



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

DIPARTIMENTO DI SPECIALITÀ MEDICO-CHIRURGICHE,
SCIENZE RADIOLOGICHE E SANITÀ PUBBLICA

Gli studi di epidemiologia ambientale.
Gli studi sull'impatto dei cementifici sullo stato di salute della
popolazione

Prof. Francesco Donato
Unità di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica

Allegato 1

Documento prodotto nell'ambito dell'accordo di collaborazione tra ex ULSS 20 di Verona (ora Azienda ULSS 9 Scaligera) ed Università degli Studi di Brescia, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, per l'esecuzione del Programma di Riferimento Regionale di Epidemiologia Ambientale (DGRV n.2528 del 23.12.2014), approvato con delibera del Direttore Generale dell' ULSS 20 n. 700 del 29/10/2015

7 febbraio 2018

Indice	pag.
1. Gli studi di epidemiologia ambientale: opportunità, limiti, prospettive	
a. Il disegno degli studi di epidemiologia ambientale	3
b. Gli studi ecologici	10
c. Gli studi su dati individuali: trasversali, caso-controllo, coorte	13
2. Le evidenze scientifiche sull'impatto dei cementifici sulla salute della popolazione residente: una revisione sistematica	23
3. Conclusioni	34
Bibliografia	35

1) Gli studi di epidemiologia ambientale: opportunità, limiti, prospettive

a. Il disegno degli studi di epidemiologia ambientale

Gli studi di epidemiologia ambientale si propongono di valutare l'effetto di fattori ambientali sulla salute umana, che comprendendo sia l'ambiente fisico (agenti fisici, chimici e biologici), sia quello sociale (Hertz-Picciotto, 2008). L'epidemiologia ha fornito un sostanziale contributo per la valutazione dei problemi di salute da fattori ambientali a partire dai primi studi epidemiologici propriamente detti, negli anni '50, utilizzando diversi tipi di approccio, sia per quanto concerne le misure di esposizione che di effetto. Tuttavia questa branca dell'epidemiologia ha avuto una sua sistematizzazione, in termini di costruzione degli studi e degli aspetti di validità degli stessi, solo a partire dagli anni '80 (Hertz-Picciotto, 2008).

Si può dire che tutti i tipi di studi epidemiologici osservazionali e sperimentali sono stati utilizzati in ambito di epidemiologia ambientale, compresi alcuni disegni di studi quasi-sperimentali, e sperimentali, a livello di comunità, con l'unica eccezione dei trial randomizzati controllati (Hertz-Picciotto, 2008).

La validità di uno studio epidemiologico consiste nel produrre stime corrette delle misure di interesse, siano esse misure di frequenza, come prevalenze, tassi o rischi, sia misure di associazione quali rischi relativi o odds ratio sia misure di impatto, come rischi e proporzioni attribuibili (Hertz-Picciotto, 2008). I possibili errori vengono generalmente classificati come errori casuali, in una certa misura ineliminabili, ma che è possibile ridurre, in alcuni casi, aumentando le dimensioni del campione, ed errori sistematici (bias), che non dipendono dalle dimensioni del campione, e che, in un certo modo, è possibile evitare, o almeno contenere, in fase di disegno e analisi dello studio.

Gli aspetti maggiormente critici degli studi di epidemiologia ambientale riguardano la selezione dei soggetti, le misure di esposizione al fattore in studio e ad altri fattori associati agli effetti (confondenti), le misure di effetto e di associazione.

Selezione dei soggetti

In molti studi di epidemiologia ambientale, l'esposizione viene attribuita a un'intera popolazione, o ad una parte di essa, sulla base di dati ambientali. In questo caso la principale difficoltà è tracciare i confini che delimitano l'area di esposizione rispetto a quella di non esposizione, e quindi definire chi sono i soggetti esposti e non esposti.

Negli studi di popolazione, tutti i residenti in un'area definita su confini amministrativi o delimitata sulla base di misure ambientali vengono di regola considerati "esposti". L'impiego della residenza come misura indiretta (surrogato) di esposizione può comportare errori, sia perché la persona residente può essere in realtà poco presente nel territorio (abitazione e luogo di lavoro non coincidono con il luogo di residenza), sia perché la distanza dell'abitazione dalla fonte inquinante, come ad esempio una strada a traffico intenso in studi sull'esposizione a inquinanti aerei, può non essere una misura corretta dell'entità dell'esposizione, in relazione a fattori geografici e climatici. Per collocare esattamente la residenza di un soggetto nell'area in studio, oggi si tende sempre di più ad usare la georeferenziazione mediante appositi software (geographic information systems, GIS), un metodo che si è rivelato più preciso dei sistemi tradizionali (Hertz-Picciotto, 2008).

Negli studi di popolazione, un altro aspetto critico è la scelta della popolazione di riferimento. È essenziale scegliere una popolazione di riferimento che abbia lo stesso “livello di fondo” del rischio di malattia, perché condivide con la popolazione in studio una combinazione di fattori di rischio, dalle abitudini di vita alle esposizioni occupazionali e ambientali in senso lato, ad eccezione del fattore in esame: solo in questo modo si può evidenziare l'effetto del fattore in studio, se esso cioè possa aver causato un eccesso di patologia (casi in più rispetto agli attesi), evitando distorsioni nelle stime.

Nell'ambito dello studio “SENTIERI” (“Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento”), che mira a valutare l'impatto di esposizioni ambientali sulla popolazione residente in siti di interesse nazionale (SIN), sono stati esaminati i possibili effetti da esposizione a poli-cloro-bifenili (PCB) nella popolazione residente nel SIN Brescia-Caffaro, in cui vi è stata una forte contaminazione di questi composti chimici, diossine e furani per un arco di tempo di circa 50 anni nel secolo scorso (Pirastu et al, 2014). Per i confronti sono state usate due diverse popolazioni: a) la popolazione della Lombardia per i dati di mortalità e b) il pool dei Registri tumori del Nord-Centro Italia per l'incidenza dei tumori. Per la mortalità, i risultati dello studio non mostrano alcuna differenza tra l'area in studio e quella di riferimento: la mortalità osservata a Brescia per i tumori associati a priori all'esposizione a PCB, quali melanoma cutaneo, LNH e mammella femminile, è pressoché uguale a quella attesa. Per l'incidenza dei tumori, invece, è stato utilizzato come riferimento il pool dei Registri Tumori del Nord-Centro Italia in mancanza dell'incidenza a livello regionale, riscontrando un eccesso di casi a Brescia, per le patologie indagate, rispetto ai valori attesi. La scelta del pool dei Registri Tumori però non sembra adeguata, perché il pool utilizzato per il confronto comprende vaste aree del Centro Italia, che hanno un'incidenza inferiore rispetto al Nord per le sedi tumorali e tipi di tumori indagati (AIRTUM, 2013). Ciò ha comportato una sottostima del valore atteso, e quindi un aumento del rapporto tra numero di casi osservati e attesi, mostrando un eccesso di casi nei residenti nel SIN, in contrasto con i risultati negativi dell'analisi di mortalità (Donato e Raffetti, 2014). Va considerato anche il limite del confronto tra un'area prevalentemente urbana (Brescia) e un territorio più vasto, comprendente aree extraurbane, visto che per l'incidenza di diverse patologie si sono viste differenze anche rilevanti tra aree urbane ed extraurbane, variabili a seconda della popolazione e del periodo temporale.

Negli studi su base individuale, la selezione dei partecipanti allo studio e la possibile perdita dei soggetti al follow-up comportano il rischio di errori sistematici (bias) di selezione. Se ad esempio, la partecipazione dei soggetti ad uno studio trasversale è maggiore nei residenti nell'area più contaminata rispetto a una di riferimento, è possibile che vi sia una sovrastima o sottostima dell'associazione, a seconda della partecipazione, maggiore o minore, dei soggetti affetti dalla patologia in studio nell'uno o nell'altro gruppo. In questi casi spesso si considera casuale, cioè non differenziale, la non partecipazione dei soggetti nei due gruppi, ma l'assunto non può essere sempre considerato valido. Analogamente, in uno studio caso-controllo, un bias di selezione si può avere per una ridotta partecipazione dei casi, o dei controlli, in relazione alla residenza nell'area a maggiore o minore contaminazione. Gli studi di coorte sono di regola meno a rischio di bias di selezione, dal momento che in genere vengono arruolati soggetti in buona salute, nelle diverse aree in studio. Tuttavia, negli studi di coorte si può avere una perdita di soggetti nel corso del follow-up, specie se prolungato nel tempo, che può avvenire in modo differenziale tra soggetti esposti e non esposti al fattore in studio, potendo anche in questo caso determinare un bias di selezione.

Misure di esposizione.

La misurazione dell'esposizione rappresenta l'aspetto più critico degli studi ambientali (Hertz-Picciotto, 2008). Quando possibile, è opportuno effettuare misure individuali di esposizione, anche solo su di un campione della popolazione, mediante campionatori passivi, o altro, o misure di dose interna o di effetto biologico, mediante l'impiego di biomarcatori. Negli ultimi anni, questo settore di ricerca è molto cresciuto, con il recente impiego anche di marcatori epigenetici nello studio degli effetti di inquinanti (Hertz-Picciotto, 2008).

Molto spesso tuttavia, sia per ragioni di costi che di tempi, l'esposizione viene rilevata solo mediante misure ambientali. La disponibilità di dati ambientali (misure in continuo di concentrazioni di inquinanti, temperatura, umidità e altro) è enormemente aumentata negli ultimi anni, si pensi alla rilevazione in continuo delle concentrazioni di inquinanti aerei in molte città e alla disponibilità di dati satellitari. In questo caso, l'assegnazione del livello di esposizione, sia esso dicotomico (si/no), semiquantitativo (alto/medio/basso) o quantitativo (basato sulla concentrazione dell'inquinante in matrici ambientali), alla popolazione residente nell'area presuppone di conoscere la tipologia di inquinamento in causa: le fonti e le modalità di diffusione degli inquinanti nell'ambiente e agli esseri umani.

Nell'evento Seveso, ad esempio, verificatosi a seguito dell'esposizione accidentale alla fuoriuscita di una nube di emissioni di diossina dall'ICMESA, l'area è stata classificata, sulla base dei livelli della concentrazione dell'inquinante al suolo in 3 zone, con livello decrescente di concentrazione al suolo della diossina (zona A, molto alta; zona B, alta; zona R, bassa) e in un territorio di riferimento comprendente i comuni circostanti non contaminati (Consonni et al, 2008). Gli effetti acuti (cloracne e altro) sono stati rilevati nei primi giorni dopo l'esposizione mentre per valutare quelli a medio e lungo termine è stata costituita una coorte di residenti al momento dell'incidente o immigrati/nati nei 10 anni successivi nelle 3 zone contaminate. In altri casi, tuttavia, la definizione dell'area di esposizione è basata su misure ambientali meno precise, consentendo solo di classificare il territorio sulla base di confini amministrativi: in genere i comuni, ma in qualche caso, come per Taranto, anche quartiere della città (Pirastu et al, 2013).

Quando si attribuisce "a priori" un'esposizione a tutti i soggetti di una popolazione, o di una parte di essa, sulla base di misure di esposizione effettuate a livello di gruppo, e non individuali si rischia di classificare erroneamente i soggetti come "esposti" o "non esposti", si realizza cioè una situazione nota come "misclassificazione non differenziale (cioè casuale) dell'esposizione".

L'attribuzione dell'esposizione sulla base di confini amministrativi, che è ancora oggi uno dei metodi più impiegati per classificare i soggetti in esposti e non esposti, può quindi produrre risultati distorti, per un fenomeno di misclassificazione dei soggetti: una parte dei residenti nel territorio contaminato non è in realtà esposto e una parte dei non residenti lo è.

Ad ogni modo, l'attribuzione dell'esposizione in base alla residenza può essere corretta nel caso di una esposizione uniformemente distribuita in un ambito territoriale, come per alcuni inquinanti presenti nell'aria urbana, o per l'esposizione a onde elettromagnetiche per residenza vicino alle linee ad alta tensione o stazioni radio. Nei grandi studi di coorte europei e nordamericani sugli effetti a breve e lungo termine dell'esposizione urbana a particolato fine, ad esempio, viene attribuita a tutti i residenti in un'area la stessa esposizione, misurata con una o più centraline. In altri casi, però, l'attribuzione della stessa esposizione a tutti i residenti può essere fuorviante, se vi è ampia eterogeneità all'interno della popolazione.

Nel caso del SIN Brescia-Caffaro, ad esempio, la popolazione "esposta", nello studio SENTIERI, è stata identificata nei residenti nell'intero comune di Brescia. In realtà, le misurazioni dell'inquinante in studio (poli-cloro-bifenili, PCB) su suoli, sedimenti dei canali di irrigazione, alimenti di origine animale e vegetale e persone residenti in diverse aree della città hanno mostrato una ampia eterogeneità della distribuzione dell'inquinante, con valori centinaia o

migliaia di volte più alti in alcuni campioni rispetto ad altri, a seconda della diffusione degli inquinanti, che è avvenuta attraverso i canali di irrigazione, e non per via aerea. Un'indagine di popolazione infatti ha mostrato che solo in una parte dei residenti nelle aree più contaminate, i soli consumatori di alimenti prodotti in tali aree, avevano una concentrazione elevata di tali composti nel sangue, dato che gli alimenti di origine animale di produzione locale hanno costituito la via principale di contaminazione degli esseri umani (Donato et al, 2006; Turrio-Baldassarri 2009). Inoltre, si è visto che i residenti in altri comuni della provincia di Brescia, avevano, in buona parte, livelli di PCB ematici simili a quelli dei residenti nel capoluogo, probabilmente per circolazione degli alimenti contaminati anche al di fuori dell'ambito comunale, cambio di residenza degli abitanti nell'arco della vita ed esposizione ad altre fonti inquinanti (acciaierie e altre attività produttive).

L'impiego di modelli di dispersione dell'inquinante nell'ambiente, soprattutto nel caso di emissioni aeree, specie se basati su misure puntuali, oltre alla conoscenza della fonte di emissione e delle caratteristiche del territorio, consente di definire con maggiore precisione i confini delle aree a diverso livello di esposizione. Per attribuire l'esposizione sulla base solo di alcune misure puntuali, attualmente è molto utilizzato il metodo della "Land-use regression". Il metodo consta di tre passaggi. Inizialmente, il livello dell'inquinante in studio rilevato ad esempio da una centralina è studiato in funzione dalla distanza della centralina da strade di traffico, dalla topografia del suolo e altre variabili geografiche usando un modello di regressione multivariata. I livelli di inquinamento possono poi essere predetti per qualsiasi posizione nello spazio, ad esempio le singole abitazioni, utilizzando le stime dei parametri derivate dal modello di regressione. Infine i valori così predetti vengono attribuiti ad ogni soggetto come proxy dell'esposizione.

Un altro aspetto da considerare nell'attribuzione dell'esposizione è il fattore tempo. Se ad esempio l'effetto che si vuole indagare è a lungo termine, come l'incidenza di tumori, va considerato un arco di tempo di esposizione di anni o decenni. Se si utilizza solo la residenza attuale (alla data di insorgenza dell'evento o alla data della rilevazione), anziché la storia residenziale completa del soggetto, si ha necessariamente una misclassificazione dell'esposizione, che si può assumere casuale, a meno di supporre che nessuno o quasi abbia cambiato residenza negli anni precedenti.

Il problema della misclassificazione non differenziale dell'esposizione è ampiamente discusso in epidemiologia. Questa situazione, di regola, negli studi con dati individuali e su variabili dicotomiche (ad esempio, la residenza in area a rischio, codificata come sì/no) produce un bias verso il valore nullo (cioè riduce la stima del rischio relativo, se l'esposizione causa la malattia). In uno studio di popolazione (ecologico), tuttavia l'effetto della misclassificazione dell'esposizione è imprevedibile, e può determinare sia una riduzione che un aumento del rischio relativo, con la possibilità cioè di non mostrare associazioni che in realtà esistono (falsi negativi) o di mostrare associazioni che in realtà non esistono (falsi positivi) (Morgenstern 2008). Inoltre, quando la variabile di esposizione non è dicotomica ma ad esempio categorizzata a 3 livelli (basso/medio/alto) la misclassificazione non differenziale dei soggetti può causare una distorsione in entrambe le direzioni, sia aumentando che diminuendo la stima del rischio relativo (Greenland et al, 2008).

L'impiego di marcatori biologici di esposizione può essere di grande rilevanza per fornire una misura quantitativa dell'esposizione e quindi consentire di classificare i soggetti per intensità di esposizione a livello individuale (= quanto il soggetto ha assorbito), e anche, in certi casi per esposizione cumulativa nell'arco della vita, se il livello attuale della sostanza in esame riflette quanto assorbito nel passato (= quanto il soggetto ha accumulato), come gli inquinanti organici persistenti (persistent organic pollutants, POP).

Misure di effetto.

Gli studi di epidemiologia ambientale fanno uso di tutti i dati sanitari e non sanitari disponibili per misurare lo stato di salute di singoli individui e della popolazione. Tradizionalmente, sono stati utilizzati soprattutto i dati di mortalità, per tutte le cause e per cause specifiche, e in qualche caso i dati di incidenza per patologie soggette a registrazione in continuo, come i tumori.

In molti studi, inoltre si è fatto uso di dati raccolti ad hoc, autoriferiti dai soggetti o raccolti mediante intervista. Ad esempio, il più grande studio sull'asma bronchiale nei bambini e le esposizioni a fattori ambientali, lo studio ISAAC, ha rilevato sia i dati di esposizione che di patologia (segni e sintomi di asma) mediante questionario (ISAAC, 1998). Analogamente, lo studio NHANES su di un campione casuale della popolazione adulta degli Stati Uniti ha consentito di osservare, ad esempio, un'associazione tra esposizione a PCB e presenza di ipertensione arteriosa, rilevata mediante intervista (Everett et al, 2008). I dati rilevabili mediante intervista o autocompilazione spesso hanno problemi di completezza (dati mancanti) e precisione (codici o diagnosi riportate con errori), con il rischio di misclassificazione dei malati, che può essere non casuale. Se ad esempio i residenti in un'area contaminata riferiscono sintomi e patologie in percentuale maggiore rispetto ai residenti in area non contaminata, perché i primi sono più "sensibili" al problema dei secondi, si ha un evidente bias di informazione, che comporta una sovrastima dell'effetto, con il rischio di falsi positivi. Analogamente, un bias di informazione si può avere se l'intervistatore non è "cieco" rilevando in modo diverso la presenza di sintomi e patologie negli esposti rispetto ai non esposti. La disponibilità di dati sanitari e socio-economici rilevati oggettivamente, su banche dati amministrative, informatizzate, disponibili di routine, come quelli del Censimento, delle indagini nazionali ISTAT, e altre, ha senza dubbio incrementato la possibilità di effettuare studi epidemiologici ambientali (Hertz-Picciotto, 2008), non solo a livello di popolazione, ma anche individuale, grazie all'utilizzo di codici univoci per le operazioni di record linkage.

Negli ultimi anni sono state costituiti, nelle Aziende sanitarie territoriali, database dinamici contenenti diversi tipi di dati registrati per ogni individuo, al fine di monitorare lo stato di salute di una popolazione. Tali database contengono i dati di ricoveri ospedalieri, uso di farmaci, esenzioni ticket per patologia cronica, visite ambulatoriali, e altro, tutti riferiti al singolo individuo, consentendo di studiare la prevalenza e l'incidenza di patologie, soprattutto croniche, nel territorio. Tuttavia, trattandosi di database amministrativi, la qualità dei dati registrati non è sempre ottimale e può essere necessario effettuare una verifica del livello di completezza e accuratezza.

L'attuale disponibilità di dati sanitari e non sanitari consente di studiare non solo la frequenza di patologie, ma anche di altri eventi sanitari, come il ricovero in ospedale o l'accesso al Pronto Soccorso. Ciò permette di valutare non solo la relazione causa-effetto tra esposizione a un fattore ambientale e una condizione morbosa ma anche l'effetto dell'esposizione sulla storia naturale di una malattia, su episodi di riacutizzazione, come gli attacchi di asma o gli accessi al Pronto Soccorso in soggetti con scompenso cardiaco o respiratorio, e altro.

Va tuttavia tenuto presente il rischio non indifferente, utilizzando banche dati costruite per scopi gestionali o amministrativi, e non a fini di ricerca epidemiologica, della presenza di errori di inserimento dei dati, sia per quanto riguarda i dati anagrafici e il codice fiscale o sanitario, che è essenziale per le procedure di record linkage, sia per dati di patologia (codici diagnostici, date di registrazione, ecc.). Gli errori del codice individuale, ad esempio, possono essere relativamente frequenti quando si effettua un record linkage deterministico, basato sulla assoluta corrispondenze del codice nei file che devono essere uniti (operazioni di linkage o matching), e portano a una perdita di dati che può essere anche rilevante. In questi casi conviene utilizzare una

procedura di record linkage probabilistico, che in genere riduce fortemente i record non appaiati, con un margine di errore trascurabile.

Variabili di confondimento.

Il problema del confondimento ha un ruolo chiave negli studi epidemiologici, in particolare in quelli osservazionali. Per variabile di confondimento si intende un fattore che è associato al fattore di rischio (esposizione) ed è un determinante della malattia in studio (effetto), ma non è una tappa intermedia nella relazione tra esposizione ed effetto (Gordis, 2013). Un confondente può determinare una distorsione (bias) delle stime di associazione sia in termini di sovrastima che di sottostima dell'effetto. Di regola, il fattore di confondimento ha un'associazione più forte con l'effetto che si intende valutare rispetto alla variabile in studio. Poiché i fattori di rischio ambientale sono in genere deboli, con rischi relativi inferiori a 2, pur potendo avere un impatto importante sulla popolazione, a causa dell'alto numero di soggetti esposti, le stime di associazione possono essere distorte da fattori di confondimento, se non se ne tiene conto in fase di disegno o analisi degli studi (bias da confondimento). Per approfondimenti si rimanda a testi di riferimento di metodologia epidemiologica.

Negli studi di epidemiologia ambientale, i più comuni fattori di confondimento sono i fattori di rischio da stile di vita e attività professionali, oltre ai determinanti socio-economici di salute. Una situazione assai comune è costituita dalla diversa distribuzione dell'abitudine fumatoria nelle popolazioni confrontate, per la valutazione di patologie fumo-correlate, come le malattie cardiovascolari e respiratorie croniche. Se, ad esempio, la prevalenza di fumatori è maggiore nella popolazione in studio, rispetto a quella di riferimento, si ha un eccesso di patologie fumo-correlate nella prima, rispetto alla seconda, che potrebbe essere erroneamente attribuito a un fattore ambientale, se non si tiene conto della distribuzione del fumo di tabacco nelle due popolazioni. Il fumo di tabacco, in questo caso, è un fattore di confondimento a livello di popolazione. Va tenuto presente che anche misurare le variabili di confondimento non è semplice e può generare distorsione nelle stime. Ad esempio, misurare la variabile "fumo di tabacco" solo come "percentuale di fumatori" potrebbe non essere sufficiente se ci sono differenze tra i gruppi anche per la quantità di sigarette fumate, la proporzione di ex-fumatori o gli anni di abitudine fumatoria. La misurazione imprecisa o non accurata del confondente di regola non consente un completo aggiustamento: si parla in questo caso di confondimento residuo, che può determinare un bias anche significativo, causando falsi positivi o falsi negativi, come si è visto nell'esempio sul radon e tumore polmonare, riportato più avanti.

Misure di associazione.

Possono essere calcolate diverse misure di associazione tra variabile di esposizione e di effetto, a seconda del disegno dello studio.

Negli studi ecologici viene calcolato in genere un rapporto tra tassi o tra valore osservato e atteso aggiustando solo su variabili di tipo demografico (età e genere) ed eventualmente socio-economico, derivate dai dati del censimento mediante le comuni tecniche di standardizzazione dei tassi. Le tecniche di smoothing o empirical bayes sono state introdotte da alcuni anni per ridurre l'effetto della variabilità casuale, specie per valutazioni su piccole aree, per lo più in studi di carattere esplorativo, con analisi geografiche su aree multiple, ad esempio i comuni di una provincia o del territorio di una Azienda Sanitaria.

Nel caso di studi con dati individuali, le misure di associazione più comunemente calcolate sono il rischio relativo, come rapporto tra rischi o tassi, e l'odds ratio. Anche l'hazard ratio, prodotto da studi con modelli di analisi di sopravvivenza, è interpretabile come un rischio relativo.

Il calcolo è immediato nel caso in cui l'esposizione è dicotomica (si/no) o categorica ordinale (alta/media/bassa/assente), ad esempio in base all'area di residenza del soggetto: il rischio relativo si calcola come rapporto tra tassi di incidenza o mortalità tra i residenti nell'area ad alta e a bassa esposizione, rispettivamente. Se invece la variabile di esposizione è continua, per facilitare l'interpretazione dei risultati in genere viene categorizzata in terzili o quartili (quantili) di distribuzione, e viene quindi calcolato il rischio relativo di avere la patologia in studio per l'esposizione al quantile più alto, rispetto al più basso.

Spesso è necessario utilizzare metodiche che aggiustino per i più comuni fattori di confondimento, dato che le patologie in esame in genere sono multifattoriali (ad esempio le patologie respiratorie) e le associazioni studiate sono relativamente deboli rispetto a quelle dovute a fattori comportamentali, occupazionali, metabolici o di altro genere (come il fumo di tabacco, l'obesità, la colesterolemia, ecc.). Tali metodiche richiedono l'impiego di modelli di analisi multivariata, in genere di regressione, per il calcolo di misure di associazione corrette per il confondimento. Tra di esse, la regressione logistica è tra quelle più comunemente impiegate, fornendo odds ratio quali misure di associazione.

L'odds ratio è una misura di associazione molto comune negli studi epidemiologici, ma non è di facile interpretazione. L'odds ratio, è letteralmente un rapporto tra "odds", e si può calcolare come:

- il rapporto tra gli *odds di esposizione* (ad esempio, residenza in area inquinata) nei soggetti con la patologia in studio (casi) e in quelli senza tale patologia (controlli):
- il rapporto tra gli *odds di malattia* nei soggetti esposti (ad esempio, residenti in area inquinata) e nei non esposti (ad esempio, residenti nell'area di riferimento).

A sua volta, ciascun odds è il rapporto tra la probabilità di avere l'esposizione o la malattia e la probabilità di non averla. Ad esempio, in uno studio trasversale sulla frequenza di ricoveri ospedalieri per patologia respiratoria in relazione alla residenza o meno in un'area inquinata, si può riscontrare che il 30% dei soggetti con ricovero risiede nell'area inquinata (proporzione di esposti tra i "casi"), mentre tra i soggetti senza ricovero la proporzione di esposti è del 10% (proporzione di esposti tra i "controlli"). Tra i "casi", l'odds è $= 0,3 / 0,7 = 0,43$; tra i "controlli", l'odds è $= 0,1 / 0,9 = 1/9 = 0,11$. L'odds ratio di esposizione è il rapporto tra gli odds di esposizione dei "casi" e quello dei "controlli" $= 0,43 / 0,11 = 3,90$. Un odds ratio di 3,90 indica genericamente un'associazione positiva tra l'esposizione e la patologia. Per un'interpretazione più semplice, in genere l'odds ratio, indipendentemente da come viene calcolato, viene considerato una stima del rischio relativo. Nell'esempio, un rischio relativo di 3,90 indicherebbe quindi che gli esposti (residenti nell'area più contaminata) hanno un rischio di avere l'evento in studio (ricovero ospedaliero per patologia respiratoria) di quasi 4 volte maggiore rispetto ai non esposti (residenti nell'area di riferimento). Analogamente, un rischio relativo di 1,10 indicherebbe un aumento del rischio del 10% e così via. I limiti di confidenza delle stime consentono poi un'interpretazione del valore calcolato che tiene conto anche dell'incertezza da variabilità casuale.

L'interpretazione dell'odds ratio quale stima del rischio relativo ha tuttavia un limite ben noto, costituito dalla frequenza degli eventi (Katz KA, 2006; Persoskie e Ferrer, 2017; Shrier e Pang, 2015). Se la prevalenza di un evento è bassa (rarietà della patologia nella popolazione), cioè inferiore al 10%, l'odds ratio è vicino al rischio relativo. In caso contrario, l'odds ratio "esagera" l'effetto misurato dal rischio relativo: se è superiore all'unità (associazione positiva) sovrastima, se è inferiore all'unità (associazione negativa) sottostima. Ciò significa anche che l'odds ratio potrebbe indicare un'associazione tra esposizione e malattia che nella realtà non esiste (falso

positivo) o che è maggiore di quanto in realtà sia (sovrastima dell'effetto e quindi dell'impatto del fattore negli esposti).

Nell'esempio, l'odds ratio di 3,90 è un po' maggiore del rapporto di prevalenze: $0,3 / 0,1 = 3$. Nel complesso, in questo caso, l'errore si potrebbe considerare modesto, visto che esiste comunque una forte associazione tra esposizione e patologia in studio. In genere, però i rischi relativi da esposizioni ambientali sono relativamente piccoli, inferiori a 2. Con una prevalenza di patologia del 10% tra i soggetti non esposti a un determinato fattore di rischio e un rischio relativo di 1,18, ad esempio, si avrebbe un odds ratio di 1,20: anche in questo caso i risultati sono molto simili (Persoskie e Ferrer, 2017). Se, invece, poniamo, la prevalenza della malattia fosse elevata, ad esempio del 50% nei non esposti, un odds ratio di 2 sarebbe una sovrastima rilevante del rischio relativo di 1,33 (Persoskie e Ferrer, 2017). Se poi lo studio prevede anche analisi per sottogruppi (fasce di età, genere, condizioni socio-economiche, ecc.) la situazione diventa più complessa e il rischio che l'odds ratio sovrastimi il rischio relativo per almeno una categoria è consistente, e di diversa entità a seconda della prevalenza della patologia nei diversi sottogruppi (Shrier e Pang, 2015).

L'effetto di sovrastima dell'odds ratio rispetto al rischio relativo è particolarmente comune negli studi trasversali e negli studi caso-controllo che includono casi prevalenti, se la prevalenza della patologia è elevata nella popolazione. L'effetto appare meno rilevante negli studi di coorte, prospettici o retrospettivi, in cui è possibile utilizzare modelli di regressione, come la regressione di Poisson, i modelli per l'analisi di sopravvivenza, e altri, che, pur aggiustando per i fattori di confondimento, stimano direttamente il rischio relativo, o una misura analoga, come l'hazard ratio. Anche l'impiego della regressione logistica, con il calcolo degli odds ratio, appare sostanzialmente corretto in questo tipo di studi, se l'incidenza della malattia nei soggetti osservati nel periodo è bassa (<10%), altrimenti è opportuno ricorrere ad altri modelli di analisi, oggi disponibili in software di analisi statistica, per stimare direttamente il rischio relativo (McNutt et al, 2003).

b. Gli studi ecologici

Gli studi di popolazione utilizzano dati aggregati e consentono di analizzare grandi moli di dati in tempi brevi e con risorse limitate, e per questi motivi hanno trovato largo impiego in epidemiologia ambientale. Anche se in genere considerati "descrittivi", spesso hanno anche obiettivi di tipo analitico, proponendosi di misurare rapporti tra tassi, o tra valori osservati e attesi, interpretabili come "rischi relativi", per valutare l'associazione tra fattori ambientali ed effetti sanitari. Gli studi "ecologici" infatti hanno l'obiettivo di analizzare relazioni tra fattori di rischio e malattie, utilizzando, come unità di analisi, popolazioni o gruppi di individui (Morgenstern, 2008). Tra questi vengono inclusi sia gli studi basati su confronti geografici, mirati a valutare l'impatto di un fattore di rischio in una popolazione in studio ("esposta"), rispetto a una popolazione di riferimento ("non esposta"), sia quelli sull'andamento temporale dei fenomeni morbosi, mirati a valutare l'impatto di un fattore di rischio nel corso del tempo (Parkin e Bray, 2007).

La caratteristica fondamentale degli studi di popolazione è l'attribuzione dell'esposizione in studio ad una intera popolazione, o ad una parte di essa (gruppo di soggetti), spesso sulla base della sola residenza in un'area considerata "inquinata", o "a rischio". Analogamente, gli studi di popolazione misurano gli eventi sanitari, in termini di casi, ricoveri ospedalieri, morti, o altro, nell'intera popolazione, o in sottogruppi di essa (maschi/femmine, bambini/anziani, ecc.). Il confronto con una popolazione di riferimento consente poi di calcolare l'eventuale eccesso di eventi sanitari

nella popolazione in studio rispetto al valore atteso sulla base della popolazione di riferimento. Questo modello di studio è tuttora assai diffuso, si pensi all'impatto che ha avuto in Italia il progetto "SENTIERI" ("Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento"), considerato dal WHO/OMS come modello per lo studio del profilo di salute di popolazioni residenti in siti contaminati (WHO, 2003), che mira a valutare l'impatto sanitario associato alla residenza in siti inquinati (SIN: siti di interesse nazionale per le bonifiche) nel nostro paese (Pirastu et al, 2011 e 2014).

Negli studi di popolazione si può tenere conto di una evidenza a priori di associazione, sulla base della letteratura scientifica, per ridurre il rischio di attribuire erroneamente eccessi di eventi sanitari al fattore in studio in assenza di un reale nesso di causalità (falsi positivi) (Morgenstern, 2008). Lo studio SENTIERI, ad esempio, prevede una definizione a priori dell'esposizione nella popolazione residente, definita sulla base di confini amministrativi (in genere comunali), e quindi un'analisi di dati di mortalità e di incidenza dei tumori mirata sulle patologie teoricamente associate all'esposizione, per quanto noto in letteratura. Ad esempio, la valutazione del caso ILVA-Taranto si è basata su di una stima a priori del possibile effetto di esposizione ad aereoinquinanti, e sulla rilevazione a posteriori di un eccesso di ricoveri ospedalieri per malattie cardiocircolatorie e respiratorie e incidenza di alcuni tumori nei residenti nei quartieri della città a maggiore esposizione alle emissioni dell'ILVA rispetto a quelli a minore esposizione (Pirastu et al, 2013).

In altri casi tuttavia, specie in presenza di esposizioni multiple e composite, tali da non poter definire un effetto sanitario atteso, lo studio mira a rilevare possibili eccessi di patologie ad ampio raggio. In questo caso, si parla più propriamente di studi "esplorativi" dal momento che non è possibile formulare ipotesi a priori e lo studio mira a sollevare ipotesi di associazioni (pone il quesito) anziché dimostrare specifici effetti (non fornisce risposte). Gli studi sull'impatto di discariche e inceneritori sulla salute, ad esempio, hanno considerato un ampio ventaglio di patologie, e in particolare tutte le sedi tumorali e le malformazioni congenite, dato che le emissioni degli inceneritori, specie quelli di vecchia generazione, contenevano concentrazioni elevate di particolato, diossine, metalli e altro. Una recente revisione sistematica di questi studi mostra un livello di evidenza, per ciascuna sede tumorale e tipo di malformazione congenita, inadeguato o limitato, con risultati spesso non coerenti tra i diversi studi (Porta et al, 2009).

Gli studi ecologici, anche se facili da realizzare, presentano diversi problemi, sia in fase di realizzazione che di interpretazione, essendo più a rischio di bias, o errori sistematici, rispetto agli studi su base individuale. Come hanno dimostrato Greenland e Morgenstern (Morgenstern, 2012; Greenland e Morgenstern 1989; Wakefield 2012), vi sono varie fonti di possibili bias in tali studi, per confondimento e modificazione di effetto.

Il bias ecologico (ecologic bias o fallacy) costituisce il limite principale degli studi ecologici. Esso consiste nella discrepanza tra le stime dell'effetto nello studio ecologico rispetto all'effetto biologico a livello individuale (Morgenstern 1995). In particolare, negli studi ecologici spesso non si tiene conto dei confondenti a livello di gruppo o di comunità ("ecologic confounders", confondenti ecologici): sono fattori di rischio per la patologia in studio che hanno una diversa distribuzione nelle popolazioni confrontate. Un esempio di questo tipo di errore è riportato da Kreienbock (2007), in uno studio sulla relazione tra livelli di radon e mortalità per cancro polmonare nelle donne di alcune città della Germania negli anni '90. Nello studio si osservava, paradossalmente, una relazione lineare inversa tra livelli di radon ambientale e incidenza di cancro polmonare nelle diverse città, con l'incidenza più alta nelle città a livelli di radon più bassi e viceversa. Questo apparente paradosso era dovuto alla diversa distribuzione, opposta rispetto ai livelli di radon, della proporzione di fumatrici nelle stesse città, che era maggiore in grandi città

con basso livello di radon e minore in piccole città con alto livello di radon. Il bias da confondimento è di tipo ecologico, perché esiste un'associazione inversa, a livello di popolazione, tra confondente (fumo di tabacco) e variabile di esposizione (radon). Anche una diversa distribuzione di fattori di confondimento o di interazione, e dei fattori ambientali, nelle popolazioni confrontate può causare distorsioni anche rilevanti dei risultati degli studi ecologici, con la possibilità di avere sia falsi positivi (si vede un'associazione che nella realtà non esiste) che falsi negativi (non si vede un'associazione che nella realtà esiste) (Morgenstern, 2008)

La possibilità di correggere questi errori aggiustando le stime per un confondente, come di regola negli studi su dati individuali, spesso non è fattibile negli studi ecologici (Morgenstern, 2008). Per poter correggere le stime per il confondente, infatti, è necessario conoscere la distribuzione congiunta delle variabili di confondimento nelle popolazioni confrontate, ad esempio per fascia di età e fattori socio-economici. Si tenga anche conto che una misurazione imprecisa delle variabili di confondimento può essere insufficiente per la correzione, e pertanto si hanno stime distorte. Nel caso dello studio SENTIERI, ad esempio, è stato effettuato un aggiustamento dei tassi di incidenza e mortalità anche per indice di deprivazione, quale possibile confondente (Pirastu et al, 2014). Tale dato, tuttavia, è stato rilevato a livello comunale, e questo potrebbe non essere sufficiente per correggere un eventuale bias ecologico, se tale fattore variasse tra le popolazioni esaminate (confondente ecologico).

In generale, gli studi ecologici sono validi quando esiste una bassa variabilità entro la comunità oggetto di studio (unità di osservazione), ma alta variabilità tra le comunità confrontate, in assenza di importanti fattori di confondimento o interazione (Parkin e Bray, 2007).

Gli studi ecologici hanno fornito anche importanti contributi nella valutazione di impatto di interventi di sanità pubblica, norme o policy su di un'intera comunità. A seguito di una normativa che ha imposto una riduzione dei contenuti di zolfo nell'olio combustibile a Hong Kong, ad esempio, nell'anno successivo all'intervento si è osservato un calo della concentrazione di anidride solforosa nell'aria e, parallelamente, delle morti per cause naturali (Hedley et al, 2002). Gli interventi per migliorare la qualità dell'aria durante le Olimpiadi di Pechino del 2008, con restrizioni nel traffico e nelle emissioni industriali, hanno portato a una riduzione della concentrazione di particolato fine nell'aria e al calo della mortalità cardiovascolare durante le Olimpiadi, per ritornare ai livelli precedenti alla cessazione di tali interventi, al termine dei Giochi (Su et al, 2015).

Tra gli studi ecologici, vengono generalmente considerati a parte gli studi su piccola area, di particolare importanza per la valutazione di problematiche ambientali a livello locale. Come è stato rimarcato da Elliott ed altri (Elliott et al, 2004 e 2008) tali studi fanno parte dell'epidemiologia spaziale, che analizza le variazioni geografiche delle malattie rispetto a fattori di rischio demografici, ambientali, comportamentali, socioeconomici, genetici e infettivi (Elliott e Savitz, 2008). Date le piccole dimensioni in genere delle aree considerate, il problema principale di questi studi è costituito dai piccoli numeri di eventi, per cui vengono in genere impiegati metodi statistici bayesiani di smoothing per ottenere stime "lisciate" di rischi e tassi e rischi relativi.

Analogamente, gli studi di serie temporali, che prevedono misurazioni ripetute nel tempo sia dell'esposizione che dei possibili effetti sulla salute in una popolazione, per poi confrontare le variazioni dell'esposizione con quelle di effetti sanitari nel periodo di osservazione. Questi disegni di studio sono appropriati soprattutto per effetti a breve termine, permettendo di stabilire se un cambiamento nell'esposizione è associato a un effetto sulla salute. Ad esempio, sono stati effettuati molti studi per valutare gli effetti a breve termine degli inquinanti aerei, dai primi studi

sull'episodio dello smog di Londra del 1952, alle valutazioni degli anni 2000 sull'andamento parallelo della concentrazione di PM10 e della mortalità giornaliera per tutte le cause nei residenti in varie città di Europa, Stati Uniti e Canada (Samoli et al, 2008).

In generale, gli studi ecologici che operano sulla stessa popolazione con confronti di tipo temporale sono a minor rischio di bias rispetto agli tipi di studi ecologici, purché: a) non vi siano stati importanti cambiamenti dei fattori associati all'esito in esame nel periodo, o b) se invece tali cambiamenti vi sono stati, se ne tenga conto mediante standardizzazione.

Gli studi geografici, invece, in assenza di dati individuali, sono considerati di regola ad alto rischio di bias, dal momento che differenze nei tassi di incidenza o mortalità per patologie ad eziologia multifattoriale tra popolazioni confrontate possono essere dovute a molteplici fattori, per molti dei quali in genere non si dispone di dati sufficienti per correggere per il confondimento.

Tra gli studi di popolazione, infine, vanno considerati anche gli studi quasi-sperimentali e gli studi sperimentali di comunità, i cosiddetti "community trial". L'analisi dei ricoveri ospedalieri per malattie respiratorie prima e dopo la chiusura dell'acciaiera della Utah Valley, ad esempio, è un caso molto noto di studio "quasi-sperimentale", con un confronto di tipo prima-dopo (Pope, 1989). L'intervento per la prevenzione delle malattie cardiovascolari della North Karelia (Finlandia) si può invece considerare uno studio sperimentale senza gruppo di controllo, con un confronto di andamento temporale: lo studio è iniziato negli anni '70, e a 35 anni di distanza dall'inizio del programma la mortalità per malattie cardiovascolari è passata da valori inizialmente superiori a valori pressoché uguali alla media nazionale (Puska et al, 2009).

c. Gli studi su dati individuali: trasversali, caso-controllo, coorte

Gli studi trasversali, o cross-sectional, o di prevalenza, hanno trovato una larga applicazione in epidemiologia, anche per indagare fattori ambientali, per una relativa semplicità di attuazione, i tempi brevi di indagine, la dimensione campionaria contenuta e la possibilità di valutare insieme sia l'esposizione a fattori di rischio, inclusi quelli ambientali, che eventuali associazioni tra di essi e eventi sanitari. Possono essere effettuate analisi su dati correnti, o indagini ad hoc, campionarie (survey), come il Censimento e le indagini multiscopo dell'ISTAT.

Per quanto riguarda gli eventi sanitari, gli studi trasversali possono indagare solo misure di prevalenza, non essendo possibile rilevare, in un breve arco di tempo, l'incidenza delle medesime condizioni. Per questi motivi, gli studi trasversali di regola mirano a valutare la prevalenza di condizioni croniche, a lunga durata e bassa letalità. Anche gli studi su marcatori di effetto biologico, quali i parametri ematochimici, i livelli sierici di ormoni o metaboliti, marcatori molecolari ed epigenetici, e altro, sono studi trasversali, misurando solo un valore puntuale del parametro.

L'analisi degli studi trasversali prevede, innanzitutto il computo della prevalenza di esposizione e/o di condizioni morbose, nell'intero campione e in sottogruppi, e in secondo luogo il calcolo di misure di associazione tra fattori di rischio e condizioni morbose. Le misure di associazione più comuni negli studi trasversali su fattori ambientali sono i rapporti di prevalenza, tra il gruppo di soggetti considerato ad elevata esposizione e quello a bassa esposizione, e gli odds ratio di prevalenza. Il calcolo degli odds ratio viene effettuato come in uno studio caso-controllo con casi prevalenti: si considerano "casi" e "controlli" i soggetti con e senza la condizione morbosa di interesse, rispettivamente. La rilevazione anche di fattori di confondimento a livello individuale

consente di correggere le stime di associazione per i confondenti, utilizzando modelli di analisi multivariata, soprattutto la regressione logistica, come negli studi caso-controllo.

Nel caso del SIN Brescia-Caffaro, ad esempio, così come ad Anniston, Alabama, una cittadina con una analoga contaminazione del territorio da PCB, è stato effettuato uno studio trasversale, con una valutazione congiunta dei livelli sierici di PCB, quale misura di esposizione (dose interna), e di ormoni tiroidei e TSH, e presenza anamnestica di patologie tiroidee. Ciò ha consentito di studiare la possibile associazione tra esposizione a PCB e presenza di alterazioni funzionali o patologiche della tiroide, considerata un organo bersaglio di questi composti (Donato et al, 2008; Benson et al, 2018).

Se ripetuti nel tempo, gli studi trasversali consentono anche di valutare l'andamento temporale di esposizione e di patologia. Nel caso del SIN Brescia-Caffaro, ad esempio, due indagini campionarie trasversali effettuate su di un campione della popolazione residente nella città, a distanza di circa 10 anni l'una dall'altra, hanno fornito informazioni sul livello di esposizione dell'intera comunità, che sono state di grande importanza per orientare le decisioni delle istituzioni locali in termini di analisi del rischio e di policy (Donato et al, 2006; Magoni et al, 2016).

Gli studi caso-controllo valutano l'associazione tra una determinata malattia ed uno o più fattori di rischio, con un disegno retrospettivo: il ricercatore, dopo aver selezionato un campione di soggetti malati ("casi") e di soggetti non affetti dalla malattia ("controlli"), valuta l'esposizione al fattore di rischio in entrambi i gruppi, allo stesso modo, possibilmente in cieco, riferita al passato, prima dell'insorgenza della malattia in esame.

Gli studi caso-controllo hanno avuto una vasta applicazione in epidemiologia, grazie alla relativa semplicità di esecuzione, al numero relativamente piccolo di casi e controlli e ai tempi brevi richiesti: si tratta, in pratica, di studi ad alta efficienza. Se eseguiti correttamente e per condizioni in cui sia possibile stimare, con sufficiente precisione e accuratezza, l'entità dell'esposizione nel passato, tali studi forniscono risultati in linea con altri tipi di studio considerati più validi, quali gli studi di coorte e quelli sperimentali. Come è noto, i primi studi che hanno mostrato una forte associazione tra fumo di tabacco e cancro polmonare, con una stima del rischio relativo di 10 e più, sono stati alcuni studi caso-controllo condotti in Gran Bretagna e degli Stati Uniti nei primi anni '50, un risultato ampiamente confermato dai successivi studi di coorte, come quello dei medici inglesi e dell'American Cancer Society, e da altre evidenze scientifiche sulla natura causale della relazione (IARC, 2004). Nell'ambito dell'epidemiologia ambientale, vanno ricordati anche gli studi caso-controllo svolti negli ultimi 10-20 anni sugli effetti sanitari degli inquinanti atmosferici, degli inquinanti organici persistenti (POP) e dei telefoni cellulari (Hertz-Picciotto, 2008). Anche alcuni studi su inceneritori e discariche hanno utilizzato un disegno di tipo caso-controllo (Porta et al, 2009).

Gli studi caso-controllo tuttavia hanno diversi aspetti critici, che li rendono più a rischio di bias di altri tipi di studio, per alcuni aspetti di disegno dello studio che qui verranno considerati.

1) La *scelta dei casi*: i casi, per definizione, devono essere un campione rappresentativo dei soggetti con quella determinata malattia nella popolazione in studio (base dello studio). Tale scelta viene effettuata sulla base di vari criteri di inclusione e di esclusione, quali residenza, età, genere, e così via, e senza conoscere l'esposizione di interesse, per evitare fenomeni di selezione; in genere si preferisce reclutare solo i pazienti con una nuova diagnosi della malattia (casi "incidenti"), anziché quelli con diagnosi già posta in passato (casi "prevalenti"), per evitare fenomeni di selezione ed errori nella rilevazione dell'esposizione. La scelta di casi deceduti,

ricoverati in ospedale, da registri di patologia, o da altri database amministrativi (Banca Dati Assistito delle Aziende sanitarie) può comportare fenomeni di selezione.

2) La *scelta dei controlli*: i controlli sono soggetti estratti dalla stessa base dello studio dei casi, ma che non presentano la malattia in studio; essi devono essere selezionati sulla base di criteri oggettivi per escludere la malattia stessa, oltre che sulla base degli stessi criteri generali di inclusione dei casi, quali residenza, età, genere e così via, in modo da essere il più possibile simili ai casi; per la selezione dei controlli, la scelta migliore è in teoria un campionamento casuale da liste dei residenti (controlli “di popolazione”). Spesso tuttavia risulta che molte persone invitate non aderiscono alla ricerca, specie se lo studio prevede la raccolta di campioni biologici (sangue, urine, ecc.). Una bassa adesione alla ricerca comporta il rischio di errori di selezione (i partecipanti sono diversi dai non partecipanti). Per ovviare a questo inconveniente, in molti casi vengono scelti come controlli pazienti ricoverati in uno o più ospedali, per malattie diverse da quelle dei casi (controlli “ospedalieri”). Poiché, tuttavia anche i controlli ricoverati in ospedale sono malati, è necessario selezionare le patologie per le quali scegliere i controlli. Si tratta di una scelta non facile, che può comportare errori di selezione, se i controlli affetti da una certa patologia sono molto diversi, per proporzione di esposti, rispetto alla popolazione generale. Il rischio di bias di selezione scegliendo controlli ospedalieri è ben noto nella letteratura epidemiologica come “bias di Berkson”, per il quale si rimanda a manuali di epidemiologia.

3) La *misura dell'esposizione*. In generale, sia i casi che i controlli devono poter essere stati esposti al fattore di rischio che si sta indagando. Se l'esposizione è rara, perché ad esempio l'area di maggiore contaminazione è limitata, con una popolazione residente di modesta entità, è difficile poter stimare l'associazione, e quindi l'effetto in interesse, a causa della bassa proporzione di casi e controlli esposti. Per misurare l'esposizione, si raccolgono informazioni sulla pregressa esposizione sia nei casi che nei controlli, con la stessa metodologia, con vari strumenti: questionari per intervista diretta o autosomministrati, raccolta di dati preesistenti da altre fonti, quali anagrafi, cartelle cliniche, archivi dei medici, e altro. In molti studi epidemiologici si utilizza solo una misura indiretta di esposizione (“proxy”), quale la residenza del soggetto al verificarsi dell'evento (diagnosi, ricovero ospedaliero, decesso). Per una migliore definizione dell'esposizione, laddove possibile, è opportuno effettuare misure dirette, ad esempio la concentrazione di particolato fine nell'area o nell'abitazione del soggetto. E' poi di grande interesse poter disporre di misure su campioni biologici: concentrazioni ematiche o urinarie di determinati composti o parametri ematochimici, quali indicatori di esposizione (dose interna) o di danno biologico precoce o subclinico (dose efficace).

4) Le *misure dei confondenti*. Oltre all'esposizione, è opportuno rilevare anche i possibili fattori confondimento, che possono distorcere la stima dell'associazione di interesse. Per l'identificazione dei fattori di confondimento è necessario consultare la letteratura al fine di identificare i possibili di fattori di rischio per la condizione morbosa di interesse, che possono essere presenti nella popolazione in studio. La definizione dei confondenti deve essere stabilita a priori, dal momento che per poter controllare il confondimento in maniera efficace, evitando distorsioni nelle stime delle misure di associazione, è necessario operare una selezione del campione in studio (restrizione) o una misura accurata dei confondenti nei casi e nei controlli, per poterne tenere conto in fase di analisi statistica.

5) Le *misure di associazione*. Negli studi caso-controllo non si possono calcolare tassi di incidenza o rischi di malattia poiché non si dispone del denominatore da cui provengono i casi esposti e i casi non esposti. Quale misura di associazione di regola viene calcolato l'odds ratio, che in questo tipo di studio è il rapporto tra l'odds di esposizione al fattore di rischio nei casi e l'odds di esposizione al

medesimo fattore nei controlli. L'odds ratio, come detto, può essere considerato una stima accettabile del rischio relativo sotto l'assunto di rarità della malattia nella popolazione (prevalenza < 5%) o ricorrendo a particolari tipi di campionamento dei casi, per densità di incidenza (incidence density), per i quali si rimanda a manuali di epidemiologia.

Pur essendo relativamente semplici e rapidi e richiedendo risorse limitate, gli studi caso-controllo presentano diversi aspetti critici, che ne rendono l'interpretazione spesso incerta. Innanzitutto, è possibile che vi siano errori nella selezione dei casi e soprattutto dei controlli, anche solo per una aderenza non ottimale allo studio, con il rischio di errori nella stima della proporzione di esposti, e quindi dell'odds di esposizione nei casi e/o nei controlli: in questi casi l'odds ratio può sovrastimare o sottostimare il valore vero. In secondo luogo, può essere difficile ricostruire l'esposizione passata, tenendo conto del fatto che l'intervallo di tempo deve essere congruo con il tempo di induzione della malattia.

Di particolare interesse, considerata la moderna disponibilità di banche dati elettroniche, è la possibilità di effettuare uno studio caso-controllo utilizzando solo database esistenti, ad esempio i dati di ricovero ospedaliero e quelli demografici, per indagare l'associazione tra una patologia cronica, come una bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), e la residenza in un'area contaminata, può essere relativamente facile e rapido. In questo tipo di studio, i casi vengono scelti tra i ricoverati in ospedale per patologia respiratoria, e i controlli sono un campione della popolazione generale residente nel territorio. L'attribuzione dell'esposizione viene effettuata sulla base della residenza al momento dello studio in una specifica area del territorio considerata a rischio, rispetto al resto del territorio o ad un'area più grande di riferimento, come una provincia o una regione. L'utilizzo dei soli database esistenti non necessita di richieste di adesione allo studio e comporta quindi una partecipazione virtuale di tutti i residenti nel territorio, evitando possibili bias di selezione. E' evidente poi che lo studio può essere effettuato in tempi brevi, richiedendo di fatto solo una analisi di dati su supporto informatico.

Questo tipo di studio è però ad elevato rischio di bias, per vari motivi: i casi sono prevalenti (spesso hanno già una malattia respiratoria cronica), con un inizio e una durata della malattia non conosciuti; l'esposizione è stimata sulla base della residenza al momento del ricovero, che non è sempre indicativa di quella pregressa (residenza passata); non è possibile studiare la relazione temporale tra esposizione e malattia né tenere conto del tempo di induzione della patologia; non è possibile tenere conto di confondenti, se non di un generico indicatore socio-economico derivato dal censimento; l'odds ratio sovrastima l'effetto se la malattia non è rara, specie in sottogruppi della popolazione, se vengono effettuate sotto-analisi ad esempio per fascia di età.

L'impiego di altri strumenti di misura, come l'intervista diretta ai casi e controlli mediante questionario strutturato, è più informativo, rispetto alla sola rilevazione della residenza, ma non evita un possibile bias di selezione, se, come detto, l'aderenza allo studio non è elevata (inferiore al 70%), e può presentare bias di informazione, se i soggetti malati (casi) tendono a riferire gli eventi del passato in misura diversa rispetto ai soggetti sani (controlli), perché maggiormente sensibili al problema (bias del "ricordo" o recall bias).

Gli studi di coorte prevedono l'arruolamento di soggetti sani, o privi delle patologie in studio, sottoposti a valutazione dell'esposizione all'entrata nello studio (baseline), e poi osservati per un periodo di tempo sufficientemente lungo per rilevare l'insorgenza degli eventi di interesse (follow-up). La misura dell'esposizione all'entrata dello studio consente di classificare i soggetti in due o più categorie di confronto. In genere si rilevano più variabili di esposizione contemporaneamente

e fattori di confondimento per i quali aggiustare le stime. Nello stesso tempo, uno studio di coorte consente di valutare l'incidenza o mortalità, durante il follow-up, di più eventi sanitari, sia acuti che cronici, con diverso tempo di induzione, o latenza, rispetto all'inizio dell'esposizione. Gli studi di coorte sono quelli considerati generalmente più validi, tra gli studi analitici, in quanto consentono di:

- valutare l'esposizione, generalmente in cieco, nello stesso modo in tutti i soggetti all'entrata nello studio, anche su campioni biologici;
- misurare l'esposizione nell'arco del periodo di osservazione, ad esempio con un monitoraggio ambientale o biologico, per valutarne i possibili cambiamenti nel tempo;
- misurare più eventi sanitari, dalla mortalità all'incidenza, alle ospedalizzazioni, agli accessi al Pronto Soccorso, e così via, nel corso del tempo; ciò consente anche di rilevare, oltre agli eventi associati a priori all'esposizione in studio, anche quelli non associati, quali controlli negativi (eventi sentinella, che non dovrebbero verificarsi in misura diversa in esposti e non esposti);
- mantenere un corretto rapporto temporale tra esposizione e malattia, consentendo di studiare sia effetti a breve che a medio o lungo termine, e la durata dell'intervallo di tempo tra esposizione e insorgenza dell'evento;
- evitare fenomeni di selezione del campione, in quanto non è necessario che il campione sia rappresentativo della popolazione generale, mentre è indispensabile che includa soggetti a diverso livello di esposizione per il fattore in studio;
- misurare i fattori di confondimento all'entrata nello studio, e quindi correggere le stime per tali fattori;
- misurare il tempo di osservazione a livello individuale e collettivo (tempo-persona), e quindi tassi e rischi, come misure di frequenza, e i loro rapporti e le differenze, come misure di associazione e impatto.

Per tutti questi motivi, gli studi di coorte sono ormai diventati dei classici in epidemiologia e i loro risultati hanno fornito un contributo fondamentale alle nostre conoscenze sulle cause delle malattie umane: lo studio di Framingham sui fattori di rischio cardiovascolare (Mahmood et al, 2014), quello sui medici inglesi sulla mortalità in relazione all'abitudine fumatoria (Doll et al, 2004), lo studio europeo EPIC su dieta, ormoni, ed altre esposizioni, tra cui l'inquinamento atmosferico e insorgenza di tumori (Vineis et al, 2006). Molti agenti sono stati riconosciuti definitivamente come cancerogeni grazie agli studi di coorte (Pearce et al, 2015). In particolare, molte informazioni sui fattori ambientali derivano da studi di coorte, soprattutto sulle coorti di soggetti a maggiore esposizione, in genere lavoratori di industrie. Ad esempio, la recente classificazione dei PCB come cancerogeni per l'uomo si basa sostanzialmente sul riscontro di un eccesso di casi o morti per melanoma nelle coorti di lavoratori di industrie che producevano tali composti rispetto alla popolazione generale (IARC, 2016).

Pur con alcuni limiti concernenti la validità interna, per possibili perdite al follow-up, variabili di confondimento non misurate e cambiamenti nell'arco del tempo non rilevati, e la validità esterna, perché un campione di soggetti "sani" selezionato per lo studio non è sempre rappresentativo della popolazione generale da cui proviene, gli studi di coorte rappresentano attualmente il miglior disegno di studio non sperimentale che sia possibile realizzare per studiare un'associazione, che si suppone causale, tra un fattore di rischio e una malattia. I loro limiti principali riguardano soprattutto la loro fattibilità, a causa dei costi elevati, della necessità di arruolare un elevato numero di persone per avere una adeguata potenza statistica e dei tempi necessari per osservare un numero di eventi sufficientemente elevato.

Gli studi di coorte retrospettivi o storici si basano sulla ricostruzione sia della storia di esposizione che dell'incidenza di eventi di interesse avvenuti in un certo periodo nel passato. La ricostruzione può essere effettuata in modo accurato solo in presenza di una registrazione di eventi passati, soprattutto per quanto concerne la data di inizio e di fine esposizione e la data di insorgenza dell'evento in studio. Questi studi sono in genere meno affidabili degli studi di coorte prospettivi, ma hanno il vantaggio di poter essere svolti in tempi brevi, con dati esistenti e un modesto impegno di risorse. In epidemiologia ambientale, gli studi di coorte retrospettivi sono in rapida crescita, grazie alla sempre maggiore disponibilità di banche dati elettroniche. Ad esempio, per il caso ILVA-Taranto, è stata ricostruita una coorte storica di residenti nei diversi quartieri della città, classificati in base alla vicinanza al polo industriale, con la ricostruzione della storia residenziale e l'attribuzione di un indice di deprivazione, sulla base di dati censuali, per ciascun individuo, e la rilevazione di dati di mortalità, ospedalizzazioni e incidenza di tumori in un periodo di tempo di quasi 30 anni per la mortalità (Pirastu et al, 2013).

Gli studi retrospettivi di epidemiologia ambientale hanno il limite principale della mancanza di misure di esposizione nel passato. Ciò comporta la necessità di attribuire l'esposizione dei soggetti mediante variabili indirette quali la residenza nell'area considerata "esposta".

L'attribuzione di un'esposizione complessa come quella ad agenti aerei mediante il solo luogo di residenza del soggetto porta, come detto, ad un errore casuale, di entità variabile, e quindi una misclassificazione dei soggetti, tra "esposti" e "non esposti". Per ridurre questo tipo di errore, e per validare l'utilizzo della residenza come indicatore di esposizione, può essere utile misurare i livelli attuali di parametri ambientali e/o di biomarcatori di dose interna nei soggetti. E' necessario tuttavia tenere conto dei cambiamenti temporali nelle esposizioni: le esposizioni a fattori di nocività sono oggi in genere ridotte rispetto al passato, per miglioramenti tecnologici e l'entrata in vigore di norme più stringenti. E' quindi necessario, in molti casi, esaminare la storia dell'impianto industriale, o di altra fonte di contaminazione, e impiegare una modellistica ambientale per ricostruire, sia pure in modo approssimativo, le esposizioni che erano presenti nel passato.

Nonostante i limiti citati, gli studi di coorte storici rappresentano un considerevole passo avanti rispetto agli studi trasversali o caso-controllo, pur utilizzando spesso la stessa tipologia di dati, grazie alla misurazione dell'esposizione e degli eventi di interesse lungo un arco di tempo sufficientemente lungo per vedere effetti di tipo cronico, a medio-lungo termine: anche gli studi di coorte storici consentono di esaminare in modo corretto l'intervallo temporale tra esposizione e insorgenza di patologia e di calcolare il tempo persona, tassi e rischi e i loro rapporti (rischi relativi). Come per gli altri studi che utilizzano dati relativi al passato, in questi studi spesso non sono disponibili informazioni su fattori di confondimento ed altre esposizioni. La disponibilità e qualità dei dati sanitari relativi agli anni passati può essere limitata: fino agli anni '90 in Italia erano disponibili i soli dati di mortalità per causa, con i limiti ben noti di questo tipo di dati. Solo dagli anni 2000 in pratica è possibile utilizzare anche i dati sui ricoveri ospedalieri e le altre fonti citate.

Gli studi di coorte con misure ripetute sugli stessi soggetti di variabili di esposizione e di eventi sanitari in un periodo di osservazione prendono il nome di studi panel. Di regola, questi studi sono considerati studi di coorte con misure ripetute. I metodi di analisi dei dati devono tenere conto dell'autocorrelazione esistente tra misure ripetute, dato che sia le misure di esposizione che quelle di effetto tendono ad essere più simili tra loro in ciascun individuo rispetto ad individui diversi: la variabilità entro-individuo è di regola inferiore alla variabilità tra-individui. Questo tipo di approccio è stato ampiamente utilizzato per studiare gli effetti respiratori a breve termine dell'inquinamento atmosferico, valutando ad esempio come l'incidenza giornaliera di sintomi respiratori e il flusso espiratorio misurato mediante spirometria fossero correlati alla

concentrazione di aereoinquinanti (Ostro et al, 1993; Krzyzanowski et al 1992). Per il SIN Brescia-Caffaro, ad esempio, l'analisi di misure ripetute dei PCB ematici nel corso del tempo in una coorte di soggetti a elevata esposizione ha permesso di stimare il calo medio annuo dei livelli di questi composti nell'organismo nel periodo in studio (Raffetti et al, 2017). Gli studi panel sono stati utilizzati anche per misurare variazioni di parametri fisiologici in relazione a diversi fattori, endogeni e ambientali. Ad esempio è stata valutata l'insorgenza di dispnea in una coorte di soggetti anziani, con esami ripetuti ad intervalli di 3-5 anni, per un periodo di più di 20 anni, in relazione all'abitudine al fumo, all'età e altri fattori (Sparrow et al, 1993).

Di recente, hanno trovato impiego in epidemiologia ambientale gli studi "case-crossover", utilizzati per studiare effetti a breve termine e reversibili (Hertz-Picciotto, 2008). Gli studi di crossover in realtà possono essere sia osservazionali che sperimentali. Gli studi osservazionali di crossover sono stati inizialmente proposti quale variante dello studio caso-controllo (Maclure, 1991) ma vengono da altri considerati come un approccio di analisi di studi di coorte.

La caratteristica fondamentale di questi studi è che ogni soggetto funge anche da controllo di se stesso: viene effettuato un confronto intra-soggetto tra la frequenza di un evento durante il periodo in cui il soggetto è esposto e durante il periodo nel quale il soggetto non è esposto o è esposto a livelli diversi. Questo studio richiede alcuni presupposti: a) il periodo di esposizione deve essere breve; b) l'evento deve verificarsi a breve termine dall'esposizione; c) l'effetto dell'esposizione deve essere reversibile, cioè non deve persistere al di fuori del periodo di esposizione. Tutti i soggetti nello studio di case-crossover sono casi e i controlli comprendono gli stessi soggetti osservati in un periodo di tempo diverso, generalmente precedente, da quello considerato di esposizione. Questo appaiamento di ogni soggetto con se stesso, visto sia come caso che come controllo, di fatto elimina il confondimento e i problemi di confrontabilità tra esposti e non esposti o di rappresentatività del campione di casi o controlli selezionato. Un possibile limite di questo tipo di studio è la valutazione dell'esposizione se questa viene effettuata retrospettivamente mediante intervista del soggetto, per il rischio di bias del ricordo: il soggetto può ricordare meglio, esagerandole, alcune situazioni perché associate all'evento rispetto a quelle in cui l'evento non si è verificato. Se invece la misura dell'esposizione è basata su criteri oggettivi, come misure ambientali o biologiche, i periodi di esposizione e non esposizione sono del tutto confrontabili e non vi è rischio di bias. Questo disegno di studio è adatto a studiare effetti a breve termine di esposizioni ambientali, e, ad esempio, è stato recentemente impiegato per valutare l'associazione tra parametri di qualità dell'aria ambientale ed effetti sanitari acuti, quali la mortalità in una coorte di soggetti con scompenso cardiaco (Buteau et al, 2018), episodi di ictus ischemico e TIA (Vivanco-Hidalgo et al, 2018), ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco (Liu et al, 2017) e altro.

I diversi tipi di studi qui considerati prevedono poi varie possibilità di integrazione e disegni ibridi, ad esempio studi trasversali e di coorte insieme, con dati rilevati alla baseline (prevalenza di esposizione ed effetti e misure di associazione su casi prevalenti) e successivamente (nel periodo di follow-up). È frequente anche l'analisi di studi di coorte secondo un disegno di tipo caso-controllo, configurandosi studi caso-controllo innestati sulla coorte o studi caso-coorte.

Di grande interesse, infine, è l'integrazione tra dati di popolazione e dati individuali in un'analisi di tipo ecologico, con un disegno misto, "semi-individuale" o "semi-ecologico", utilizzando per l'analisi dei dati un'estensione dei comuni modelli di regressione lineare multipla o logistica gerarchici per un'analisi multilevel o a effetti misti, che tengono tenendo conto anche della

correlazione tra gli individui all'interno di ciascun gruppo (clustering) (Morgenstern, 1995; Wakefield, 2008; Elliott e Savitz, 2008). Uno studio condotto su 6 città americane, ad esempio, ha confrontato il livello di particolato fine nell'aria, misurato dalle centraline, e la mortalità per causa in un campione di soggetti residenti nelle città, per i quali sono stati rilevate anche variabili di confondimento, come l'abitudine fumatoria, mediante questionario; l'analisi dei dati è stata poi effettuata come per uno studio ecologico, confrontando la mortalità, aggiustata per i confondenti misurati a livello individuale, nelle diverse città (Dockery et al, 1993).

Nella tabella 1 si riportano sinteticamente, caratteristiche, vantaggi e limiti dei principali tipi di studi di epidemiologia ambientale.

Tabella 1. Vantaggi e limiti dei diversi tipi di studi epidemiologici per la valutazione di effetti sulla salute da esposizione a singole sorgenti di inquinanti

Tipo di studio	Unità di osservazione	Vantaggi	Limiti
Ecologico (confronto spaziale o temporale)	Popolazione	<ul style="list-style-type: none"> - Di solito basato su dati disponibili di routine, consente analisi in tempi brevi e con risorse limitate - Consente di studiare diverse patologie e di avere un quadro complessivo dello stato di salute della popolazione - Consente di valutare l'impatto di interventi di prevenzione, rimozione o attenuazione di un fattore di rischio a livello di comunità 	<ul style="list-style-type: none"> - La misura dell'esposizione è riferita al momento di comparsa della malattia (casi incidenti) o ad uno successivo alla comparsa (casi prevalenti) - La definizione della popolazione esposta è spesso basata su misure surrogate (in genere la residenza in un'area definita da confini amministrativi), con possibile misclassificazione (errore casuale) o bias di selezione (errore sistematico) - La definizione della popolazione di riferimento può non essere adeguata per la presenza di una diversa distribuzione di altri fattori di rischio, oltre a quello in studio - Possibile bias ecologico
Trasversale	Individuo	<ul style="list-style-type: none"> - Consente di studiare diverse patologie - Può fornire misure di associazione tra misure di esposizione e di effetto (rapporti di prevalenza o odds ratio) 	<ul style="list-style-type: none"> - Poiché i soggetti con la condizione o malattia di interesse sono in genere casi prevalenti, la misura dell'esposizione è riferita al momento dello studio, che va considerato successivo (e non

		<ul style="list-style-type: none"> - La misura dell'esposizione viene effettuata nello stesso modo in tutti i soggetti, con o senza la condizione di interesse 	precedente) alla comparsa della malattia
Caso-controllo	Individuo	<ul style="list-style-type: none"> - Tempi brevi - Numero di soggetti reclutati non elevato - Risorse contenute 	<ul style="list-style-type: none"> - Consente di studiare una sola patologia per volta - La scelta dei casi e dei controlli può comportare bias di selezione - La misura dell'esposizione è riferita al momento di comparsa della malattia (casi incidenti) o ad uno successivo alla comparsa (casi prevalenti): la ricostruzione dell'esposizione nel passato può essere solo indiretta, con conseguente misclassificazione dell'esposizione - L'odds ratio può sovrastimare il rischio relativo se la condizione o patologia in studio non è rara nella popolazione
Coorte retrospettivo	Individuo	<ul style="list-style-type: none"> - Tempi brevi - Risorse contenute - E' possibile valutare diverse patologie insieme - E' possibile misurare la durata dell'esposizione a livello individuale (tempo-persona), la relazione temporale tra esposizione e malattia e il tasso di incidenza degli eventi nel periodo 	<ul style="list-style-type: none"> - Numero di soggetti reclutati elevato - La ricostruzione dell'esposizione nel passato può essere affetta da errore, con conseguente misclassificazione dell'esposizione, o sistematico (bias di informazione)
Coorte prospettico	Individuo	<ul style="list-style-type: none"> - E' possibile valutare diverse patologie insieme - E' possibile misurare la durata dell'esposizione a livello individuale (tempo-persona), la relazione temporale tra esposizione e malattia e il tasso di incidenza degli sanitari nel periodo 	<ul style="list-style-type: none"> - Tempi lunghi - Numero elevato di soggetti da reclutare - Perdite al follow-up - La misura dell'esposizione può essere affetta da errore, con conseguente misclassificazione dell'esposizione

			- Necessita di misure ripetute se l'esposizione cambia nel tempo
--	--	--	--

2) Le evidenze scientifiche sull'impatto dei cementifici sulla salute della popolazione residente: una revisione sistematica

Il cemento è uno dei materiali da costruzione più diffusi al mondo. Negli ultimi trent'anni diversi studi si sono focalizzati sugli effetti dell'esposizione dei lavoratori e della popolazione residente nell'aree limitrofe a fabbriche di questo materiale da costruzione.

La produzione di cemento è un processo caratterizzato da reazioni chimiche in serie e ad alta intensità energetica con un consumo di energia termica nell'ordine di 3,3 GJ/tonnellata di clinker prodotto. In particolare il processo di formazione del clinker include: il riscaldamento, la calcinazione e la sinterizzazione di materie prime, tipicamente calcare (CaCO_3) e altri materiali contenenti calcio, ossidi di silicio, alluminio e ossidi di ferro con forni a temperature di circa 1450°C. Il clinker così formato è poi mescolato al gesso e altri additivi e macinato a particolato fino. Tale processo determina la formazione di inquinanti come prodotti secondari delle reazioni chimiche, in particolare di anidride carbonica ma anche di polveri di sostanze inerti, ossidi di azoto, anidride solforosa, monossido di carbonio e composti volatili come l'ammoniaca, il cloro e l'acido cloridrico.

Una prolungata esposizione lavorativa a queste sostanze potrebbe aver un ruolo causale nell'insorgenza di varie patologie, tra cui quelle tumorali. Una recente metanalisi (Cohen 2014) ha valutato l'associazione tra l'esposizione occupazionale a cemento e l'incidenza/mortalità tumorale. Dei 26 studi inclusi, 14 erano studi di coorte e 12 erano studi caso controllo. I risultati della metanalisi non hanno evidenziato sostanziali differenze di incidenza di tumori tra i lavoratori dell'industria cementifica e la popolazione generale, non suggerendo una relazione causale tra esposizione lavorativa nell'industria cementifica e l'insorgenza di tumori. Un'altra metanalisi (Fell 2017) ha focalizzato l'obiettivo sulla possibile relazione tra l'esposizione dei lavoratori alle polveri presenti nei cementifici e l'insorgenza di patologie respiratorie non tumorali. In totale, 26 lavori sono stati inclusi nella metanalisi, mostrando, nel complesso, una relazione positiva tra esposizione a polveri ed eventi sanitari. Di particolare interesse due recenti studi longitudinali che mostravano una riduzione della funzione polmonare FEV1/FVC in relazione all'esposizione a polveri e una relazione dose-risposta inversa tra esposizione a polveri e funzionalità respiratoria. Due altri studi di coorte hanno mostrato invece un aumento della frazione di espirazione dell'ossido nitrico (FeNO) durante l'attività lavorativa.

I lavoratori dei cementifici sono principalmente esposti agli inquinanti prodotti nelle reazioni chimiche che avvengono durante la produzione del cemento, mentre la popolazione residente nell'aree circostanti ai cementifici è invece esposta alle emissioni dei camini degli stessi. Il tipo di inquinanti presenti nell'emissioni dei camini e la loro concentrazione sono molto eterogenei tra i diversi cementifici, e sono strettamente associati a due fattori : i) al tipo di fonte energetica utilizzata nel cementificio, ii) al sistema di filtraggio e di abbattimento degli inquinanti.

L'esposizione della popolazione generale alle emissioni dei cementifici dipende dal tipo di inquinante presente nell'aria, dalla conformazione geografica dell'area adiacente l'inceneritore e dalla presenza e dalla tipologia dei venti presenti nella zona.

Storicamente, la principale fonte energetica utilizzata dall'industria cementifica era il carbone. Negli anni '90 l'industria cementifica è stata fatta oggetto di sollecitazioni per ridurre il livello di emissioni, in quanto dannose per la salute. La sola industria cementifica era infatti responsabile del 5% dell'anidride carbonica prodotta a livello internazionale (Hendriks, et al, 1998). Le due

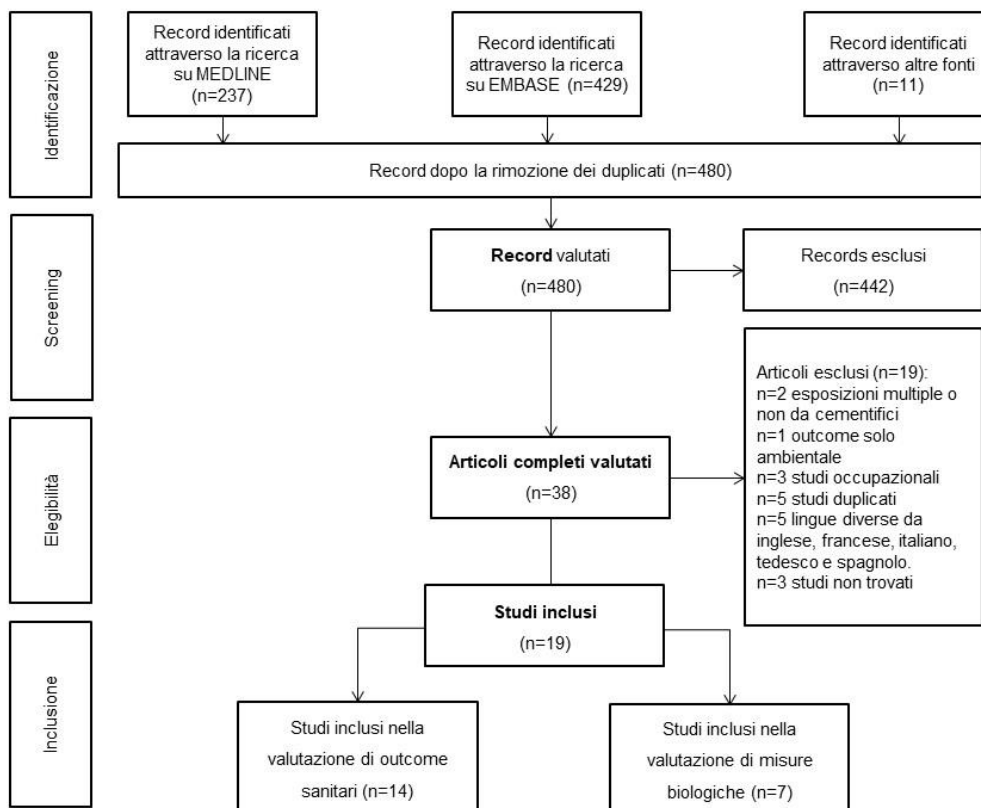
principali esalazioni erano l'anidride carbonica (CO₂) e gli ossidi di azoto (NO_x). Nel tempo, un ampio range di fonti energetiche come il gas naturale, i rifiuti domestici, i pneumatici delle automobili, i rifiuti liquidi biodegradabili e il petrolio sono state introdotte da sole o in combinazione (Chinyama 2011).

A differenza degli studi occupazionali, gli studi sui possibili effetti dell'esposizione della popolazione generale alle emissioni dei cementifici sono relativamente pochi e non vi sono attualmente revisioni sistematiche della materia.

Per questo motivo abbiamo effettuato una revisione sistematica della letteratura includendo gli studi che esaminavano gli effetti dell'emissioni dei cementifici sulla salute della popolazione che viveva nelle vicinanze, e gli studi che valutavano differenze di concentrazione di biomarcatori di dose interna, in genere metalli, in soggetti a diversa esposizione alle emissioni dei cementifici.

La revisione sistematica è stata effettuata in accordo con le linee-guida internazionali PRISMA (Liberati et al, 2009. Attraverso una ricerca delle fonti su Pub Med, Embase (motori di ricerca bibliografica) e una ricerca libera della letteratura sono stati identificati 480 titoli. Due epidemiologi, in modo indipendente, hanno valutato titolo e abstract dei lavori, e hanno selezionato 38 studi di cui esaminare l'intero testo (Figura 1). Di questi, 19 sono stati inclusi nella revisione sistematica: 14 riportavano informazioni sugli effetti dell'esposizione ai cementifici sulla salute della popolazione generale esposta e 7 valutavano gli effetti su misure biologiche. I dati presenti nelle tabelle 2 e 3 sono stati estratti in modo indipendente dai due epidemiologi. Eventuali divergenze nell'estrazione delle informazioni sono state discusse.

Figura 1. Flow chart della selezione degli articoli sugli effetti sanitari dell'esposizione alle emissioni dei cementifici nella popolazione generale



Le caratteristiche e i risultati principali degli studi sui possibili effetti sanitari nella popolazione esposta alle emissioni dei cementifici sono riportati nella tabella 2, in ordine di data di pubblicazione. La maggior parte degli studi, quasi interamente condotti negli ultimi 20 anni, sono stati svolti in paesi asiatici; 5 in Paesi europei, di cui uno in Gran Bretagna (Ginns et al, 1996) e Spagna (Garcia-Perez, 2015) e tre in Italia (Bertoldi et al, 2012; Giordano et al, 2012; Marcon et al, 2014).

Il disegno degli studi era prevalentemente trasversale, inoltre vi sono uno studio caso-controllo, due studi di coorte retrospettivi, uno studio di coorte prospettivo, un'analisi di serie temporale e uno studio ecologico. La maggior parte degli studi riguardavano soggetti adulti; 4 studi hanno indagato gli esiti sanitari in neonati, bambini o adolescenti (Ginns et al, 1996; Kobrossi et al, 2002; Yang et al, 2003; Bertoldi et al, 2012).

Come misura di esposizione, la maggior parte degli studi considerava i soggetti che risiedevano vicino al cementificio, solitamente nel raggio di 2-3 km, quali "esposti", e i soggetti residenti a maggiore distanza, fino 18-20 km, dal cementificio quali "controlli". In vari studi, invece, veniva considerata la popolazione residente in un'area più vasta, in genere la provincia o lo stato, quale popolazione di riferimento. Solo due lavori hanno utilizzato una misura dell'esposizione basata su misure ambientali e su modelli di dispersione (Bertoldi et al, 2012; Marcon et al, 2014).

Come misura di effetto, sono state indagate varie patologie e sintomi, soprattutto dell'apparato respiratorio, come asma, enfisema polmonare, rinite, tosse, lacrimazione, muco nasale, e altri, e la funzionalità respiratoria mediante esami strumentali. Sono state utilizzate diverse fonti di dati sanitari: questionari, registri dei tumori, ospedalizzazioni, i registri scolastici e misure dirette come valutazioni spirometriche e radiologiche.

Nel complesso, tutti gli studi esaminati hanno trovato associazioni positive tra sintomi e patologie respiratorie, o altri eventi sanitari, e residenza nelle vicinanze dei cementifici. Alcuni studi mostrano un maggiore incidenza e/o mortalità per tumori delle vie respiratorie, ma anche per tumori di altri organi e apparati, nella popolazione maggiormente esposta rispetto a quella di riferimento (Garcia-Perez et al, 2015; Eom et al, 2017).

Pochi studi hanno esaminato una relazione quantitativa o semiquantitativa tra esposizione ed effetto sanitario indagato. Nello studio di Bertoldi e altri non si evidenzia un rischio di ricoveri ospedalieri per cause respiratorie o cardiovascolari maggiore nell'area a più elevata concentrazione di inquinanti rispetto a quella a livello intermedio. Due studi hanno utilizzato esami strumentali, quali la spirometria e TC torace, rilevando valori medi inferiori di FEV1 e FVC, e un rischio maggiore di prevalenza di enfisema polmonare, nei soggetti residenti a < 1 km dal cementificio rispetto a quelli residenti più lontano (Nhkama et al, 2017; Lee et al, 2016).

Sono stati condotti studi trasversali sulla popolazione pediatrica. In uno di questi (Ginns et al, 1996) è stato somministrato un questionario sui sintomi delle vie aeree, come asma, naso chiuso, infiammazione faringea e irritazione oculare, mostrando una maggiore prevalenza di questi sintomi nei bambini esposti rispetto ai non esposti, classificati sulla base della distanza della scuola frequentata dal cementificio. In un altro studio (Marcon et al, 2014) è stato indagato l'assenteismo scolastico degli alunni dai 6 ai 14 anni, mediante l'analisi dei registri scolastici, mostrando un aumento del tasso di assenteismo due giorni dopo la giornata in cui c'è stato un aumento dei valori di PM10. Uno studio di coorte retrospettivo (Yang et al, 2003) ha mostrato un'associazione del rischio di nascite pretermine con la residenza vicino ai cementifici.

Gli studi con la misurazione di marcatori biologici di dose interna (n=7) (tabella 3) hanno incluso un numero relativamente piccolo di individui, con un massimo di 547 soggetti. Tutti gli studi tranne uno hanno rilevato una concentrazione di metalli pesanti, quali cadmio, cromo, nichel e zinco, nei liquidi biologici, quali il plasma e l'urina, mediamente maggiore nei soggetti esposti rispetto ai non esposti. Uno studio trasversale ha indagato la prevalenza di alti livelli urinari di n-Acetil-B-glucosaminidasi (al di sopra di 5,67 U/L), quale marcatore di danno del tubulo contorto prossimale renale, mostrando una prevalenza della condizione maggiore nei soggetti esposti rispetto ai non esposti (Jung et al, 2016).

Tabella 2. Studi epidemiologici sulla relazione tra residenza vicino a cementifici o esposizione a inquinanti emessi da cementifici ed esiti sanitari nella popolazione generale

Primo autore	Anno di pubblicazione	Stato	Disegno dello studio	Totale soggetti popolazione in studio	Misura di esposizione	Outcome	Risultati (OR: odds ratio)
Ginns	1996	Regno Unito	Trasversale	Bambini: 62 esposti, 399 non esposti	Esposti: frequentavano scuole <2 km da cementificio (62 soggetti) Non esposti: frequentavano scuole 9-19 km da cementificio (399 soggetti)	Sintomi respiratori (asma, gola infiammata, naso chiuso, occhi irritati) rilevati mediante questionario	Misura di associazione: OR Gola infiammata 1,83 (1,15-2,91) Naso chiuso 1,58 (1,00-2,48) Occhi irritati 2,67 (1,01-7,09) Nessuna associazione con l'asma Modello aggiustato per presenza di rino-congiuntivite allergica, presenza di muffa ed età
Kobrossi	2002	Libano	Trasversale	Bambini: 486 in totale (5-15 aa)	Esposti: residenza <3 km da cementificio (293 bambini) Non esposti: residenza 4-7 km da cementificio (193 bambini)	Sintomi respiratori (tosse, raffreddore, congestione nasale) rilevati mediante questionario	Misura di associazione: OR Tosse con raffreddore 3,40 (1,99-5,82) Tosse senza raffreddore 0,88 (0,38-2,02) Muco e congestione nasale con sensazione di freddo 2,14 (1,23-3,71) Muco e congestione nasale senza sensazione di freddo 0,72 (0,23-2,27) Dolore toracico fino a una settimana 0,70 (0,27-1,76) Dispnea 2,23 (1,21-4,12) Dispnea dopo esercizio fisico 0,76 (0,28-2,08) Dolore toracico prima di 2aa di età 1,20 (0,55-2,63) Bronchite 1,93 (0,85-4,41) Modello aggiustato per livello di istruzione, reddito, tipo di residenza, indice di affollamento, livelli di polvere, traffico, indice di umidità, presenza di tappeti

							nelle camera da letto, combustibili per il riscaldamento, età e sesso del bambino, settore scolastico, numero di compagni di classe, esercizio fisico, numero di persone che condividono il lettino per bambini, allergie e eczema
Yang	2003	Taiwan	Trasversale	17116 nati vivi da madre primipara	Residenza <2 km dal cementificio (3067 soggetti) Residenza 2-4 km dal cementificio (14049 soggetti)	Nascite pretermine, rilevate mediante registro di popolazione	OR = 1,30 (1,09–1,54) modello aggiustato per età materna, stagione, stato civile, livello di istruzione della madre, sesso del neonato
Bertoldi	2012	Italia	Caso-controllo	7675 soggetti: 6290 adulti (>34aa) e 1385 bambini (<14aa)	Esposizione a NO _x Soggetti suddivisi in 3 gruppi attraverso un modello di dispersione: E0 (poco esposti): 81–110 µg/m ³ E1 (moderatamente esposti): 111–150 µg/m ³ E2 (altamente esposti): >150 µg/m ³	Ospedalizzazione per cause respiratorie e cardiovascolari negli adulti Ospedalizzazione per cause respiratorie nei bambini	OR aggiustato per sesso ed età Bambini <i>Cause respiratorie</i> E1 vs E0: OR 1,67 (1,08-2,60) E2 vs E0: OR 1,90 (1,20-3,04) Adulti: <i>Cause respiratorie + cause cardiovascolari</i> E1 vs E0: OR 1,30 (1,10-1,52) E2 vs E0: OR 1,16 (0,97-1,39) <i>Cause cardiovascolari</i> E1 vs E0: OR 1,20 (0,98-1,41) E2 vs E0: OR 1,13 (0,93-1,37) <i>Cause respiratorie</i> E1 vs E0: OR 1,61 (1,21-2,15) E2 vs E0: OR 1,18 (0,86-1,63)
Cha	2011	Corea del Sud	Trasversale	374 adulti	Esposti: residenza <4 km da cementificio (276 soggetti)	Asma, rinite, dermatite Rilevati mediante questionario	Prevalenza Asma 55,1% vs 16,3% esposti vs non esposti Rinite 56,9% vs 25,5% esposti vs non esposti Dermatite

					Non esposti: residenza >40 km (98 soggetti)		32,2% vs 13,3% esposti vs non esposti
Giordano	2012	Italia	Studio di coorte retrospettivo	Analisi di 2 decenni: 1983-1992 (1790 soggetti) e 1993-2002 (2309 soggetti)	Esposti: popolazione residente a Guidonia, città con cementificio Non esposti: popolazione generale della provincia di Roma	Mortalità per neoplasie, cause respiratorie (bronchiti croniche, pneumoconiosi), cause vascolari (malattia cerebrovascolare)	Standardized Mortality Ratio (SMR) SMR per malattie cerebrovascolari Periodo 1 = 1,66 (1,00-1,34) Periodo 2 = 1,27 (1,10-1,45) SMR per malattie respiratorie Periodo 1 = 1,13 (0,94-1,32) Periodo 2 = 1,27 (1,07-1,47)
Mehraj	2013	India	Trasversale	2000 adulti	Esposti: <2 km da cementificio Non esposti: 18-20 km da cementificio	Outcome di salute rilevati mediante questionario	Prevalenza Bronchiti croniche 57% vs 0% Asma 49% vs 1% Enfisema 9% vs 0% K polmone 1% vs 0% Polmonite 21% vs 1% Tubercolosi 19% vs 1% Affanno 96% vs 10% Tosse 96% vs 15% Dispnea 96% vs 21% Convulsioni 7% vs 1% Dolore toracico 49% vs 11% Aritmie cardiache 51% vs 13% Gonfiore a gambe e piedi 43% vs 0% Ipertensione arteriosa 85% vs 14% Irritazione oculare 97% vs 12% Allergie cutanee 95% vs 11% Ansia 89% vs 12% Stanchezza 91% vs 17% Dolore toracico 58% vs 11% Patologie a schiena e collo 59% vs 10%

Marcon	2014	Italia	Analisi di serie temporale	Dal 2007 al 2010: 541 giorni scolastici, 462 bambini in media	Esposti: frequentavano scuola a 1,2 km da cementificio	Assenteismo scolastico in bambini di 6-14 anni da registri scolastici	Tasso di assenteismo PM10: un aumento medio di 10 µg/m ³ era associato ad un aumento del tasso di assenteismo del 2.4%; (1.2–3.5%) con un lag temporale di 2 giorni
Kim	2015	Corea del Sud	Trasversale	447 soggetti adulti	Esposti: residenza <1km da cementificio (318 soggetti) Non esposti: residenza >5km da cementificio (129 soggetti)	Deficit respiratori ostruttivi o restrittivi, mediante parametri di funzionalità respiratoria (FEV1 e capacità funzionale residua FVC)	Deficit respiratori sia ostruttivi che restrittivi OR 2,63 (1,50-4,61) Tipo ostruttivo OR 1,60 (0,72-3,65) Tipo restrittivo OR 2,55 (1,37-4,76) Modello aggiustato per sesso, età e fumo
Nkhama	2015	Zambia	Trasversale	Confronto per area di residenza, 225 esposti e 198 non esposti Adulti (15-59 anni)	Esposti: <2km da cementificio Non esposti: 18km da cementificio	Irritazione delle mucose oculari, nasali e dei seni paranasali mediante questionario autocompilato (questionario dell'American Thoracic Society)	Irritazione oculare OR 2,50 (1,65-3,79) Irritazione nasale OR 4.36 (2.96-6.55) Irritazione dei seni paranasali OR 1.94 (1.19-3.18) Modelli aggiustati per residenza, età, genere, stato civile, istruzione, occupazione, fumo, fonti di energia per cucinare, posizione della fonte di energia usata per cucinare, ventilazione e tempo passato a casa.
Garcia-Perez	2015	Spagna	Studio ecologico	36667 soggetti (1997–2006)	Esposti: residenza ≤ 5 km da un cementificio Non esposti: popolazione generale della Spagna	Mortalità per tumore da registri di mortalità	Per tutti i tumori SMR 1,04 (1,01–1,07) Colon retto SMR 1,09 (1,03-1,15) Pleura SMR 1,59 (1,19-2,06) Vescica SMR=1,11 (1,02–1,20) Tumore peritoneale solo negli uomini SMR 1,61 (1,12–2,24) Modello aggiustato per dimensione della popolazione, percentuale di analfabetismo, agricoltori e disoccupati, numero medio di persone per famiglia e reddito medio
Lee	2016	Corea del Sud	Trasversale	1363 soggetti, età > 40 anni	Esposti: residenza <1km da	Enfisema polmonare, diagnosi con TC	OR di prevalenza: 2,56 (1,64–3,99)

					cementificio (1046 soggetti) Non esposti: residenza >5km da cementificio (317 soggetti)		modello aggiustato per età, BMI, fumo tempo di residenza, utilizzo di legna da ardere
Eom	2017	Corea del Sud	Studio di coorte retrospettivo	341793 abitanti, età > 20 anni	Esposti: residenza <3km da cementificio Non esposti: popolazione generale della Corea del Sud	Tumori delle vie respiratorie, laringe, ghiandole salivari, da registri dei tumori	Standardized incidence ratio (SIR) Tumore delle vie respiratorie SIR 1,15 (1,02-1,29), negli uomini SIR 1,47 (95% 1,29-1,68) Tumore laringe negli uomini: SIR 1,64 (95% 0,97-2,59) Tumore ghiandole salivari nelle donne: SIR 3,03 (0,98- 7,07)
Nkhama	2017	Zambia	Studio di coorte prospettico	63 soggetti esposti vs 55 soggetti non esposti Adulti (21-59 anni)	Esposti: <1km da cementificio Non esposti: 18km da cementificio	Tosse, catarro, raffreddore, dispnea: rilevati da visite quotidiane per 14 giorni consecutivi Misure spirometriche: FEV1, FVC, FEV1/FVC ratio	Tassi di incidenza per 100 giorni persona: Tosse 46,3 Vs, 13,8 Catarro 41,2 Vs, 9,6 Raffreddore 49,0 Vs 12,5 Dispnea 13,9 Vs, 3,9 Esposizione a PM2,5 (aggiustato per tempo, fumo, stagione, asma) Tosse OR 1,02 (1,01, 1,04) Catarro OR 1,02 (1,01, 1,03) Dispnea OR 0,99 (0,98, 1,00) Irritazione nasale 1.01 (1.01, 1.02) Media di FEV1 90,74 vs 96,59 Media di FVC 93,69 vs 97,70 Media di FEV1/FVC ratio 0,82 vs 0,83 FEV1/FVC < 80% 32,1% vs 11,5%

Tabella 3. Studi epidemiologici sulla concentrazione di biomarcatori in soggetti adulti della popolazione generale in relazione alla residenza nelle vicinanze di cementifici.

Autore	Anno di pubblicazione	Stato	Disegno dello studio	Totale soggetti popolazione in studio	Misura di esposizione	Misura biologica in studio (biomarcatore)	Concentrazione del biomarcatore
Demir	2004	Turchia	Trasversale	80 (50 esposti, 30 non esposti)	Esposti: 500 m da cementificio Non esposti: residenti nel centro città	Concentrazione nichel	Nichel (media) (µg/L) esposti vs non esposti 9,29 vs 6,26
Isikli	2006	Turchia	Trasversale	258 esposti, 258 non esposti	Esposti: 500 m da cementificio Non esposti: residenti nel centro città	Livelli ematici di cadmio, sensibilità al Patch test per cadmio	Cadmio (media) (µg/L) esposti vs non esposti 2,33 vs 1,31 Patch test+ esposti vs non esposti 6,2% vs 2,3%
Cha	2011	Corea del Sud	Trasversale	374 (276 esposti, 98 non esposti)	Esposti: residenza <4km da cementificio (276 soggetti) Non esposti: residenza >40km (98 soggetti)	Concentrazione metalli urinari (cadmio, manganese, cromo, piombo, mercurio)	Media (µg/L) Esposti vs non esposti Cadmio 0,53 vs 0,42 Manganese 4,92 vs 4,04 Cromo 0,77 vs 0,30 Piombo 0,93 vs 0,71 Mercurio 1,25 vs 0,60
Hassan	2011	Pakistan	Trasversale	241 (124 esposti e 117 non esposti)	Esposti: residenti nell'area del cementificio (124 soggetti) Non esposti: residenti al di fuori dell'area del	Livelli di cadmio, cromo, nichel e zinco in sangue	Media ± deviazione standard (µg/L) Esposti vs non esposti Maschi Cadmio 3,3±0,5 vs 2,4±0,4 Cromo 83,5±6,7 vs 69,3±4,8 Nichel 1,3±0,4 vs 0,96±0,32 Zinco 11,5±1,5 vs 12,7±1,87

					cementificio (117 soggetti)		Femmine Cadmio 3,1±1,4 vs 2,15±0,57 Cromo 79,6±6,6 vs 65,3±5,38 Nichel 1,6±0,5 vs 1,12±0,47 Zinco 11,1±2,1 vs 11,9±1,56
Mehraj	2013	India	Trasversale	21 esposti e 21 non esposti	Esposti: <2km da cementificio Non esposti: 18-20km da cementificio	Livelli sierici radicali liberi dell'ossigeno (ROS) Livelli sierici NO	Media ± deviazione standard Esposti vs non esposti NO 51,3 ± 15 vs 40,8 ±11 µM ROS 198,2 ± 60,3 vs 98,9 ± 21 unità
Dong	2015	Stati Uniti	Trasversale	185	Esposti: residenti <10 miglia da cementificio Confronto con la popolazione nazionale (n=8373)	Concentrazioni ematiche di metalli (alluminio, arsenico, cadmio, piombo, mercurio, selenio)	Media geometrica (IC 95%) Esposti vs dati nazionali Cadmio 0,30 (0,27–0,32) vs 0,30 (0,29–0,32) µg/L Piombo 1,1 (0,96–1,2) vs 1,4 (1,4–1,5) µg/dL Mercurio 1,3 (1,1–1,4) vs 0,80 (0,70–0,90) µg/L Selenio* 0,17 (0,16–0,17) mg/L Alluminio* 4,6 (3,8–5,4) µg/L Arsenico* 2,2 (2,0–2,4) µg/L * riferimento nazionale non presente
Jung	2016	Corea del Sud	Trasversale	547	Esposti e residenti in area rurale (<1km da cementificio) N=272 Esposti e residenti in area urbana (<1km da cementificio) N=209 Non esposti: >5km da cementificio (66 soggetti)	Livelli urinari di n-Acetil-B-glucosaminidasi	OR di prevalenza di alti livelli di U-NAG (>5,67 U/L) Esposti in area rurale vs non esposti: 2,13 (95% CI 0,86–4,96) Esposti in area urbana vs non esposti 4,79 (95% CI 1,65–10,01)

3) Conclusioni

Gli studi di epidemiologia ambientale hanno avuto una diffusione crescente negli ultimi 20-30 anni, grazie alla sempre maggiore disponibilità di database ambientali e sanitari su formato elettronico, alle diverse possibilità di linkage tra dati diversi e alla messa a punto di metodologie di analisi con l'impiego di modelli sia per lo studio della diffusione ambientale dell'esposizione che per la valutazione degli effetti biologici, oltre che sanitari, nei soggetti esposti. Anche il numero di revisioni sistematiche e meta-analisi su associazioni tra esposizioni croniche a sostanze chimiche a basse dosi ed eventi avversi nella popolazione generale appare oggi in rapida crescita: quasi tutte sono apparse dagli anni 2000 a oggi e la maggior parte dal 2009 in poi (Shehan et al, 2015).

Restano tuttavia diversi aspetti di debolezza degli studi di epidemiologia ambientale (da Barbone et al, 2006, modificato):

- é difficile definire la base dello studio così come la popolazione a rischio (esposti);
- spesso non sono disponibili misure dirette dell'esposizione e si ha necessità di usare misure indirette quali proxy dell'esposizione (es. distanza dell'abitazione dalla fonte di esposizione);
- l'impiego di misure ambientali, anziché riferite al singolo individuo, comporta una attribuzione, spesso non corretta, dello stesso livello di esposizione a tutti i residenti in un'area (una elevata concentrazione di una sostanza tossica nell'ambiente non implica necessariamente la sua assunzione in dosi elevate da parte degli individui potenzialmente esposti);
- in genere non si dispone di informazioni precise sui possibili confondenti, per cui non è possibile calcolare stime di effetto e di associazione corrette per il confondimento (negli studi ecologici, le variabili di confondimento vanno misurate a livello di popolazione e non di individuo);
- i dati sperimentali a favore di una ipotesi eziologia spesso non sono sufficienti per trarre considerazioni sull'uomo (gli studi sull'animale spesso presentano condizioni sperimentali diverse da quelle effettivamente presenti nell'ambiente);
- i rischi relativi spesso deboli (<2) per le esposizioni comunemente riscontrate nell'ambiente;
- è spesso difficile stabilire, in via conclusiva, nessi di causalità sulla base dei criteri di Hill, per assenza di una chiara relazione dose-effetto, la difficoltà di dimostrare una riduzione dell'effetto alla rimozione del fattore, la forza dell'associazione modesta, la mancanza di coerenza spesso presente tra i risultati dei diversi studi
- la complessità delle esposizioni da indagare, che in molti casi sono miscele di agenti chimici, con fenomeni di interazione dei diversi fattori tra di loro e con altri fattori, inclusi quelli propri dell'individuo (interazione gene-ambiente).

Gli studi sui possibili effetti sulla salute dei residenti nei dintorni di cementifici mostrano una relazione positiva tra esposizione e presenza di sintomi e patologie, per lo più a carico dell'apparato respiratorio, o parametri di funzionalità respiratoria. Pur trattandosi per lo più di studi trasversali, che sono tra quelli a più alto rischio di bias, con una misura indiretta dell'esposizione (residenza vicino al cementificio) e un livello di qualità eterogeneo, i risultati

appaiono sostanzialmente coerenti tra loro nell'indicare effetti sulla salute dei residenti, anche se non è possibile evidenziare una relazione dose-effetto.

L'assenza di valutazione delle dosi di inquinanti cui i soggetti sarebbero stati esposti, tranne in rari casi, la mancanza di dati sulla relazione temporale tra esposizione e malattia e l'utilizzo di metodi di misura della variabile di effetto non sempre oggettivi (sintomi e malattie riferiti dall'intervistato), tenuto conto anche delle specifiche realtà locali (caratteristiche dell'impianto e dei combustibili impiegati, aspetti geografici e climatici, ecc.), non consente, nel complesso, di trarre conclusioni definitive sulla relazione tra esposizione ed esiti sanitari.

Bibliografia

1. Afridi HI, Kazi TG, Kazi N, Kandhro GA, Baig JA, Shah AQ, Khan S, Kolachi NF, Wadhwa SK, Shah F, Jamali MK, Arain MB. Evaluation of cadmium, chromium, nickel, and zinc in biological samples of psoriasis patients living in Pakistani cement factory area. *Biol Trace Elem Res.* 2011 Sep;142(3):284-301.
2. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2013. <http://www.registri-tumori.it/cms/it/node/2888>.
3. Barbone F, Donato F e Deroma L. Studi per la valutazione del rischio. In: Faggiano F, Donato F, Barbone F. Applicazioni di epidemiologia per la Sanità Pubblica. Centro Scientifico Editore, Torino, 2006.
4. Bell ML, Davis DL. Reassessment of the lethal London fog of 1952: novel indicators of acute and chronic consequences of acute exposure to air pollution. *Environ Health Perspect.* 2001 Jun;109 Suppl 3:389-94.
5. Benson K, Yang E, Dutton N, Sjodin A, Rosenbaum PF, Pavuk M. Polychlorinated biphenyls, indicators of thyroid function and thyroid autoantibodies in the Anniston Community Health Survey I (ACHS-I). *Chemosphere.* 2018 Mar;195:156-165.
6. Bertoldi M, Borgini A, Tittarelli A, Fattore E, Cau A, Fanelli R, Crosignani P. Health effects for the population living near a cement plant: an epidemiological assessment. *Environ Int.* 2012 May;41:1-7.
7. Buteau S, Goldberg MS, Burnett RT, Gasparrini A, Valois MF, Brophy JM, Crouse DL, Hatzopoulou M. Associations between ambient air pollution and daily mortality in a cohort of congestive heart failure: Case-crossover and nested case-control analyses using a distributed lag nonlinear model. *Environ Int.* 2018 Jan 17. pii: S0160-4120(17)31563-5.
8. Chinyama MPM. Alternative Fuels in Cement Manufacturing, in *Alternative Fuel*, ed. M. Manzanera, 2011, ch. 11.
9. Cohen SS, Sadoff MM, Jiang X, Fryzek JP, Garabrant DH. A review and meta-analysis of cancer risks in relation to Portland cement exposure. *Occup Environ Med.* 2014 Nov;71(11):796-802.
10. Consonni D, Pesatori AC, Zocchetti C, Sindaco R, D'Oro LC, Rubagotti M, Bertazzi PA. Mortality in a population exposed to dioxin after the Seveso, Italy, accident in 1976: 25 years of follow-up. *Am J Epidemiol.* 2008 Apr 1;167(7):847-58.
11. Demir TA, Akar T, Akyüz F, İşikli B, Kanbak G. Nickel and cadmium concentrations in plasma and Na⁺/K⁺ ATPase activities in erythrocyte membranes of the people exposed to cement dust emissions. *Environ Monit Assess.* 2005 May;104(1-3):437-44.

12. Dockery DW, Pope CA 3rd, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG Jr, Speizer FE. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med.* 1993 Dec 9;329(24):1753-9.
13. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 2004 Jun 26;328(7455):1519. Epub 2004 Jun 22. PubMed PMID: 15213107.
14. Donato F, Magoni M, Bergonzi R, Scarcella C, Indelicato A, Carasi S, Apostoli P. Exposure to polychlorinated biphenyls in residents near a chemical factory in Italy: the food chain as main source of contamination. *Chemosphere.* 2006 Aug;64(9):1562-72. 29.
15. Donato F, Raffetti E. Qual è il ruolo degli studi ecologici per valutare l'impatto di un fattore ambientale sulla salute? Un caso-studio in relazione al progetto "SENTIERI". *Epidemiol Prev.* 2014 Nov-Dec;38(6 Suppl 2):14-18.
16. Donato F, Zani C, Magoni M, Gelatti U, Covolo L, Orizio G, Speziani F, Indelicato A, Scarcella C, Bergonzi R, Apostoli P. Polychlorinated biphenyls and thyroid hormone serum concentrations among people living in a highly polluted area: a cross-sectional population-based study. *Environ Res.* 2008 Nov;108(3):380-6.
17. Dong Z, Bank MS, Spengler JD. Assessing metal exposures in a community near a cement plant in the Northeast U.S. *Int J Environ Res Public Health.* 2015 Jan 19;12(1):952-69.
18. Elliott P, Savitz DA. Design issues in small-area studies of environment and health. *Environ Health Perspect.* 2008 Aug;116(8):1098-104.
19. Eom SY, Cho EB, Oh MK, Kweon SS, Nam HS, Kim YD, Kim H. Increased incidence of respiratory tract cancers in people living near Portland cement plants in Korea. *Int Arch Occup Environ Health.* 2017 Nov;90(8):859-864.
20. Everett CJ, Mainous AG 3rd, Frithsen IL, Player MS, Matheson EM. Association of polychlorinated biphenyls with hypertension in the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Res.* 2008 Sep;108(1):94-7.
21. Fell AKM, Nordby KC. Association between exposure in the cement production industry and non-malignant respiratory effects: a systematic review. *BMJ Open.* 2017 Apr 24;7(4):e012381.
22. García-Pérez J, López-Abente G, Castelló A, González-Sánchez M, Fernández-Navarro P. Cancer mortality in towns in the vicinity of installations for the production of cement, lime, plaster, and magnesium oxide. *Chemosphere.* 2015 Jun;128:103-10.
23. Ginns SE, Gatrell AC. Respiratory health effects of industrial air pollution: a study in east Lancashire, UK. *J Epidemiol Community Health.* 1996 Dec;50(6):631-5.
24. Giordano, Felice & Grippo, Francesco & Perretta, Vladimiro & Figà-Talamanca, Irene. (2012). Impact of cement production emissions on health: Effects on the mortality patterns of the population living in the vicinity of a cement plant. *Fresenius Environmental Bulletin.* 21. 1905-1909.
25. Gordis L. *Epidemiology.* Elsevier Saunders, Philadelphia, 5th Edition, 2013.
26. Greenland S, Morgenstern H. Ecological bias, confounding, and effect modification. *Int J Epidemiol.* 1989 Mar;18(1):269-74. Review. Erratum in: *Int J Epidemiol* 1991 Sep;20(3):824.
27. Hedley AJ, Wong C-M, Thach TQ, Ma S, Lam T-H, Anderson HR. Cardiorespiratory and all-cause mortality after restrictions on sulphur content of fuel in Hong Kong: an intervention study. *Lancet* 2002; 360: 1646-52.
28. Hendriks CA, Worrell E, de Jager D, Block K, Riemer P. Reduction of Greenhouse Gases from the Cement Industry. IEA GHG Paper presented at GHGT-4 Interlaken, Switzerland, 1998.
29. Hertz-Picciotto I. Environmental epidemiology. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (eds). *Modern Epidemiology* 3rd Edition. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2008.

30. International Agency For Research On Cancer (IARC). Polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. WHO International Agency For Research On Cancer. Lyon, France, Volume 107, 2016.
31. International Agency For Research On Cancer (IARC). Tobacco smoke and involuntary smoking. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. WHO International Agency For Research On Cancer. Lyon, France, 2004.
32. Işikli B, Demir TA, Akar T, Berber A, Urer SM, Kalyoncu C, Canbek M. Cadmium exposure from the cement dust emissions: a field study in a rural residence. *Chemosphere*. 2006 Jun;63(9):1546-52.
33. Jung MS, Kim JY, Lee HS, Lee CG, Song HS. Air pollution and urinary n-acetyl-B-glucosaminidase levels in residents living near a cement plant. *Ann Occup Environ Med*. 2016 Sep 29;28:52.
34. Katz KA. The (relative) risks of using odds ratios. *Arch Dermatol*. 2006 Jun;142(6):761-4.
35. Kim SH, Lee CG, Song HS, Lee HS, Jung MS, Kim JY, Park CH, Ahn SC, Yu SD. Ventilation impairment of residents around a cement plant. *Ann Occup Environ Med*. 2015 Jan 24;27:3.
36. Kobrossi R, Nuwayhid I, Sibai AM, El-Fadel M, Khogali M. Respiratory health effects of industrial air pollution on children in North Lebanon. *Int J Environ Health Res*. 2002 Sep;12(3):205-20.
37. Kreienbock L, Environmental epidemiology. In Ahrens W, Pigeot I (eds). Handbook of epidemiology 1st Edition 2nd printing. Verlag, Berlin, Heidelberg, Springer, 2005.
38. Krzyzanowski M, Quackenboss JJ, Lebowitz M.D. Relation of peak expiratory flow rates and symptoms to ambient ozone. *Arch Environ Health*. 1992;47:107-15.
39. Kyung Tae Cha, Sung Soo Oh, Jin Ha Yoon, Ki Hyun Lee, Sung Kyung Kim, Bong Suk Cha, Sang Ha Kim, Ae Young Eom, Sang Baek Koh. Adverse health outcomes in residents exposed to cement dust. *Toxicology and Environmental Health Sciences*. 2011 Dec; 3:239-244
40. Lee HS, Lee CG, Kim DH, Song HS, Jung MS, Kim JY, Park CH, Ahn SC, Yu SD. Emphysema prevalence related air pollution caused by a cement plant. *Ann Occup Environ Med*. 2016 Apr 7;28:17.
41. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2700.
42. Liu H, Tian Y, Song J, Cao Y, Xiang X, Huang C, Li M, Hu Y. Effect of Ambient Air Pollution on Hospitalization for Heart Failure in 26 of China's Largest Cities. *Am J Cardiol*. 2017 Dec 11. pii: S0002-9149(17)31865-9.
43. Logan WP. Mortality in the London fog incident, 1952. *Lancet*. 1953 Feb 14;1(6755):336-8.
44. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*. 1991 Jan 15;133(2):144-53.
45. Magoni M, Donato F, Speziani F, Leonardi L, Orizio G, Scarcella C, Gaia A, Apostoli P. Substantial decline of polychlorinated biphenyls serum levels 10years after public health interventions in a population living near a contaminated site in Northern Italy. *Environ Int*. 2016 Oct;95:69-78.
46. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):999-1008.

47. Marcon A, Pesce G, Girardi P, Marchetti P, Blengio G, de Zolt Sappadina S, Falcone S, Frapporti G, Predicatori F, de Marco R. Association between PM10 concentrations and school absences in proximity of a cement plant in northern Italy. *Int J Hyg Environ Health*. 2014 Mar;217(2-3):386-91.
48. McNutt LA, Wu C, Xue X, Hafner JP. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. *Am J Epidemiol*. 2003 May 15;157(10):940-3.
49. Morgenstern H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. *Annu Rev Public Health*. 1995;16:61-81.
50. Morgenstern H. Ecological studies. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (eds). *Modern Epidemiology 3rd Edition*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
51. Nkhama E, Ndhlovu M, Dvonch JT, Lynam M, Mentz G, Siziya S, Voyi K. Effects of Airborne Particulate Matter on Respiratory Health in a Community near a Cement Factory in Chilanga, Zambia: Results from a Panel Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Nov 6;14(11).
52. Nkhama E, Ndhlovu M, Dvonch JT, Siziya S, Voyi K. Prevalence and determinants of mucous membrane irritations in a community near a cement factory in Zambia: a cross sectional study. *Int J Environ Res Public Health*. 2015 Jan 16;12(1):871-87.
53. Ostro BD, Lipsett MJ, Mann JK, Krupnick A, Harrington W. Air pollution and respiratory morbidity among adults in southern California. *Am J Epidemiol* 1993;137:691-700.
54. Parkin DM and Bray F. Descriptive epidemiology. In Ahrens W, Pigeot I (eds). *Handbook of epidemiology 1st Edition 2nd printing*. Verlag, Berlin, Heidelberg, Springer, 2007.
55. Pearce N, Blair A, Vineis P, Ahrens W, Andersen A, Anto JM, et al. IARC monographs: 40 years of evaluating carcinogenic hazards to humans. *Environ Health Perspect*. 2015 Jun;123(6):507-14.
56. Persoskie A, Ferrer RA. A Most Odd Ratio: Interpreting and Describing Odds Ratios. *Am J Prev Med*. 2017 Feb; 52(2):224-228.
57. Pirastu R, Comba P, Conti S, et al. SENTIERI – Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento. Mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (2, Suppl. 1): 1-170.
58. Pirastu R, Comba P, Iavarone I, Zona A, Conti S, Minelli G, Manno V, Mincuzzi A, Minerba S, Forastiere F, Mataloni F, Biggeri A. Environment and health in contaminated sites: the case of Taranto, Italy. *J Environ Public Health*. 2013;2013:753719.
59. Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R, Zona A, Comba P, Gruppo di lavoro SENTIERI. SENTIERI. Studio epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento: Risultati. *Epidemiol Prev* 2011; 35(5–6 Suppl. 4):1–204.
60. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 2002 Mar 6;287(9):1132-41.
61. Pope CA 3rd. Respiratory disease associated with community air pollution and a steel mill, Utah Valley. *Am J Public Health*. 1989 May;79(5):623-8.
62. Porta D, Milani S, Lazzarino AI, Perucci CA, Forastiere F. Systematic review of epidemiological studies on health effects associated with management of solid waste. *Environ Health*. 2009 Dec 23;8:60.
63. Puska P, Vartiainen E, Laatikainen L, Jousilahti P, Paavola M (editors). *The North Karelia project: from North Karelia to national action*. National Institute for Health and Welfare (THL), in collaboration with the North Karelia Project Foundation. Helsinki, 2009.
64. Raffetti E, Speziani F, Donato F, Leonardi L, Orizio G, Scarcella C, Apostoli P, Magoni M. Temporal trends of polychlorinated biphenyls serum levels in subjects living in a highly

- polluted area from 2003 to 2015: a follow-up study. *Int J Hyg Environ Health*. 2017 Apr;220(2 Pt B):461-467.
65. Samoli E, Peng R, Ramsay T, Pipikou M, Touloumi G, Dominici F, Burnett R, Cohen A, Krewski D, Samet J, Katsouyanni K. Acute effects of ambient particulate matter on mortality in Europe and North America: results from the APHENA study. *Environ Health Perspect*. 2008 Nov;116(11):1480-6.
 66. Sheehan MC, Lam J. Use of Systematic Review and Meta-Analysis in Environmental Health Epidemiology: a Systematic Review and Comparison with Guidelines. *Curr Environ Health Rep*. 2015 Sep;2(3):272-83.
 67. Shrier I, Pang M. Confounding, effect modification, and the odds ratio: common misinterpretations. *J Clin Epidemiol*. 2015 Apr; 68(4):470-4.
 68. Sparrow D, O'Connor GT, Basner RC, Rosner B, Weiss ST. Predictors of the new onset of wheezing among middle-aged and older men. The Normative Aging Study. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Feb;147(2):367-71.
 69. Su C, Hampel R, Franck U, Wiedensohler A, Cyrus J, Pan X, Wichmann HE, Peters A, Schneider A, Breitner S. Assessing responses of cardiovascular mortality to particulate matter air pollution for pre-, during- and post-2008 Olympics periods. *Environ Res*. 2015 Oct;142:112-22.
 70. Syed Sana Mehraj, G. A. Bhat, Henah Mehraj Balkhi, Taseen Gul. Health risks for population living in the neighborhood of a cement factory. *African Journal of Environmental Science and Technology*. 2013 Dec; 7(12):1044-1052
 71. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *Lancet*. 1998 Apr 25;351(9111):1225-32.
 72. Turrio-Baldassarri L, Alivernini S, Carasi S, Casella M, Fuselli S, Iacovella N, Iamiceli AL, La Rocca C, Scarcella C, Battistelli CL. PCB, PCDD and PCDF contamination of food of animal origin as the effect of soil pollution and the cause of human exposure in Brescia. *Chemosphere*. 2009 Jun;76(2):278-85.
 73. Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, Vigna-Taglianti F, Veglia F, Airoidi L, et al. Air pollution and risk of lung cancer in a prospective study in Europe. *Int J Cancer*. 2006 Jul 1;119(1):169-74.
 74. Vivanco-Hidalgo RM, Wellenius G, Basagaña X, Cirach M, González AG, Ceballos P, Zabalza A, Jiménez-Conde J, Soriano-Tarraga C, Giralt-Steinhauer E, Alastuey A, Querol X, Sunyer J, Roquer J. Short-term exposure to traffic-related air pollution and ischemic stroke onset in Barcelona, Spain. *Environ Res*. 2018 Jan 5;162:160-165.
 75. Wakefield J. Ecologic studies revisited. *Annu Rev Public Health*. 2008;29:75-90.
 76. WHO/OMS. Contaminated sites and health. Report of two WHO workshops: Syracuse, Italy, 18 November 2011; Catania, Italy, 21–22 June 2012. World Health Organization, 2013
 77. Yang CY, Chang CC, Tsai SS, Chuang HY, Ho CK, Wu TN, Sung FC. Preterm delivery among people living around Portland cement plants. *Environ Res*. 2003 May;92(1):64-8.