



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

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

**Alessandro Marcon**  
Università di Verona



## Obiettivo Specifico 4

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

# Coorte GEIRD

Genes-Environment Interactions in Respiratory diseases



## Coorte GEIRD

(età 20-84 anni)

*Fase di screening*  
(2005-2011)

**n = 12970**



*Multicaso-controllo*  
(2008-2015)

**n = 2989**

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

# Coorte Pisana

**PI1** (1985-1988)

**n=3865**

(età 4-97)

**PI2** (1991-1993)

**n=2841**

(età 8-97)



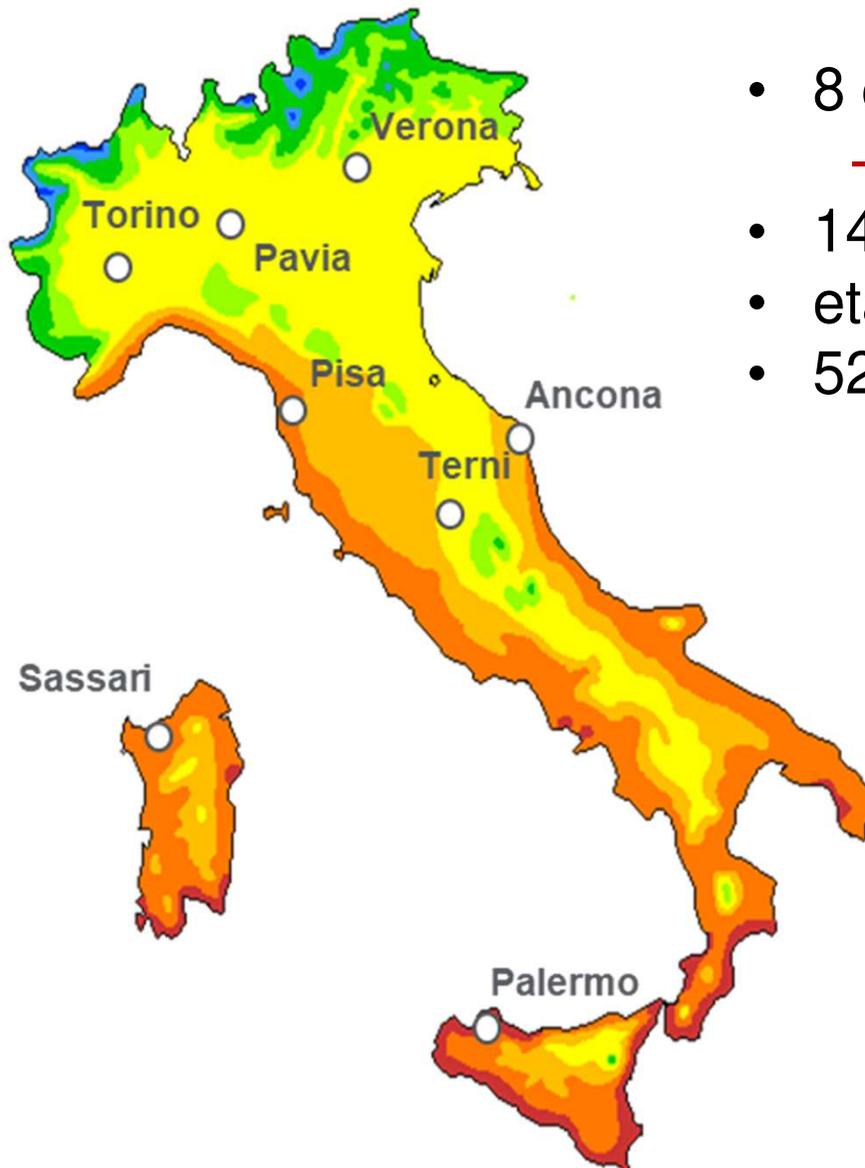
**PI3** (2009-2011)

**n = 1620**

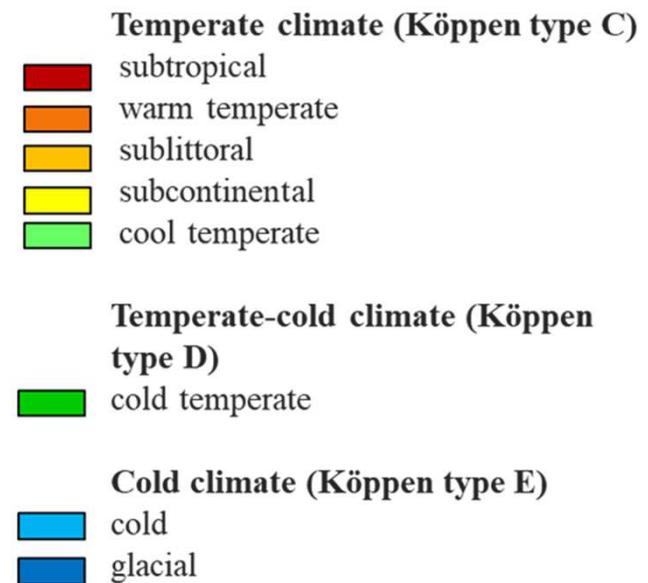
(età 18-103 anni)

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

# Analisi dei dati delle coorti combinate (GEIRD + Pisa)



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





Contents lists available at ScienceDirect

Science of the Total Environment

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/scitotenv](http://www.elsevier.com/locate/scitotenv)

## Indice climatico

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

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

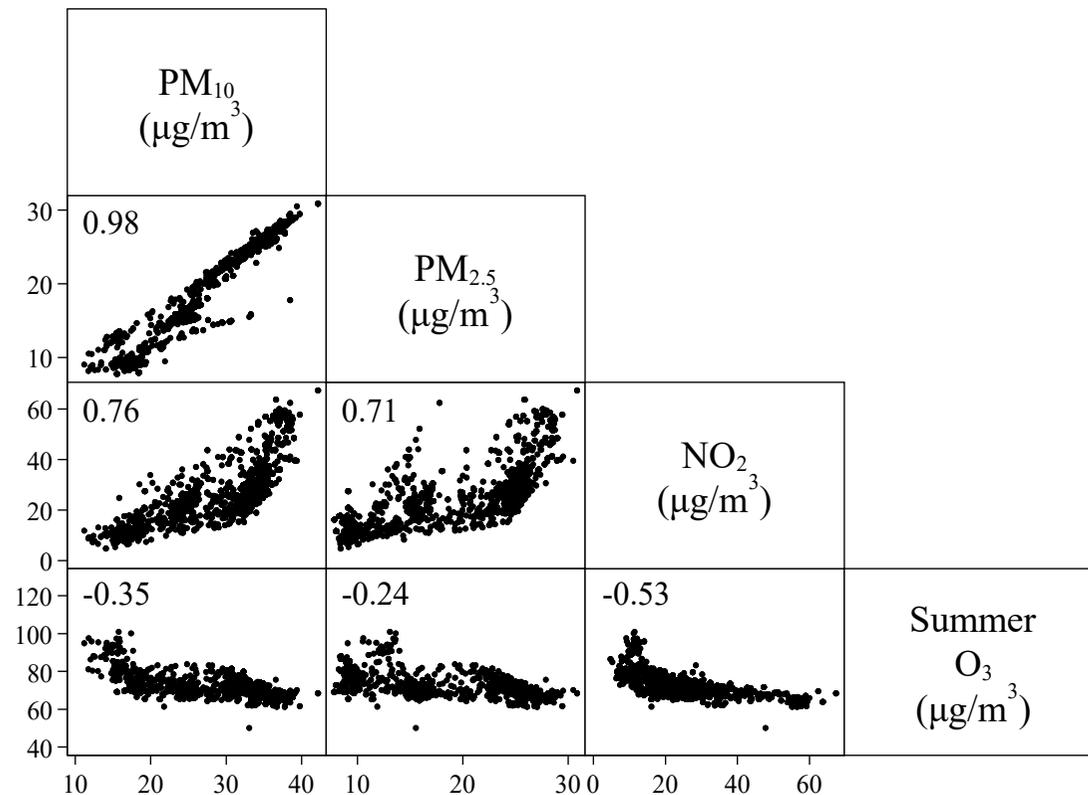
- PCA, 110 provincie italiane
- Radiazione solare annuale, temperatura media annuale, escursione termica, precipitazioni

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

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



**Correlazione tra  
concentrazioni annuali**



# Analisi sulla popolazione generale (CNR)

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

## Esposizione

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

## Analisi statistica

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



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

Sara Maio<sup>a,\*</sup>, Salvatore Fasola<sup>b</sup>, Alessandro Marcon<sup>c</sup>, Anna Angino<sup>a</sup>, Sandra Baldacci<sup>a</sup>, Maria Beatrice Bilò<sup>d,e</sup>, Roberto Bono<sup>f</sup>, Stefania La Grutta<sup>b</sup>, Pierpaolo Marchetti<sup>c</sup>, Giuseppe Sarno<sup>a</sup>, Giulia Squillacioti<sup>f</sup>, Ilaria Stanisci<sup>a</sup>, Pietro Pirina<sup>g</sup>, Sofia Tagliaferro<sup>a</sup>, Giuseppe Verlato<sup>c</sup>, Simona Villani<sup>h</sup>, Claudio Gariazzo<sup>i</sup>, Massimo Stafoggia<sup>j</sup>, Giovanni Viegi<sup>a</sup>, on behalf of the BIGEPI group<sup>1</sup>

# Principal Component Logistic Regression (PCLR)

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

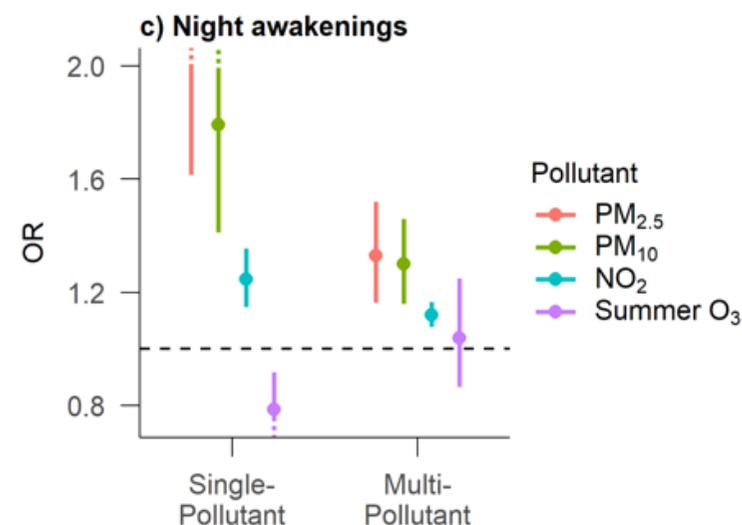
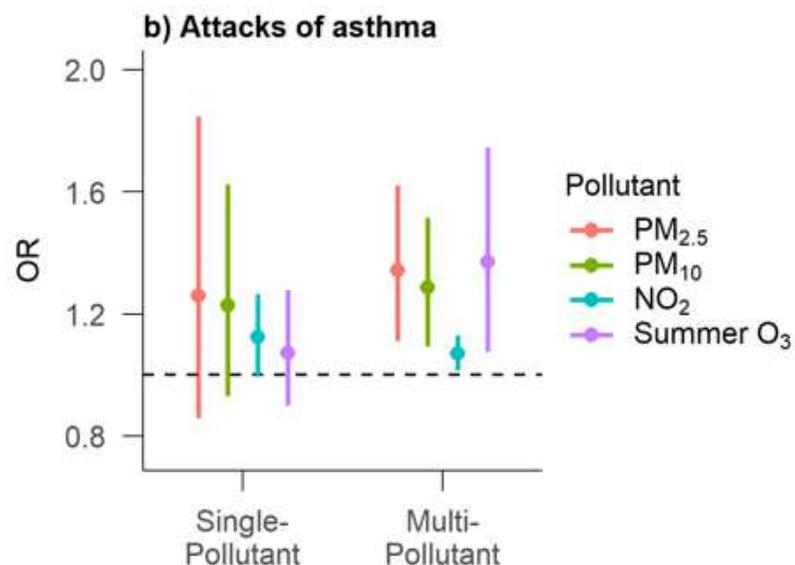
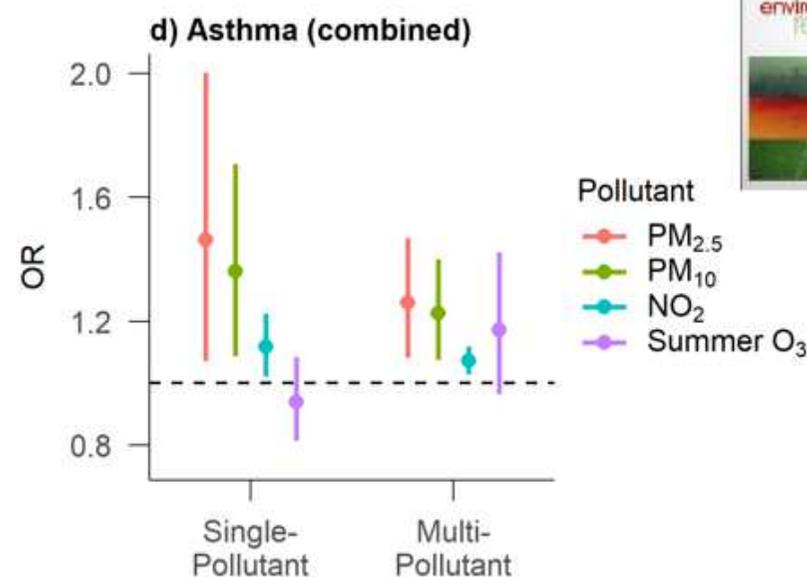
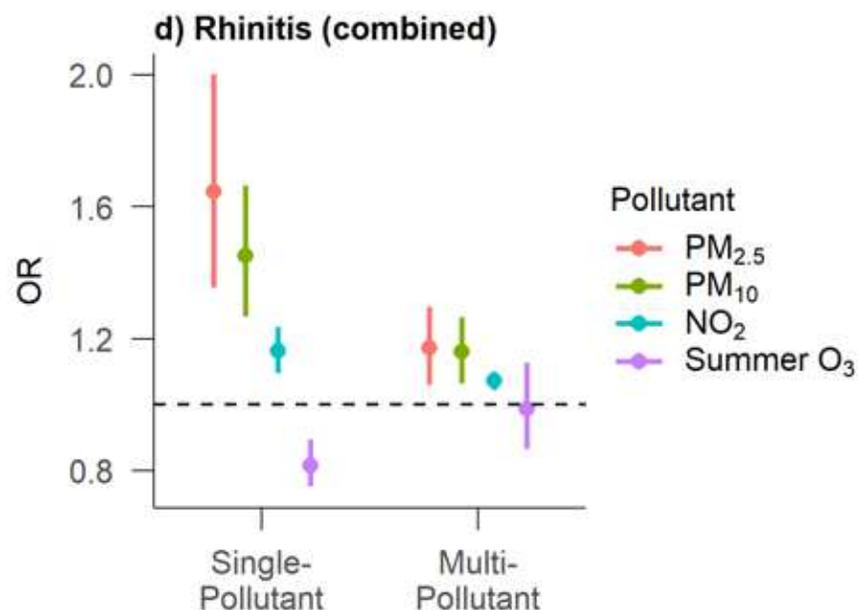


Relationship of long-term air pollution exposure with asthma and rhinitis in Italy: an innovative multipollutant approach

Sara Maio<sup>a,\*</sup>, Salvatore Fasola<sup>b</sup>, Alessandro Marcon<sup>c</sup>, Anna Angino<sup>a</sup>, Sandra Baldacci<sup>a</sup>, Maria Beatrice Bilò<sup>d,e</sup>, Roberto Bono<sup>f</sup>, Stefania La Grutta<sup>b</sup>, Pierpaolo Marchetti<sup>c</sup>, Giuseppe Sarno<sup>a</sup>, Giulia Squillacioti<sup>f</sup>, Ilaria Stanisci<sup>a</sup>, Pietro Pirina<sup>g</sup>, Sofia Tagliaferro<sup>a</sup>, Giuseppe Verlato<sup>c</sup>, Simona Villani<sup>h</sup>, Claudio Gariazzo<sup>i</sup>, Massimo Stafoggia<sup>j</sup>, Giovanni Viegi<sup>a</sup>, on behalf of the BIGEPI group<sup>1</sup>



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



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

*Risultati non ancora pubblicati*

# Analisi multicaso-controllo

## (UNIVR)

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

# Definizioni armonizzate caso/controllo

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

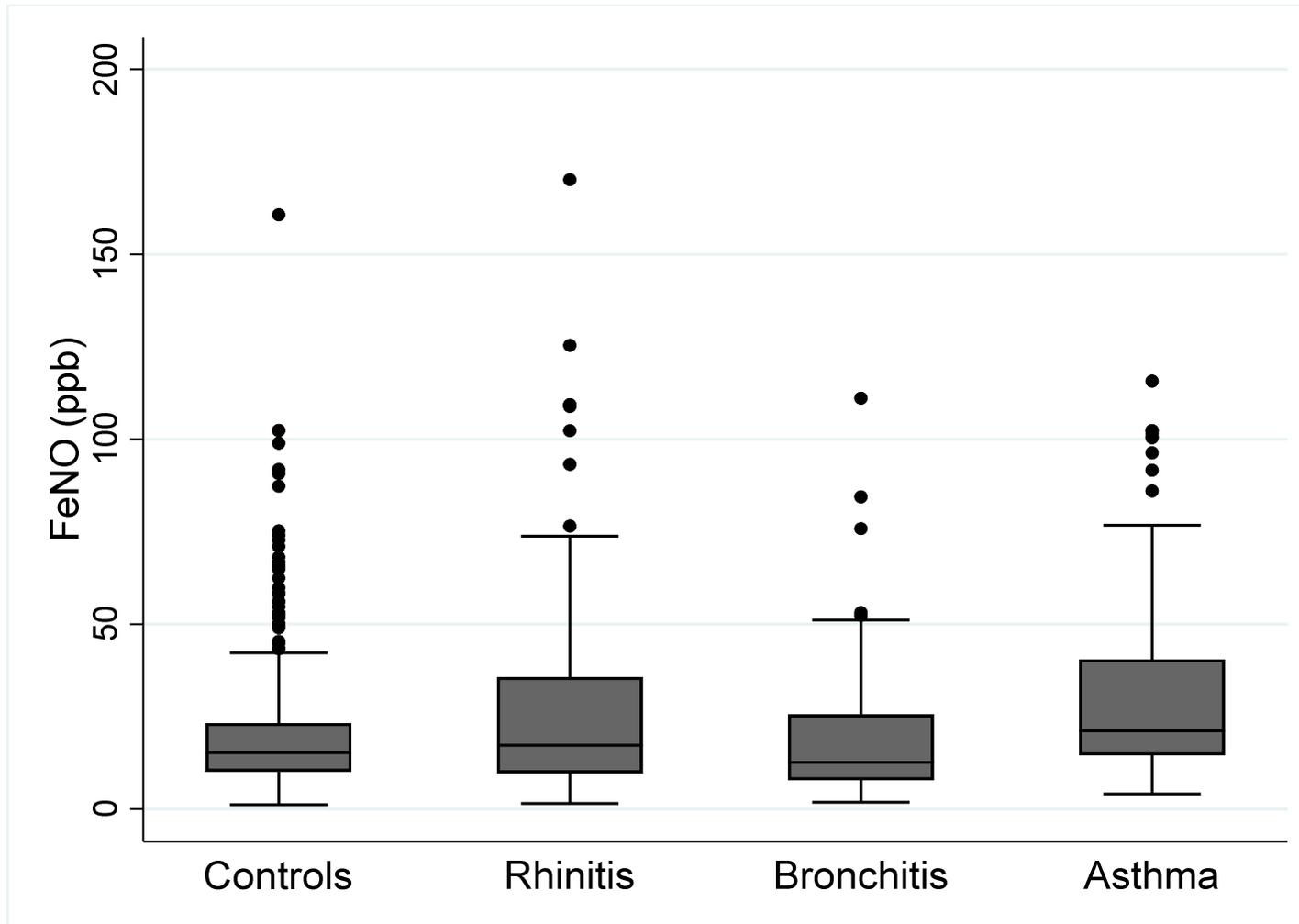
I risultati hanno mostrato le seguenti associazioni significative con l'esposizione cronica agli inquinanti nei pressi dell'abitazione: aumentata prevalenza di rinite e PM e NO<sub>2</sub>; aumentata prevalenza di BC/COPD e NO<sub>2</sub>.

*Risultati non ancora pubblicati*

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

- Casi e controlli di GEIRD, *Verona* (N=1022)
  - Rinite corrente (n=197)
  - Asma corrente e passata (n=157)
  - Bronchite cronica/COPD (n=63)
  - Controlli (n=605)
- Valutazione degli effetti acuti (lag 0-1, 0-3, 0-6) di PM<sub>10</sub> e temperatura (2006-2015)
- Modelli di regressione lineare (log FeNO, una/due esposizioni)
- Fattori di confondimento: status caso/controllo, sesso, età, BMI, abitudine al fumo, atopia, stagionalità (giorno, giorno<sup>2</sup>)

# Distribuzione del FeNO nei casi e nei controlli



I risultati hanno mostrato una variabilità stagionale del FeNO nei casi e, in misura minore, anche nei controlli. Inoltre, i soggetti più esposti a PM<sub>10</sub> nei giorni precedenti alla misurazione del FeNO mostrano infiammazione bronchiale più marcata.

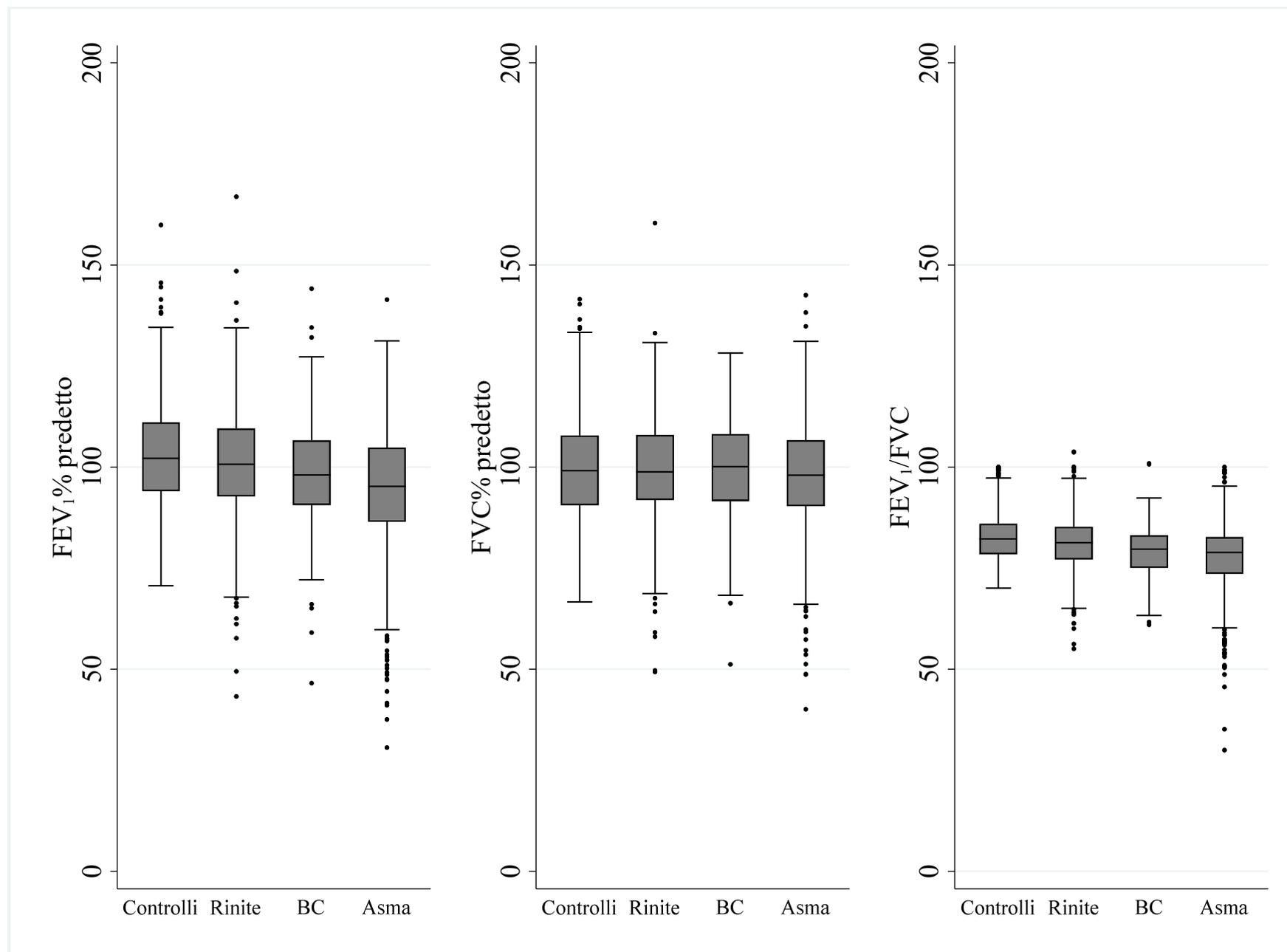
*Risultati non ancora pubblicati*

# Analisi sulla funzionalità respiratoria

## (UNIVR)

- Casi e controlli di GEIRD *Torino, Pavia, Verona, Ancona, Palermo, Sassari* (N=2521)
  - Rinite corrente (n=780)
  - Asma corrente e passata (n=818)
  - Bronchite cronica/COPD (n=120)
  - Controlli (n=803)
- Valutazione degli effetti acuti (lag 0-1, 0-3, 0-6) del PM<sub>10</sub> e della temperatura su FEV<sub>1</sub> % predetto, FVC % predetto e FEV<sub>1</sub>/FVC %
- Modelli di regressione lineare (una/due esposizioni)
- Fattori di confondimento:
  - status caso/controllo, abitudine al fumo, BMI, anno, stagionalità (giorno, giorno<sup>2</sup>), (sesso ed età solo per FEV<sub>1</sub>/FVC)

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



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

*Risultati non ancora pubblicati*

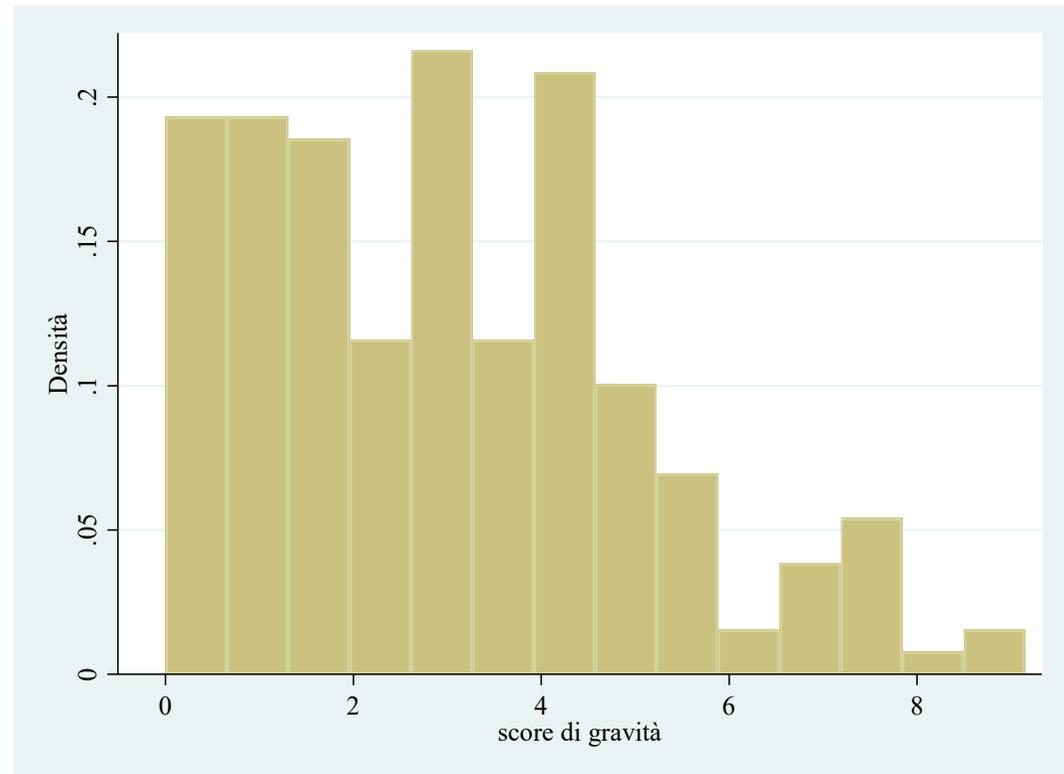
# Analisi sulla gravità dell'asma (UNIVR)

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

# Distribuzione dello score di gravità dell'asma

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

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



# Analisi delle esposizioni occupazionali (UNIVR)

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

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

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

# Principali conclusioni dell'OS4

- L'uso di un **approccio multi-inquinante innovativo** ha permesso di identificare il **PM<sub>2.5</sub>** e il **PM<sub>10</sub>** come **principali driver dell'effetto dannoso** della miscela dell'inquinamento atmosferico su sintomi e malattie respiratorie e allergiche negli adulti italiani
- I dati suggeriscono che uno dei meccanismi di danno è l'azione del PM<sub>10</sub> sull'**infiammazione bronchiale**
- Sono emerse nuove evidenze sul ruolo del **pathway ossidativo nella BC e COPD** (NO<sub>2</sub> e dell'O<sub>3</sub> estivo)
- E' importante considerare gli effetti di **clima e stagionalità** nello studio della relazione tra inquinanti ed esiti respiratori
- Le **esposizioni occupazionali regolari** possono accentuare l'attività dell'asma e aumentare il rischio di bronchite cronica e COPD

# Take-home message OS4 e prospettive future

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



## Gruppo di lavoro OS4

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

## Partner GEIRD

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