

Inquinamento atmosferico e mortalità in venticinque città italiane: risultati del progetto EpiAir2

Air pollution and mortality in twenty-five Italian cities: results of the EpiAir2 Project

Corrispondenza

Ester Rita Alessandrini
e.alessandrini@deplazio.it

Ester Rita Alessandrini,¹ Annunziata Faustini,¹ Monica Chiusolo,² Massimo Stafoggia,¹ Martina Gandini,² Moreno Demaria,² Antonello Antonelli,³ Pasquale Arena,⁴ Annibale Biggeri,⁵ Cristina Canova,⁶ Giovanna Casale,⁷ Achille Cernigliaro,⁸ Elsa Garrone,⁹ Bianca Gherardi,¹⁰ Emilio A.L. Gianicolo,¹¹ Simone Giannini,¹⁰ Claudia Iuzzolino,¹² Paolo Lauriola,¹⁰ Mauro Mariottini,¹³ Paolo Pasetti,¹⁴ Giorgia Randi,¹⁵ Andrea Ranzi,¹⁰ Michele Santoro,¹⁶ Vittorio Selle,¹⁷ Maria Serinelli,¹⁸ Elisa Stivanello,¹⁹ Riccardo Tominz,²⁰ Mariangela Vigotti,^{16,21} Stefano Zauli-Sajani,¹⁰ Francesco Forastiere,¹ Ennio Cadum;² Gruppo collaborativo EpiAir2*

Epidemiol Prev 2013; 37 (4-5): 220-229

Cosa si sapeva già

- Gli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla mortalità nelle città italiane sono importanti, soprattutto per la mortalità cardiaca e respiratoria.
- L'incremento della mortalità è più elevato nella stagione calda.

Cosa si aggiunge di nuovo

- L'effetto degli inquinanti atmosferici è stato stimato in 25 città ottenendo una maggiore rappresentatività geografica rispetto alle 10 città del progetto EpiAir1.
- Le stime d'effetto dell'NO₂ sulla mortalità sono più importanti di quelle del particolato, omogenee tra le città e indipendenti da quelle del particolato.
- L'eterogeneità tra le città degli effetti del PM_{2.5} e dell'O₃ sulla mortalità respiratoria suggerisce un ruolo di fattori specifici per singola città su queste associazioni.

OBIETTIVO: valutare gli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico sulla mortalità nelle 25 città italiane partecipanti alla seconda fase del progetto EpiAir (Sorveglianza epidemiologica dell'inquinamento atmosferico: valutazione dei rischi e degli impatti nelle città italiane).

DISEGNO: studio di serie temporali con metodologia *case-crossover*, con aggiustamento per i fattori temporali e meteorologici rilevanti. L'associazione inquinamento atmosferico-mortalità è stata analizzata per ciascuna delle 25 città in studio. Gli inquinanti considerati sono stati il particolato (PM₁₀ e PM_{2.5}), il biossido di azoto (NO₂) e l'ozono (O₃ estivo). Le stime complessive di effetto sono state ottenute successivamente mediante una metanalisi e sono state espresse per incrementi di 10 µg/m³ delle concentrazioni di inquinanti. Sono stati implementati modelli *mono* e *bi-pollutant*.

SETTING E PARTECIPANTI: lo studio ha analizzato 422.723 decessi verificatisi tra i residenti di 35 anni o più nelle 25 città in studio per gli anni 2006-2010.

PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME: sono stati considerati i conteggi giornalieri di decessi per cause naturali, tra cui le cause cardiache, cerebrovascolari e respiratorie. Le informazioni sulle cause di morte sono state ottenute dai Registri delle cause di morte delle singole città.

RISULTATI: il numero medio annuo di decessi per cause naturali varia da 513 a Rovigo e 20.959 a Roma. Circa il 25% delle

morti è dovuto a cause cardiache, il 10% a cause cerebrovascolari e il 7% a cause respiratorie. Per incrementi di 10 µg/m³ di PM₁₀ si osserva un effetto immediato sulla mortalità naturale (0,51%; IC95% 0,16-0,86; lag 0-1). Effetti più importanti e prolungati (lag 0-5) si osservano per il PM_{2.5} (0,78%; IC95% 0,12-1,46) e soprattutto per l'NO₂ (1,10%; IC95% 0,63-1,58). Incrementi della mortalità cardiaca sono associati al PM₁₀ (0,93%; IC95% 0,16-1,70) e al PM_{2.5} (1,25%; IC95% 0,17-2,34), mentre per la mortalità respiratoria l'effetto dell'esposizione a NO₂ risulta più importante (1,67%; IC95% 0,23-3,13; lag 2-5) rispetto a quella a PM₁₀ (1,41%; IC95% -0,23;+3,08).

I risultati sono fortemente omogenei tra città per la mortalità cardiaca e cerebrovascolare, ma non per quella respiratoria. Non si riscontrano effetti sulla mortalità cerebrovascolare. L'effetto dell'O₃ sulla mortalità è al limite della significatività statistica.

CONCLUSIONI: lo studio conferma un chiaro incremento della mortalità associata agli inquinanti atmosferici. Risultano più importanti gli effetti degli inquinanti correlati al traffico autoveicolare, quali NO₂ (per mortalità naturale) e PM_{2.5} (per mortalità cardiaca e respiratoria), con un ruolo indipendente di NO₂ rispetto al particolato in base all'analisi *bi-pollutant*.

Parole chiave: inquinamento atmosferico, mortalità naturale e causa-specifica, EpiAir2

AFFILIAZIONI

- ¹ Dipartimento di epidemiologia del servizio sanitario regionale, Azienda unità sanitaria locale Roma E, Regione Lazio
- ² Agenzia regionale per la protezione dell'ambiente del Piemonte, Torino
- ³ Osservatorio epidemiologico, Assessorato dell'igiene e sanità e dell'assistenza sociale, Direzione generale della sanità, Servizio sistema informativo, osservatorio epidemiologico umano, controllo di qualità e gestione del rischio, Regione Sardegna, Cagliari

⁴ Osservatorio epidemiologico, Regione Campania, Napoli

⁵ Università di Firenze

⁶ Dipartimento di medicina molecolare, Università degli studi di Padova

⁷ SOC igiene e sanità pubblica, Dipartimento di prevenzione, Azienda ULSS 18 Rovigo

⁸ Regione Sicilia

⁹ IRCCS Azienda ospedaliera universitaria San Martino- IST, National Cancer Research Institute, Genova

¹⁰ Agenzia regionale prevenzione e ambiente dell'Emilia-Romagna, Direzione tecnica, Centro tematico ambiente e salute, Bologna

¹¹ Istituto di fisiologia clinica, Consiglio nazionale delle ricerche, Campus Ecotekne, Lecce

¹² Servizio stato dell'ambiente, Dipartimento agenzia regionale per la prevenzione e protezione del Veneto, Provinciale di Treviso

¹³ Agenzia regionale per la protezione ambientale delle Marche, Servizio epidemiologia ambientale, Dipartimento di Ancona

¹⁴ Dipartimento di sanità pubblica, Modulo operativo dipartimentale di epidemiologia, Azienda unità sanitaria locale di Ferrara

¹⁵ Università degli studi di Milano

¹⁶ CNR-IFC, Unità di epidemiologia ambientale, Area della ricerca di San Cataldo

¹⁷ Dipartimento di prevenzione, ULSS12 Veneziana, Mestre

¹⁸ Agenzia regionale per la prevenzione e la protezione dell'ambiente della Puglia, Unità ambiente e salute, Bari

¹⁹ Dipartimento di sanità pubblica, Unità operativa di igiene ambientale, Azienda unità sanitaria locale di Bologna

²⁰ Gruppo di lavoro dipartimentale di epidemiologia, Dipartimento di prevenzione ASS1 Triestina, Trieste

²¹ Dipartimento di Biologia, Università di Pisa



*GRUPPO COLLABORATIVO EpiAir2:

Gabriele Accetta, Ester Rita Alessandrini, Paola Angelini, Lorenzo Angiuli, Antonello Antonelli, Pasquale Arena, Giorgio Assennato, Michela Baccini, Flavia Baldacchini, Sandra Baldacci, Marco Baldini, Vincenzo Baldo, Giuseppe Ballarino, Daniela Balzi, Ingrid Barban, Giulia Barbati, Fabio Barbone, Alessandro Barchielli, Simona Baroni, Roberta Barontini, Silvia Bartolacci, Sabina Bellodi, Massimo Berico, Giovanna Berti, Annibale Biggeri, Luigi Bisanti, Marina Bonfanti, Anna Bonomolo, Laura Bonvicini, Matteo Bovenzi, Cecilia Brescianini, Serena Broccoli, Antonella Bruni, Ennio Cadum, Salvatore Caldara, Roberta Calzolari, Enrica Canossa, Cristina Canova, Gianluca Caramia, Giulia Carreras, Giovanna Casale, Patrizia Casale, Claudia Casella, Anica Casetta, Giorgio Cattani, Achille Cernigliaro, Sonia Cerrai, Marco Cervino, Laura Cestari, Elisabetta Chellini, Monica Chiusolo, Giovanni Ciaccia, Fabio Cibella, Silvia Cocchio, Laura Crosetto, Francesco Cuccaro,

Fulvio Daris, Francesca de Donato, Gianfranco De Girolamo, Aldo De Togni, Katiuscia di Biagio, Anna Di Leo, Sara Di Leonardo, M. Patrizia Dessi, Andrea Evangelista, Fabio Faccini, Gaia Fallani, Annunziata Faustini, Francesco Forastiere, Roberto Fruzzetti, Claudia Galassi, Giovanni Gallo, Lorenza Gallo, Martina Gandini, Angela Ganzi, Elsa Garrone, Giulia Gatti, Bianca Gherardi, Emilio AL. Gianicolo, Simone Giannini, Roberto Giua, Carlo Alberto Goldoni, Daniele Grechi, Mauro Grosa, Nicola Guerrini, Maurizio Impallomeni, Claudia Iuzzolino, Teresa La Torretta, Guido Lanzani, Paolo Lauriola, Paola Leuci, Fernando Luberto, Andrea Lupi, Giuseppe Madonia, Sara Maio, Antonella Malaguti, Cristina Mangia, Stefano Marchesi, Mauro Mariottini, Marika Mariuz, Alfredo Marotta, Andrea Martini, Micaela Menegotto, Fabrizio Merlo, Enrica Migliore, Sante Minerba, Fabrizio Minichilli, Mihaela Mircea, Caterina Morassuto, Alessandra Nocioni, Daniela Nuvolone, Roberto Nuzzi,

Giuseppe Onorati, Gabriella Padolecchia, Barbara Palazzi, Paolo Pandolfi, Stefano Parodi, Paolo Pasetti, Alessandro Pensato, Antonio Piersanti, Cinzia Piovesan, Silvia Pistollato, Lorenzo Pizzi, Renato Pizzuti, Sebastiano Pollina Addario, Loredana Porcaro, Mariangela Protti, Antonella Puppo, Mauro Raciti, Giorgia Randi, Andrea Ranzì, Maria Rosa, Giovanna Rubini, Fabrizio Sacco, Michele Santoro, Giuseppe Sarno, Danila Scala, Cecilia Scarinzi, Salvatore Scondotto, Vittorio Selle, Maria Serinelli, Rita Simeoni, Lorenzo Simonato, Marzia Simoni, Giuseppe Spagnolo, Massimo Stafoggia, Emanuele Stagnaro, Gianpiero Starnino, Elisa Stivanello, Riccardo Tominz, Francesco Troiano, Marina Vercelli, Luisa Vianello, Giovanni Viegì, Maria Angela Vigotti, Cristina Volta, Gabriele Zanini, Stefano Zauli-Sajani, Francesco Zero

STAFF AMMINISTRATIVO E AFFILIAZIONI
DISPONIBILI SUL SITO WWW.EPIPREV.IT

ABSTRACT

Air pollution and mortality in twenty-five Italian cities: results of the EpiAir2 Project

Epidemiol Prev 2013; 37 (4-5): 220-229

OBJECTIVES: this study aims at presenting the results from the Italian EpiAir2 Project on the short-term effects of air pollution on adult population (35+ years old) in 25 Italian cities.

DESIGN: the short-term effects of air pollution on resident people died in their city were analysed adopting the time series approach. The association between increases in $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$, NO_2 and O_3 air concentration and natural, cardiac, cerebrovascular and respiratory mortality was studied. City-specific Poisson models were fitted to estimate the association of daily concentrations of pollutants with daily counts of deaths. The analysis took into account temporal and meteorological factors to control for potential confounding effect. Pooled estimates have been derived from random-effects meta-analysis, evaluating the presence of heterogeneity in the city-specific results.

SETTING AND PARTICIPANTS: it was analysed 422,723 deaths in the 25 cities of the project among people aged 35 years or more, resident in each city during the period 2006-2010.

MAIN OUTCOMES: daily counts of natural, cardiac, cerebrovascular, and respiratory mortality, obtained from the registries of each city. Demographic information were obtained by record linkage procedure with the civil registry of each city.

RESULTS: mean number of deaths for natural causes ranged from 513 in Rovigo to 20,959 in Rome. About 25% of deaths are due to cardiac diseases, 10% to cerebrovascular diseases, and 7% to respiratory diseases. It was found an immediate effect of PM_{10} on natural mortality (0.51%; 95%CI 0.16-0.86; lag 0-1). More relevant and prolonged effects (lag 0-5) have been found for $\text{PM}_{2.5}$ (0.78%; 95%CI 0.12-1.46) and NO_2 (1.10%; 95%CI 0.63-1.58). Increases in cardiac mortality are associated with PM_{10}

(0.93%; 95%CI 0.16-1.70) and $\text{PM}_{2.5}$ (1.25%; 95%CI 0.17-2.34), while for respiratory mortality exposure to NO_2 has an important role (1.67%; 95%CI 0.23-3.13; lag 2-5), as well as PM_{10} (1.41%; 95%CI -0.23;+3.08). Results are strongly homogeneous among cities, except for respiratory mortality. No effect has been found for cerebrovascular mortality and weak evidence of association has been observed between ozone and mortality.

CONCLUSIONS: a clear increase in mortality associated to air pollutants was observed. More important are the effects of NO_2 (on natural mortality), mostly associated with traffic emissions, and of $\text{PM}_{2.5}$ (on cardiac and respiratory mortality). Nitrogen dioxide shows an independent effect from the particulate matter, as observed in the bi-pollutant models.

Keywords: air pollution, natural and cause-specific mortality, EpiAir2

INTRODUZIONE

Il sistema di sorveglianza degli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico sulla mortalità nelle città italiane è giustificato da almeno tre ragioni:

1. l'incremento della mortalità per esposizione acuta al particolato (PM) e ai gas in atmosfera è confermata da numerosi studi multicentrici sia in Europa^{1,2} sia negli Stati Uniti;^{3,4}
2. nonostante negli ultimi anni siano stati approfonditi molti aspetti di questa associazione, vi sono novità scientifiche emerse di recente che meritano ulteriori approfondimenti;
3. l'Unione europea sta rivedendo gli standard europei di qualità dell'aria ed è in discussione la possibilità di fissare i nuovi limiti di concentrazione media annua e giornaliera delle polveri e dei gas atmosferici. Gli aspetti scientifici ancora in discussione sono l'effettiva entità del danno del particolato fine ($\text{PM}_{2.5}$), il ruolo del particolato grossolano ($\text{PM}_{2.5-10}$), l'indipendenza degli effetti dell' NO_2 rispetto al particolato, il ruolo delle componenti chimiche e biologiche del particolato. Obiettivo del progetto EpiAir2 è di mantenere e allargare il sistema di sorveglianza già avviato con il precedente progetto EpiAir, che ha consolidato le stime di danno a breve termine degli inquinanti atmosferici in Italia e ha contribuito a una mi-

gliore conoscenza scientifica della relazione tra inquinamento atmosferico e salute umana.

Tra gli aspetti di maggiore interesse che la letteratura scientifica ha approfondito ricordiamo il ruolo di diversi inquinanti (gas e polveri),⁵⁻⁸ la possibilità di esiti e meccanismi d'azione diversi (mortalità naturale e specifica per causa, esordio di patologie acute, esacerbazioni e aggravamento di patologie croniche, alterazione delle funzioni respiratoria e cardiaca),⁹⁻¹¹ l'identificazione di gruppi di popolazione suscettibile,^{12,13} la latenza temporale diversa secondo gli esiti studiati,^{14,15} la relazione dose-effetto.¹⁶

Tra gli aspetti che meritano di essere conosciuti meglio ci sono: il ruolo delle componenti chimiche del particolato (metalli, ioni, composti organici),¹⁷ gli effetti di particelle di diversa dimensione, soprattutto le particelle ultrafini e quelle sahariane,¹⁸ la relazione dose-effetto per le esposizioni acute a elevate concentrazioni ambientali¹⁹ e la relazione tra gli effetti acuti e cronici agli inquinanti atmosferici in una stessa popolazione.²⁰

In questo articolo vengono riportati i risultati complessivi del progetto EpiAir2 sulla relazione tra concentrazione degli inquinanti e mortalità.

MATERIALI E METODI

Popolazione

La popolazione in studio è rappresentata dai residenti in venticinque città italiane (Ancona, Bari, Bologna, Brindisi, Cagliari, Ferrara, Firenze, Genova, Mestre-Venezia, Milano, Modena, Napoli, Padova, Palermo, Parma, Piacenza, Pisa, Reggio Emilia, Rimini, Roma, Rovigo, Taranto, Torino, Treviso e Trieste) deceduti tra il 2006 e il 2010. I dati sulla data del decesso e le cause di morte (causa iniziale) sono stati raccolti dai Registri regionali delle cause di morte (RCM) e, nel caso di Ancona, dal Registro della zona territoriale dell'Azienda sanitaria unica regionale (ASUR).

Sono stati analizzati come possibili esiti a breve termine i decessi per cause naturali (codici della Classificazione internazionale delle malattie, IX revisione – ICD-9-CM: 1-799) per cause cardiache (ICD-9-CM: 390-429), cerebrovascolari (ICD-9-CM: 430-438) e respiratorie (ICD-9-CM: 460-519) relativi ai soli residenti nelle città in studio, deceduti nella città di residenza, di età superiore a 35 anni.

Per ciascun soggetto sono state rilevate le informazioni relative a età e genere, al luogo di decesso (in ospedale o fuori) e alle patologie croniche e acute desunte dalle diagnosi di dimissione ospedaliera dei ricoveri ordinari avvenuti, rispettivamente, nei cinque anni e nei 28 giorni precedenti al decesso.

L'esposizione ambientale

L'esposizione per la quale è stato valutato l'effetto a breve termine sulla mortalità è stata misurata mediante le concentrazioni medie giornaliere di particolato di diametro aerodinamico pari o inferiore a 10 micron (PM_{10}), di biossido di azoto (NO_2) e di ozono (O_3); per quest'ultimo è stata utilizzata la concentrazione giornaliera massima tra le medie mobili di 8 ore del solo periodo estivo (aprile-settembre). Solo in 13 città è stato possibile analizzare l'effetto sulla mortalità del particolato di diametro aerodinamico pari o inferiore a 2,5 micron ($PM_{2.5}$).

L'esposizione è stata valutata per incremento di $10\mu g/m^3$ della concentrazione di uno specifico inquinante. Tuttavia, l'esposizione per confrontare le stime d'effetto dei diversi inquinanti è stata espressa come incremento pari all'intervallo interquartile (IQR) della concentrazione giornaliera.

I dati orari di monitoraggio sono stati forniti per ciascun centro dalle Agenzie regionali per la protezione dell'ambiente (ARPA), utilizzando più centraline localizzate sul territorio cittadino. La scelta delle centraline e la loro inclusione nello studio per la stima dell'esposizione agli inquinanti è stata valutata sulla base di criteri di completezza e continuità del monitoraggio, sia quotidiano sia stagionale, riportati in dettaglio nell'articolo di Gandini et al. pubblicato su questo stesso numero di *Epidemiologia & Prevenzione* (pp. 209-219),²¹ a cui si rinvia.

I dati mancanti, per le centraline che rispondevano ai criteri

di qualità del monitoraggio sono stati imputati utilizzando i metodi già adottati nei precedenti studi italiani (MISA2²² ed EpiAir²³). Infine, per ciascun inquinante, la concentrazione "cittadina" nel giorno (rappresentativa dell'esposizione della popolazione) è stata ottenuta come media aritmetica degli indicatori specifici di centralina, se disponibili, o imputati, se mancanti.

I dati relativi ai parametri meteorologici necessari per il controllo del confondimento, quali temperatura dell'aria ($^{\circ}C$), umidità relativa (%), temperatura al punto di rugiada (*dew point*, $^{\circ}C$) e pressione barometrica a livello del mare (hPa), sono stati forniti dall'Aeronautica militare, dall'Ente nazionale assistenti di volo (ENAV) e dalle ARPA regionali. La stima della temperatura apparente utilizzata nell'analisi è stata calcolata in base alla temperatura dell'aria e alla temperatura al punto di rugiada, ricalcando, anche in questo caso, metodi già adottati in EpiAir.²⁴

Disegno dello studio e analisi dei dati

L'analisi dell'associazione tra inquinamento atmosferico e mortalità è stata effettuata mediante disegno *case-crossover*²⁵ con approccio *time-stratified*,²⁶ che prevede una scelta dei giorni di controllo appaiati per giorno della settimana, all'interno dello stesso mese e anno in cui si è verificato il decesso. Con questo approccio si ottiene un aggiustamento del confondimento per trend di medio e lungo periodo equivalente a quello che si raggiunge nell'analisi di serie temporali mediante un'interazione tripla di anno, mese e giorno della settimana dell'evento. L'associazione tra inquinanti e mortalità è stata stimata in ciascuna città, quindi i risultati specifici per città sono stati combinati mediante metodi di metanalisi a effetti casuali.²⁷ La scelta degli intervalli di latenza degli effetti (lag) si è avvalsa di una prima analisi descrittiva degli effetti a lag distribuiti vincolati (a seguire un contrasto polinomiale di terzo grado) in sei giorni, a partire da quello di esposizione,²⁸ e di un'ulteriore analisi che ha utilizzato lag cumulati scelti a priori per stimare effetti immediati (lag 0-1), ritardati (lag 2-5) e prolungati (0-5), secondo il protocollo già seguito nel precedente progetto EpiAir.²⁹

La strategia di analisi ha previsto due fasi:

1. l'individuazione del modello multivariato di aggiustamento che meglio prediceva il rischio di esito, al netto dell'esposizione;
2. l'aggiunta dell'esposizione e quindi la stima di associazione con l'esito aggiustata per i fattori confondenti identificati utilizzando i cofattori al passaggio precedente.

I confondenti inclusi nel modello di aggiustamento migliore sono stati: temperatura, decremento estivo della popolazione, giorni di festa, epidemie influenzali e pressione barometrica. Il controllo del confondimento della temperatura è stato effettuato inserendo nel modello due *spline* di regressione, corrispondenti a temperature basse (lag1-6

della temperatura dell'aria) ed elevate (lag 0-1 della temperatura apparente). L'analisi è stata condotta applicando modelli additivi generalizzati (GAM)³⁰ di Poisson con fattore correttivo della sovradisersione.

Modelli *bi-pollutant* (a due inquinanti) sono stati implementati per NO₂ e PM_{2,5} impostando un lag pari a quello di riferimento per l'inquinante di interesse, scelto in base all'analisi dei lag distribuiti vincolati e ai risultati metanalitici.

Tutti i risultati sono espressi come incremento percentuale del rischio di morte, con i relativi intervalli di confidenza al 95%, per incrementi di 10 µg/m³ della concentrazione giornaliera di ciascun inquinante, o per incrementi espressi come IQR nelle analisi di sensibilità che confrontano gli effetti di PM_{2,5} ed NO₂. Per ciascuna stima metanalitica è stata riportata l'eterogeneità tra le stime specifiche per città, calcolata mediante il X² (test Q di Cochran) e l'I²,³¹ che rappresenta la proporzione di variabilità della stima totale di effetto dovuta all'eterogeneità tra città.

RISULTATI

La tabella 1 riporta la popolazione in studio nelle 25 città considerate, in totale e per singola città. Sono 422.723 i decessi per cause naturali, con un'elevata variabilità tra città del numero medio annuo (513 a Rovigo, 20.959 a Roma). Le cause cardiache rappresentano il 25% dei decessi, con notevoli differenze tra le città, (22,4% a Cagliari, 31% ad Ancona) e con una variabilità elevata del numero medio annuo di decessi; sei città superano la soglia di 1.000 eventi per anno, mentre nove hanno meno di 400 eventi. Le cause cerebrovascolari rappresentano il 10% di tutti i decessi (range 8%-14%). Infine, le cause respiratorie rappresentano il 7% dei decessi con variazioni sia della proporzione sul totale dei decessi (6% a Mestre-Venezia, 10% a Trieste) sia del numero medio annuo; solo Roma supera la soglia di 1.000 eventi/anno, mentre 20 città ne hanno meno di 400.

Il periodo di disponibilità dei dati di mortalità varia: otto città contribuiscono per tutto il quinquennio in studio (Bologna,

CITTÀ	PERIODO	n. GIORNI	MORTALITÀ NATURALE			MORTALITÀ CARDIACA				MORTALITÀ CEREbroVASCOLARE				MORTALITÀ RESPIRATORIA			
			n.	n. medio annuo	n. medio giorno	n.	%*	n. medio annuo	n. medio giorno	n.	%*	n. medio annuo	n. medio giorno	n.	%*	n. medio annuo	n. medio giorno
ANCONA	2007-2009	1.096	2.730	910	2,5	846	31,0	282	0,8	228	8,4	76	0,2	190	7,0	63	0,2
BARI	2005-2007	1.095	7.232	2.411	6,6	2.062	28,5	687	1,9	522	7,2	174	0,5	515	7,1	172	0,5
BOLOGNA	2006-2010	1.826	19.246	3.849	10,5	5.242	27,2	1.048	2,9	1.742	9,1	348	1,0	1.808	9,4	362	1,0
BRINDISI	2006-2009	1.461	2.404	601	1,6	597	24,8	149	0,4	180	7,5	45	0,1	171	7,1	43	0,1
CAGLIARI	2006-2010	1.826	6.355	1.271	3,5	1.422	22,4	284	0,8	701	11,0	140	0,4	598	9,4	120	0,3
FERRARA	2006-2010	1.826	7.878	1.576	4,3	2.059	26,1	412	1,1	778	9,9	156	0,4	496	6,3	99	0,3
FIRENZE	2006-2010	1.826	15.082	3.016	8,3	3.603	23,9	721	2,0	1.553	10,3	311	0,9	1.395	9,2	279	0,8
GENOVA	2003-2007	1.826	36.814	7.363	20,2	9.710	26,4	1.942	5,3	3.565	9,7	713	2,0	2.334	6,3	467	1,3
MILANO	2006-2010	1.826	51.726	10.345	28,3	12.020	23,2	2.404	6,6	4.971	9,6	994	2,7	4.460	8,6	892	2,4
MODENA	2007-2010	1.461	6.947	1.737	4,8	1.894	27,3	474	1,3	565	8,1	141	0,4	558	8,0	140	0,4
NAPOLI	2006-2009	1.461	33.443	8.361	22,9	8.778	26,2	2.195	6,0	4.590	13,7	1.148	3,1	2.162	6,5	541	1,5
PADOVA	2006-2009	1.461	8.640	2.160	5,9	2.237	25,9	559	1,5	818	9,5	205	0,6	744	8,6	186	0,5
PALERMO	2006-2009	1.461	22.116	5.529	15,1	5.668	25,6	1.417	3,9	2.427	11,0	607	1,7	1.330	6,0	333	0,9
PARMA	2007-2010	1.461	6.884	1.721	4,7	1.939	28,2	485	1,3	663	9,6	166	0,5	454	6,6	114	0,3
PIACENZA	2007-2010	1.461	4.021	1.005	2,8	937	23,3	234	0,6	466	11,6	117	0,3	293	7,3	73	0,2
PISA	2006-2009	1.641	3.513	878	2,1	913	26,0	228	0,6	447	12,7	112	0,3	280	8,0	70	0,2
REGGIO EMILIA	2007-2010	1.461	5.230	1.308	3,6	1.551	29,7	388	1,1	577	11,0	144	0,4	502	9,6	126	0,3
RIMINI	2007-2010	1.461	4.619	1.155	3,2	1.291	27,9	323	0,9	382	8,3	96	0,3	347	7,5	87	0,2
ROMA	2006-2010	1.826	104.795	20.959	57,4	31.559	30,1	6.312	17,3	9.333	8,9	1.867	5,1	6.608	6,3	1.322	3,6
ROVIGO	2006-2009	1.461	2.050	513	1,4	675	32,9	169	0,5	201	9,8	50	0,1	134	6,5	34	0,1
TARANTO	2006-2009	1.461	5.881	1.470	4,0	1.624	27,6	406	1,1	522	8,9	131	0,4	394	6,7	99	0,3
TORINO	2006-2010	1.826	37.104	7.421	20,3	8.877	23,9	1.775	4,9	4.619	12,4	924	2,5	2.881	7,8	576	1,6
TREVISO	2006-2009	1.461	3.202	801	2,2	888	27,7	222	0,6	298	9,3	75	0,2	220	6,9	55	0,2
TRIESTE	2004-2010	2.557	17.984	2.569	7,0	5.094	28,3	728	2,0	1.996	11,1	285	0,8	1.737	9,7	248	0,7
MESTRE	2006-2009	1.461	6.827	1.707	4,7	1.872	27,4	468	1,3	661	9,7	165	0,5	397	5,8	99	0,3
TOTALE			422.723			113.358	26,8			42.805	10,1			31.008	7,3		

* percentuale dei decessi per cause naturali / percentage of natural causes deaths

Tabella 1. Popolazione in studio: numero di decessi per cause naturali, cardiache, cerebrovascolari e respiratorie, per città e periodo, nei residenti di 35+ anni d'età.

Table 1. Study population: number of subjects resident and deceased in residents aged 35 or more, in Italian cities.

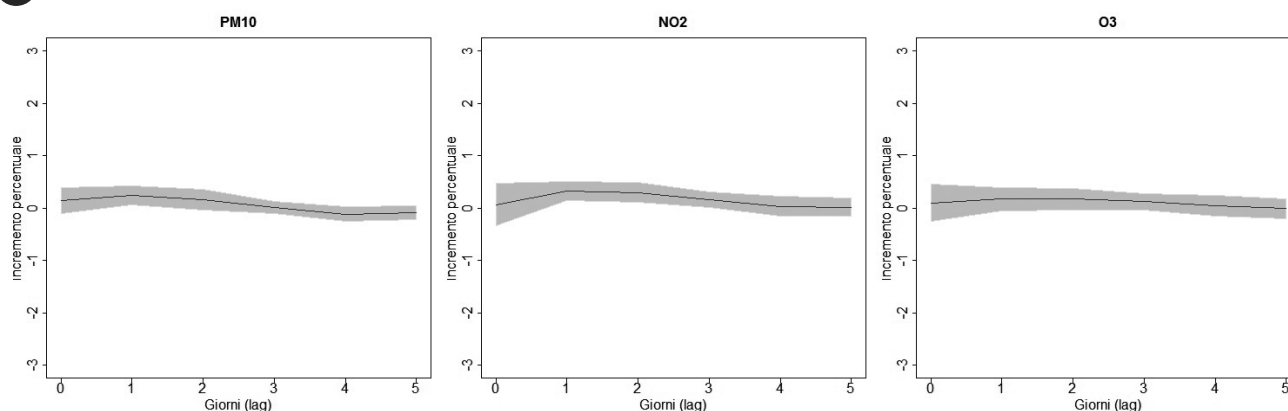
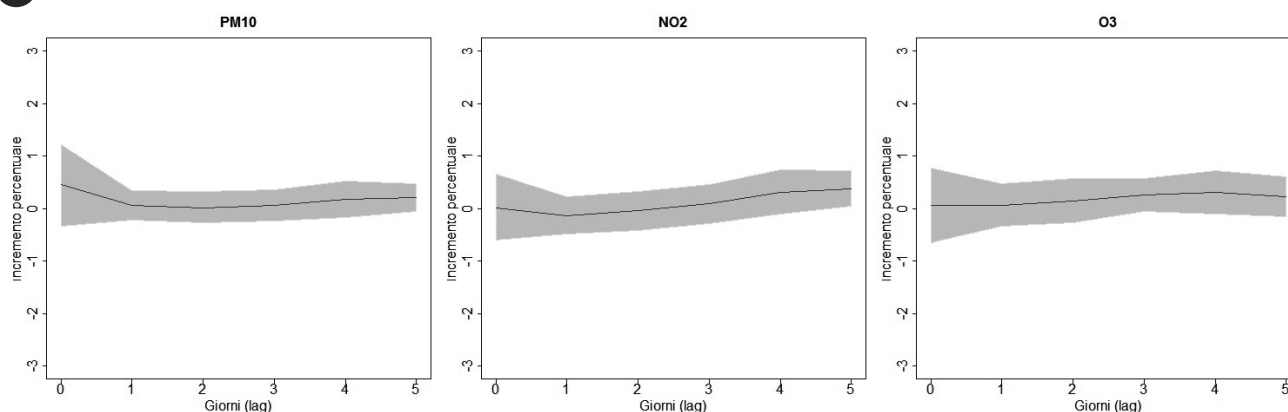
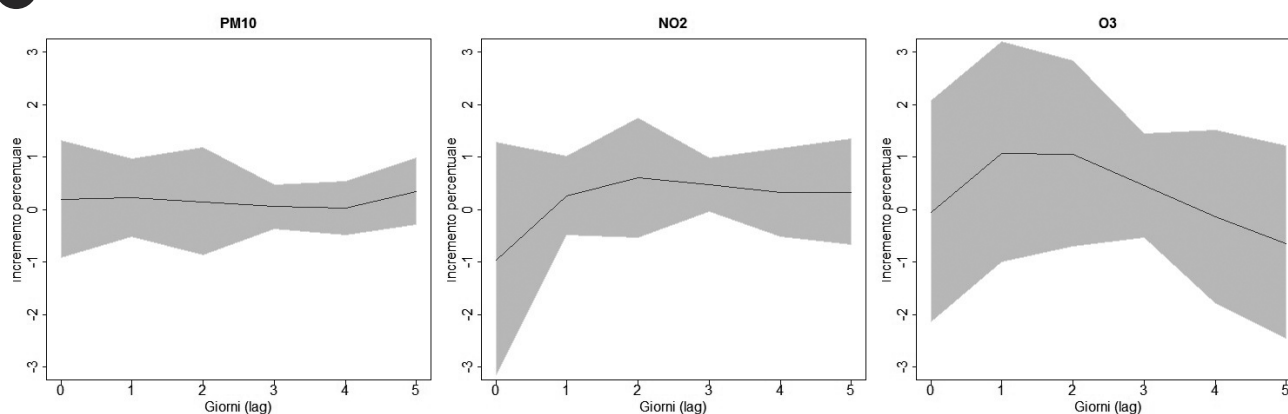
A**CAUSE NATURALI****B****CAUSE CARDIACHE****C****CAUSE RESPIRATORIE**

Figura 1. Risultati metanalitici per le 25 città in studio, relativi all'associazione tra inquinamento atmosferico e mortalità per cause: **naturali (a)**, **cardiache (b)**, **respiratorie (c)**, per inquinante e lag (da modelli a lag distribuiti polinomiali cubici): incrementi percentuali di rischio e intervalli di confidenza al 95%, corrispondenti a variazioni di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dell'inquinante, 2006-2010 (periodo aprile-settembre per l'ozono).

Figure 1. Pooled results for the 25 cities on the association between air pollution and mortality from **natural (a)**, **cardiac (b)**, and **respiratory (c)** causes, by pollutant and lag (from cubic polynomial distributed lag models): percent increase of risk and 95% confidence intervals, relative to $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ variation in each pollutant, 2006-2010 (period April-September for ozone).

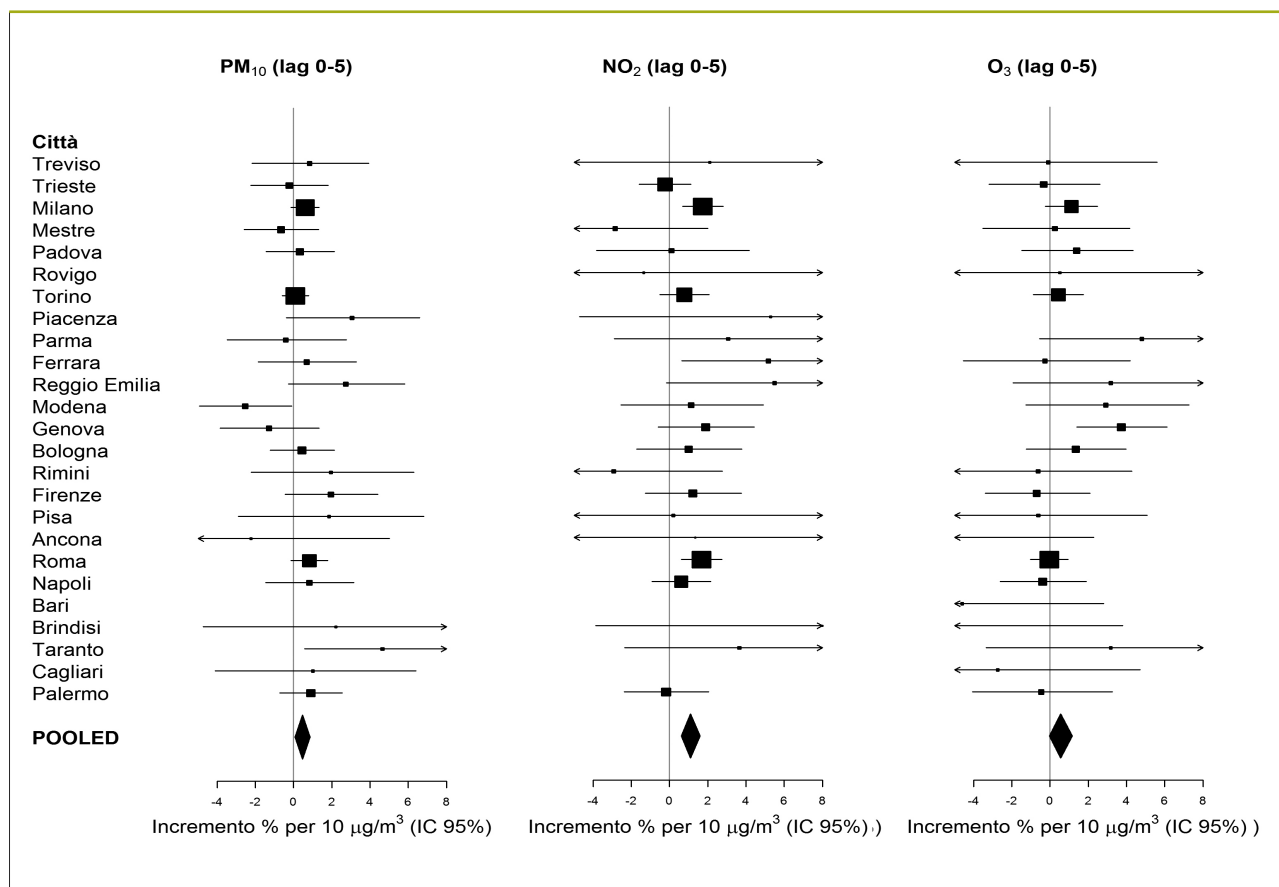


Figura 2. Risultati specifici per città e metanalitici per le 25 città in studio, relativi all'associazione tra inquinamento atmosferico e mortalità per cause naturali, per inquinante: incrementi percentuali di rischio e intervalli di confidenza al 95%, corrispondenti a variazioni di 10 µg/m³ dell'inquinante, 2006-2010 (periodo aprile-settembre per l'ozono).

Figure 2. City-specific and pooled results for the 25 cities, on the association between natural mortality and air pollution, by pollutant: percent increase of risk and 95% confidence intervals, relative to 10 µg/m³ variation in each pollutant, 2006-2010 (period April-September for ozone).

Cagliari, Ferrara, Firenze, Milano, Roma, Torino e Trieste), due città contribuiscono con i dati di tre anni e 14 città con i dati di quattro anni; Genova contribuisce con i dati di cinque anni, ma per un periodo diverso. Trieste, infine, contribuisce per un periodo di sette anni (dal 2004 al 2010).

Inquinanti e parametri meteorologici sono descritti in modo completo nell'articolo di Gandini et al.²¹ Qui riportiamo solo alcuni risultati utili per interpretare i dati di mortalità. I livelli del PM₁₀ sono ridotti rispetto al quinquennio 2001-2005, mentre per i gas (NO₂ e O₃) non si osservano variazioni importanti. In tutte le città del Nord i livelli di PM_{2.5} superano gli standard nel periodo invernale; sia per il PM₁₀ sia per il PM_{2.5} è stata osservata una variabilità maggiore nella stagione invernale rispetto a quella estiva in tutte le città; tale differenza risulta più marcata nelle città della Pianura Padana. I livelli annuali dell'NO₂ sono più alti della norma in 6 città della Pianura Padana, in 2 città del Centro e 2 del Sud. C'è una correlazione elevata tra NO₂ ed entrambe le frazioni del particolato, ad indicare un contributo importante del traffico autoveicolare all'inquina-

mento urbano. I dati meteorologici confermano il gradiente Nord-Sud per la temperatura (dati non riportati).

La figura 1 presenta le stime metanalitiche a lag distribuiti vincolati, mentre i *forest plot* della figura 2 permettono di confrontare il contributo delle singole città, ordinate per latitudine, alla stima d'effetto totale degli inquinanti sulla mortalità naturale. In tabella 2 sono riportate le stime metanalitiche di effetto per la mortalità naturale e specifica per causa. La mortalità naturale mostra un incremento immediato dello 0,51% (IC95% 0,16-0,86; lag 0-1) e prolungato dello 0,47% (IC95% 0,08-0,87; lag 0-5) per esposizione a 10µg/m³ di PM₁₀. Sono anche prolungati gli effetti acuti dell'esposizione a 10µg/m³ dell'NO₂ (1,10%; IC95% 0,63-1,58) e del PM_{2.5} (0,78%; IC95% 0,12-1,46; quest'ultimo stimato solo su 13 città e non riportato in tabella. Gli effetti sulla mortalità naturale sono omogenei tra le città e solo una minima parte (0-16%) della variabilità dell'incremento della mortalità è spiegato dalle differenze tra città.

La mortalità cardiaca presenta un incremento di 0,93% (IC95% 0,16-1,70) per esposizione a 10 µg/m³ di PM₁₀ al lag

	n. CITTÀ	LAG	MORTALITÀ NATURALE				MORTALITÀ RESPIRATORIA					
			IR% ⁺	IC95% [§]		I ²	P-HET [°]	IR % ⁺	IC95% [§]		I ²	P-HET [°]
PM ₁₀ (10 µg/m³)*	23	0-1	0,51	0,16	0,86	16	0,242	0,38	-0,55	1,31	0	0,774
		2-5	0,26	-0,04	0,56	0	0,540	1,41	-0,23	3,08	41	0,023
		0-5	0,47	0,08	0,87	5	0,389	1,55	-0,34	3,48	37	0,038
NO ₂ (10 µg/m³)**	23	0-1	0,53	0,14	0,93	8	0,350	0,07	-1,20	1,36	1	0,443
		2-5	0,77	0,36	1,19	2	0,438	1,67	0,23	3,13	0	0,835
		0-5	1,10	0,63	1,58	0	0,468	1,65	-0,06	3,39	0	0,820
O ₃ (10 µg/m³) APRILE-SETTEMBRE***	24	0-1	0,26	-0,13	0,65	0	0,618	1,60	-1,25	4,54	49	0,004
		2-5	0,44	-0,10	0,98	15	0,250	0,17	-2,79	3,22	47	0,006
		0-5	0,55	-0,04	1,15	7	0,361	1,42	-2,84	5,87	54	0,001
	n. CITTÀ	LAG	MORTALITÀ CARDIACA				MORTALITÀ CEREbroVASCOLARE					
			IR% ⁺	IC95% [§]		I ²	P-HET [°]	IR % ⁺	IC95% [§]		I ²	P-HET [°]
PM ₁₀ (10 µg/m³)*	23	0-1	0,44	-0,23	1,13	15	0,254	0,00	-0,87	0,88	4	0,410
		2-5	0,71	0,11	1,31	0	0,458	0,19	-0,86	1,24	8	0,354
		0-5	0,93	0,16	1,70	6	0,383	0,25	-1,29	1,81	24	0,144
NO ₂ (10 µg/m³)**	23	0-1	-0,06	-1,06	0,96	29	0,099	0,27	-0,97	1,53	9	0,339
		2-5	0,89	-0,24	2,03	28	0,109	0,62	-1,50	2,80	34	0,059
		0-5	0,78	-0,63	2,21	31	0,076	0,97	-2,03	4,06	43	0,015
O ₃ (10 µg/m³) APRILE-SETTEMBRE***	24	0-1	0,24	-0,55	1,03	0	0,989	-0,17	-1,62	1,30	15	0,252
		2-5	0,80	-0,09	1,69	0	0,489	-0,54	-3,77	2,80	57	0,000
		0-5	0,83	-0,23	1,91	0	0,836	-1,15	-4,91	2,76	56	0,000

+ IR%: incrementi percentuali di rischio / *percentage risk increase*

§ IC95%: intervalli di confidenza al 95% / *95% confidence interval*

° p-HET: p-value del test di eterogeneità tra città / *p-value of the heterogeneity test among cities*

* escluse Bari e Rovigo / *Bari and Rovigo excluded*

** escluse Bari e Cagliari / *Bari and Cagliari excluded*

*** esclusa Piacenza / *Piacenza excluded*

Tabella 2. Stime metanalitiche dell'effetto degli inquinanti atmosferici sulla mortalità per cause naturali, respiratorie, cardiache e cerebrovascolari nei residenti di 35 o più anni delle 25 città in studio, per inquinante e latenza (lag).

Table 2. Pooled effects of air pollutants on natural, respiratory, cardiac and cerebrovascular mortality, in 35-year-old or older residents in 25 Italian cities, by pollutant and latency period.

0-5, mentre la mortalità respiratoria presenta un effetto importante per esposizione a 10 µg/m³ di NO₂ (1,67%; IC95% 0,23-3,13; lag 2-5). Entrambe le stime sono omogenee tra le città. Il PM_{2,5}, stimato su 13 città e non riportato in tabella, presenta gli effetti più importanti sulla mortalità cardiaca e respiratoria a lag 0-5 (1,25%; IC95% 0,17-2,34 e 3,16%; IC95% 0,22-6,18, rispettivamente). Tuttavia, mentre la stima metanalitica per la mortalità cardiaca è molto affidabile (I²=0), quella per la mortalità respiratoria richiederebbe un'analisi più dettagliata dei fattori di eterogeneità tra città (I²=42). Nessun incremento è stato osservato per la mortalità cerebrovascolare ed effetti al limite della significatività statistica sono stati osservati, nella stagione estiva, per esposizione a O₃ sulla mortalità naturale e cardiaca; in questo secondo caso, occorre sottolineare l'eterogeneità elevata delle stime per mortalità respiratoria e cerebrovascolare a lag prolungati (I²=54 e I²=57, rispettivamente, p-value di eterogeneità ≤0,001), che suggeriscono differenze importanti tra le città rispetto agli effetti di questo inquinante nella stagione estiva. Sempre nella stagione estiva (aprile-settembre, dati non ri-

portati in tabella) gli effetti del particolato sulla mortalità naturale sono triplicati, raggiungendo incrementi pari a 1,66% (IC95% 0,46-2,89) a lag 0-1 per il PM₁₀ e 2,22% (IC95% 0,27-4,21) a lag 0-5 per il PM_{2,5}, omogenei tra le città. Per l'NO₂, non si osservano variazioni importanti della stima complessiva (0,92%; IC95% -0,81;+2,68), che però non è più statisticamente significativa e presenta forte eterogeneità tra le città, come già osservato per le stime complessive dell'ozono nella stagione estiva.

L'analisi degli effetti degli inquinanti sulla mortalità è stata condotta anche utilizzando una diversa metrica, cioè gli incrementi di intervallo interquartile dell'esposizione misurata (IQR); ciò consente di confrontare tra loro gli effetti dei diversi inquinanti limitatamente alle 13 città che hanno fornito i dati del PM_{2,5} (Ancona, Bologna, Ferrara, Milano, Modena, Napoli, Padova, Parma, Reggio Emilia, Rimini, Roma, Torino, Mestre-Venezia). Il biossido d'azoto (per incrementi di IQR pari a 24,46 µg/m³) presenta effetti prolungati più importanti sulla mortalità naturale (3,18%) rispetto sia al PM₁₀ (0,88% per incrementi di 24 µg/m³) sia al PM_{2,5} (1,26 per

incrementi di $16 \mu\text{g}/\text{m}^3$). L'effetto del particolato fine sulla mortalità cardiaca e respiratoria è confermato come un incremento importante e rimane un effetto prolungato. L'analisi *bi-pollutant* sulla mortalità naturale (dati non riportati) effettuata sulle stesse 13 città contribuisce a confermare l'indipendenza degli effetti dell' NO_2 (3,18%; IC95% 1,61-4,77) sia rispetto a quelli del PM_{10} (stima *bi-pollutant* per l' NO_2 = 3,36%; IC95% -0,10; +6,93) sia del $\text{PM}_{2.5}$ (stima *bi-pollutant* per l' NO_2 = 3,64%; IC95% 1,32-6,01), mentre si riducono gli effetti di entrambe le frazioni del particolato, quando analizzate con l' NO_2 .

DISCUSSIONE

Lo studio conferma l'esistenza di una relazione tra mortalità e incrementi di concentrazione dei principali inquinanti atmosferici. Gli effetti del particolato sulla mortalità sono più elevati nella stagione calda. Inoltre, gli effetti più rilevanti sono riconducibili a inquinamento da traffico veicolare, quale l' NO_2 per la mortalità naturale e respiratoria, e il $\text{PM}_{2.5}$ per la mortalità sia cardiaca sia respiratoria. Il ruolo del biossido d'azoto sembra indipendente rispetto a quello del particolato per gli effetti di breve periodo. Non è stato osservato alcun effetto sulla mortalità cerebrovascolare. Si è osservata una debole associazione tra esposizione ad ozono e mortalità naturale e cardiaca.

Il dato di omogeneità delle stime d'effetto tra città assume particolare importanza, perché è il risultato dell'analisi di un numero elevato di città, con una collocazione geografica differente, con caratteristiche diverse sia meteorologiche sia di entità degli eventi osservati nelle singole città. Questa omogeneità che si osserva per i vari esiti, quali l'incremento della mortalità naturale e cardiaca (gli esiti più frequenti) per tutti gli inquinanti, ma anche per gli effetti del PM_{10} e dell' NO_2 sulla mortalità respiratoria (gli esiti meno frequenti), conferisce alle stime di effetto sulla mortalità naturale e specifica per causa un grado elevato di affidabilità. D'altra parte, un'eterogeneità elevata che è stata osservata per gli effetti complessivi dei gas (O_3 e NO_2) nella stagione estiva e quelli del $\text{PM}_{2.5}$ sulla mortalità respiratoria suggerisce la probabile presenza di fattori specifici per città, non presi in considerazione in questa analisi, che potrebbero spiegare tali differenze tra città.

Il lag di riferimento scelto per i modelli *bi-pollutant* e per le analisi successive è pari a 0-5 per PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$, NO_2 , O_3 e per tutte le cause di morte analizzate, poiché in corrispondenza di questa latenza temporale le stime sono più robuste e meno eterogenee. Va anche tenuto in considerazione che le stime per il $\text{PM}_{2.5}$ sono state ottenute da un sottogruppo ristretto di 13 città che rappresentano il Nord del Paese (soprattutto la Pianura Padana), e questa selezione potrebbe avere influenzato i risultati osservati. Coerentemente con quanto osservato nello studio APHENA,³² sia per l'Europa sia per gli Stati Uniti gli effetti del particolato sulla mortalità sono più importanti nella stagione calda, nono-

stante la variabilità invernale più elevata delle concentrazioni degli inquinanti. Questo risultato è compatibile con diverse ipotesi. Da un lato, il periodo estivo è caratterizzato da una maggiore frequenza di attività *outdoor* o di ventilazione delle abitazioni con l'apertura delle finestre, così che l'esposizione stimata rilevata dalle centraline fisse di monitoraggio rappresenta meglio la vera esposizione della popolazione rispetto all'inverno. Dall'altro, è probabile che la composizione chimica del particolato sia più tossica nei mesi caldi a causa delle possibili interazioni tra molteplici componenti con le temperature elevate. Altro risultato degno di nota è il calo degli effetti sugli esiti sanitari sia del PM_{10} sia dell' NO_2 rispetto al quinquennio precedente. In particolare, l'effetto del PM_{10} sulla mortalità naturale passa da 0,93% (IC95% 0,40-1,46; lag 0-5) nel periodo 2001-2005 a 0,52% (IC95% 0,12-0,93; lag 0-5) nel periodo 2006-2010 nelle stesse città. Gli effetti dell' NO_2 si dimezzano rispetto agli anni precedenti, in cui si calcolava un rischio di mortalità naturale di 2,09% a lag 0-5, che è quasi il doppio della stima di 1,27% calcolata nel periodo studiato in EpiAir2. Le riduzioni degli effetti sono ancora più evidenti quando si considerano le morti per cause cardiache. Questo può essere in parte attribuibile alla riduzione dell'esposizione media della popolazione negli ultimi dieci anni, soprattutto dell' NO_2 e del PM_{10} , con conseguente riduzione dell'effetto sulla mortalità naturale e cardiorespiratoria. Tuttavia, esistono altre possibili spiegazioni, come il cambio graduale del parco veicolare, con conseguente modifica della composizione chimica del particolato, a parità di concentrazione complessiva. Il presente studio non è in grado di rispondere direttamente a questo quesito, ma sarà interessante osservare le stime d'effetto degli anni immediatamente successivi al 2010, che hanno visto un incremento delle concentrazioni medie di inquinamento da PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$ e NO_2 . Risulta difficilmente interpretabile il calo di effetto dell'ozono che, rispetto al quinquennio precedente, vede completamente annullati i suoi rischi, dal momento che questo inquinante non presenta chiare variazioni temporali di esposizione. Una spiegazione possibile potrebbe essere l'incremento netto dell'uso di impianti di condizionamento negli anni, a seguito anche delle campagne d'informazione delle strutture sanitarie sulle possibili conseguenze per la salute delle ondate di calore dopo il 2003, ma tale ipotesi va suffragata con l'utilizzo di dati specifici.

In conclusione, il progetto EpiAir2 rappresenta uno dei primi tentativi europei di monitorare gli effetti del $\text{PM}_{2.5}$ in più città. I recenti risultati del progetto europeo MED-PARTICLES hanno evidenziato chiari effetti del particolato fine sulla mortalità e sui ricoveri ospedalieri nel Sud Europa.^{18,33} Le prime analisi di EpiAir2 sugli effetti del $\text{PM}_{2.5}$ sulla mortalità e sui ricoveri ospedalieri sono coerenti con tali risultati e rappresentano un'evidenza rilevante nell'ottica della revisione Europea dei limiti di legge sul PM_{10} e, possibilmente, sul $\text{PM}_{2.5}$.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno

BIBLIOGRAFIA

1. Katsouyanni K, Zmirou D, Spix C et al. Short-term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiological time-series data. The APHEA project: background, objectives, design. *Eur Respir J* 1995;8(6):1030-8.
2. Samoli E, Analitis A, Touloumi G et al. Estimating the exposure-response relationships between particulate matter and mortality within the APHEA multicity project. *Environ Health Perspect* 2005;113(1):88-95.
3. Health Effect Institute. *Special Reports. Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health*. Revised Analysis of Selected Time-Series Studies. Boston (MA), Health Effect Institute, 2003.
4. Dominici F, McDermott A, Zeger SL, Samet JM. National maps of the effects of particulate matter on mortality: exploring geographical variation. *Environ Health Perspect* 2003;111(1):39-44.
5. Samoli E, Peng R, Ramsay T et al. Acute effects of ambient particulate matter on mortality in Europe and North America: results from the APHENA study. *Environ Health Perspect* 2008;116(11):1480-6.
6. Wichmann HE, Spix C, Tuch T et al. Daily mortality and fine and ultrafine particles in Erfurt, Germany part I: role of particle number and particle mass. *Res Rep Health Eff Inst* 2000;(98):5-86; discussione 87-94.
7. Stafoggia M, Forastiere F, Faustini A et al; EpiAir Group. Susceptibility factors to ozone-related mortality: a population-based case-crossover analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(3):376-84.
8. Chiusolo M, Cadum E, Stafoggia M et al. Short Term Effects of Nitrogen Dioxide on Mortality and Susceptibility Factors in Ten Italian Cities: the EpiAir Study. *Environ Health Perspect* 2011;119(9):1233-8.
9. Zeka A, Sullivan JR, Vokonas PS, Sparrow D, Schwartz J. Inflammatory markers and particulate air pollution: characterizing the pathway to disease. *Int J Epidemiol* 2006;35(5):1347-54.
10. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121(1):2331-78.
11. Künzli N, Perez L, Lurmann F, Hricko A, Penfold B, McConnell R. An attributable risk model for exposures assumed to cause both chronic disease and its exacerbations. *Epidemiology* 2008;19(2):179-85.
12. 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 APHEA2 project. *Epidemiology* 2001;12(5):521-31.
13. Forastiere F, Stafoggia M, Berti G et al; SISTI group. Particulate matter and daily mortality: a case-crossover analysis of individual effect modifiers. *Epidemiology* 2008;19(4):571-80.
14. Zanobetti A, Schwartz J, Samoli E et al. The temporal pattern and heart disease mortality in response to air pollution. *Environ Health Perspect* 2003;111(9):1188-93.
15. Schwartz J. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology* 2000;11(3):320-6.
16. Schwartz J, Coull B, Laden F, Ryan L. The effect of dose and timing of dose on the association between airborne particles and survival. *Environ Health Perspect* 2008;116(1):64-9.
17. Ostro BD, Feng WY, Broadwin R, Malig BJ, Green RS, Lipsett MJ. The impact of components of fine particulate matter on cardiovascular mortality in susceptible subpopulations. *Occup Environ Med* 2008;65(11):750-6.
18. Samoli E, Stafoggia M, Rodopoulou S et al; the MED-PARTICLES Study group. Associations between Fine and Coarse Particles and Mortality in Mediterranean Cities: Results from the MED-PARTICLES Project. *Environ Health Perspect* 2013 May 17. [Epub ahead of print].
19. Balakrishnan K, Ganguli B, Ghosh S et al; HEI Health Review Committee. Part 1. Short-term effects of air pollution on mortality: results from a time-series analysis in Chennai, India. *Res Rep Health Eff Inst* 2011;(157):7-44.
20. Kloog I, Ridgway B, Koutrakis P, Coull BA, Schwartz JD. Long- and short-term exposure to PM_{2.5} and mortality: using novel exposure models. *Epidemiology* 2013;24(4):555-61.
21. Gandini M, Berti G, Catatni G et al. Indicatori ambientali nello studio EPIAIR2: i dati di qualità dell'aria per la sorveglianza epidemiologica. *Epidemiol Prev* 2013;37(4-5):209-19.
22. 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;28(4-5) Suppl:4-100.
23. Berti G, Chiusolo M, Grechi D et al. Indicatori ambientali in dieci città italiane (2001-2005): i dati di qualità dell'aria per la sorveglianza epidemiologica. *Epidemiol Prev* 2009;33(6) Suppl 1:13-26.
24. Steadman RG. The assessment of sultriness. Part I: a temperature-humidity index based on human physiology and clothing science. *J App Meteorol* 1979;18:861-73.
25. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991;133(2):144-53.
26. Levy D, Lumley T, Sheppard L, Kaufman J, Checkoway H. Referent selection in case-crossover analyses of acute health effects of air pollution. *Epidemiology* 2001;12(2):186-92.
27. Jackson D, White IR, Thompson SG. Extending DerSimonian and Laird's methodology to perform multivariate random effects meta-analyses. *Stat Med* 2010;29(12):1282-97.
28. Schwartz J. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology* 2000;11(3):320-6.
29. Stafoggia M, Faustini A, Rognoni M et al. Inquinamento atmosferico e mortalità in dieci città italiane. Risultati del progetto EpiAir. *Epidemiol Prev* 2009;33(6) Suppl 1:65-76.
30. Hastie TJ, Tibshirani RJ. *Generalized Additive Models*. London, Chapman & Hall, 1990.
31. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-60.
32. Katsouyanni K, Samet JM, Anderson HR et al; HEI Health Review Committee. Air pollution and health: a European and North American approach (APHENA). *Res Rep Health Eff Inst* 2009;(142):5-90.
33. Stafoggia M, Samoli E, Alessandrini E et al; the MED-PARTICLES Study Group. Short-term Associations between Fine and Coarse Particulate Matter and Hospitalizations in Southern Europe: Results from the MED-PARTICLES Project. *Environ Health Perspect* 2013 Jun 18. [Epub ahead of print].