della coorte 2003-2006 (6). Infine sono state escluse le donne con almeno un ricovero nei 3 anni precedenti la gravidanza per le comorbilità statisticamente associate alla nascita pretermine. I risultati dell'analisi di sensibilità così effettuata sono riportati nella Fig. 2, in cui si mostrano gli OR della esposizione più elevata a inceneritore confrontata con quella minore, per ciascuno dei modelli proposti.

Le analisi effettuate confermano i risultati. La stima puntuale dell'OR della esposizione maggiore vs la minore è sempre maggiore di 1 e risulta significativa per tutti i modelli proposti.

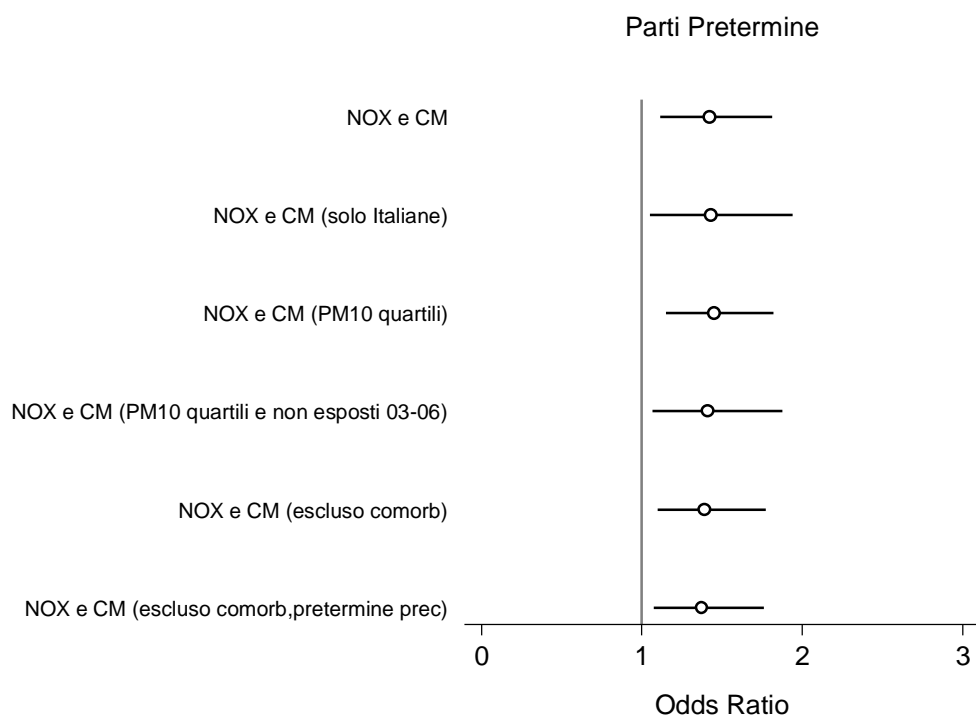


Fig. 2: OR del livello più elevato di esposizione a inceneritore vs il livello minore, per diverse basi di soggetti e diversa categorizzazione della variabile di esposizione.

NOx = esposizione ad altre fonti;

CM = covariate materne (età, ordine di gravidanza, Paese di origine [se nel modello], titolo di studio), indice di deprivazione e sesso del neonato;

Solo italiane = esclusione delle donne con paese di origine diverso da Italia

PM10 quartili = categorizzazione in quartili della variabile esposizione a inceneritore

Non esposti 03-06 = nati con esposizione uguale a 0 nella coorte 2003-2006

comorb = comorbidità nei 3 anni precedenti la gravidanza (obesità, infettive, cardiovascolari) statisticamente associate alla nascita pretermine;

pretermine prec = parti pretermine nei 4 anni precedenti la gravidanza.

Per quanto riguarda i parti pretermine, nel modello NOX e CM (escluso comorb) n=10.920 e nel modello NOX e CM (escluso comorb, pretermine prec) n=10.779.

Per i nati pretermine sono stati inoltre calcolati i modelli di regressione logistica, escludendo dal modello un sito alla volta (Tab. 18). L'OR del livello di esposizione più elevata è significativamente maggiore del livello di riferimento in tutti i modelli.

Esposizione a inceneritore	Sito escluso													
	MO (n=8.650)		RE (n=7.580)		RN (n=9.809)		PC (n=9.492)		FC (n=9.388)		FE (n=10.526)		BO (n=10.243)	
	OR	p	OR	p	OR	P	OR	P	OR	p	OR	P	OR	P
2	1,00	0,978	1,11	0,536	0,96	0,795	0,83	0,280	0,93	0,608	0,96	0,742	0,95	0,703
3	1,18	0,254	1,14	0,426	1,10	0,467	1,04	0,801	1,10	0,470	1,11	0,413	1,13	0,339
4	1,24	0,121	1,65	0,002	1,55	0,001	1,46	0,007	1,41	0,008	1,51	0,001	1,60	0,000
5	1,35	0,019	1,75	0,000	1,43	0,006	1,39	0,020	1,39	0,015	1,37	0,012	1,41	0,006
<i>trend*</i>	1,08	0,009	1,17	0,000	1,12	0,000	1,13	0,000	1,11	0,001	1,11	0,000	1,13	0,000

Tab. 18: Regressione logistica dell'esito nascite pretermine sull'esposizione a inceneritore. In ogni modello viene escluso un sito. Livello di riferimento: esposizione = 1.

Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, indice di deprivazione, esposizione ad altre fonti.

Il trend è stato valutato introducendo nei modelli le variabili categoriche come continue.

* esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente.

3.10 Ipertensione e parti pretermine: analisi dei ricoveri durante la gravidanza

L'ipertensione è uno dei possibili effetti dell'inquinamento generale e rappresenta un fattore di rischio di parto pretermine, come risulta anche dai dati di Tab...., che mostra nelle donne in studio con parto pretermine una prevalenza significativamente più elevata di soggetti con ricovero con diagnosi di ipertensione (11,97% vs il 2,63% delle donne con parto a termine).

Variabile	Ipertensione nelle donne in studio (ICDIX 642) n=354		
	n.	%	p
<i>Pretermine</i>			**0,000
Si	85	11,97	
No	269	2,63	
Totale	354	3,23	

Tab. 19 Analisi univariata dei ricoveri per ipertensione in relazione al parto pretermine.

E' stata quindi valutata l'associazione tra esposizione e ipertensione separatamente per classe di parto pretermine (Tab...), da cui risulta un trend significativo per la totalità della popolazione, quasi interamente sostenuto dalla sottopopolazione delle donne che hanno partorito pretermine, per le quali il trend, nonostante i piccoli numeri, è significativo.

Esposizione a inceneritore	Pretermine					
	Si (n=710)		No (n=10.238)		Totale (n=10.948)	
	OR	p	OR	P	OR	p
1	1 (RIF)		1 (RIF)		1 (RIF)	
2	0,92	0,866	0,63	0,054	0,70	0,085
3	1,40	0,431	0,72	0,160	0,86	0,458
4	2,13	0,072	0,88	0,600	1,13	0,577
5	2,09	0,076	1,02	0,947	1,26	0,254
<i>trend*</i>	<i>1,24</i>	<i>0,023</i>	<i>1,05</i>	<i>0,416</i>	<i>1,11</i>	<i>0,037</i>

Tab. 20 Regressione logistica di ipertensione sull'esposizione a inceneritore stratificando per età gestazionale (< 37 ws, >= 37 ws).

Livello di riferimento: esposizione = 1.

Correzione per età materna, ordine di gravidanza, Paese di origine, titolo di studio, sesso del neonato, sito, indice di deprivazione e esposizione ad altre fonti

*esprime l'incremento medio di rischio rispetto al livello precedente

L'ipertensione in gravidanza appare quindi associata all'esposizione a inceneritore, in generale, e fortemente associata all'esito, come da letteratura (...), di cui costituisce un importante fattore di rischio. Nel nostro studio circa 1/4 (85/354) delle donne ipertese ha partorito precocemente. Esse costituiscono circa il 12% del totale delle donne con parto precoce: in questo sottogruppo è possibile che l'esposizione abbia favorito l'ipertensione, a sua volta favorente il parto pretermine.

Resta tuttavia il fatto che l'88% delle donne con parto pretermine non risulta ipertesa e che quindi debbano essere postulati altri possibili meccanismi d'azione.

5. Conclusioni

Lo studio qui presentato, che costituisce la replica dell'indagine Moniter sugli esiti riproduttivi, ha confermato la presenza di un'associazione statisticamente significativa tra livelli di esposizione ad emissioni da inceneritore e nascite pretermine in un periodo assai recente (2007-2010), caratterizzato da bassi livelli di esposizione. La coerenza dei risultati tra i due studi di Moniter rafforza l'ipotesi che l'associazione rilevata sia di natura causale.

Bibliografia

1. Lloyd OL, Lloyd MM, Williams FLR, Lawson A. Twinning in human populations and in cattle exposed to air pollution from incinerators. *Brit J Ind Med* 1988; 45: 556-560.
2. Williams FLR, Lawson AB, Lloyd OL. Low sex ratios of births in areas at risk from air pollution from incinerators, as shown by geographical analysis and 3-dimensional mapping. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 311-319.
3. Rydhstroem H. No obvious spatial clustering of twin births in Sweden between 1973 and 1990. *Environ Res* 1998; 76: 27-31.
4. Tango T, Fujita T, Tanihata T, et al. Risk of adverse reproductive outcomes associated with proximity to municipal solid waste incinerators with high dioxin emission levels in Japan. *J Epidemiol* 2004; 14: 83-93
5. Lin C-H, Li C-Y, Mao I-F. Birth outcomes of infants born in areas with elevated ambient exposure to incinerators generated PCDD/F. *Environ Int* 2006; 32: 624-629
6. Candela S, Angelini P, Bonvicini L. et al. Inceneritori ed effetti sulla salute - Esiti della gravidanza. *Quaderni di Monitor*, in stampa.
7. Harrell FE. Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. Springer-Verlag, New York, 2001
8. Buchmayer SM, Sparén P, Cnattingius S. Previous pregnancy loss: risks related to severity of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1225-1231.
9. Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *BJOG* 2010;117:245-257.
10. Bosetti C, Nieuwenhuijsen MJ, Gallus S. et al. Ambient particulate matter and preterm birth or birth weight: a review of the literature. *Arch Toxicol* 2010; 84: 447-460.
11. Shah PS, Balkhair T. and on behalf of Knowledge synthesis Group on determinants of preterm/LBW births. Air pollution and birth outcomes: a systematic review. *Environ Health Perspect* 2011; 37: 498-516.
12. Bertino E, Spada E, Occhi L et al. Neonatal anthropometric charts: the Italian neonatal study compared with other European studies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 353-361.
13. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001; 108: e35. <http://www.phacaspc.gc.ca/rhs-ssg/bwga-pnag/index-eng.php>
14. Ramachandran P. Nutrition and child survival in India. *Indian J Pediatr* 2010; 77: 301-305.
15. Kannan S, Misra DP, Dvonch JT, et al. Exposure to airborne particulate matter and adverse perinatal outcomes: a biologically plausible mechanistic framework for exploring potential effect modification by nutrition. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1636-1642.
16. National Academy of Science. Preterm birth: Causes, Consequences, and Prevention. Chapter 8 - The role of environmental toxicants. Behrman RE, Stith Butler A. (eds). The National Academy Press, Washington DC, 2007.
17. Slama R, Darrow L, Parker J, et al. Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 791-798.
18. Ritz B, Wilhelm M. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: methodological issues in an emerging fields. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102: 182-190.