



PROGETTO INDACO

Valutazione degli effetti dell'inquinamento atmosferico
e dello stato socio-economico sulla mortalità
causa-specifica nel SIN "Bacino del Fiume Sacco"
e nella provincia di Frosinone:
uno studio di coorte amministrativa

Rapporto scientifico

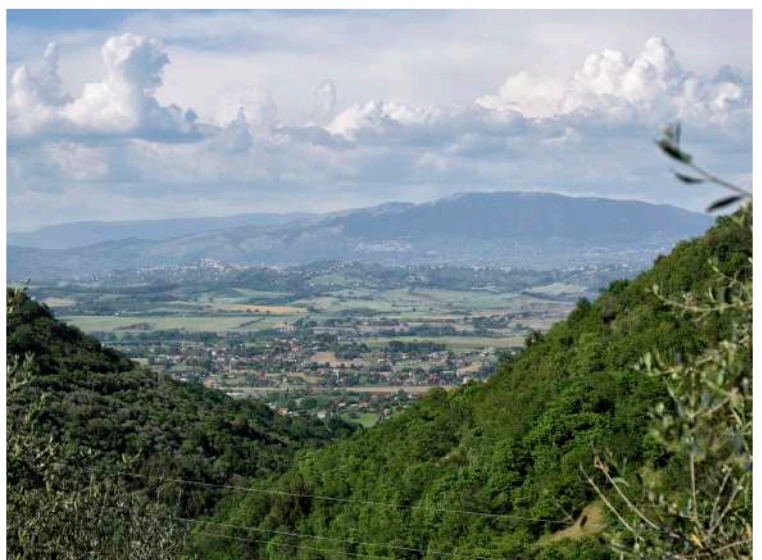
A cura di:

Chiara Badaloni | Martina Culasso

Marina Davoli | Paola Michelozzi

Daniela Porta | Matteo Renzi

Alessandro Trentalange



SINTESI DEI RISULTATI PRINCIPALI RISULTATI

- Nello studio viene utilizzato un approccio di coorte, utilizzando come fonte dei dati l'anagrafe georeferenziata degli assistiti nel Lazio. La coorte dei residenti nel SIN **è stata ampliata includendo tutta la provincia di Frosinone per aumentare la potenza dello studio**; la coorte in studio è costituita da 540,162 adulti vivi al 1° gennaio 2007 (di cui 218,625 residenti nei 19 Comuni del SIN e 321,537 residenti nei restanti comuni della provincia di Frosinone). La popolazione è stata seguita nel tempo (follow-up) fino al 31 Dicembre 2018 per valutare gli effetti a lungo termine dell'esposizione ad inquinanti atmosferici in relazione alla residenza e la mortalità per causa (mortalità totale, mortalità cause cardiovascolari, respiratorie e tumorali)
- Nei 12 anni in studio (dal 2007 al 2018) nella coorte sono stati osservati 54,605 decessi totali.
- L'esposizione media ai principali inquinanti atmosferici risulta più elevata all'interno dei comuni afferenti al SIN (valori medi di periodo: $PM_{10} = 27 \text{ mg/m}^3$; $PM_{2.5} = 12.7 \text{ mg/m}^3$; $NO_2 = 26.8 \text{ mg/m}^3$; $C_6H_6 = 1.11 \text{ mg/m}^3$; $SO_2 = 1.06 \text{ mg/m}^3$) rispetto alla totalità dei comuni della provincia di Frosinone (valori medi di periodo $PM_{10} = 20 \text{ mg/m}^3$; $PM_{2.5} = 10.8 \text{ mg/m}^3$; $NO_2 = 22.2 \text{ mg/m}^3$; $C_6H_6 = 0.57 \text{ mg/m}^3$; $SO_2 = 0.96 \text{ mg/m}^3$).
- L'analisi di associazione tra esposizione cronica agli inquinanti e la mortalità causa-specifica è stata analizzata utilizzando modelli di COX a rischi proporzionali aggiustati per età, sesso, stato socio-economico e comune di residenza. **Per la mortalità per cause naturali** sono state registrate stime di rischio positive, ad eccezione del $PM_{2.5}$. Le stime sono espresse per incremento del range interquartile dell'inquinante. Si osserva un HR pari a 1.025 (HR: 1.025, IC95%, 0.991-1.06) per incrementi di benzene, e pari a 1.007 (HR: 1.007, IC95%, 0.991 - 1.023) per incrementi di PM_{10} .
- **Per la mortalità per cause cardiovascolari**, non si osservano stime di rischio positive ad eccezione che per il benzene (HR: 1.016, IC95%, 0.952 - 1.085) e per l'ozono HR: 1.053, IC95% 1.030 - 1.085).
- **Per la mortalità per cause respiratorie** si registrano stime di rischio positive per quasi tutti gli inquinanti e statisticamente significative solamente per l' SO_2 (HR:1.03, IC95% 1.015- 1.046).
- **Per la mortalità per tumori maligni** si evidenziano eccessi di rischio positivi per tutti gli inquinanti analizzati, ad eccezione che per l'ozono. In particolare, emergono effetti più elevati per l' NO_2 (HR= 1.052, IC95% 1.023-1.083) e per il benzene (HR= 1.059, IC95% 1.029-1.089).
- È da sottolineare che gli effetti riscontrati nello studio si riferiscono ad esposizioni relative al passato e che i dati di monitoraggio degli inquinanti mostrano una riduzione dei livelli di inquinamento; tuttavia per alcuni inquinanti (PM_{10} , ozono, benzene) continuano a registrarsi nell'area livelli superiori ai livelli di riferimento della qualità dell'aria (Rapporto ARPA Lazio, 2022)
- **L'analisi del ruolo dello stato socio-economico (SES) sulla mortalità causa specifica** evidenzia un chiaro trend inverso; per tutti gli esiti considerati il rischio di mortalità è più elevato nei residenti in aree con SES molto basso. Ad esempio per la mortalità naturale l'HR è pari a 1.165 nei residenti di SES molto basso (HR= 1.165, IC95% 1.097 - 1.238) in confronto a residenti con SES alto. Lo stesso incremento di rischio si osserva anche per le altre cause analizzate, confermando un importante ruolo del livello socioeconomico nella mortalità.

- Nello studio è stato valutato **l'effetto combinato dell'inquinamento e del SES**; i risultati evidenziano un effetto di interazione, l'esposizione cronica ai principali inquinanti ha un effetto più elevato sulla mortalità totale e sulla mortalità tumorale tra i residenti in aree con basso SES. Tale risultato conferma che gli effetti delle pressioni ambientali sulla salute sono influenzate dalle condizioni socio-economiche e dagli stili di vita: esposizioni ad inquinanti ambientali, stili di vita e condizioni sociali ed economiche rappresentano determinanti di salute che hanno effetti più gravi sui sottogruppi più vulnerabili.
- In conclusione lo studio conferma un effetto dell'esposizione ad inquinanti atmosferici in particolare su esiti respiratori e tumorali. Si sottolinea che la promozione della salute nell'area, attraverso gli interventi di bonifica del territorio e gli interventi di prevenzione per ridurre l'esposizione della popolazione e promuovere stili di vita salutari, dovranno essere mirati soprattutto ai sottogruppi più esposti e proteggere soprattutto le fasce sociali più deboli.

INTRODUZIONE

Il monitoraggio della qualità dell'aria della Regione Lazio evidenzia che la Valle del Sacco è una delle aree della regione, insieme al Comune di Roma, che presenta le maggiori criticità (dati ARPA Lazio). Oltre alla presenza di importanti fonti di emissione industriali e dell'autostrada che attraversa la provincia di Frosinone e percorre la valle, la conformazione oro geografica del territorio e la meteorologia della Valle del Sacco giocano un ruolo importante nel trattenere gli inquinanti. Una campagna di monitoraggio sul black carbon (BC), inquinante generato dalla combustione sia di carburanti (principalmente gasolio e kerosene) che di legna (o più in generale di biomasse) condotta nel 2022 (Fonte: Cnr-Isac) ha evidenziato un forte incremento del BC nel periodo invernale associato all'uso di biomasse per il riscaldamento che rappresenta una importante componente del PM_{10} atmosferico ed, in località confinate, come la Valle del Sacco, ciò risulta associato a ripetuti superamenti dei limiti di legge sul PM_{10} . L'inquinamento atmosferico è uno dei principali fattori di rischio della salute della popolazione a livello globale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito l'inquinamento atmosferico come quarto principale agente nocivo per la salute (1), che causa circa 4 milioni di decessi ogni anno a livello mondiale. L'Agenzia Internazionale di Ricerca contro il Cancro (IARC) ha classificato il materiale particolato (PM) come un agente carcinogeno certo per l'uomo per il tumore del polmone (classe A1)(2).

L'inquinamento è costituito da una miscellanea di composti, tra cui il PM, (di cui le principali frazioni sono il PM_{10} e $PM_{2,5}$, classificati in base al diametro delle particelle in micron), i diossidi di azoto (NOx), i composti solforosi (SO₂) e l'ozono (O₃). Le sorgenti principali di inquinamento atmosferico sono di natura antropica tra cui il traffico veicolare, le sorgenti industriali ed il riscaldamento domestico (biomasse). Il benzene (C₆H₆) è il più semplice dei composti organici aromatici. Su scala industriale viene prodotto attraverso processi di raffinazione del petrolio e trova impiego principalmente nella chimica come materia prima per numerosi composti secondari, che a loro volta vengono utilizzati per produrre plastiche, resine, detersivi, pesticidi. Il benzene presente nell'aria deriva da processi evaporativi (emissioni industriali) e di combustione incompleta sia di natura antropica (veicoli a motore), che naturale (incendi).

La relazione tra inquinamento atmosferico e salute umana è stata ampiamente investigata negli ultimi anni. Nella letteratura epidemiologica sono molti gli studi multicentrici in contesti nazionali ed internazionali che si sono focalizzati su questa associazione (3–7). Recentemente, risultati prodotti nel contesto del progetto europeo ELAPSE (8–10), focalizzato sugli effetti cronici sulla salute dell'inquinamento a bassi livelli, hanno riportato effetti sulla salute anche al di sotto dei limiti di legge imposti dall'Unione Europea (UE) (11). Queste evidenze hanno spinto l'OMS a rivedere i valori guida di concentrazione degli inquinanti atmosferici al fine di salvaguardare la salute pubblica (12) e la Commissione Europea ed il Parlamento Europeo sono attualmente impegnati nella revisione della Direttiva Europea sulla qualità dell'aria.

L'obiettivo di questo studio è di valutare la relazione tra esposizione cronica ad inquinamento atmosferico e rischio di mortalità per cause naturali, cardiovascolari, respiratorie e tumorali nell'area del SIN del Fiume Sacco utilizzando un approccio di coorte.

MATERIALI E METODI

Popolazione in studio

Coorte amministrativa

I dati sanitari e di popolazione sono stati ottenuti attraverso i sistemi informativi della Regione Lazio (Anagrafe assistiti). Per ogni residente e assistito medicalmente in un comune della Regione sono disponibili informazioni anonimizzate relative a dati individuali, data di nascita, sesso, posizione socio-economica ed indirizzo di residenza (Figura 1). Inoltre per ogni soggetto sono disponibili dati sanitari: ricoveri ospedalieri, accessi al Pronto Soccorso, prescrizioni farmaceutiche, causa di decesso e dati provenienti dai Registri di Patologia (es. Registro Tumori Lazio). Per le finalità di questo rapporto, sono stati considerati soltanto i dati provenienti dal registro delle cause di morte.

I dati presenti nei sistemi informativi sanitari e nei Registri di patologia risultano anonimizzati per consentire il trattamento dei dati secondo le normative vigenti per la privacy. La procedura di anonimizzazione determina un codice univoco per ogni soggetto che permette il *record linkage* tra tutti i database sanitari disponibili.

Lo stato socio-economico è un indicatore composito di area assegnato ad ogni unità di censimento ISTAT della Regione. L'indicatore viene calcolato sulla base di dati relativi al reddito medio, costo delle abitazioni ed altre variabili (13) based on the 2001 Census data, and meeting epidemiological needs. Setting and participants: The study uses data drawn from the 2001 General Census of Population and Housing. From the 280 variables defined at census block level (352,605 census tracts with average number of inhabitants 169, standard deviation 225; and average area 0.6 km², sd 2.4 km²).

Ai fini di questa analisi, per aumentare la potenza, l'area in studio è stata estesa all'intera Provincia di Frosinone, in aggiunta ai Comuni inclusi nel SIN (Figura 1) come riportato in Figura 2.

Figura 1. Mappa descrittiva relativa all'indirizzo di residenza dei soggetti residenti nei Comuni del SIN e presenti nell'anagrafe assistiti della Regione Lazio

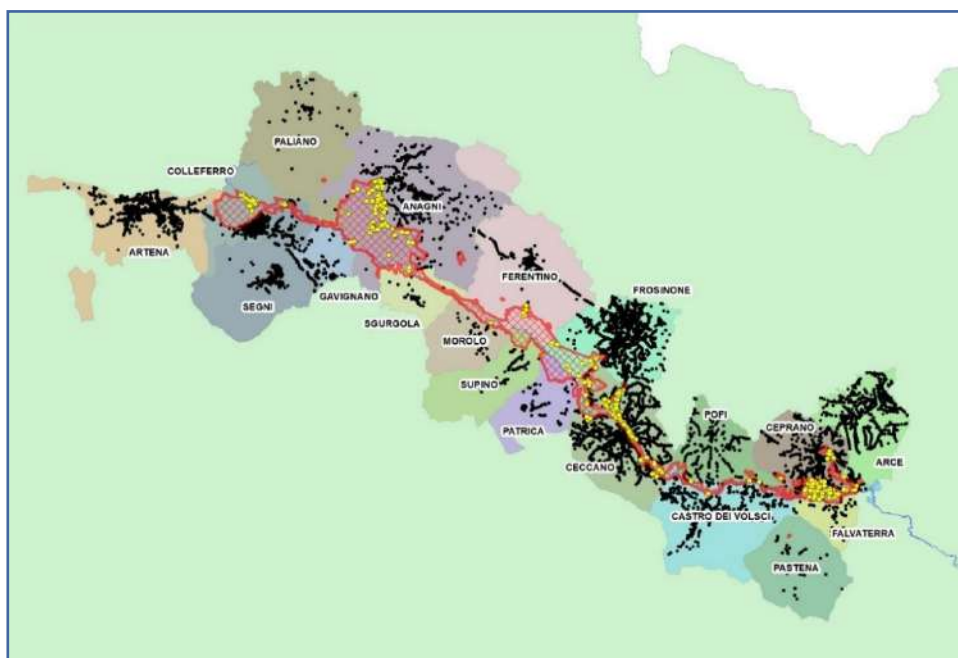
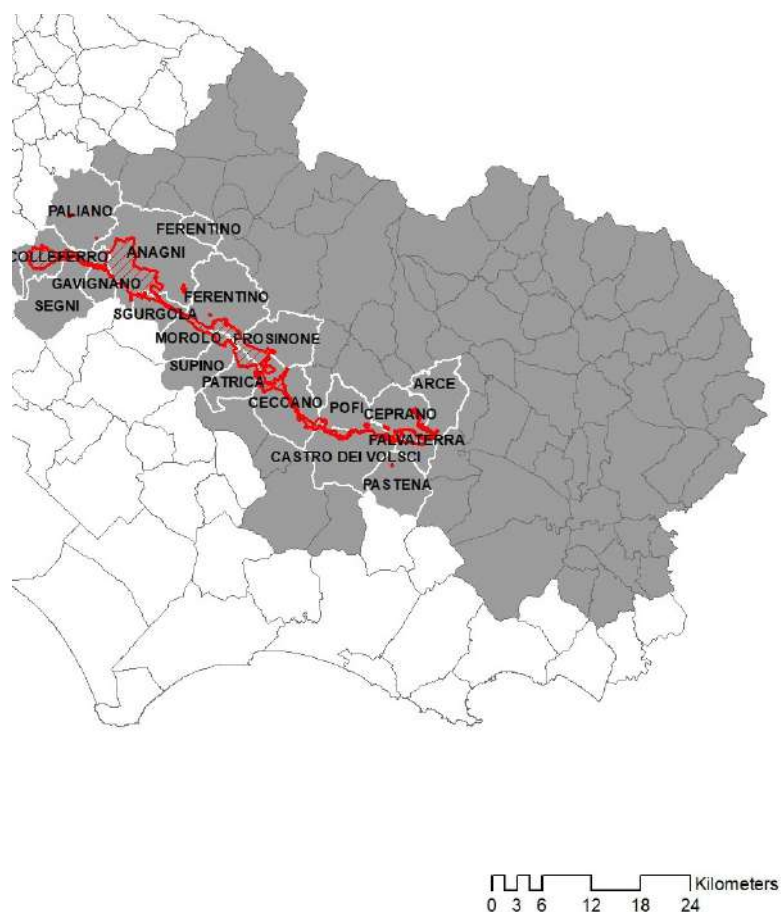


Figura 2. Estensione dell'area in studio (Comuni SIN e Comuni della Provincia di Frosinone).



Ad ogni soggetto, è stato assegnato il valore di stato socio-economico relativo alla sezione di censimento di residenza. Inoltre, sono state ottenute dal censimento ISTAT 2011 le informazioni relative a titolo di studio e occupazione lavorativa. Tuttavia, la disponibilità di queste ultime informazioni risulta limitata solo ad un sottogruppo della popolazione in esame. Tutte le informazioni disponibili sono state infine utilizzate per arruolare una coorte di residenti nei comuni del SIN e in vita al 1° gennaio 2007. La popolazione è stata seguita nel tempo (follow-up) fino al 31 Dicembre 2018, sono stati registrati tutti i decessi o trasferimenti di residenza in un'area al di fuori del SIN.

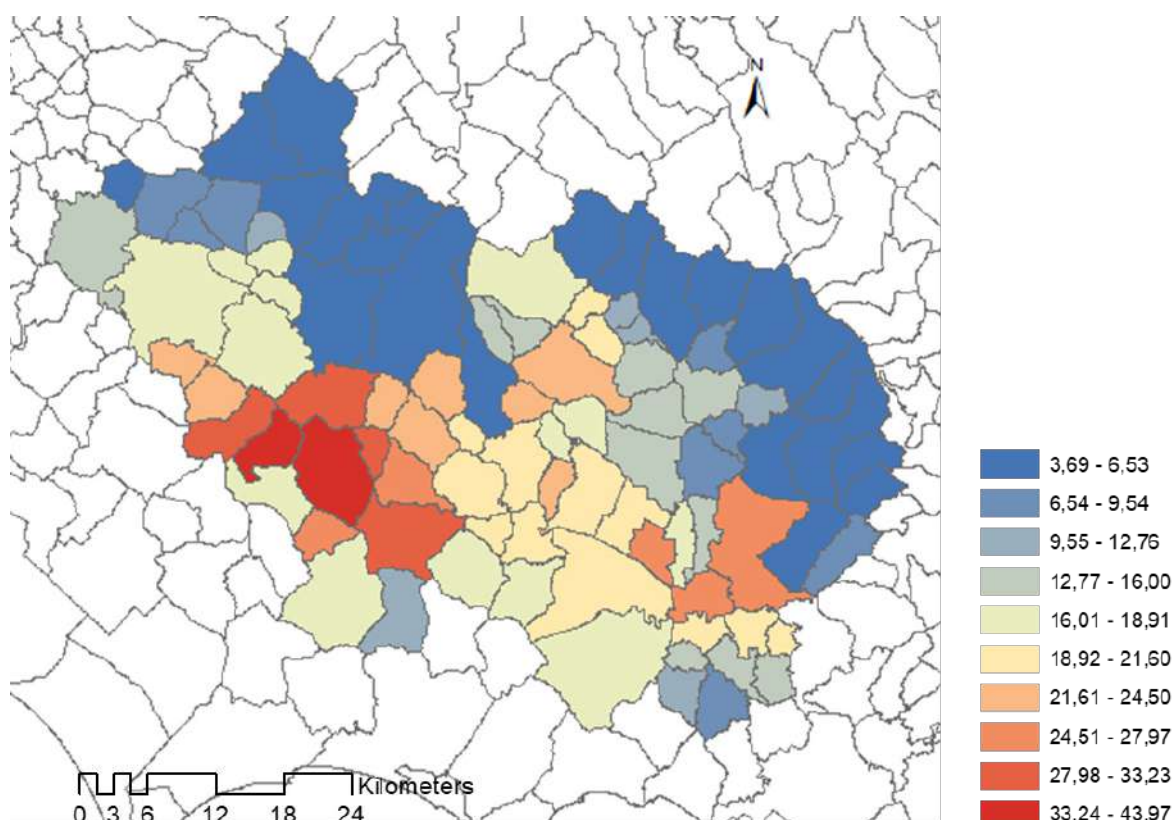
Dati sanitari

Gli esiti sanitari analizzati in questo rapporto sono stati ottenuti da dati di mortalità tramite il record linkage con il registro nominativo della causa di morte (ReNCaM). Questi dati sono stati estrapolati per i residenti dei comuni afferenti al SIN del Fiume Sacco e del resto della provincia di Frosinone per il periodo in studio. Gli esiti analizzati sono stati classificati sulla base dell'indice Internazionale di classificazione delle patologie (9th versione - ICD-9; 10th versione – ICD10 per il solo anno 2018) con i seguenti codici: ICD9 0-799 [ICD10: A00-R99] per cause naturali; 390-459 [I00-I99] per le cause cardiovascolari; 460-519 [J00-J99] per le cause respiratorie; 140-249 [C00-D09] per i tumori maligni.

Dati ambientali

I dati ambientali sono stati ottenuti da modelli di dispersione FARM (Flexible Air quality Regional Model) prodotti dall'Agenzia Regionale di Protezione Ambientale del Lazio (ARPA). I FARM sono modelli euleriani 3D basati su griglie multiple che consentono la simulazione di diffusione di inquinanti sul territorio. Vengono comunemente utilizzati per lo studio di simulazione e stima delle esposizioni di inquinanti atmosferici di natura industriale. Nello specifico, per PM_{10} , $PM_{2.5}$, NO_2 , SO_2 , O_3 e benzene (C_6H_6) è stato attribuito un valore medio di esposizione da modelli annuali. Inoltre, come approccio di sensibilità è stata valutata l'esposizione media annuale a PM_{10} , $PM_{2.5}$ e NO_2 utilizzando dati giornalieri di concentrazione ottenuti attraverso modelli "machine learning" di *random forest*, combinando informazioni da dati satellitari e del territorio. L'intero processo è descritto ampiamente in due articoli scientifici prodotti dal Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio (14,15). È stato deciso di utilizzare entrambe le metodologie per definire l'esposizione per beneficiare della bontà dei modelli FARM meglio caratterizzati a livello di informazione spaziale, e dei modelli satellitari meglio caratterizzati a livello temporale (risoluzione giornaliera). Entrambi i modelli presentano una risoluzione spaziale di $1 \times 1 km^2$. Tutti i dati di esposizione sono stati assegnati ad ogni individuo sulla base dell'indirizzo di residenza. Per ogni soggetto della coorte sono state considerate le variazioni di residenza durante il follow-up, se avvenute all'interno di uno dei comuni considerati nella fase di analisi, tramite il record linkage con finestre anagrafiche dell'anagrafe assistiti. Nello specifico, l'esposizione è stata assegnata in modo diretto per i relativi periodi di residenza all'interno dell'area in studio. In Figura 3 vengono mostrate le concentrazioni medie di PM_{10} nel periodo 2016-2018 da modello di dispersione FARM, nell'area a scopo esemplificativo.

Figura 3. Mappa descrittiva di concentrazione di PM_{10} da dati satellitari nell'area del SIN del "Fiume Sacco" e nei comuni afferenti.



ANALISI STATISTICA

A livello descrittivo è riportata la numerosità e la frequenza delle caratteristiche individuali per ogni soggetto reclutato nella coorte amministrativa (Tabella 1). Per i dati ambientali sono riportate le statistiche descrittive relative alla distribuzione degli inquinanti nell'area in studio (media, percentili di distribuzione, minimo e massimo).

L'analisi di associazione tra esposizione cronica agli inquinanti e mortalità causa-specifica è stata analizzata utilizzando un approccio di studio di coorte per il periodo 2007-2018. L'analisi statistica applicata è basata su modelli di COX a rischi proporzionali. La proporzionalità dei rischi è stata valutata attraverso l'analisi dei residui di Schoenfeld. L'associazione è stata aggiustata per le caratteristiche individuali in due fasi: 1) considerando solo le variabili disponibili per tutti i membri della coorte come l'età (asse temporale), il sesso, la posizione socio-economica (indicatore di area a livello di sezione di censimento) ed il comune di residenza; 2) aggiungendo anche le variabili ottenute dal censimento ISTAT come titolo di studio e occupazione (in Appendice). Il Comune di residenza è stato valutato come cluster per tener conto di possibili differenze di rischio al baseline tra le diverse aree considerate. Le variabili che non hanno rispettato la condizione di proporzionalità dei rischi sono state inserite nel modello di analisi come strati, in modo da valutare i differenti rischi al baseline (in questo caso solamente il sesso ha subito questa variazione).

Infine, è stato anche valutato il rischio associato allo stato socio-economico per considerare il ruolo di questo indicatore sulla mortalità per causa, ed è stata valutata l'interazione tra stato socio-economico e inquinamento atmosferico. In questa analisi come gruppo di riferimento sono stati utilizzati i soggetti con uno stato socio-economico molto alto. Per questa valutazione, è stato applicato un aggiustamento per sesso, età e comune di residenza.

I risultati sono espressi come hazard ratio (HR) e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) per incrementi unitari di inquinante.

L'associazione tra mortalità per causa ed esposizione cronica ad inquinamento stimato attraverso i modelli satellitari è proposto nel materiale supplementare.

Le analisi sono state condotte utilizzando i software statistici R (16) e geospaziale QGIS (17).

RISULTATI

In tabella 1, sono riportati i dati descrittivi relativi alle caratteristiche individuali dei 634,664 soggetti della coorte amministrativa.

In dettaglio, l'età media all'entrata nella coorte risulta pari a 38 anni, mentre non si registrano differenze nella distribuzione tra i sessi. Circa il 40% dei soggetti risiede in aree a basso (e molto-basso) livello socio-economico.

Durante il periodo in studio, sono stati osservati 54,605 decessi per tutte le cause nell'area. Mentre nell'area rappresentata dai 19 comuni afferenti al SIN si sono registrati 23,213 decessi.

Non si osservano differenze nelle distribuzioni per le altre variabili.

Tabella 1. *Caratteristiche individuali, esposizione e decessi per causa della popolazione assistita e residente nei Comuni afferenti al SIN "Fiume Sacco" e della Provincia di Frosinone.*

	AREA IN STUDIO	COMUNI SIN
Popolazione in studio	N = 634,664¹	N = 280,030¹
Caratteristiche individuali		
Età al baseline	38 (20, 57)	39 (20, 57)
Giorni-persona*	4,380 (3,080, 4,382)	4,380 (3,287, 4,381)
Sesso		
<i>Maschi</i>	310,636 (49%)	136,744 (49%)
<i>Femmine</i>	324,028 (51%)	143,286 (51%)
Stato socio-economico		
<i>Molto alto</i>	52,395 (8.3%)	19,862 (7.1%)
<i>Alto</i>	150,784 (24%)	65,265 (23%)
<i>Medio</i>	168,191 (27%)	85,222 (30%)
<i>Basso</i>	170,437 (27%)	74,932 (27%)
<i>Molto basso</i>	82,883 (13%)	32,226 (12%)
Mortalità		
<i>Cause naturali (ICD9 ECM)</i>	54,605 (8.6%)	23,213 (8.3%)
<i>Cardiovascolari</i>	25,163 (4.0%)	10,258 (3.7%)
<i>Respiratorie</i>	3,492 (0.6%)	1,488 (0.5%)
<i>Tumori maligni</i>	15,122 (2.4%)	6,655 (2.4%)

¹Median (IQR); Range; n (%); * il numero di giorni che mediamente ogni soggetto ha trascorso nel follow-up.

In tabella 2 sono riportati i valori medi di esposizione durante il triennio 2016-2018 degli inquinanti analizzati nell'intera area di studio divisi per comuni afferenti al SIN e al di fuori del SIN. Si evidenzia che il livello medio di esposizione dei comuni afferenti al SIN è più elevato rispetto agli altri comuni dell'area in studio. In appendice vengono riportate le medie degli inquinanti in studio a livello comunale per tutta l'area considerata.

Tabella 2. Distribuzione media degli inquinanti (in mg/m³) nel periodo di studio 2016-2018 nei comuni afferenti al SIN e gli altri comuni considerati in analisi.

	Comuni fuori SIN						Comuni SIN					
	Min	25°	Media	75°	Max	IQR	Min	25°	Media	75°	Max	IQR
PM₁₀ satellitare	9.87	18.46	21.36	24.18	38.62	5.72	10.8	22.1	25.5	28.7	38.8	6.6
PM_{2.5} satellitare	7.18	12.87	14.62	16.34	26.49	3.47	7.74	15.14	17.39	19.55	26.49	4.41
NO₂ satellitare	4.69	9.84	14.8	18.19	41.54	8.35	4.74	12.9	19.19	27.32	39.04	14.42
PM₁₀	0	16.6	20.5	24.2	39.5	7.6	5.19	22.09	26.93	32.96	39.58	10.87
PM_{2.5}	0	8.45	10.83	12.84	21.76	4.39	4.05	9.45	12.74	14.91	21.76	5.46
NO₂	0	16.5	22.2	28.6	46.8	12.1	3.06	21.86	26.76	32.91	48.17	11.05
C₆H₆	0	0.275	0.57	0.75	2.64	0.48	0.14	0.43	1.11	1.81	2.64	1.38
SO₂	0	0.796	0.96	1.05	6.86	0.25	0.35	0.82	1.06	1.18	6.86	0.36
O₃	0	59.3	61.3	64.4	75.3	5.1	30.9	52.5	55.2	58.3	75.3	5.8

In figura 4 e tabella 3 sono riportati i risultati relativi all'associazione tra esposizione cronica ad inquinanti atmosferici e rischio di mortalità per causa nella coorte in studio. Per la mortalità per cause naturali non si evidenziano incrementi di rischio significativi associati all'esposizione cronica a nessuno degli inquinanti analizzati. Per le cause cardiovascolari si evidenzia un eccesso di rischio significativo solo per l'O₃ (5.7%; IC95%: 38.5%).

Per la mortalità per cause respiratorie si osserva un incremento di rischio per tutti gli inquinanti analizzati (ad eccezione che per l'O₃) ma solo per l'SO₂ l'incremento stimato è statisticamente significativo 3% (1.5, 4.6%).

Infine la mortalità per tutti i tumori mostra un incremento di rischio significativo associato all'esposizione a PM₁₀ 4.3% (2.4, 6.1%), a PM_{2.5} 4.6% (2.6, 6.7%), ad NO₂ 5.2% (2.3%-8.3%) e a benzene 5.9% (2.9%-8.9%), e al benzene incremento di rischio positivo dello 0.7%.

Figura 4. Risultati di associazione tra livelli di inquinamento atmosferico e mortalità causa-specifica nel totale dell'area in studio. I risultati sono espressi come Hazard ratio (HR) e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) per incrementi di IQR di inquinante.

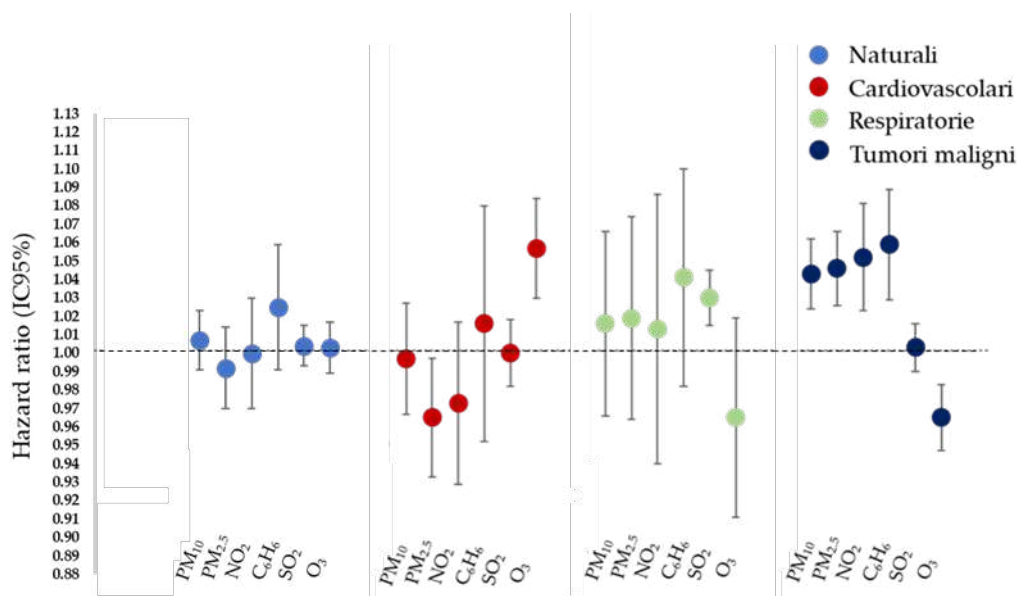


Tabella 3. Risultati di associazione tra livelli di inquinamento atmosferico e mortalità causa-specifica nel totale dell'area in studio. I risultati sono espressi come Hazard ratio (HR) e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) per incrementi di IQR di inquinante.

Inquinante	Mortalità	IQR	HR*	95%CI	
PM ₁₀	Cause naturali (ICD IX)	8.2	1.007	0.991	1.023
PM _{2.5}		4.9	0.992	0.970	1.015
NO ₂		12.7	1.000	0.970	1.031
C ₆ H ₆		0.9	1.025	0.991	1.06
SO ₂		0.3	1.004	0.993	1.015
O ₃		7.4	1.003	0.989	1.017
PM ₁₀	Cardiovascolare	8.2	0.997	0.967	1.027
PM _{2.5}		4.9	0.965	0.933	0.998
NO ₂		12.7	0.973	0.929	1.019
C ₆ H ₆		0.9	1.016	0.952	1.085
SO ₂		0.3	1.000	0.982	1.019
O ₃		7.4	1.057	1.030	1.085
PM ₁₀	Respiratoria	8.2	1.016	0.966	1.068
PM _{2.5}		4.9	1.019	0.964	1.076
NO ₂		12.7	1.013	0.940	1.091
C ₆ H ₆		0.9	1.041	0.982	1.105
SO ₂		0.3	1.030	1.015	1.046
O ₃		7.4	0.965	0.911	1.022
PM ₁₀	Tumori maligni	8.2	1.043	1.024	1.061
PM _{2.5}		4.9	1.046	1.026	1.067

NO ₂	12.7	1.052	1.023	1.083
C6H ₆	0.9	1.059	1.029	1.089
SO ₂	0.3	1.003	0.990	1.016
O ₃	7.4	0.965	0.947	0.985

Modelli aggiustati per età (asse temporale), sesso, comune di residenza e stato socio-economico

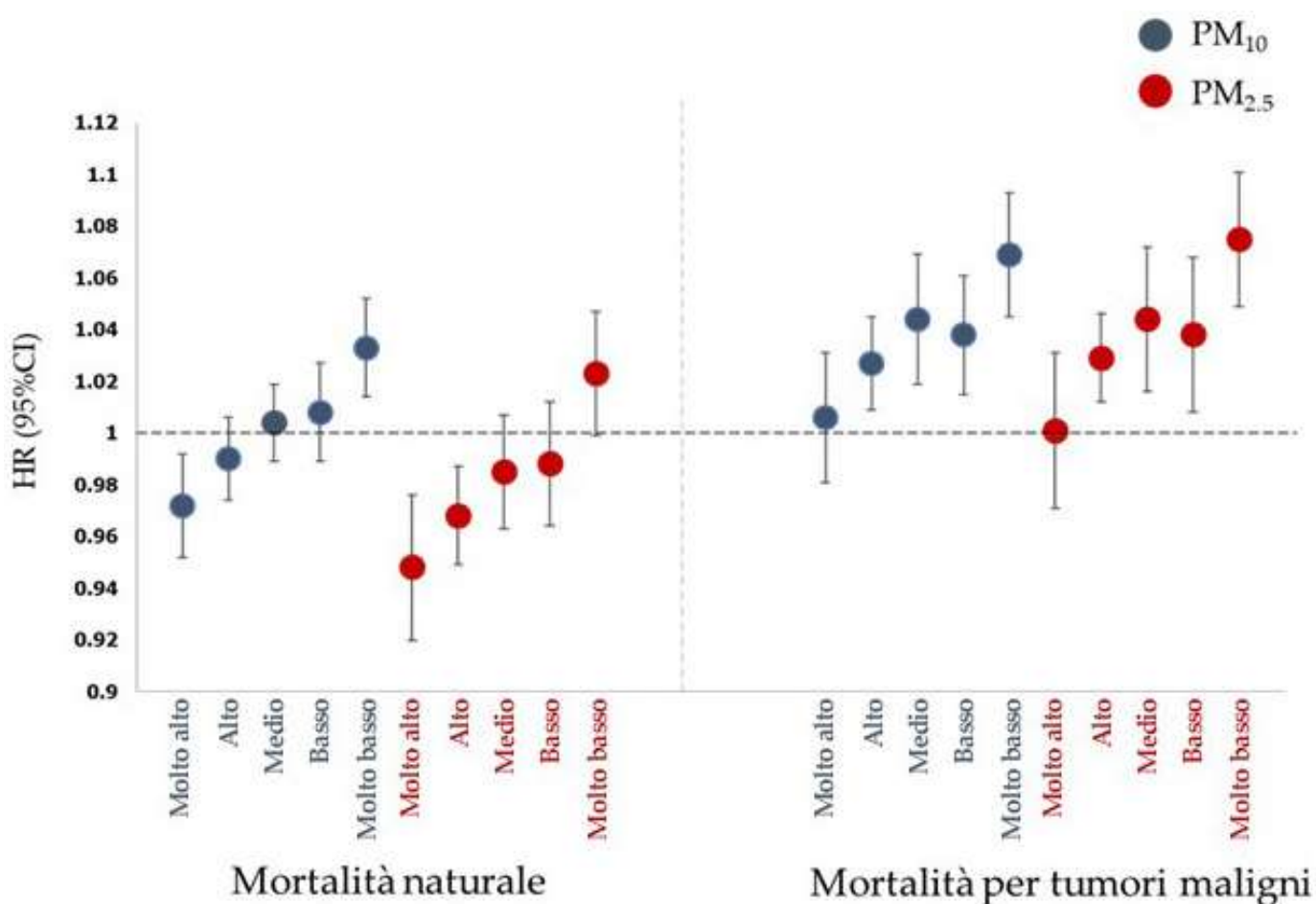
In tabella 4, viene riportato il rischio associato allo stato socio-economico. L'analisi evidenzia un chiaro trend: per tutti gli esiti considerati le stime di rischio aumentano al diminuire del livello di stato socio-economico (riferimento HR=1, stato socio-economico più elevato). In particolare, si osservano incrementi di rischio percentuali per la mortalità per cause non accidentali pari a +16.5% (9.7, 23.8%) per i soggetti con uno stato socio-economico molto basso in riferimento al più elevato evidenziando nell'area un importante ruolo dello stato socio-economico sulla mortalità per le cause in esame.

Tabella 4. Risultati di associazione tra livelli di stato socio-economico e mortalità causa-specifica. I risultati sono espressi come Hazard ratio (HR) e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) in riferimento ai soggetti con un SES molto alto.

Mortalità	SEP	HR	95%CI	
Non-accidentale	Alto	1.037	0.987	1.089
	Medio	1.073	1.020	1.129
	Basso	1.087	1.029	1.149
	Molto basso	1.165	1.097	1.238
Cardiovascolare	Alto	1.011	0.951	1.075
	Medio	1.044	0.979	1.114
	Basso	1.073	0.992	1.161
	Molto basso	1.134	1.052	1.222
Respiratoria	Alto	0.993	0.869	1.136
	Medio	1.091	0.954	1.247
	Basso	1.093	0.954	1.251
	Molto basso	1.187	1.047	1.346
Tumori maligni	Alto	1.055	0.986	1.128
	Medio	1.088	1.011	1.170
	Basso	1.068	0.992	1.150
	Molto basso	1.184	1.087	1.290

In figura 5 viene riportata l'interazione tra livelli di stato socio-economico ed esposizione cronica a PM_{10} e $PM_{2.5}$ per la mortalità per tutte le cause e per mortalità per tumori maligni. Questa analisi evidenzia come al peggiorare dello stato socio-economico si registrino effetti più elevati dell'inquinamento atmosferico in quasi tutte le combinazioni di esposizione ed esito.

Figura 5. Risultati di associazione tra l'interazione tra livelli di stato socio-economico e inquinamento atmosferico (PM_{10} e $PM_{2.5}$) per la mortalità non-accidentale e per tumori maligni. I risultati sono espressi come Hazard ratio (HR) e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) per incrementi di IQR per ciascun inquinante



DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La relazione tra esposizione cronica a inquinamento atmosferico e mortalità causa-specifica è stata ben delineata nella letteratura scientifica negli ultimi decenni (18).

In questo studio emerge come l'effetto a lungo termine dei principali inquinanti atmosferici risulti associato a i rischi di mortalità più elevati per cause respiratorie e tumorali, mentre non emerge una chiara relazione tra esposizione ad inquinanti e gli altri esiti di mortalità analizzati (tutte le cause, e mortalità cardiovascolare). In alcuni casi la limitata numerosità del campione in studio, non consente di raggiungere la potenza statistica per evidenziare chiare relazioni.

Il monitoraggio della mortalità nei 46 siti nazionali nell'ambito del progetto SENTIERI stima nell'ultimo rapporto complessivamente un incremento del rischio di mortalità del 2,6% nel periodo più recente (2013-2017). Il progetto sottolinea che i tumori maligni contribuiscono per oltre la metà (56%) agli eccessi osservati. (19).

L'inquinamento dell'aria esterna è una delle principali cause di malattia nel mondo. La maggior parte della popolazione mondiale risiede in aree dove i livelli di inquinamento atmosferico superano le Linee guida sulla qualità dell'aria (12) a causa delle emissioni industriali o legate al trasporto e alla combustione domestica. I principali inquinanti atmosferici primari, sono quelli emessi direttamente nell'ambiente come risultato della combustione di combustibili fossili e biomasse, compresi gli inquinanti gassosi (come anidride solforosa SO_2 , biossido di azoto NO_2 , monossido di carbonio CO , composti organici volatili COV e particolato PM). Gli inquinanti atmosferici secondari si formano nell'atmosfera da quelli primari e includono l'ozono gassoso (O_3), un componente importante dello smog fotochimico che si forma in atmosfera a ossidi di azoto (NO_x) e idrocarburi.

Secondo i dati Aerolab Cnr-Isac (<https://www.cnr.it/it/news/9231/fumo-nelle-valli-il-caso-della-valle-del-sacco>) e di Arpa Lazio sull'inquinamento nella Valle del Sacco, emerge che nel periodo invernale il riscaldamento basato sulla combustione di biomasse genera una importante componente del PM_{10} atmosferico che in località confinate, come quella della Valle del Sacco, risulta associato a ripetuti superamenti dei limiti di legge sul PM_{10} . In termini di inquinanti cancerogeni i caminetti emettono anche concentrazioni elevate di Benzo(a)pirene (BaP) e la valle del Sacco ha il primato di concentrazioni di BaP, con quasi il doppio della soglia obiettivo italiana. (<https://www.cnr.it/it/news/9231/fumo-nelle-valli-il-caso-della-valle-del-sacco>).

Il monitoraggio ambientale sulla qualità dell'aria di ARPA Lazio (<https://www.arpalazio.it/documents>) evidenzia che nel 2022 il valore più elevato riscontrato per il benzene si è registrato a Frosinone Scalo e nella Valle del Sacco, pari a $2 \mu g/m^3$ (comunque al di sotto del valore limite di $5 \mu g/m^3$ della concentrazione media annua).

L'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) classifica il benzene tra le sostanze cancerogene per l'essere umano, poiché favorisce lo sviluppo della leucemia (20).

Sulla base di prove sufficienti in studi su esseri umani e animali da esperimento l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) ha classificato sia l'inquinamento dell'aria esterna che il PM come Gruppo 1, agenti cancerogeni per il tumore del polmone (2).

Studi epidemiologici riguardo all'associazione dell'inquinamento dell'aria esterna con altri tipi di cancro

sono più limitate, anche se associazioni avverse sono state segnalate in diversi studi.

Uno studio di meta-analisi di 30 studi di coorte (21) ha evidenziato una correlazione positiva tra inquinamento dell'aria e mortalità per tumori, con una evidenza di associazione per $PM_{2,5}$, PM_{10} o NO_2 . I risultati dello studio evidenziano che le diverse frazioni di PM aumenterebbero i tassi di mortalità per diversi tipi di tumori, non solo la mortalità per tumore del polmone ($PM_{2,5}$: fegato, colorettole, vescica e rene; PM_{10} : pancreas e laringe) ed è stato ipotizzato che ciò possa avvenire attraverso meccanismi diversi.

Non è chiaro come l'inquinamento atmosferico possa essere associato ad un incremento della mortalità per tumori e sono stati ipotizzati due meccanismi. Il primo coinvolgerebbe un danno al DNA dovuto allo stress ossidativo. E' stato ipotizzato che PM e NO_2 potrebbero esacerbare gli effetti dello stress ossidativo sulla progressione di tumori di diverse sedi (mammella, prostata, colon-retto, del collo dell'utero e altri tumori (22). Anche l'esposizione a SO_2 può indurre stress ossidativo in diversi organi (23). Secondo questa ipotesi lo stress ossidativo nelle cellule tumorali potrebbe ridurre la sopravvivenza promuovendo nelle cellule tumorali proliferazione, instabilità genetica e mutazioni (24).

Il secondo meccanismo ipotizzato è quello infiammatorio attraverso la produzione di citochine pro infiammatorie come l'interleuchina (IL)-6 e IL-8 (25).

Nel SIN valle del Sacco sono presenti anche numerosi impianti industriali ed uno studio in corso, sempre nell'ambito del progetto INDACO, valuterà anche il ruolo di altre fonti di emissioni presenti sul territorio. E' da sottolineare che la presenza di numerosi impianti industriali nell'area delimitata del SIN determina una differente composizione del particolato atmosferico in prossimità dei diversi impianti. Misure di esposizione ad hoc riferite alla dispersione e ricaduta al suolo degli inquinanti prodotti in ambito industriale consentirà di valutare anche gli effetti sanitari in sottogruppi di popolazione residente in prossimità degli impianti.

In questo studio si conferma anche un effetto importante della posizione socio-economica su tutti gli esiti di mortalità considerati. La popolazione residente nel SIN risulta esposta quindi contemporaneamente a criticità di carattere ambientale e sociale.

I risultati dello studio evidenziano inoltre un effetto sinergico tra l'esposizione cronica agli inquinanti ed il basso livello socioeconomico sulla mortalità per causa. Tale risultato conferma il ruolo importante che condizioni socio-economiche e stili di vita hanno sugli effetti delle pressioni ambientali sulla salute.

E' da sottolineare che lo studio valuta effetti sulla mortalità per causa negli anni dal 2007 al 2018 e che le esposizioni si riferiscono ad un periodo passato. Anche se i dati più recenti evidenziano un trend in riduzione per alcuni inquinanti (es. $PM_{2,5}$) i livelli di inquinamento nell'area continuano a rappresentare una criticità per la salute della popolazione residente.

In conclusione, lo studio evidenzia che l'esposizione cronica ai principali inquinanti atmosferici è associata nell'area in studio ad un maggior rischio di mortalità, con effetti più chiari per la mortalità per cause respiratorie e tumorali.

BIBLIOGRAFIA

1. Ambient air pollution [Internet]. [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/air-pollution/ambient-air-pollution>
2. WHO. Air Pollution and Cancer - IARC Scientific Publication No. 161. International Agency for Research on Cancer. 2013.
3. Wang Y, Shi L, Lee M, Liu P, Di Q, Zanobetti A, et al. Long-term exposure to PM_{2.5} and mortality among older adults in the Southeastern US [Internet]. *Epidemiology*. 2016. 1 p. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001648-900000000-98913>
4. Kloog I, Ridgway B, Koutrakis P, Coull BA, Schwartz JD. Long- and Short-Term Exposure to PM_{2.5} and Mortality. *Epidemiology* [Internet]. 2013;24(4):555–61. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001648-201307000-00011>
5. Di Q, Wang Y, Zanobetti A, Wang Y, Koutrakis P, Choirat C, et al. Air Pollution and Mortality in the Medicare Population. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jun 29;376(26):2513–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1702747>
6. Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, Andersen ZJ, Weinmayr G, Hoffmann B, et al. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2014 May 31];383(9919):785–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332274>
7. Dimakopoulou K, Samoli E, Beelen R, Stafoggia M, Andersen ZJ, Hoffmann B, et al. Air pollution and nonmalignant respiratory mortality in 16 cohorts within the ESCAPE project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:684–96.
8. Hvidtfeldt UA, Severi G, Andersen ZJ, Atkinson R, Bauwelinck M, Bellander T, et al. Long-term low-level ambient air pollution exposure and risk of lung cancer – A pooled analysis of 7 European cohorts. *Environ Int*. 2021 Jan 1;146.
9. Wolf K, Hoffmann B, Andersen ZJ, Atkinson RW, Bauwelinck M, Bellander T, et al. Long-term exposure to low-level ambient air pollution and incidence of stroke and coronary heart disease: a pooled analysis of six European cohorts within the ELAPSE project. *Lancet Planet Heal*. 2021;5(9):e620–32.
10. Stafoggia M, Oftedal B, Chen J, Rodopoulou S, Renzi M, Atkinson RW, et al. Long-term exposure to low ambient air pollution concentrations and mortality among 28 million people: results from seven large European cohorts within the ELAPSE project. *Lancet Planet Heal* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Feb 11];6(1):e9–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34998464/>
11. European Parliament, Council of the European Union. Directive 2008/50/EC of the European Parliament and of the Council of 21 May 2008 on ambient air quality and cleaner air for Europe. *Off J Eur Communities*. 2008;1–43.
12. New WHO air quality guidelines will save lives | IQAir [Internet]. [cited 2022 Feb 11]. Available from: <https://www.iqair.com/blog/air-quality/2021a-WHO-air-quality-guidelines>

13. Caranci N, Biggeri A, Grisotto L, Pacelli B, Spadea T, Costa G. L'indice di deprivazione italiano a livello di sezione di censimento: Definizione, descrizione e associazione con la mortalità. *Epidemiol Prev.* 2010;34:167–76.
14. Stafoggia M, Schwartz J, Badaloni C, Bellander T, Alessandrini E, Cattani G, et al. Estimation of daily PM10 concentrations in Italy (2006–2012) using finely resolved satellite data, land use variables and meteorology. *Environ Int* [Internet]. 2017;99(2017):234–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.11.024>
15. Stafoggia M, Bellander T, Bucci S, Davoli M, Hoogh K de, Donato F de', et al. Estimation of daily PM10 and PM2.5 concentrations in Italy, 2013–2015, using a spatiotemporal land-use random-forest model. *Environ Int* [Internet]. 2019 Mar; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.016>
16. R Development Core Team R. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2019.
17. QGIS.org, 2020. QGIS Geographic Information System. QGIS Association. <http://www.qgis.org>
18. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, Diver WR, Gapstur SM, Pope CA 3rd, Prada D, Samet J, Thurston G, Cohen A. Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin.* 2020 Aug 25;10.3322/caac.21632. doi: 10.3322/caac.21632. Epub ahead of print.
19. Zona A, Fazzo L, Benedetti M, Bruno C, Vecchi S, Pasetto R, Minichilli F, De Santis M, Nannavecchia AM, Di Fonzo D, Contiero P, Ricci P, Bisceglia L, Manno V, Minelli G, Santoro M, Gorini F, Ancona C, Scondotto S, Soggiu ME, Scaini F, Beccaloni E, Marsili D, Villa MF, Maifredi G, Magoni M, Iavarone I; Gruppo di lavoro SENTIERI 2019-2022. SENTIERI - Studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio da inquinamento. Sesto Rapporto [SENTIERI - Epidemiological Study of Residents in National Priority Contaminated Sites. Sixth Report]. *Epidemiol Prev.* 2024;47(1-2 Suppl 1):1-286. Italian.
20. McMichael AJ. Carcinogenicity of benzene, toluene and xylene: epidemiological and experimental evidence. *IARC Sci Publ.* 1988;85:3-18.
21. Kim HB, Shim JY, Park B, Lee YJ. Long-Term Exposure to Air Pollutants and Cancer Mortality: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Nov 21;15(11):2608.
22. Kruk, J.; Aboul-Enein, H.Y. Reactive Oxygen and Nitrogen Species in Carcinogenesis: Implications of oxidative Stress on the Progression and Development of Several Cancer Types. *Mini Rev. Med. Chem.* 2017, 17: 904–919,
23. Zhu, M.; Du, J.; Liu, A.D.; Holmberg, L.; Tang, C.; Jin, H. Effect of endogenous sulfur dioxide in regulating cardiovascular oxidative stress. *Histol. Histopathol.* 2014, 29: 1107–1111.
24. Kang, D.; Hamasaki, N. Mitochondrial oxidative stress and mitochondrial DNA. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003, 41: 1281–1288.
25. Veranath, J.M.; Moss, T.A.; Chow, J.C.; Labban, R.; Nichols, W.K.; Walton, J.C.; Watson, J.G.; Yost, G.S. Correlation of in vitro cytokine responses with the chemical composition of soil-derived particulate matter. *Environ. Health Perspect.* 2006, 114: 341–349.

APPENDICE

In tabella 1 sono riportati i valori medi di esposizione durante il triennio 2016-2018 degli inquinanti analizzati nell'intera area di studio con focus comunale. Si evince come il livello medio di esposizione dei comuni afferenti al SIN sia più elevato rispetto agli altri comuni dell'area in studio. Inoltre, quasi la totalità dei comuni afferenti al SIN mostra dei livelli medi di esposizione più elevati rispetto ai valori soglia proposti dall'OMS.

Tabella 1. Distribuzione media degli inquinanti (in mg/m³) e relativa deviazione standard (in parentesi) in analisi nel periodo di studio 2016-2018 nei Comuni afferenti al SIN (in grigio) e gli altri considerati in analisi.

COMUNE	PM ₁₀	PM _{2.5}	NO ₂	C ₆ H ₆	SO ₂	O ₃
Acquafondata	6.9 (4.56)	5.2 (2.85)	5.1 (6.71)	0.21 (0.12)	0.93 (0.06)	68 (2.77)
Acuto	15.7 (1.69)	7.1 (0.87)	18.7 (1.81)	0.26 (0.11)	0.75 (0.05)	62 (2.03)
Alatri	25.3 (2.75)	10.3 (2.32)	31.7 (3.95)	0.98 (0.35)	0.83 (0.09)	61 (2.31)
Alvito	12.9 (2.45)	9.6 (1.24)	5.7 (2.92)	0.18 (0.11)	0.93 (0.06)	64 (1.1)
Amaseno	17.5 (2.38)	6.9 (1.27)	14.5 (2.44)	0.48 (0.17)	0.95 (0.04)	67 (1.54)
Anagni	23.4 (2.69)	10.8 (2.14)	28.5 (3.97)	0.53 (0.24)	0.78 (0.13)	52 (4.06)
Aquino	21.5 (3.98)	12.7 (1.99)	28.3 (6.09)	0.46 (0.23)	0.99 (0.09)	57 (3.93)
Arce	22.2 (2.76)	9.6 (1.96)	19.7 (4.26)	0.47 (0.27)	1.08 (0.17)	62 (2.78)
Arnara	32 (2.91)	12.3 (2.97)	28.8 (3.59)	1.64 (0.2)	0.96 (0.12)	58 (2.56)
Arpino	20.7 (5.02)	11.8 (2.51)	13.1 (7.03)	0.38 (0.39)	1.09 (0.15)	64 (3.58)
Artena	18.6 (2.9)	9.9 (2.01)	20.7 (3.95)	0.4 (0.09)	0.9 (0.26)	50 (4)
Atina	14.8 (7.55)	10.3 (3.53)	12 (7.91)	0.41 (0.52)	0.92 (0.11)	62 (2.44)
Ausonia	15.6 (8.35)	10.6 (3.83)	19 (6.51)	0.56 (0.55)	1.56 (0.34)	68 (4.9)
Belmonte Castello	12.7 (2.71)	9.1 (1.47)	12.6 (4)	0.24 (0.11)	0.84 (0.07)	62 (1.33)
Boville Ernica	23.1 (3.71)	10.3 (2.32)	22.1 (3.74)	0.91 (0.28)	0.85 (0.1)	62 (2.22)
Broccostella	21.7 (4.29)	12.7 (2.13)	14.8 (5.83)	0.36 (0.41)	1.32 (0.16)	62 (2.4)
Campoli Appennino	18.6 (8.04)	11.6 (3.78)	11.6 (9.9)	0.52 (0.61)	1.09 (0.09)	62 (3.05)
Casalattico	22.7 (11.02)	13.7 (5.13)	17.8 (12.97)	0.93 (0.81)	1.03 (0.15)	61 (4.49)
Casalvieri	17.3 (6.44)	11.6 (2.97)	10.8 (8.59)	0.37 (0.5)	0.96 (0.1)	64 (2.94)
Cassino	23.1 (4.29)	16.1 (2.44)	30 (5.54)	0.49 (0.33)	0.84 (0.11)	58 (3.74)
Castelliri	23 (4.62)	11.2 (3.07)	18.2 (5.2)	0.55 (0.45)	1.04 (0.15)	62 (2.06)
Castelnuovo Parano	14.3 (6.03)	9.2 (1.63)	17.9 (5.37)	0.39 (0.26)	1.21 (0.1)	67 (4.91)
Castro dei Volsci	25 (5.67)	9.9 (4.16)	22.2 (5.67)	0.94 (0.45)	1.04 (0.09)	61 (3.22)
Castrocielo	22 (5.03)	12.5 (2.63)	25.3 (5.07)	0.63 (0.42)	1.04 (0.08)	59 (2.77)
Ceccano	35.4 (4.31)	13.1 (2.66)	30.5 (4.2)	1.62 (0.26)	1.21 (0.14)	57 (2.34)
Ceprano	24.6 (2.6)	10 (1.21)	28.4 (5.1)	0.69 (0.15)	1.23 (0.21)	56 (4.01)
Cervaro	18.7 (1.64)	13.6 (0.9)	23.5 (2.63)	0.35 (0.05)	0.85 (0.06)	61 (1.44)
Colfelice	20.6 (1.67)	9.6 (0.79)	22.1 (4.63)	0.39 (0.13)	1.08 (0.05)	60 (3.7)
Colle San Magno	15.7 (2.21)	9.2 (0.97)	12.8 (3.91)	0.23 (0.07)	1.01 (0.05)	63 (1.59)
Colleferro	24.8 (2.83)	13.7 (2.1)	24.8 (5.36)	0.4 (0.1)	1.46 (1.41)	45 (4.54)
Colleparado	15.5 (2.93)	6 (1.52)	21.5 (4.17)	0.35 (0.19)	0.84 (0.04)	64 (1.91)
Coreno Ausonio	10.3 (0.92)	7.8 (0.57)	14.7 (1.33)	0.32 (0.03)	1.23 (0.23)	71 (1.05)
Esperia	10.3 (2.01)	7.5 (1.25)	10.4 (3.51)	0.22 (0.07)	1.04 (0.05)	68 (1.79)
Falvaterra	17.7 (1.34)	7.5 (0.89)	16.9 (2.78)	0.36 (0.09)	1.33 (0.18)	66 (2.26)
Ferentino	25.4 (2.34)	12.2 (1.67)	23.5 (4.46)	1.2 (0.25)	1.01 (0.11)	56 (2.98)

Filettino	5.4 (3.02)	4.1 (1.7)	3.9 (3.3)	0.17 (0.17)	0.91 (0.18)	6 (13.59)	8
Fiuggi	15.6 (1.9)	8.2 (1.23)	17.6 (2.08)	0.24 (0.1)	0.94 (0.06)	66 (1.19)	
Fontana Liri	22.6 (1.42)	10.2 (0.88)	20.8 (4.54)	0.44 (0.12)	1.04 (0.06)	61 (2.81)	
Fontechiari	16.4 (1.7)	10.8 (0.73)	6.5 (2.47)	0.19 (0.08)	1 (0.07)	67 (1.37)	
Frosinone	27.8 (6.73)	13.6 (4.92)	27.8 (7.12)	1.43 (0.57)	1.01 (0.19)	59 (4.46)	
Fumone	20.1 (1.8)	7.4 (0.73)	21.3 (2.26)	0.53 (0.13)	0.86 (0.07)	66 (1.47)	
Gallinaro	10.2 (1.49)	8 (0.72)	6.3 (2.1)	0.17 (0.02)	0.88 (0.05)	65 (1.01)	
Gavignano	19.8 (1.18)	9.6 (0.7)	25.4 (1.91)	0.4 (0.08)	0.59 (0.21)	45 (2.14)	
Giuliano di Roma	25.2 (1.94)	7.9 (0.84)	21 (2.14)	1.02 (0.14)	0.96 (0.05)	63 (2.58)	
Guarcino	13.1 (2.24)	5.8 (0.66)	19.2 (3.29)	0.27 (0.06)	0.88 (0.03)	65 (1.88)	
Isola del Liri	22.9 (1.27)	11.8 (1.07)	17.6 (1.94)	0.33 (0.04)	1.44 (0.27)	60 (1.22)	
Monte San Giovanni Campano	21.9 (1.76)	9.5 (1.55)	17.7 (1.25)	0.52 (0.08)	0.93 (0.11)	63 (1.1)	
Morolo	20.3 (2.11)	8.8 (1.13)	24 (2.79)	0.95 (0.19)	0.93 (0.11)	55 (2.2)	
Paliano	17.6 (1.18)	8.8 (0.56)	17.9 (2.23)	0.31 (0.04)	0.47 (0.09)	53 (2.24)	
Pastena	14.7 (1.6)	6.3 (0.99)	12.4 (2.07)	0.29 (0.04)	1.01 (0.04)	67 (1.28)	
Patrica	26.2 (3.64)	9.4 (1.65)	25.8 (4.43)	1.38 (0.29)	1.07 (0.14)	57 (2.36)	
Pescosolido	16.7 (2.28)	10.2 (1.21)	10.6 (2.77)	0.22 (0.03)	1.16 (0.06)	65 (1.43)	
Picinisco	7.5 (1.57)	6 (1.03)	5 (2.12)	0.16 (0.02)	0.84 (0.03)	66 (1.17)	
Pico	13.3 (1.61)	6.8 (1.06)	12.4 (2.35)	0.23 (0.02)	1.06 (0.06)	67 (1.23)	
Piedimonte San Germano	21.6 (1.73)	14.4 (1.38)	30.9 (4.71)	0.33 (0.04)	0.84 (0.05)	57 (3.07)	
Piglio	11.6 (1.84)	6 (0.54)	13.3 (2.24)	0.21 (0.03)	0.71 (0.09)	62 (3.06)	
Pignataro Interamna	17.5 (1.23)	12.6 (0.86)	21.1 (1.52)	0.3 (0.02)	0.9 (0.05)	66 (1.33)	
Pofi	29.6 (3.22)	10.5 (1.34)	27.6 (3.77)	1.2 (0.19)	1 (0.05)	57 (2.87)	
Pontecorvo	17.1 (2.05)	11 (1.77)	20.8 (2.9)	0.32 (0.05)	1.21 (0.07)	64 (1.82)	
Posta Fibreno	16.5 (1.21)	11.1 (0.52)	7.4 (1.94)	0.19 (0.04)	1.03 (0.05)	64 (0.95)	
Ripi	27.6 (2.23)	11.8 (1.74)	24.3 (2.65)	1.26 (0.17)	0.87 (0.05)	61 (1.63)	
Rocca d'Arce	20.8 (1.92)	9.9 (0.75)	15 (2.91)	0.3 (0.04)	1.04 (0.04)	64 (1.03)	
Roccasecca	20.1 (1.57)	10.6 (0.81)	23.3 (5.49)	0.36 (0.1)	1.15 (0.05)	59 (3.51)	
San Biagio Saracinisco	4.9 (1.03)	4.1 (0.57)	2.4 (1.14)	0.16 (0.02)	0.89 (0.02)	69 (1.07)	
San Donato Val di Comino	8.3 (1.22)	6.6 (0.72)	3.6 (1.28)	0.15 (0.01)	0.84 (0.03)	64 (0.56)	
San Giorgio a Liri	14.9 (1.36)	10.9 (0.96)	20.8 (2.94)	0.33 (0.05)	1.07 (0.04)	67 (1.91)	
San Giovanni Incarico	17.2 (1.21)	7.8 (0.65)	17.3 (1.85)	0.3 (0.04)	1.3 (0.11)	65 (1.55)	
San Vittore del Lazio	16.1 (2.19)	11.8 (1.35)	23.1 (4.23)	0.38 (0.05)	0.98 (0.03)	61 (1.71)	
Sant'Ambrogio sul Garigliano	13.5 (0.74)	10.3 (0.5)	15.7 (0.9)	0.26 (0.01)	1.01 (0.02)	73 (0.95)	
Sant'Andrea del Garigliano	11.3 (1.16)	8.7 (0.8)	13.8 (1.44)	0.25 (0.01)	1.06 (0.03)	72 (1.29)	
Sant'Apollinare	14.8 (1.17)	11.1 (0.84)	17.8 (1.53)	0.27 (0.02)	0.96 (0.03)	71 (1.07)	
Sant'Elia Fiumerapido	16.7 (2.63)	12.2 (1.9)	21.1 (4.05)	0.29 (0.04)	0.77 (0.04)	61 (1.36)	
Santopadre	15.4 (1.06)	9.1 (0.45)	7.3 (1.38)	0.2 (0.01)	0.99 (0.02)	66 (0.84)	
Segni	17.3 (3.82)	9.5 (2.14)	16.3 (6.03)	0.27 (0.1)	0.65 (0.33)	57 (7.56)	
Serrone	13.3 (1.42)	7.5 (0.63)	14.6 (1.83)	0.24 (0.03)	0.63 (0.08)	59 (2.4)	
Settefrati	7.7 (1.87)	6.2 (1.14)	4 (1.91)	0.15 (0.02)	0.84 (0.05)	66 (0.78)	
Sgurgola	16.7 (3.07)	7.5 (1.33)	20.6 (4.41)	0.45 (0.1)	0.78 (0.07)	55 (4.09)	
Sora	22.9 (2.59)	12.8 (2.3)	18.1 (3.09)	0.28 (0.03)	1.29 (0.15)	59 (2.23)	
Strangolagalli	24.2 (1.05)	9.8 (0.75)	20 (0.98)	0.75 (0.11)	0.91 (0.03)	62 (0.6)	
Supino	21.1 (6.06)	9 (2.02)	22.5 (7.75)	1.06 (0.42)	1.06 (0.11)	59 (4.5)	
Terelle	6.1 (1.45)	4.8 (0.96)	3.5 (1.86)	0.16 (0.02)	0.83 (0.01)	66 (0.89)	

Torre Cajetani	14 (0.99)	6.2 (0.27)	16.6 (1.34)	0.24 (0.04)	0.88 (0.02)	66 (0.55)
Torrice	26.9 (1.64)	11.9 (0.88)	24.8 (0.82)	1.6 (0.12)	0.78 (0.03)	61 (0.65)
Trevi nel Lazio	7.2 (0.81)	4.7 (0.6)	8.3 (0.67)	0.17 (0.01)	0.95 (0.04)	70 (0.36)
Trivigliano	16.6 (0.46)	6.5 (0.18)	19.9 (0.7)	0.31 (0.02)	0.85 (0.02)	65 (0.47)
Vallecorsa	13 (0.55)	5.8 (0.13)	11.7 (0.46)	0.3 (0.01)	0.94 (0.01)	68 (0.36)
Vallemaio	9 (0.93)	6.8 (0.6)	8.7 (1.8)	0.21 (0.01)	1.05 (0.03)	72 (1.05)
Vallerotonda	8 (2.33)	6.2 (1.76)	8 (3.69)	0.2 (0.02)	0.85 (0.03)	65 (2.07)
Valmontone	24.6 (2.8)	13.1 (1.65)	37.4 (7.81)	0.91 (0.3)	1.29 (0.18)	37 (5.21)
Veroli	20.7 (2.99)	9.1 (1.85)	22.6 (4.07)	0.86 (0.31)	0.79 (0.05)	63 (2.4)
Vicalvi	14.9 (0.67)	10.7 (0.4)	6.2 (0.63)	0.18 (0)	0.98 (0.02)	65 (0.39)
Vico nel Lazio	17 (1.97)	6.4 (0.48)	24.6 (3.56)	0.36 (0.06)	0.85 (0.02)	63 (1.13)
Villa Latina	8.6 (1.63)	6.9 (1.23)	6.6 (1.96)	0.17 (0.01)	0.86 (0.01)	65 (1.6)
Villa Santa Lucia	21.1 (1.84)	14.2 (1.05)	27.4 (6.36)	0.32 (0.08)	0.78 (0.04)	58 (3.81)
Villa Santo Stefano	23 (1.38)	6.4 (0.32)	16.7 (0.82)	0.79 (0.07)	0.87 (0.01)	66 (1.16)
Viticuso	5.3 (0.04)	4.3 (0.02)	2.9 (0.06)	0.19 (0)	1 (0)	71 (0.06)

La tabella 2 riporta i risultati relativi all'associazione tra esposizione a lungo termine agli inquinanti atmosferici nell'area considerando i tre livelli di aggiustamento, includendo le variabili del censimento disponibili per un sotto campione pari a 338,172 soggetti. Si può notare come nel secondo livello di aggiustamento, ci sia un incremento delle stime di rischio per tutte le combinazioni di esiti ed esposizioni, mentre non ci sia differenza nelle stime tra il secondo ed il terzo livello.

Tabella 2. Risultati di associazione tra livelli di inquinamento atmosferico e mortalità causa-specifica aggiustati per età, sesso, SEP, titolo di studio e occupazione. I risultati sono espressi come Hazard ratio (HR) e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) per incrementi di IQR di inquinante.

Mortalità	IQR	Modello1			Modello2			Modello3			
		HR	95%CI		HR	95%CI		HR	95%CI		
Non-accidentale	PM ₁₀ satellitare	5.6	1.012	0.995	1.029	1.029	0.967	1.095	1.029	0.965	1.098
	PM _{2.5} satellitare	3.4	1.011	0.995	1.026	1.022	0.966	1.081	1.023	0.965	1.084
	NO ₂ satellitare	10.5	1.005	0.979	1.032	1.063	0.982	1.152	1.062	0.982	1.149
	PM ₁₀	8.2	1.02	1.002	1.037	1.004	0.94	1.074	1.009	0.944	1.079
	PM _{2.5}	4.9	1.007	0.984	1.031	1.032	0.949	1.122	1.033	0.948	1.126
	NO ₂	12.7	1.022	0.994	1.051	1.021	0.93	1.122	1.024	0.928	1.131
	C ₆ H ₆	0.9	1.044	1.009	1.08	1.008	0.905	1.123	1.012	0.906	1.13
	SO ₂	0.3	1.006	0.993	1.019	0.981	0.937	1.027	0.98	0.935	1.027
O ₃	7.4	0.993	0.977	1.009	0.979	0.928	1.032	0.975	0.924	1.028	
Cardiovascolare	PM ₁₀ satellitare	5.6	1.004	0.974	1.035	1.065	0.943	1.203	1.08	0.954	1.222
	PM _{2.5} satellitare	3.4	1.007	0.979	1.036	1.058	0.946	1.184	1.071	0.955	1.201
	NO ₂ satellitare	10.5	0.952	0.92	0.985	1.096	0.942	1.274	1.12	0.959	1.309
	PM ₁₀	8.2	1.019	0.985	1.054	1.036	0.903	1.189	1.05	0.916	1.204
	PM _{2.5}	4.9	0.973	0.934	1.013	1.037	0.906	1.188	1.048	0.915	1.201

Respiratoria	NO ₂	12.7	0.985	0.938	1.033	1.004	0.838	1.201	1.024	0.846	1.24
	C ₆ H ₆	0.9	1.05	0.977	1.129	1.057	0.878	1.273	1.067	0.885	1.288
	SO ₂	0.3	1.002	0.981	1.022	0.993	0.905	1.089	0.998	0.906	1.099
	O ₃	7.4	1.052	1.028	1.075	1.062	0.953	1.184	1.05	0.934	1.181
	PM ₁₀ satellitare	5.6	1.061	0.989	1.139	0.973	0.652	1.451	0.934	0.634	1.374
	PM _{2.5} satellitare	3.4	1.055	0.991	1.123	0.92	0.637	1.329	0.896	0.631	1.272
	NO ₂ satellitare	10.5	1.098	0.959	1.256	1.184	0.757	1.853	1.14	0.718	1.811
	PM ₁₀	8.2	1.073	1.007	1.144	0.998	0.627	1.587	0.989	0.621	1.576
	PM _{2.5}	4.9	1.099	1.014	1.191	1.056	0.666	1.673	1.009	0.645	1.581
	NO ₂	12.7	1.086	0.994	1.186	1.234	0.792	1.923	1.234	0.771	1.975
Tumori maligni	C ₆ H ₆	0.9	1.087	1.001	1.18	0.686	0.309	1.523	0.715	0.318	1.61
	SO ₂	0.3	1.059	1.039	1.08	1.155	1.016	1.313	1.127	0.996	1.275
	O ₃	7.4	0.935	0.862	1.014	0.941	0.684	1.296	0.914	0.654	1.277
	PM ₁₀ satellitare	5.6	1.019	0.99	1.048	1.025	0.942	1.116	1.011	0.927	1.103
	PM _{2.5} satellitare	3.4	1.015	0.989	1.04	1.02	0.948	1.097	1.009	0.935	1.088
	NO ₂ satellitare	10.5	1.057	1.028	1.086	1.08	0.966	1.208	1.06	0.95	1.182
	PM ₁₀	8.2	1.028	1.002	1.055	1.017	0.929	1.114	1.01	0.921	1.108
	PM _{2.5}	4.9	1.045	1.019	1.071	1.047	0.94	1.165	1.037	0.928	1.159
	NO ₂	12.7	1.072	1.039	1.106	1.06	0.937	1.2	1.043	0.918	1.185
	C ₆ H ₆	0.9	1.049	1.021	1.079	1.069	0.932	1.225	1.062	0.927	1.217
SO ₂	0.3	0.998	0.98	1.016	0.932	0.864	1.005	0.924	0.854	0.998	
O ₃	7.4	0.963	0.941	0.984	0.945	0.865	1.033	0.951	0.874	1.035	

* Modello 1: aggiustato per età (asse temporale), sesso, comune di residenza e stato socio-economico; Modello 2: aggiustato per età (asse temporale), sesso, comune di residenza + titolo di studio e occupazione; Modello 3: modello 2 + SEP

In tabella 3 sono riportati i risultati relativi agli effetti cronici dell'inquinamento atmosferico stimato attraverso i dati satellitari sulla mortalità per causa. I risultati mostrano un buon livello di concordanza rispetto alle stime ottenute utilizzando i modelli di esposizione forniti da ARPA Lazio.

Tabella 3 Risultati di associazione tra livelli di inquinamento atmosferico da modelli satellitari e mortalità causa-specifica nel totale dell'area in studio. I risultati sono espressi come Hazard ratio (HR) e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) per incrementi di IQR di inquinante.

Inquinante	Mortalità	IQR	HR*	95%CI	
PM ₁₀	Cause naturali (ICD IX)	5.6	1.000	0.984	1.017
PM _{2.5}		3.4	1.000	0.986	1.015
NO ₂		10.5	1.000	0.970	1.032
PM ₁₀	Cardiovascolare	5.6	0.979	0.951	1.007
PM _{2.5}		3.4	0.985	0.961	1.01
NO ₂		10.5	0.951	0.91	0.995
PM ₁₀	Respiratoria	5.6	1.012	0.959	1.068
PM _{2.5}		3.4	1.010	0.961	1.061
NO ₂		10.5	1.029	0.942	1.124
PM ₁₀	Tumori maligni	5.6	1.043	1.021	1.065
PM _{2.5}		3.4	1.034	1.014	1.053
NO ₂		10.5	1.068	1.036	1.102