

APPENDICE D1: Disturbi respiratori nell'infanzia nell'area a rischio di Milazzo

LA SALUTE RESPIRATORIA DEI BAMBINI DELL'AREA A RISCHIO DI MILAZZO

A cura del Professor Annibale Biggeri

Università Degli Studi di Firenze

Dipartimento Di Statistica "Giuseppe Parenti"

INTRODUZIONE

L'inquinamento atmosferico costituisce un rilevante problema di sanità pubblica già a partire dal secolo scorso; infatti sin dalla prima metà del '900 si verificarono, in tempi diversi ed in regioni geograficamente distinte (Valle della Mosa, Pittsburgh, Londra, New York), numerosi episodi d'elevato inquinamento *outdoor* che colpirono prevalentemente bambini, anziani ed individui affetti da patologie cardiorespiratorie. I principali esiti sono riportati anche in studi recenti che descrivono eventi analoghi: eccesso di mortalità (1-4), incremento consultazioni del medico di famiglia per asma (5), incremento dell'uso di farmaci antiasmatici (6-8), incremento delle ospedalizzazioni e visite in pronto soccorso (9-12), deficit della capacità respiratoria (13).

L'approccio epidemiologico più tradizionale è rappresentato dagli studi trasversali condotti in genere confrontando le prevalenze di patologia (14-16), o i dati funzionali respiratori (17-19), in due o più aree caratterizzate da livelli differenti d'inquinamento atmosferico.

Pochi sono gli studi longitudinali sull'incidenza di patologia e/o cambiamento della funzione polmonare (20-22); i più recenti valutano i cambiamenti della funzione respiratoria, in rapporto alle variazioni degli inquinanti ambientali, considerati quale frequenza dei ricoveri giornalieri (23-25).

Numerose indagini epidemiologiche hanno documentato l'associazione fra esposizione a breve termine ad inquinamento atmosferico ed effetti respiratori nei bambini (10, 26-34), in particolare, sono state ripetutamente osservate associazioni per esposizioni ad ozono e particelle aerodisperse (18).

Sono invece pochi gli studi che hanno valutato gli effetti cronici sull'apparato respiratorio dei bambini causati da un'esposizione duratura a concentrazioni medio-basse di inquinanti atmosferici, quali si ritrovano attualmente in Europa Occidentale e negli USA (7,35-37). Alterazioni della funzionalità respiratoria sono state riscontrate in diversi studi (17, 38-39) per esposizione a NO₂, O₃ e PTS (articolato sospeso totale).

A livello europeo è stato condotto l'*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*

<http://isaac.auckland.ac.nz>. (40) L'Italia ha partecipato al progetto ISAAC con la ricerca denominata *Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente SIDRIA (1994-95, SIDRIA 1 e 2001-2003 SIDRIA 2* <http://www.sidria.net>. (41-43).

Lo studio SIDRIA 2 includeva un solo centro per la Regione Sicilia che, per la sua particolare posizione geografica e per le caratteristiche della sua popolazione, costituisce un'interessante area d'indagine dei disturbi respiratori nell'infanzia, sia a fini di sanità pubblica sia di ricerca.

La frequenza di disturbi respiratori nei bambini frequentanti le scuole elementari (6-7 anni) indagati dallo studio SIDRIA 2 mostra per Palermo valori leggermente superiori per fischi o sibili negli ultimi dodici mesi (8,4 % contro 7,8 % del restante campione, $p=0.54$), praticamente uguali per i sintomi infiammatori (3,0% contro 2,9% per tosse o catarro per più di tre mesi, $p=0.72$) e per la domanda su asma nella vita (8,8% contro 9,1%, $p=0.68$).

Non si hanno informazioni sulla frequenza di questi disturbi nelle aree a rischio della regione.

In generale l'area a rischio di Milazzo è poco studiata. I comuni appartenenti all'area ad elevato rischio di crisi ambientale sono Condò, Gualtieri Sicaminò, Milazzo, Pace del Mela, San Filippo del Mela, Santa Lucia del Mela, San Pier Niceto, con una popolazione di 56.422 abitanti al censimento 2001.

L'area è caratterizzata dalla presenza di una raffineria di petrolio, una centrale termoelettrica, un cogeneratore, un'acciaieria, un impianto per il recupero del piombo dalle batterie esauste e una serie di attività di minor rilevanza. La qualità dei suoli è descritta da uno studio (44) effettuato nell'ambito del Programma Operativo ENVIREG del 1999 effettuato nel 1997 dal Centro Comune di Ricerca (CCR) di Ispra sui metalli pesanti contenuti nei suoli, che ha evidenziato il superamento, in alcuni campioni e per alcuni dei metalli analizzati (Cr, Co, Cu, Zn) dei limiti di concentrazione previsti dall'Allegato 1 del D.M. 471/99 per siti destinati ad un uso residenziale. Per quanto riguarda l'aria si dispone dello studio Artemisia (ENEA, 2003) (45) dove è stata fatta una modellazione matematica dei livelli di inquinamento a partire tra l'altro dalle informazioni della rete di monitoraggio della qualità dell'aria della Provincia di Messina nel periodo 1996-1999. Questo studio documenta livelli di concentrazione media annua di SO₂ di 40 µg/m³.

Lo stato di salute della popolazione residente nell'area è stato oggetto dello studio Artemisia (45) mediante l'analisi della mortalità per causa nel periodo 1980-97. Il territorio è stato suddiviso in tre fasce a seconda della distanza dal polo industriale, e per ciascuna fascia sono stati calcolati gli indicatori epidemiologici usuali. Nel complesso emerge un quadro invariato rispetto a quello della provincia di Messina e dell'intera regione. Nei comuni appartenenti alla fascia più vicina al polo industriale e limitatamente agli uomini, vengono osservati eccessi di mortalità totale, di tumore del polmone, tumore del fegato e per malattie respiratorie in età inferiore ai 65 anni. Il fatto che emerga un quadro così diverso tra i due sessi ha fatto ipotizzare agli autori una maggiore influenza dell'esposizione professionale rispetto a quella ambientale.

Il rapporto pubblicato nel 2005 dall'Osservatorio Epidemiologico della Regione Siciliana (46), riferito agli anni 2001-2003, è assai completo ed esaustivo. Ne riportiamo in estratto la parte riguardante l'area di Milazzo (il corsivo grassetto è nostro):

« La popolazione residente nei comuni della fascia 1 dell'area di Milazzo comprende un totale di 48.765 abitanti (49% maschi) e rappresenta l'1% della popolazione regionale. Quella residente nei comuni della fascia 2 comprende un totale di 104.001 abitanti (48% maschi).

Cause tumorali

L'analisi per tutti i tumori ha evidenziato eccessi statisticamente significativi solo per la morbosità (ricoveri, femmine: SMR=108; ricoverati: maschi SMR=111).

In particolare, dall'analisi di mortalità per specifiche sedi tumorali, è stato osservato un eccesso statisticamente significativo per tumore della laringe nei maschi (SMR=314), mentre per la morbosità è stato osservato un eccesso significativo per tumore della laringe, bronchi e polmoni nelle femmine (ricoveri: SMR=164).

Cause non tumorali

Per le malattie cardiovascolari si osservano eccessi statisticamente significativi solo nei maschi (mortalità SMR=109; ricoveri SMR=111; ricoverati SMR=110). Analogamente anche per le patologie ischemiche eccessi statisticamente significativi sono stati osservati solo negli uomini e limitatamente alla morbosità (ricoveri SMR=114; ricoverati SMR=117).

Per le malattie respiratorie complessivamente è stato osservato un eccesso di mortalità statisticamente significativo nelle donne (SMR=135), un eccesso significativo di ricoveri si osserva invece tra i maschi (SMR=109). Alcuni eccessi sono stati osservati nelle specifiche patologie respiratorie, in particolare le

respiratorie acute (ricoveri: maschi SMR=126, femmine SMR=125; ricoverati: maschi SMR=120, femmine SMR=122).

Infine per le malattie del rene è stato osservato un eccesso statisticamente significativo nei ricoveri limitatamente alla popolazione femminile (SMR=120). »

I risultati sopra esposti evidenziano nella popolazione dell'area di Milazzo:

- un aumento della patologia respiratoria acuta;
- un contesto caratterizzato da alti livelli di inquinamento atmosferico;
- una mancanza di informazioni sulla frequenza di disturbi respiratori nell'infanzia;
- una mancanza di informazioni sul livello di esposizione della popolazione in anni più recenti.

È importante considerare anche come i disturbi respiratori nell'infanzia colpiscono una frazione della popolazione che ha un grande valore o utilità sociale. In particolare fattori di rischio che agiscono nell'età dello sviluppo possono costituire i determinanti dell'insorgenza in età adulta della broncopatia cronico-ostruttiva (ad es. funzionalità polmonare come fattore di rischio in età adulta, 13).

Inoltre è ormai noto che alcuni inquinanti dell'aria sono irritanti delle vie respiratorie (SO₂; NO₂ e polveri; ad es. per il nostro paese 47) e che disponiamo di misure di sanità pubblica efficaci come ad esempio le Linee guida di comunità (48: www.euro.who.int/childhealthenv).

In sintesi: i bambini residenti nell'area di Milazzo sono esposti ad alti livelli di inquinanti, in particolare SO₂. Benchè l'asma, in particolare in età pediatrica, sia una malattia su base allergica essa si caratterizza per uno stato di infiammazione cronica delle vie aeree e può essere scatenata e aggravata da esposizione ad inquinanti atmosferici che possono interagire, individualmente o in combinazione con gli aeroallergeni. Analogamente al fumo passivo gli inquinanti atmosferici possono essere in causa anche nel determinismo o peggioramento di altre patologie respiratorie su base infiammatoria, quali tosse, catarro e bronchite.

1. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo generale dello studio è valutare il ruolo causale degli inquinanti dell'aria nella cronicizzazione e nell'aggravamento della patologia di tipo ostruttivo.

Obiettivi specifici sono:

- quantificare la prevalenza di disturbi respiratori nell'infanzia nella popolazione residente nell'area a rischio di Milazzo;
- caratterizzare i livelli degli inquinanti dell'aria (attuali, nella loro dinamica temporale come variazioni giornaliere e stagionali; nella loro dinamica spaziale e spazio-temporale rispetto ai comuni interessati);
- valutare la funzionalità respiratoria nella popolazione infantile affetta da disturbi di tipo ostruttivo e residente nell'area a rischio;
- contribuire alla definizione di interventi di sanità pubblica.

Per valutare e quantificare l'eventuale associazione tra ambiente e salute respiratoria nei bambini residenti nell'area di Milazzo ci si propone di effettuare uno studio longitudinale su base individuale. Fattori di rischio stabili nel tempo saranno misurati all'inizio dello studio per mezzo di un questionario. Fattori modificabili saranno valutati nel corso dell'indagine per mezzo di un diario e una scheda sintetica. L'inquinamento atmosferico sarà caratterizzato nel tempo e nello spazio per mezzo di centraline fisse della rete di monitoraggio della qualità dell'aria dell'ARPA Sicilia, Dipartimento di Messina e per mezzo di dosimetri passivi. La salute respiratoria sarà valutata con misure oggettive di funzionalità respiratoria e marcatori biologici di infiammazione bronchiale.

Studi analoghi sono stati condotti a Linz (49) e negli USA (50).

1.1 definizione operativa degli esiti in studio

- studiare in tutti i bambini residenti nell'area di 6-10 anni la prevalenza di disturbi respiratori;
- studiare in un gruppo di bambini di 8-10 anni residenti nell'area, positivi per disturbi respiratori, gli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico in termini di variazioni della funzionalità respiratoria, dei livelli di ossido nitrico esalato e dei sintomi respiratori mediante controlli quindicinali.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Disegno dello studio

È uno studio in due stadi.

Al primo stadio è uno studio trasversale su tutta la popolazione scolastica afferente alle scuole primarie dell'area.

Al secondo stadio è uno studio longitudinale con misure ripetute di funzionalità respiratoria e segni e sintomi di disturbi respiratori (studio di tipo *panel*) sui bambini positivi.

Al primo stadio viene condotta una valutazione di tipo trasversale con un questionario modificato tipo SIDRIA per stabilire le condizioni di base e la presenza di fattori di rischio che non si modificano nel tempo.

Al secondo stadio, un sottoinsieme di bambini positivi per i disturbi respiratori (definiti sulla base delle risposte al questionario iniziale) sono seguiti in modo più accurato rilevando *quindicinalmente* le variazioni del quadro clinico, della funzionalità respiratoria e di un marcatore biologico di infiammazione delle vie aeree. L'indagine funzionale è accompagnata dalla somministrazione di un diario e di una scheda sintetica per rilevare i fattori modificabili.

Lo studio sarà condotto per il primo stadio nel periodo marzo 2007 - aprile 2007, per il secondo stadio novembre 2007-aprile 2008.

2.1.1 Identificazione dell'area in studio

Utilizzando lo studio Artemisia condotto dall'ENEA (2003; 45) è stato possibile identificare il territorio dell'area a rischio di Milazzo potenzialmente interessato da inquinamento dell'aria. Le concentrazioni degli inquinanti sono disomogenee rendendo di interesse la valutazione anche geografica di eventuali differenze nella frequenza di disturbi respiratori.

2.1.2 Definizione e misure dell'esposizione

L'inquinamento dell'aria nel periodo interessato dal presente studio viene caratterizzato temporalmente e spazialmente.

Nel tempo si dispone di tre centraline fisse di monitoraggio della qualità dell'aria identificate grazie alla collaborazione dell'ARPA Sicilia Dipartimento di Messina e dei Comuni del comprensorio. Dalle serie giornaliere delle medie orarie di concentrazione degli inquinanti (i gassosi e il PM10) si deriverà la media giornaliera secondo il protocollo MISA (Biggeri et al. 2004; 47) per i mesi novembre 2007-aprile 2008.

Nello spazio, viene condotto un monitoraggio con dosimetri passivi posti secondo una griglia regolare di venti maglie per due settimane al mese per il periodo novembre 2007 – aprile 2008.

I dosimetri rilevano SO₂ NO₂ e BTX ed eventualmente ozono (su medie quindicinali).

Le maglie sono costruite in modo tale da avere comunque dei dosimetri posti nei cortili delle scuole primarie coinvolte nello studio.

I campionatori utilizzati sono conformi alle norme CEN – European Committee for Standardisation, "Ambient air quality – Diffusive samplers for the determination of concentrations of gases and vapours – Requirements and test methods", Brussels, 2000. Le analisi sono effettuate presso il Laboratorio Passam-Laboratory for environmental analysis, certificato EN 45001 dal 1996 e ISO/IEC 17025 dal 2001; tale certificazione ISO/IEC è specificamente riferita a "Laboratorio di misura per la qualità dell'aria ambiente, indoor e luoghi di lavoro mediante campionatori diffusivi e analisi mediante spettrofotometria, cromatografia ionica, e gascromatografia".

2.1.3 Popolazione in studio

La popolazione in studio è costituita dai tutti i bambini delle scuole elementari dei comuni dell'area a rischio di Milazzo. Il numero di alunni nell'a.s. 2006-2007 delle scuole primarie site nell'area è di circa 5000. Tutta questa popolazione verrà indagata con i questionari.

Invece, l'indagine longitudinale con prove ripetute di funzionalità respiratoria è condotta su un campione di 120 bambini positivi dalla terza alla quinta classe elementare. La scelta di non includere in questa parte dello studio i bambini che frequentano la prima e la seconda classe delle scuole elementari è dettata dalla non perfetta collaborazione dei soggetti più giovani nell'esecuzione corretta dei test di funzionalità polmonare.

2.1.4 Esiti in studio e rilevazione dei dati

La rilevazione dei dati si svolge attraverso un questionario standardizzato, compilato dai genitori dei bambini delle scuole elementari, mirato all'identificazione dei disturbi respiratori e dei fattori di rischio che non si modificano nel tempo. Il questionario è simile a quello utilizzato per lo studio SIDRIA con domande numerose e dettagliate sulla presenza di sintomatologia respiratoria che costituisce l'esito allo studio (fischi o sibili, difficoltà di respiro con fischi o sibili, sibili con difficoltà a parlare, tosse secca notturna, tosse e/o catarro); sono comprese anche domande su potenziali confondenti per la patologia respiratoria (e.g. familiarità per malattie respiratorie, livello di istruzione dei genitori, abitudini al fumo dei genitori, fumo attivo dei ragazzi, densità abitativa, umidità o muffa *indoor*). Il questionario comprende inoltre domande mirate a caratterizzare l'esposizione professionale dei genitori e il loro stato di salute, e domande relative alla percezione del rischio ambientale. Le fasi e le procedure di distribuzione, compilazione e ritiro dei questionari sono oggetto di un protocollo operativo (vedi linee guida della rilevazione).

Per i bambini del gruppo di soggetti positivi è prevista anche la rilevazione quindicinale di dati clinici mediante diari compilati dai genitori con i bambini. I diari consistono in domande sulla presenza di sintomatologia respiratoria e allergica (fischi o sibili, difficoltà di respiro con fischi o sibili, sibili con difficoltà a parlare, tosse secca notturna, tosse e/o catarro, rinite, congiuntivite) nonché di notizie su eventuali terapie nella settimana che precede la misura della funzionalità polmonare e dell'ossido nitrico esalato (vedi sotto).

I questionari raccolti saranno inviati al Dipartimento di Statistica di Firenze che ne cura l'inserimento e l'elaborazione.

2.1.5 Misure di funzionalità polmonare

Previa comunicazione alle scuole, con richiesta di collaborazione e disponibilità di un locale dove svolgere l'esame e previo consenso informato dei genitori, in tutti i soggetti sarà effettuato ogni 2 settimane un test di funzionalità polmonare mediante spirometria (spirometro portatile tipo Biomedin) con rilevazione di diversi indici di funzionalità respiratoria (FVC, FEV1 e FEV1/FVC, FEF25-75). Tale test sarà affiancato dalla rilevazione dell'ossido nitrico esalato effettuata con lo strumento COSMED. Saranno eseguibili circa 30 valutazioni al giorno. La campagna di esami spirometrici sarà diretta dal Prof. Fogliani, responsabile dell'Unità di Pneumologia dell'ospedale di Milazzo, e condotta da medici specialisti opportunamente formati per la specifica rilevazione dal gruppo del Dott. Riccardo Pistelli, Pneumologia Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma. In particolare uno pneumologo specialista, dott. Paolo Murgia dell'UO Pneumologia ASL 7 Carbonia, sarà responsabile dell'addestramento. Il dott. Murgia ha già eseguito le 1650 spirometrie della campagna DRIAS (www.drias.it) nel 2005 sui bambini delle scuole elementari di 8 Comuni della Provincia cagliaritanese e 1350 dello studio Sarroch con 600 misure dell'ossido nitrico su bambini e ragazzi delle medie inferiori. Il dott. Pistelli a leggere i dati spirometrici e provvedere ai controlli di qualità e al calcolo delle misure di funzionalità respiratoria secondo il protocollo ATS.

3. DIMENSIONE E POTENZA DELLO STUDIO

Si tratta di uno studio *panel* sulla funzionalità respiratoria.

Scopo dello studio è valutare la presenza di un'associazione tra variazioni della funzionalità respiratoria e variazioni nelle concentrazioni di inquinanti dell'aria.

Il disegno dello studio è longitudinale, i soggetti sono sottoposti a misure ripetute di funzionalità respiratoria nell'arco di sei mesi e contestualmente sono rilevate le concentrazioni nell'aria degli inquinanti aerodispersi.

Il modello di analisi è un modello di regressione lineare per misure ripetute.

La variabile di risposta usata per il dimensionamento è il FEV1 (L, volume espiratorio forzato al 1° secondo); la variabile esplicativa sono le concentrazioni medie settimanali di SO₂ misurate tramite i dosimetri passivi ($\mu\text{c}/\text{m}^3$).

La valutazione della dimensione del campione è quindi condotta sull'esito più "incerto" cioè la misura di funzionalità respiratoria:

- fissando il livello di errore di primo tipo $\alpha=0.05$ a due code;
definendo la minima differenza di interesse (d). Usando lo studio di Timonen et al. (51) si assume un effetto massimo che corrisponde ad un coefficiente di correlazione del 20% (calcolato dal lavoro di Timonen a partire dal coefficiente di regressione e del suo errore standard; in tab 4 pag. 133 FEV₁ (ml) per variazione interquartile di NO₂ a lag2 è riportato un coefficiente di regressione dell'ordine di -11,4 con errore standard 4,54. Abbiamo quindi $t=-11,4/4,54=-2,51$ da cui $r=0,208$; vedi 52, pag 381);
- fissando la potenza al 90% ;
- scegliendo la varianza delle misure di funzionalità respiratoria sulla base del precedente studio DRIAS. Per il totale del campione (1650 bambini) si è misurato nel 2005 un valore medio di FEV1 di 1,99 L e una deviazione standard di 0,36 L (per i bambini delle scuole di Sarroch una deviazione standard di 0,32 L);
- assumendo dieci misure ripetute (due al mese per cinque mesi);
- assumendo tre differenti valori per la correlazione tra le osservazioni, anche se ci aspettiamo una forte variabilità entro soggetto e quindi valori molto bassi di correlazione: 0 – 0,1 – 0,2 ;
- infine assumendo che ogni soggetto abbia lo stesso valore della variabile esplicativa, le concentrazioni degli inquinanti sono misurate infatti da monitor ambientali e non personali. Dal rapporto Artemisia (45) non si deduce un valore di deviazione standard usabile. Dalle misure effettuate da DRIAS nell'inverno 2005 a Sarroch, dove è sita una raffineria ed un impianto di generazione di energia e quindi con caratteristiche simili di inquinamento dell'aria, la deviazione standard delle misure settimanali di SO₂ è risultata di 2,88 $\mu\text{c}/\text{m}^3$ secondo i dosimetri posizionati in prossimità delle scuole primarie allora aperte (via Carducci e via Fermi).

Procediamo allora come segue:

- 1- ci basiamo su una correlazione prudenziale di 0,1 (10 per cento) come effetto minimo (rispetto al valore di 0,21 che abbiamo discusso sopra a partire dal lavoro di Timonen, 51). Da qui, conoscendo la deviazione standard della variabile di risposta (S_Y circa 0,3) e della variabile esplicativa (S_X circa 3,0) deriviamo un coefficiente minimo (d) di 0,01 (la relazione che lega la correlazione r al coefficiente di regressione b è: $b = r S_Y / S_X$).
- 2- Applichiamo la formula per dati ripetuti (53):

$$m = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 s_Y^2 (1-\rho)}{n s_X^2 d^2}$$

dove m indica il numero di soggetti e n il numero di misure ripetute per soggetto. Da cui otteniamo i seguenti numeri (m) di soggetti :

$\rho =$	0	0,1	0,2
$n=10$	111	100	88

dove n è il numero di misure ripetute per soggetto, ρ la correlazione tra misure dello stesso soggetto, $d S_Y S_X$ come indicato nel punto 1- e $z_{1-\alpha/2} = 1,96$ e $z_{1-\beta} = 1,28$.

Per approssimazione il primo valore è ottenuto così:

$$m = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 s_Y^2 (1-\rho)}{n s_X^2 d^2} = \frac{10 \times 0,1}{10 \times 9 \times 0,0001} = \frac{10000}{90} = 111$$

Per il primo stadio sono reclutati tutti i bambini delle primarie (circa 5000).

Per il secondo stadio 120 bambini di terza, quarta e quinta elementare con segni di positività alle domande sui disturbi respiratori di tipo ostruttivo.

4. ANALISI

I dati raccolti saranno oggetto di un'analisi descrittiva delle principali variabili d'esposizione, esito e dei potenziali confondenti; sarà, inoltre, esplorata la relazione tra le variabili d'esposizione, ottenute dal monitoraggio ambientale o rilevate dal questionario/diario, e variabili d'esito rilevate dal medesimo questionario/diario o derivate da misure di funzionalità polmonare.

In dettaglio, verrà calcolata la prevalenza di disturbi respiratori e una serie di indici di funzionalità respiratoria e marcatori di infiammazione. I limiti di confidenza, che saranno associati alle misure sopra descritte, saranno calcolati tenendo conto della possibile correlazione entro-bambino legata alla ripetizione sullo stesso soggetto delle misure di esito.

Anche per alcuni dei fattori di esposizione presi in considerazione saranno stimate misure di prevalenza o misure su scala quantitativa con procedure statistiche analoghe.

La finalità principale dello studio è analitica, eventuali disomogeneità temporali e geografiche saranno analizzate come differenze e rapporti di prevalenza o, nel caso di misure quantitative, differenze tra medie o rapporti tra medie geometriche.

Ogni analisi dell'associazione tra variabili sarà condotta stratificando per le altre variabili potenzialmente confondenti, al fine di calcolare una stima quantitativa del rischio al netto del contributo degli altri determinanti di malattia. Si farà ricorso a modelli di regressione per raggiungere questo stesso obiettivo solo se il numero delle variabili di cui tenere conto risultasse elevato. Anche in questo caso si introdurranno le correzioni necessarie a causa della correlazione entro-soggetto delle misure di esito (si rimanda a 53).

5. ASPETTI ETICI

Questo studio è condotto in accordo con la dichiarazione di Helsinki e secondo quanto previsto dalla circolare del Ministero della Salute n. 6 del 2 settembre 2002.

Tutte le informazioni ottenute sono trattate nel rispetto delle disposizioni di legge vigenti in tema di *privacy*, cioè nel rispetto del segreto professionale e d'ufficio ed i risultati dello studio saranno diffusi esclusivamente in forma aggregata (cioè non individuale) e anonima. I dati dell'indagine, resi anonimi, saranno elaborati e conservati nel rispetto delle vigenti leggi nazionali.

Il Preside e le Direzioni delle scuole interessate sono informate delle finalità dell'indagine, delle modalità di raccolta delle informazioni e della successiva diffusione dei risultati. Alle Direzioni d'istituto sono richieste le autorizzazioni necessarie alla conduzione dello studio. Ai genitori degli alunni è consegnata una lettera per informarli sulle finalità dello studio ed ottenere il loro consenso informato al trattamento dei dati ottenuti tramite il questionario ed all'effettuazione di misure di funzionalità polmonare.

È informata dell'indagine la Direzione Generale e Sanitaria della ASL di Messina, collaborano all'indagine i pediatri ed i medici di base che operano nel territorio in cui sono localizzate le scuole coinvolte.

Il presente Protocollo è sottoposto all'approvazione del Comitato Etico competente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rooney C, McMichael AJ, Kovats RS, Coleman MP. *Excess mortality in England and Wales, and in Greater London, during the 1995 heatwave*. J Epidemiol Comm Health 1998; 52: 482-486.
- 2) Borja-Aburto VH, Castillejos M, Gold DR, Bierzwinski S, Loomis D. *Mortality and ambient fine particles in southwest Mexico City, 1993-1995*. Environ Health Perspect 1998; 106: 849-855.
- 3) Sunyer J, Schwartz J, Tobias A, Macfarlane D, Garcia J, Antò JM. *Patients with chronic obstructive pulmonary disease are at increased risk of death associated with urban particle air pollution: a casecrossover analysis*. Am J Epidemiol 2000; 151: 50-56.
- 4) Bremner SA, Anderson HR, Atkinson RW, McMichael AJ, Strachan DP, Bland JM, Bower JS. *Short-term association between outdoor air pollution and mortality in London 1992-4*. Occup Environ Med 1999; 56: 237-244.
- 5) Hajat S, Haines A, Goubet SA, Atkinson RW, Anderson HR. *Association of air pollution with daily GP consultations for asthma and other lower respiratory conditions in London*. Thorax 1999; 54: 597-605.
- 6) Pope III CA, Bates DV, Raizenne ME. *Health effects of particulate air pollution: time for reassessment?* Environ Health Perspect 1995; 103: 472-480.
- 7) Braun-Fahrlander C, Vuille JC, Sennhauser FH, et al. *Respiratory health and long-term exposure to air pollutant in Swiss schoolchildren*. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1042-1049.
- 8) Peters A, Dockery DW, Heinrich J, Winchmann EH. *Medication use modifies the health effects of particulate sulfate and air pollution in children with asthma*. Environ Health Perspect 1997; 105: 430-435.
- 9) Lin CA, Martins MA, Farhat SC, Pope III CA, Conceicao GM, et al. *Air pollution and respiratory illness of children in Sao Paulo, Brazil*. Paed Perin Epidemiol 1999; 13: 475-488.
- 10) Kontos AS, Fassois SD, Deli MF. *Short-term effects of air pollution on childhood respiratory illness in Piraeus, Greece, 1987-1992: nonparametric stochastic dynamic analysis*. Environ Res 1999; 81: 275-296.
- 11) Chew FT, Goh DY, Ooi BC, Saharom R, Hui JK, Lee BW. *Association of ambient air-pollution levels with acute asthma exacerbation among children in Singapore*. Allergy 1999; 54: 320-329.
- 12) Atkinson RW, Anderson HR, Strachan DP, Bland JM, Bremner SA, Ponce de Leon A. *Short-term association between outdoor air pollution and visits to accident and emergency departments in London for respiratory complaints*. Eur Resp J 1999; 13: 257-265.
- 13) Gauderman WJ, Avol E., et al. *The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age*. NEJM 2004; 351: 1057-1067.
- 14) Abbey DE, Petersen F, Millis PK, Beeson WL. *Long-term ambient concentrations of total suspended particulates, ozone, and sulphure dioxide and respiratory symptoms in non smoking population*. Arch Environ Health 1993; 48: 33-46.

- 15) Ostro BD, Lippsett MJ, Mann JK, Krupnick A, Harrington W. *Air pollution and respiratory morbidity among adults in Southern California*. Am J Epidemiol 1993; 137: 691-700.
- 16) Viegi G, Paoletti P, Carrozzi L, et al. *Prevalence rates of respiratory symptoms in Italian general population samples exposed to different levels of air pollution*. Environ Health Perspect 1991; 94: 95-99.
- 17) Schwartz J. *Lung function and chronic exposure to air pollution; a cross sectional analysis of NHANES II*. Environ Res 1989; 50: 309-321.
- 18) Dockery DW, Speizer FE, Stram DO, Ware JH, Spengler JD, Ferris BG. *Effects of inhalable particles on respiratory health of children*. Am Rev Res Dis 1989; 139:587-594.
- 19) Chestnut LG, Schwartz J, Saviz DA, Burchfiel CM. *Pulmonary function and ambient particulate matter: epidemiological evidence from NHANES II*. Arch Environ Health 1991; 46: 135-144.
- 20) Arossa W, Spinaci S., Bugiani M, Natale P, Bucca C, de Candussio G. *Changes in lung function of children after an air pollution decrease*. Arch Environ Health 1987; 42: 170-174.
- 21) Goren AI, Goldsmith JR, Hellmann S, Brenner S. *Follow-up of schoolchildren in the vicinity of a coal-fired power plant in Israel*. Environ Health Perspect 1991; 94: 101-105. 14
- 22) Detels R, Tashkin DP, Sayre JW, et al. *The UCLA population studies of CORD: X. A cohort study of changes in respiratory function associated with chronic exposure to SO_x, NO_x, and hydrocarbons*. Am J Public Health 1991; 81: 350-359.
- 23) Ponka A. *Asthma and low level air pollution in Helsinki*. Arch Environ Health 1991; 46: 262-270.
- 24) Sunyer J, Anto' JM, Murillo C, Saez M. *Effects of urban air pollution on emergency room admission of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Epidemiol 1991; 134: 277-286.
- 25) Schwartz J, Slater D, Larson TV, Pierson WE, Koenig JQ. *Particulate air pollution and hospital emergency room visit for asthma in Seattle*. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 826-831.
- 26) Pope III CA, Dockery DW. *Acute health effects of PM₁₀ pollution on symptomatic and asymptomatic children*. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1123-1128.
- 27) Pope III AC, Dockery DW, Spengler JD, Raizenne ME. *Respiratory health and PM₁₀ pollution: a daily time series analysis*. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 668-674.
- 28) Spektor DM, Lippmann K, Liroy PJ, et al. *Effects of ambient ozone on respiratory function in active, normal children*. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 313-320.
- 29) Neas LM, Dockery DW, Koutrakis P, Tollerud DJ, Speizer FB. *The association of ambient air pollution with twice daily peak expiratory flow rate measurements in children*. Am J Epidemiol 1995; 141: 111-122.
- 30) Braun-Fahrlander C, Ackermann-Liebrich U, Schwartz J, Gnehm HP, Rutishauser M, Wanner HU. *Air pollution and respiratory symptoms in preschool children*. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 42-47.

- 31) Braun-Fahrlander C, Kunzli CN, Domenighetti G, Carell CF, Ackermann-Liebrich U. *Acute effects of ambient ozone on respiratory function of Swiss schoolchildren after a 10-minute heavy exercise*. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17: 169-177.
- 32) Roemer W, Hoek G, Brunekreef B, Clench-Aas J, Forsberg B, Pekkanen J, Schutz A. *PM10 elemental composition and acute respiratory health effects in European children (PEACE project)*. *Eur Resp J* 2000; 15: 553-559.
- 33) Quian Z, Chapman RS, Tian Q, Chen Y, Liou PJ, Zhang J. *Effects of air pollution on children's respiratory health in three Chinese cities*. *Arch Environ Health* 2000; 55: 126-133.
- 34) The APHEA project. *Short-term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiological time series data*. *J Epidemiol Comm Health* 1996; 50(SS1).
- 35) Dockery DW, Cunningham J, Damokosh AI, et al. *Health effects of acid aerosols on North American children: respiratory symptoms*. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 500-505.
- 36) Peters JM, Avol E, Navidi W, et al. *A study of twelve Southern California Communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 760-767.
- 37) McConnell R, Berhane K, Gilliland F, et al. *Air Pollution and bronchitic symptoms in Southern California Children with asthma*. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 757-760.
- 38) Raizenne M, Neas LM, Damokosh AI, et al. *Health effects of acid aerosols on North American children: pulmonary function*. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 506-514.
- 39) Peters JM, Avol E, Navidi W, et al. *A study of twelve Southern California Communities with differing levels and types of air pollution. II. Effects on pulmonary function*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 768-775.
- 40) *Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*. *Eur Respir J* 1998 Aug; 12(2): 315-35.
- 41) *SIDRIA Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente*. Protocollo degli studi e manuale operativo. 1994.
- 42) SIDRIA - Gruppo Collaborativo. *SIDRIA: Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente*. *Epidemiologia e Prevenzione* 1995; 19: 76-78.
- 43) Italian Studies on Respiratory Disorders in Children and the Environment (SIDRIA). *Asthma and respiratory symptoms in 6-7 year old Italian children: gender, latitude, urbanization and socio-economic factors*. *Eur Respir J* 1997, 10: 1780-6. 15
- 44) Ministero dell'Ambiente e della tutela del territorio – *Programma operativo ENVIREG, Regione Siciliana, Caratterizzazione Ambientale dell'area industriale di Milazzo*

- 45) Enea, Ministero dell'Ambiente, Regione Sicilia (2003). *Artemisia 2*. Uno strumento per valutare gli effetti ambientali e sanitari degli inquinanti aeriformi emessi da insediamenti produttivi e per indirizzare la scelta di nuovi siti. Applicazione all'area di Milazzo
- 46) Osservatorio Epidemiologico Regione Sicilia (2005). *Stato di salute della popolazione residente in quattro aree della Sicilia ad elevato rischio ambientale*: analisi della mortalità (aa 1995-2000) e dei ricoveri ospedalieri (aa 2001-2003).
- 47) Biggeri A., Bellini P., Terracini B. (a cura di) (2004) *MISA Meta-analisi degli studi italiani sugli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico 1996-2002*. Epidemiol Prev 2004;28,4-5
- 48) Licari L., Nemer L., Tamburlini G. (2005) *Children's health and environment. Developing action plans* WHO Europe, ISBN 92 890 1374 5.
- 49) Moshhammer H., Hutter H-P., Hauck H. and Neuberger M. (2006) *Low levels of air pollution induce changes of lung function in a panel of schoolchildren*. Eur Respir J 27: 1138-1143
- 50) Delfino RJ, Staimer N, Gillen D, Tjoa T, Sioutas C, Fung K, George SC and Kleinman MT (2006) *Personal and Ambient Air Pollution is Associated with Increased Exhaled Nitric Oxide in Children with Asthma* Environ Health Perspect 114: 1736-1743.
- 51) K L Timonen, J Pekkanen, P Tiittanen and R O Salonen (2002) *Respiratory symptoms induced by exercise in children with chronic Effects of air pollution on changes in lung function*. Occup. Environ. Med. 2002;59;129-134.
- 52) Fisher L, Van Belle G. (1993) *Biostatistics*, Wiley, New York.
- 53) Diggle P, Zeger S, Liang K-Y (1993) *Analysis of longitudinal data*. Oxford, Oxford

APPENDICE D2: Disturbi respiratori nell'infanzia nell'area a rischio di Milazzo



L'indagine epidemiologica sui bambini della valle del Mela

Coordinatore Annibale Biggeri

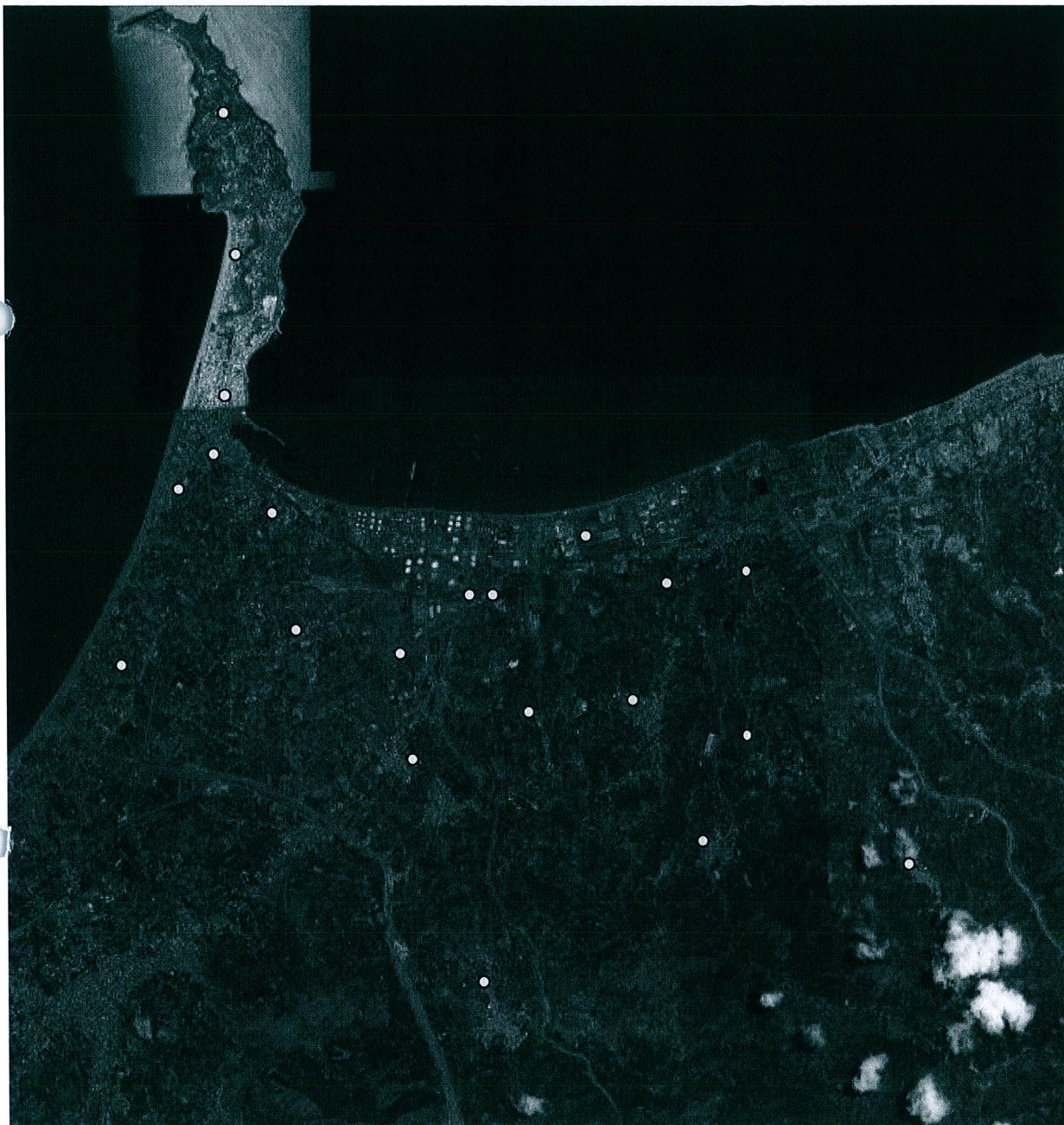
WHO – European Centre for Environment and Health

Università di Firenze

Sintesi

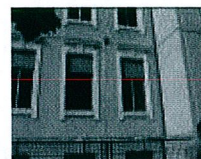
dicembre 2008

Rada di Milazzo con le venti scuole nelle quali è stato posizionato il dosimetro passivo (pallino giallo)



Esempi di alcuni dosimetri posizionati in prossimità delle scuole

Milazzo Scuola Piaggia: mettere palo interno lato strada



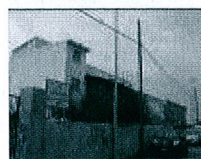
Milazzo CAPO: scuola Lucifero mettere palo angolo



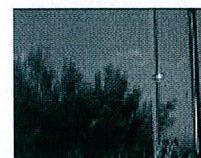
Milazzo Scuola Sacro Cuore: palo telefono all'ingresso



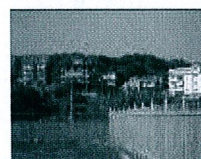
Milazzo Scuola Tono: palo di legno Telecom



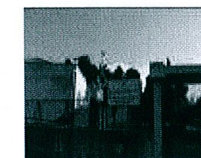
Milazzo Scuola San Giovanni: palo luce senza cespugli



Milazzo Scuola Grazia: palo vicino muro perimetrale

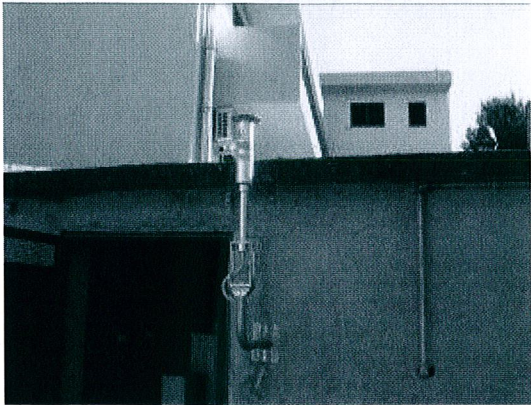


Milazzo Scuola Bastione: palo ancorato alla cancellata





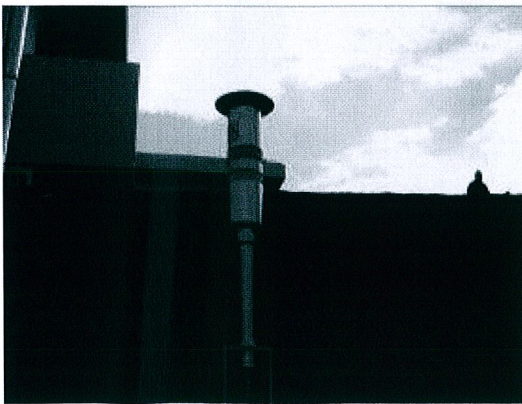
Per la misura delle polveri è stato installato un macchinario con una pompa aspirante e un filtro per la raccolta del particolato.



Il particolato PM_{2,5} è stato misurato da novembre presso la scuola media di Pace del Mela.

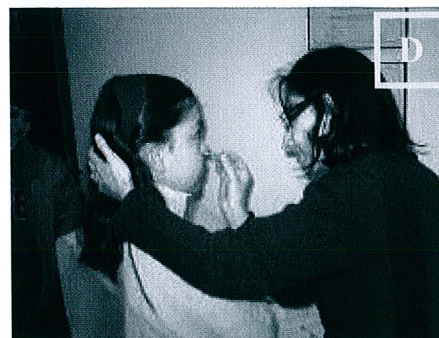
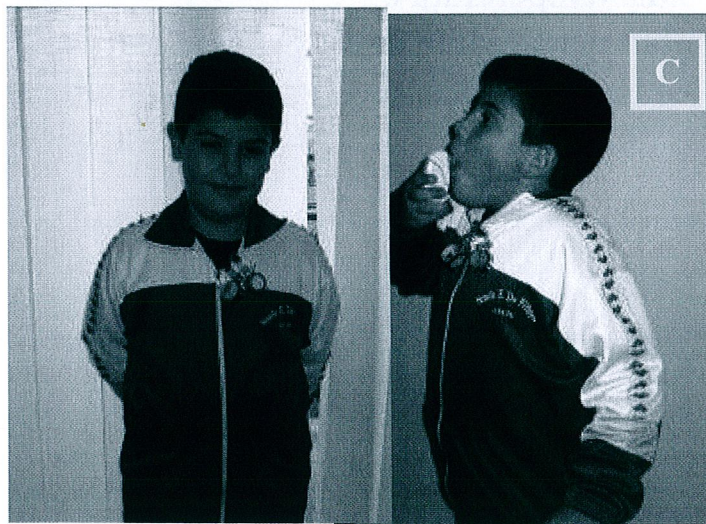
I filtri con il particolato sono stati inviati all'ARPAT di Firenze per la pesatura.

I filtri sono tuttora conservati a bassissima temperatura e disponibili per l'esame della composizione chimica.





Conduzione della misura dell'ossido nitrico nell'aria espirata (figura A), dell'esame spirometrico (figura B) - PANEL 120 - dell'esame sui soggetti sensibili dotati di dosimetri passivi (figura C), del "brushing" nasale per il test di metilazione del DNA (figura D) - PANEL 50.



Descrizione dello studio e analisi dei risultati

Premessa

Lo studio sulla salute respiratoria dei bambini residenti nella Valle del Mela è un insieme di studi epidemiologici svolti nell'ambito del programma che la Regione Siciliana ha commissionato all'Organizzazione Mondiale della Sanità sulle aree che sono state dichiarate ad elevato rischio di crisi ambientale.

È stato realizzato con il contributo di ricercatori italiani e stranieri di varie università, dell'Osservatorio epidemiologico regionale, dell'Azienda sanitaria e della Università di Messina.

Una serie di incontri pubblici e riunioni presso le scuole hanno accompagnato tutta l'iniziativa. È stata posta cura particolare a dichiarare le date di restituzione delle informazioni e mantenere gli impegni con i genitori e i bambini. Iniziato il 27 marzo 2007 con la prima fase, i cui risultati sono stati presentati nell'incontro del 6 ottobre 2007, è poi proseguito con vari incontri presso le scuole del comprensorio nei mesi novembre 2007/febbraio 2008 e con la presentazione dei risultati sul monitoraggio della qualità dell'aria il 30 maggio 2008.

Introduzione

Lo studio è stato condotto sui bambini che frequentano le scuole elementari dei Comuni della Valle del Mela: Condò, Gualtieri Sicaminò, Milazzo, Pace del Mela, San Filippo del Mela, San Pier Niceto e Santa Lucia del Mela. È stato realizzato nel periodo tra Aprile-Maggio 2007 e Novembre 2007-Aprile 2008.

Nell'ultimo quarto di secolo la frequenza dell'asma e delle malattie allergiche è aumentata. Le malattie respiratorie, e, in particolare, l'asma bronchiale, sono disturbi diffusi nella popolazione infantile anche in Italia dove lo SIDRIA ha documentato per la città di Palermo che nei bambini delle scuole elementari (6-7 anni) si hanno prevalenze intorno all' 8,4% per sintomi di tipo asmatico negli ultimi dodici mesi, del 3,0% per tosse o catarro persistenti per più di tre mesi l'anno e dell' 8,8% per diagnosi di asma nella vita.

I disturbi respiratori nell'infanzia sono frequenti e colpiscono una frazione della popolazione che ha un grande valore o utilità sociale. Sappiamo che se non adeguatamente curati possono costituire un fattore di rischio importante nel determinismo dell'insufficienza respiratoria in età adulta. (Gauderman et al NEJM 2004) Sappiamo anche che alcuni inquinanti dell'aria sono irritanti delle vie respiratorie (SO₂; NO₂ e polveri). (Morshammer et al. Eur Respir J 2006; 27: 1138; Lewis et al. Environ Health Perspect 2005; 113:1068; Timonen et al. Occup. Environ. Med. 2002;59;129; Delfino et al. Environ Health Perspect 2006; 114:1736)

Non si avevano informazioni per la valle del Mela, dove precedenti studi e rapporti delle autorità di controllo della qualità dell'aria ambientale documentavano livelli apprezzabili di inquinamento (ad esempio per l'anidride solforosa, SO₂, livelli medi annui di 40 µg/m³ già sui dati della rete provinciale per gli anni 1996-99).

Obiettivi

L'obiettivo dello studio è di contribuire a chiarire il ruolo causale degli inquinanti dell'aria nella cronicizzazione e nell'aggravamento della patologia di tipo ostruttivo.

Gli obiettivi specifici sono: quantificare la prevalenza di disturbi respiratori nell'infanzia nella popolazione residente nell'area a rischio di Milazzo; caratterizzare i livelli degli inquinanti dell'aria; valutare la funzionalità respiratoria nella popolazione infantile affetta da disturbi di tipo ostruttivo e residente nell'area a rischio e le eventuali correlazioni con i livelli di inquinamento dell'aria.

Disegno dello studio

Lo studio si è svolto in due fasi. Nella prima fase (aprile-maggio 2007) è stato condotto uno studio trasversale su tutta la popolazione scolastica di 6-10 anni che frequentava le scuole primarie dell'area. Circa 2500 bambini sono stati studiati per mezzo di un questionario somministrato ai genitori. Nella seconda fase i bambini più sensibili, cioè coloro che risultavano positivi per sintomi di tipo asmatico, sono stati arruolati in uno studio longitudinale che si è svolto nel periodo tra novembre 2007 e aprile 2008. In totale sono stati contattati circa 150 bambini sui quali a scuola sono state eseguite ogni quindici giorni misure di funzionalità respiratoria e determinazioni di biomarcatori di infiammazione bronchiale (PANEL120). Ai genitori veniva chiesto di compilare un diario sui sintomi e i farmaci assunti dai bambini. Parallelamente un sottogruppo di circa 50 bambini è stato seguito intensivamente per una settimana con misure giornaliere dello stato di salute e misure personali della qualità dell'aria (PANEL50). In particolare i 50 bambini sono stati suddivisi in gruppi di cinque. Ciascun gruppo era seguito per una settimana. In ogni gruppo veniva identificato un testimone che portava l'apparecchiatura per le misure personali degli inquinanti. I gruppi erano omogenei per residenza e scuola frequentata.

La caratterizzazione della qualità dell'aria è stata fatta nell'ambito dello studio con campagne appositamente programmate. Dosimetri passivi sono stati collocati su una griglia regolare di 21 postazioni per una settimana al mese per il periodo novembre 2007 – aprile 2008. I dosimetri hanno misurato gli inquinanti gassosi (SO₂ NO₂ e BTX). I campionatori utilizzati sono conformi alle norme CEN. Le analisi sono state effettuate presso il Laboratorio Passam-Laboratory for environmental analysis, certificato EN 45001 dal 1996 e ISO/IEC 17025 dal 2001. Per quanto riguarda le polveri è stato installato un monitor per la misura gravimetrica del PM 2,5 posizionato presso la scuola media di Pace del Mela. Le misure giornaliere per il periodo dicembre 2007 – aprile 2008 sono state eseguite dall'ARPA Toscana secondo gli standard di legge. Il campionatore usato è stato AirFlow HS Avantech, UNI-EN 12341, EN 14907.

Le misure personali dell'esposizione agli inquinanti sono state eseguite con dosimetri passivi per misure giornaliere sempre del Laboratorio Passam. Per le polveri si è utilizzato lo strumento a tecnologia laser Sidepack AM510, EN61326-1:1997 A11998 Clause 6, EN61326:1997 A1:1998, ATEX Dir. 94/9/EC, fornito da TCM Tecora. Eventuali tarature sono state eseguite da ARPA Toscana. Le misure personali sono state eseguite su un testimone.

Per quanto riguarda le misure mediche per il PANEL 120 si è proceduto come segue: in un locale presso le scuole, al gruppo di bambini positivi è stato effettuato ogni 2 settimane un test di funzionalità polmonare mediante spirometro portatile tipo Biomedin (FVC, FEV1 e FEV1/FVC, FEF25-75) e la rilevazione dell'ossido nitrico esalato (feNO) mediante strumento NIOX (COSMED Aerocrine). Per il PANEL 50 invece a casa, nell'arco di una settimana, i bambini arruolati eseguivano la misura di picco di flusso (FEV1) con lo strumento PIKO1 al mattino e alla sera (ore 18 sotto la supervisione di un operatore). Sempre alla sera veniva rilevato l'ossido nitrico esalato con lo strumento NIOX. L'operatore provvedeva a ritirare i dosimetri passivi personali e controllare lo strumento di rilevazione del PM_{2,5} del testimone.

Questo studio è stato condotto in accordo con la dichiarazione di Helsinki e secondo quanto previsto dalla circolare del Ministero della Salute 2-9-2002. Tutte le informazioni ottenute sono

trattate nel rispetto delle disposizioni di legge vigenti in tema di *privacy*; i risultati dello studio saranno diffusi esclusivamente in forma aggregata (cioè non individuale) e anonima. I dati dell'indagine, resi anonimi, sono elaborati e conservati nel rispetto delle vigenti leggi nazionali. I genitori degli alunni è stata consegnata una lettera per informarli sulle finalità dello studio e ottenere il loro consenso informato al trattamento dei dati ottenuti tramite il questionario ed all'effettuazione di misure di funzionalità polmonare. E' stata informata dell'indagine la Direzione Generale e Sanitaria della ASL di Messina, collaborano all'indagine i pediatri ed i medici di base che operano nel territorio in cui sono localizzate le scuole coinvolte.

Risultati. Lo studio trasversale

Lo studio di prevalenza misura quanti bambini hanno sofferto di disturbi respiratori nella vita e nel corso dell'ultimo anno. E' stato condotto tra aprile e maggio 2007.

Hanno partecipato 2506 bambini delle scuole elementari di Condò, Gualtieri, Sicaminò, Milazzo, Pace del Mela, San Filippo del Mela, San Pier Niceto e Santa Lucia del Mela. I genitori hanno compilato un questionario usato internazionalmente (ISAAC). In totale sono risultati validi 2244 (completezza del 89,5%).

La frequenza di disturbi respiratori dei bambini 6-11 anni residenti nella Valle del Mela è risultata la seguente: 168 (il 7,5%) hanno avuto almeno un attacco di asma nella vita; 239 (il 10,7%) hanno avuto un attacco di fischi o sibili negli ultimi 12 mesi; 84 (il 3,7%) hanno avuto episodi di tosse e catarro per più di tre mesi negli ultimi 12 mesi; 193 e 133 (il 19,6% e il 15,6%) hanno avuto raffreddore allergico o eczema.

Per quanto riguarda le caratteristiche socioeconomiche dei genitori il 41% delle madri sono casalinghe l'88% dei padri sono occupati; il 57% delle madri ed il 51% dei padri ha il diploma delle scuole superiori o la laurea. I fattori di rischio principali vedono il 38% dei bambini con almeno un genitore fumatore, il 12% in abitazioni in zone ad intenso traffico autoveicolare e il 15% con abitazioni in cui risultavano macchie di umidità o muffe nel primo anno di vita.

I fattori di rischio principali hanno effetti analoghi a quelli osservati nello studio italiano SIDRIA: il fumo passivo aumenta la prevalenza di asma del 30-40% e di sintomi infiammatori del 30%; il traffico autoveicolare intenso e il passaggio di camion aumenta la frequenza di sintomi infiammatori in modo rilevante (OR 2.3 – 3.4); macchie di umidità o muffe aumentano il rischio di patologia asmatica del 20-50%.

Abbiamo anche documentato la presenza di diseguaglianze sociali. Si ritrova una maggior frequenza di ricoveri cui non corrisponde una maggiore gravità della sintomatologia nei bambini figli di genitori di classe economica più bassa. La percentuale di ricoveri per asma dei bambini con un genitore operaio rispetto agli altri è del 3,5% rispetto a contro l'1,9%. Però il 74% dei bambini asmatici figli di dirigenti lo sono in forma grave rispetto al 50% degli altri.

In conclusione lo studio trasversale documenta che:

- i disturbi respiratori nell'infanzia nella Valle del Mela sono più frequenti che in altre aree italiane (sintomi di tipo asmatico negli ultimi dodici mesi: 11% contro 8%)
- alcuni fattori di rischio noti sono più frequenti (umidità e muffe 16% contro 10%, sovrappeso 14% contro 12%)

- Vi sono disequaglianze sociali di diagnosi e cura (3,5% contro 1,3% di ricoveri per asma dei bambini con un genitore operaio vs altri)

Risultati. I rilevamenti ambientali

Parallelamente allo studio sulle malattie respiratorie dei bambini da novembre 2007 ad aprile 2008 è stata condotta una campagna di monitoraggio della qualità dell'aria. A questo scopo sono stati attivati 21 punti di rilevazione delle sostanze nocive presenti in atmosfera. Dosimetri passivi sono stati collocati per una settimana ogni quindici giorni da novembre 2007 ad aprile 2008 in ogni scuola del territorio. I dosimetri passivi misurano medie settimanali degli inquinanti gassosi: anidride solforosa (SO₂), ossidi di azoto (NO₂) e benzene, toluene, xileni (BTX).

Queste le scuole monitorate:

Milazzo: scuola Sacro Cuore, scuola Piaggia; Capo, scuola Lucifero; scuola Tono; scuola S.Giovanni; scuola Grazia; scuola Bastione; scuola Baronello Ciantro.

San Filippo: scuola elementare; scuola elementare Cattafi; scuola elementare Archi; chiesa di Archi; scuola elementare Corriolo.

Santa Lucia: scuola elementare.

Pace del Mela: scuola media; scuola elementare Giammoro; scuola materna Gabbia.

San Pier Niceto: scuola elementare; scuola di San Piermarina.

Condrò: scuola elementare.

Gualtieri Sicaminò: scuola media.

Per quanto riguarda le polveri, da dicembre 2007 ad aprile 2008 è stato attivo un monitor per il PM 2,5 posizionato presso la scuola media di Pace del Mela.

I livelli degli inquinanti sono risultati molto diversi tra le diverse zone del comprensorio. Le aree maggiormente esposte agli inquinanti sono risultate le seguenti:

Milazzo (scuola di Piaggia), Gabbia, Giammoro e Archi per l'anidride solforosa con valori a volte superiori a 20 mcg/mc. Archi per il biossido di azoto, con valori superiori a 40 mcg/mc, seguita dalla scuola di Piaggia a Milazzo, Grazia e Gabbia. Archi e Grazia per il benzene con valori intorno a 2 mcg/mc. I limiti normativi di riferimento sono riferiti a medie annue DM 60/2002: 20 mcg/mc per SO₂, dal 2010 40 per NO₂ e 5 mcg/mc per benzene.

La concentrazione media di PM_{2,5} osservata nel periodo è 23 mcg/mc. Nella "Posizione del Parlamento europeo definita in seconda lettura l'11 dicembre 2007" – preliminare alla redigenda direttiva – come valore-obiettivo per il PM_{2,5} viene indicato, a decorrere dal 2020, un limite normativo per la salute umana di 20 mcg/mc.

In conclusione:

- nell'area a rischio di Milazzo - Valle del Mela vi sono importanti differenze territoriali nella concentrazione degli inquinanti gassosi.
- Per l'anidride solforosa, di origine prevalentemente industriale, si sono registrati valori alti, superiori a 20 mcg/mc a Milazzo, Gabbia, Giammoro e Archi.
- Per il biossido di azoto si sono registrati valori alti, superiori a 40 mcg/mc ad Archi. Superamenti del valore di 20 mcg/mc anche a Milazzo, Grazia e Gabbia.

- Per il benzene, Archi e Grazia, con valori bassi intorno a 2 mcg/mc.
- Le polveri fini (PM_{2,5}) hanno mostrato concentrazioni alte con una media di 23 mcg/mc. 22 giorni su 100 monitorati hanno valori superiori a 30 mcg/mc.

Risultati. Lo studio PANEL 120 e PANEL 50

Si tratta di due indagini epidemiologiche longitudinali condotte su un campione di bambini che frequentano le scuole elementari e medie inferiori positivi per sintomi di tipo asmatico. Lo scopo è studiare se a variazioni delle concentrazioni degli inquinanti nell'aria corrispondono variazioni della funzionalità polmonare e dell'infiammazione bronchiale.

Il PANEL 120 è stato condotto nel periodo compreso tra novembre 2007 e aprile 2008 e comprende misure di funzionalità respiratoria e di marcatori di infiammazione bronchiale eseguite da personale medico specialistico ogni quindici giorni durante l'orario scolastico. Lo studio ha valutato 129 bambini su 154 invitati. I genitori hanno compilato un diario che indagava gli eventuali disturbi respiratori e i farmaci assunti.

Dato che le misure della qualità dell'aria avevano documentato una grande variabilità dell'esposizione nel territorio del comprensorio del Mela, con valori elevati di anidride solforosa (SO₂) solo in alcune zone e in alcuni periodi, abbiamo condotto anche un secondo studio longitudinale il PANEL 50.

In questo studio la caratterizzazione dell'esposizione è avvenuta mediante misure personali e ci ha permesso di avere una misura accurata dell'esposizione per piccoli gruppi di bambini. In particolare 10 piccoli gruppi sono stati seguiti per una settimana coprendo il periodo dicembre 2007–aprile 2008. Si tratta di un piccolo campione di 38 bambini su 50 invitati. Le misure di funzionalità respiratoria sono effettuate ogni giorno insieme all'esame di ossido nitrico nell'aria espirata. Nel dettaglio abbiamo misurato la FEV₁ con lo strumento PIKO1, un apparecchio elettronico portatile personale. Sono state eseguite due misure al giorno (mattino e sera). Le misure di ossido nitrico sono state eseguite alla sera, con lo strumento NIOX.

I bambini arruolati in questi studi sono bambini sintomatici: hanno un'età media di 9 anni, 1,40 m di altezza e 39kg di peso, prevalentemente maschi (70%), di cui il 40% con una FEV₁ inferiore al 90% del predetto, il 10% con FEV₁ inferiore a 80%, il 65% ha avuto fischi o sibili nell'ultimo anno e il 76% diagnosi di asma, in percentuale variabile tra il 26% (PANEL 120) e il 46% (PANEL 50) hanno fatto uso di steroidi per via inalatoria. La concentrazione media di ossido nitrico nell'aria espirata come marcatore di infiammazione bronchiale è risultata di 33 ppb (per confronto il PANEL di Delfino sui bambini asmatici in California riportava valori medi di 25 ppb).

Per la funzionalità respiratoria abbiamo usato come esito in studio la FEV₁ e la FEF₂₅₇₅ nel PANEL 120; la FEV₁ come misurata da PIKO1 nel PANEL 50.

La variabile è distribuita in modo leggermente asimmetrico per cui abbiamo specificato un modello lineare generalizzato con risposta Gamma distribuita e funzione di trasformazione logaritmica. Le misure ripetute entro soggetto sono state modellate assumendo una struttura di correlazione scambiabile. L'analisi è stata condotta usando le equazioni generalizzate di stima con stimatore robusto degli errori standard (Diggle, Zeger e Liang, Longitudinal Data Analysis, OUP 2003).

Per la concentrazione di ossido nitrico nell'aria espirata (feNO) abbiamo usato la stessa impostazione, la variabile è in questo caso decisamente asimmetrica.

Nell'analisi di sensibilità abbiamo usato la procedura jackknife per validare gli errori standard, adattato modelli con struttura di correlazione auto regressiva, e per l'ossido nitrico un modello di

regressione per dati troncati a sinistra fissando un limite di rilevazione dello strumento NIOX a 4ppb.

Tutte le analisi sono state condotte aggiustando per giorno della settimana, scolarità dei genitori, peso e altezza del bambino (per le misure spirometriche), genere ed età, esposizione a fumo passivo, macchie di umidità o muffa nell'abitazione, esposizione a traffico veicolare, recenti infezioni respiratorie (per le manovre spirometriche), storie di uso recente di steroidi per via inalatoria (per l'ossido nitrico), temperatura e umidità relativa come variabili meteorologiche.

L'esposizione in studio per i PANEL 120 è consistita nelle misure settimanali medie condotte la settimana precedente la misura strumentale (FEV1 FEF2575 e feNO). Per ogni bambino abbiamo scelto la postazione più vicina alla scuola frequentata. Per il PM_{2,5} abbiamo usato le concentrazioni giornaliere del monitor sito presso la scuola di Pace del Mela.

Per il PANEL 50 disponevamo invece delle misure personali del testimone, come medie giornaliere sia degli inquinanti gassosi che del PM_{2,5}.

Per quanto riguarda il PANEL 120 si sono osservate diminuzioni della funzionalità respiratoria intorno al 19% (FEV1, $p < 0.001$) e 16% (FEF2575, $p = 0.038$) e parallelamente aumenti dell'infiammazione bronchiale del 45% (feNO, $p = 0.053$) per aumenti della concentrazione di PM_{2,5} di 10 microgrammi per metro cubo a lag 0 e in situazioni meteorologiche di basso rimescolamento dell'aria.

Per quanto riguarda il PANEL 50, disponendo di misure personali giornaliere di SO₂, abbiamo potuto osservare una diminuzione della FEV1 del 2,6% (misura della sera, $p = 0.037$) per incrementi di dieci microgrammi/metro cubo di SO₂ registrati due giorni prima. L'infiammazione bronchiale aumenta invece 51% (feNO, $p = 0.059$) per incrementi di dieci microgrammi/metro cubo di PM_{2,5} a lag 0.

In conclusione i due studi longitudinali mostrano un'associazione tra livello di inquinamento dell'aria, funzionalità respiratoria e infiammazione bronchiale in bambini con sintomi di tipo asmatico. Sono alterazioni che insorgono a seguito di picchi di inquinamento nell'arco di tempo di uno/due giorni. Sono riferibili alle polveri ultrafini PM_{2,5} che mostrano nell'area concentrazioni importanti e all'anidride solforosa che ha un'origine di tipo industriale e caratteristiche eccedenze orarie.