

# **Inquinamento atmosferico e ricoveri ospedalieri per cardiopatia ischemica: un approccio case-crossover. Ancona, 2004-2005**

A cura di Marco Guizzardi, Marco Baldini, e Mauro Mariottini



## **SOMMARIO**

1. INTRODUZIONE E OBIETTIVO.....	2
2. MATERIALI E METODI.....	2
2.1 Selezione dei ricoveri.....	2
2.2 Dati ambientali.....	2
2.3 Analisi statistica.....	3
3. RISULTATI.....	3
4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONE.....	5
BIBLIOGRAFIA .....	7

## **1. INTRODUZIONE E OBIETTIVO**

Da tempo la letteratura scientifica in campo epidemiologico studia gli effetti avversi sulla salute umana da esposizioni, a breve e a lungo termine, ad inquinanti atmosferici<sup>1-5</sup>. Tali indagini epidemiologiche non analizzano soltanto gli eccezionali episodi storici, verificatisi per lo più a seguito di incidenti in aree industriali, ma studiano soprattutto l'associazione tra la frequenza di eventi sanitari e l'esposizione a livelli talvolta modesti, ma costanti, di inquinamento atmosferico in aree urbane.

Sebbene in passato la ricerca in ambito epidemiologico abbia incentrato l'attenzione sulle alterazioni a carico della funzione respiratoria<sup>6-8</sup>, sono sempre più numerosi gli studi che, pur con risultati non sempre significativi da un punto di vista statistico, sostengono un legame tra i contaminanti aerodispersi e le ammissioni ospedaliere per patologie cardiache e cardiovascolari<sup>9-11</sup>.

L'obiettivo del presente lavoro è quello di indagare l'associazione tra particolato sottile e ricoveri ospedalieri per cardiopatia ischemica mediante un approccio di tipo *case-crossover*.

## **2. MATERIALI E METODI**

### ***2.1 Selezione dei ricoveri***

I dati utilizzati sono tratti dall'archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) dell'Agenzia Regionale Sanitaria della Regione Marche.

Sono stati considerati 1022 ricoveri con diagnosi principale di cardiopatia ischemica (International Classification of Disease, 9<sup>th</sup> ed. [ICD-9]: 410, 411 e 413) relativi al periodo 2004-2005 e riferiti a pazienti (15+ anni [aa]) residenti nel comune di Ancona. Sono stati quindi esclusi dall'analisi i seguenti tipi di ricoveri: diurni; programmati; in istituti di cura fuori città; relativi a cause traumatiche; trasferimenti da altri istituti di cura. Sono stati in seguito esclusi i ricoveri ripetuti in un arco di tempo inferiore a 60 giorni (stesso paziente e stessa diagnosi principale di cardiopatia ischemica) e quelli avvenuti in giorni nei quali non erano disponibili le misurazioni dei parametri ambientali analizzati. I ricoveri inclusi nello studio sono risultati infine 207.

Per ogni ricovero incluso sono state prese in considerazione le seguenti caratteristiche dei pazienti: sesso (maschio; femmina); fascia di età (15-64 aa; 65-74 aa; ≥75 aa); diagnosi principale; data di ricovero.

### ***2.2 Dati ambientali***

I dati relativi alle variabili inquinanti sono stati tratti dal sistema di monitoraggio della qualità dell'aria del Comune di Ancona gestito dalla Provincia. Sono stati presi in considerazione i valori medi giornalieri di polveri al di sotto di 10 micron di diametro aerodinamico (PM<sub>10</sub>, µg/m<sup>3</sup>) rilevati per mezzo di 3 centraline di tipo urbano. I dati giornalieri eventualmente mancanti sono stati stimati seguendo una procedura che utilizza i valori rilevati nello stesso giorno dalle altre stazioni di monitoraggio<sup>5</sup>. In seguito sono stati stimati i livelli giornalieri di PM<sub>10</sub> come media dei valori delle 3 centraline.

I dati relativi alle variabili meteorologiche sono stati forniti dall'Osservatorio Geofisico di Macerata e dalla Protezione Civile delle Marche. Nello specifico sono stati presi in considerazione i valori medi giornalieri dei parametri temperatura (°C) e umidità (%).

### **2.3 Analisi statistica**

Le caratteristiche dei ricoveri sono state sintetizzate come distribuzioni di frequenza (n) e percentuali (%) mentre i dati ambientali come medie  $\pm$  deviazioni standard (DS), percentili (25°, 50° e 75°) e intervalli interquartili (IQR). L'analisi dell'interdipendenza tra le variabili ambientali è stata eseguita utilizzando il coefficiente di correlazione lineare di Pearson (r).

La variazione percentuale di rischio di ricovero per cardiopatia ischemica legata alla variazione di concentrazione di PM<sub>10</sub> è stata studiata applicando un disegno *case-crossover* con un approccio *time-stratified*. Il disegno confronta le esposizioni al PM<sub>10</sub> durante l'intervallo di tempo in cui non avviene l'evento sanitario con gli intervalli in cui questo avviene. Questo disegno prevede il campionamento solo dei "casi" che in tempi diversi dal momento dell'evento rappresentano i "controlli" in modo che ogni caso fa controllo a se stesso. In questo modo non c'è la necessità di disporre di una serie di fattori di controllo del confondimento per i fattori individuali. I giorni di controllo per la selezione dei "controlli" sono gli stessi giorni della settimana all'interno dello stesso mese e anno<sup>10-12</sup> al fine di evitare gli effetti della stagionalità.

Per la stima degli incrementi percentuali di rischio e dei rispettivi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) è stato utilizzato un modello di regressione logistica condizionata aggiustato per le variabili temperatura e umidità.

In un primo momento è stata valutata l'associazione lineare (in scala logistica) esposizione-risposta inserendo nel modello il PM<sub>10</sub> come variabile continua. I risultati sono stati espressi come incrementi percentuali di rischio associati sia a incrementi di 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (modello 1) che a incrementi di IQR  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (modello 2). Gli effetti dei modelli 1 e 2 sono stati analizzati per i seguenti lag temporali: 0 (giorno del ricovero), 1 (giorno precedente il lag 0), 0-1 (media dell'esposizione dei lag 0 e 1) e 0-3 (media dell'esposizione dei lag 0 e 3). In un secondo momento l'associazione è stata indagata inserendo nel modello una variabile dicotomica che assume modalità 1 per valori giornalieri di PM<sub>10</sub> superiori ai limiti di legge (50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) e 0 altrimenti. I risultati sono stati espressi in termini di incrementi percentuali di rischio associati ai giorni con una concentrazione di PM<sub>10</sub> superiore ai suddetti limiti (modello 3).

Sono stati considerati statisticamente significativi valori di  $p < 0,05$ . Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software SAS (ver. 8.02; SAS Institute Inc., Cary, NC).

## **3. RISULTATI**

I ricoveri studiati sono risultati in maggioranza caratterizzati da pazienti maschi (50,2%), di età superiore a 74 anni (77,3%) e affetti da infarto miocardico acuto (89,4%) (tabella 1).

La concentrazione media di PM<sub>10</sub> è stata pari a  $46,6 \pm 20,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  mentre i parametri temperatura e umidità hanno fatto registrare rispettivamente medie di  $14,6 \pm 7,3 \text{ }^\circ\text{C}$  e  $70,1 \pm 16,7 \%$  (tabella 2). Il PM<sub>10</sub> è risultato correlato solo moderatamente con le variabili meteorologiche temperatura ed umidità ( $r=-0,3$  ed  $r=0,2$  rispettivamente), mentre tra queste ultime due il grado di correlazione è stato lievemente più alto ( $r=-0,4$ ) (tabella 2).

Gli incrementi percentuali di rischio di ricovero per cardiopatia ischemica associati al PM<sub>10</sub> sono risultati i seguenti: 1,0% (IC 95%, da -6,8 a 10,5), per variazioni del PM<sub>10</sub> pari a  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (lag 0); 2,4% (IC 95%, da -15,5 a 26,8), per variazioni del PM<sub>10</sub> pari a IQR  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (lag 0); 5,5% (IC 95%, da -25,6 a 49,6), per i giorni con una concentrazione di PM<sub>10</sub> superiore ai limiti di legge (tabella 3).

**TABELLA 1. Caratteristiche dei ricoveri per cardiopatia ischemica, Ancona, 2004-2005.**

Caratteristica	n	%
Totale	207	100,0
Sesso		
maschio	104	50,2
femmine	103	49,8
Età, aa		
15-64	14	6,8
65-74	33	15,9
$\geq 75$	160	77,3
Diagnosi principale (ICD-9)		
infarto miocardico acuto (410)	185	89,4
altre forme acute e subacute di cardiopatia ischemica (411)	18	8,7
angina pectoris (413)	4	1,9

**TABELLA 2. Descrizione delle variabili ambientali analizzate e coefficienti di correlazione lineare di Pearson, Ancona, 2004-2005.**

Variabili ambientali	Media	±	DS	Percentili			IQR
				25°	50°	75°	
PM <sub>10</sub> , $\mu\text{g}/\text{m}^3$	46,6	±	20,5	32,4	41,9	56,3	23,9
Temperatura, $^\circ\text{C}$	14,6	±	7,3	8,0	14,7	20,9	12,9
Umidità, %	70,1	±	16,7	57,3	70,8	82,7	25,4
Coefficienti di correlazione di Pearson							
	PM <sub>10</sub> , $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Temperatura, $^\circ\text{C}$	Umidità, %				
PM <sub>10</sub> , $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1,0	-	-				
Temperatura, $^\circ\text{C}$	-0,3	1,0	-				
Umidità, %	0,2	-0,4	1,0				

Gli incrementi percentuali di rischio relativi alle esposizioni nei giorni precedenti l'evento ischemico (lag 1, 0-1 e 0-3) sono risultati poco attendibili (*p*-value prossimi a 1) e quindi non sono stati riportati.

**TABELLA 3. Associazione tra PM<sub>10</sub> e ricoveri ospedalieri per cardiopatia ischemica: incrementi percentuali di rischio associati a, variazioni di PM<sub>10</sub> pari a 10 µg/m<sup>3</sup> (lag 0; modello 1), variazioni di PM<sub>10</sub> pari a IQR µg/m<sup>3</sup> (lag 0; modello 2) e a giorni con una concentrazione di PM<sub>10</sub> superiore ai limiti di legge (modello 3).**

Modello	Fattore di rischio	Incrementi percentuali di rischio di ricovero per cardiopatia ischemica <sup>†</sup> , % (IC 95%)
1	variazione del PM <sub>10</sub> pari a 10 µg/m <sup>3</sup> (lag 0)	1,0 (da -6,8 a 10,5)
2	variazione del PM <sub>10</sub> pari a IQR µg/m <sup>3</sup> (lag 0)	2,4 (da -15,5 a 26,8)
3	giorni con PM <sub>10</sub> superiore ai limiti di legge vs. giorni con PM <sub>10</sub> non superiore ai limiti di legge	5,5 (da -25,6 a 49,6)

<sup>†</sup> Incrementi percentuali di rischio derivati applicando la regressione logistica condizionata e aggiustati per le variabili temperatura e umidità.

#### 4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

In questo studio è stata valutata l'associazione tra il PM<sub>10</sub> e i ricoveri ospedalieri per cardiopatia ischemica nella città di Ancona per il periodo '04-'05 con un approccio di tipo *case-crossover*.

I risultati, pur senza raggiungere la significatività statistica, hanno mostrato un incremento della percentuale di rischio di ricovero corrispondente a variazioni di PM<sub>10</sub> registrate lo stesso giorno del ricovero. In particolare sono stati trovati incrementi percentuali di rischio che variano dal 1,0% (IC 95%, da -6,8 a 10,5), per aumenti del PM<sub>10</sub> pari a 10 µg/m<sup>3</sup>, al 2,4% (IC 95%, da -15,5 a 26,8), per aumenti del PM<sub>10</sub> pari a IQR µg/m<sup>3</sup>.

Gli incrementi di rischio di ricovero per patologie cardiovascolari associati a variazioni di PM<sub>10</sub> pari a 10 µg/m<sup>3</sup> sono largamente documentati in letteratura<sup>13-17</sup>. Si ricordano, ad esempio, gli incrementi percentuali di rischio stimati da Wordley J. et al.<sup>13</sup> e da Schwartz J.<sup>14</sup> che sono risultati rispettivamente pari al 2,1 e all'1,8%.

La spiegazione di questa associazione potrebbe essere riconducibile al ruolo esercitato dagli inquinanti sulla saturazione in ossigeno dell'emoglobina, sulle alterazioni del sistema nervoso autonomo, sulla possibilità di induzione di aritmie e dei meccanismi flogisitici responsabili di modificazioni del processo coagulativo<sup>18-25</sup>.

Il tipo di studio condotto presenta, comunque, diversi limiti (ne seguono alcuni). In primo luogo potrebbero esserci errate classificazioni dell'outcome studiato dovute a errori di diagnosi ovvero di codificazione. In secondo luogo l'analisi eseguita non prende in

considerazione i casi di cardiopatia ischemica non ospedalizzati assumendo quindi indipendenza tra questi ultimi e i livelli di PM<sub>10</sub>. Si osserva che i casi non ospedalizzati sono stati l'oggetto di uno studio pubblicato da Forastiere F. et al.<sup>26</sup> che ha analizzato l'associazione tra diversi inquinanti atmosferici e gli eventi coronarici fatali non ospedalizzati evidenziando un incremento di rischio per variazioni del PM<sub>10</sub> di 10 µg/m<sup>3</sup> pari al 4,8%. In terzo luogo l'utilizzo delle misurazioni ambientali piuttosto che delle esposizioni personali potrebbe causare una errata stima delle variazioni percentuali di rischio<sup>27</sup>. In aggiunta il lavoro svolto presenta dei problemi legati alla scarsa numerosità dei casi che comporta una carente robustezza dei risultati.

In conclusione i risultati emersi danno un nuovo, seppur modesto, contributo che aiuta a valutare l'impatto dell'inquinamento atmosferico nella città di Ancona sui ricoveri per cardiopatia ischemica. Si ritiene infine che, dato l'importante ruolo che queste tematiche dovrebbero avere nei processi decisionali legati alle politiche di salute pubblica, siano necessari studi ulteriori, eventualmente multicentrici, più approfonditi e che prevedano l'arruolamento di un numero più vasto di casi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Samet JM, Zeger SL, Dominaci F, et al. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part II: morbidity and mortality from air pollution in the United States. *Res Rep Health Eff Inst.* 2000;94:5-70.
2. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, et al. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA 2 Project. *Epidemiology.* 2001;12:521-531.
3. Penttinen P, Tiittanen P, Pekkanen J. Mortality and air pollution in metropolitan Helsinki, 1988-1996. *Scand J Work Environ Health.* 2004;30 Suppl 2:19-27.
4. Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, Luepker R, Mittleman M, Samet J, Smith SC Jr, Tager I. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation.* 2004;109:2655-2671.
5. Biggeri A, Bellini P, Terracini B. Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution—MISA 1996-2002. *Epidemiol Prev.* 2004 Jul-Oct;28(4-5 Suppl):4-100.
6. Dockery DW, Pope CA III. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu Rev Public Health.* 1994;15: 107-132.
7. Spix C, Anderson HR, Schwartz J, Vigotti MA, LeTertre A, Vonk JM, Touloumi G, Balducci F, Piekarski T, Bacharova L, et al. Short-term effects of air pollution on hospital admissions of respiratory diseases in Europe: a quantitative summary of APHEA study results. *Air Pollution and Health: a European Approach. Arch Environ Health* 1998;53:54-64.
8. Sunyer J, Spix C, Quenel P, Ponce-de-Leon A, Barumandzadeh T, Touloumi G, Bacharova L, Wojtyniak B, Vonk JM, Bisanti L, et al. Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA project. *Thorax* 1997;52:760-765.
9. Mann JK, Tager IB, Lurmann F, Segal M, Quesenberry CP Jr, Lugg MM, Shan J, Van Den Eeden SK. Air pollution and hospital admissions for ischemic heart disease in persons with congestive heart failure or arrhythmia. *Environ Health Perspect.* 2002;110:1247-1252.
10. D'Ippoliti D, Forastiere F, Ancona C, Agabiti N, Fusco D, Michelozzi P, Perucci CA. Air pollution and myocardial infarction in Rome: a case-crossover analysis. *Epidemiology.* 2003;14:528-535.
11. Zanobetti A, Schwartz J. The effect of particulate air pollution on emergency admissions for myocardial infarction: a multi-city case-crossover analysis. *Environ Health Perspect.* 2005;113:978-982.
12. Schwartz J. The effects of particulate air pollution on daily deaths: a multi-city case crossover analysis. *Occup Environ Med.* 2004 Dec;61(12):956-61.
13. Wordley J, Walters S, Ayres J. Short term variations in hospital admissions and mortality and particulate air pollution. *Occup Environ Med* 1997;54:108-16.
14. Schwartz J. Air Pollution and Hospital Admissions for Cardiovascular Disease in Tucson. *Epidemiology.* Jul;8(4):371-377.
15. Zanobetti A, Schwartz J, Dockery DW. Airborne particles are a risk factor for hospital admissions for heart and lung disease. *Environ Health Perspect.* 2000;108:1071-1077.
16. Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for the elderly in Detroit, Michigan. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Sep;150(3):648-655.
17. Le Tertre A, Medina S, Samoli E, Forsberg B, Michelozzi P, Boumghar A, Vonk JM, Bellini A, Atkinson R, Ayres JG, Sunyer J, Schwartz J, Katsouyanni K. Short-term effects of

particulate air pollution on cardiovascular diseases in eight European cities. *J Epidemiol Community Health*. 2002 Oct;56(10):773–779.

18. Stone PH, Goldeski JJ. First step toward understanding the pathophysiologic link between air pollution and cardiac mortality. *Am Heart J* 1999;138(5):804-7.
19. Seato A, McNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effect. *Lancet* 1995;345:176-8.
20. Pope CA III, Dockery DW, Kanner RE, Villegas GM, Schwartz J. Oxygen saturation, pulse rate, and particulate air pollution. A daily time-series panel study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:365-72.
21. Pope CA III, Verrier RL, Lovett EG, Larson AC, Raizenne ME, Kanner RE, Schwartz J, Villegas GM, Gold DR, Dockery DW. Heart rate variability associated with particulate air pollution. *Am Heart J* 1999;138: 890-9.
22. Peters A, Perz S, Doring A, Stieber J, Koenig W, Wichmann H-E. Increases in heart rate during an air pollution episode. *Am J Epidemiol* 1999;150:1094-18.
23. Liao D, Creason J, Shy C, Williams R, Watts R, Zweidinger R. Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environ Health Perspect* 1999;107:521-5.
24. Gold DR, Litonjua A, Schwartz J, Lovett E, Larson A, Nearing B, Allen G, Verrier M, Cherr, R, Verrier R. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation* 2000;101:1267-73.
25. Peters A, Liu E, Verrier L, Schwartz J, Gold DR, Mittleman M, Baliff J, OH JA, Allen G, Monahan K, Dockery DW. Air pollution and incidence of cardiac arrhythmia. *Epidemiology* 2000;11:11-7.
26. Forastiere F, Stafoggia M, Picciotto S, Bellander T, D'Ippoliti D, Lanki T, von Klot S, Nyberg F, Paatero P, Peters A, Pekkanen J, Sunyer J, Perucci CA. A case-crossover analysis of out-of-hospital coronary deaths and air pollution in Rome, Italy: the HEAPSS study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;Jun 30. Epub ahead of print.
27. Zeger SL, Thomas D, Dominici F, Samet JM, Schwartz J, Dockery D, Cohen A. Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: Concepts and consequences. *Environ Health Perspect*. 2000;108: 419–426.