Studio di coorte residenziale su mortalità e ricoveri nei Comuni di Viggiano e Grumento Nova nell'ambito della VIS in Val d'Agri (Basilicata)

Residential cohort study on mortality and hospitalization in Viggiano and Grumento Nova Municipalities in the framework of HIA in Val d'Agri (Basilicata Region, Southern Italy)

Fabrizio Minichilli,[1] Fabrizio Bianchi,[1] Carla Ancona,[2] Marco Cervino,[3] Gianluigi De Gennaro,[4] Cristina Mangia,[3] Michele Santoro,[1] Elisa Bustaffa,[1] Gruppo di lavoro* (vedi p. 32)

[1] Istituto di fisiologia clinica, Unità di epidemiologia ambientale e registri di patologia, Consiglio nazionale delle ricerche, Pisa
[2] Dipartimento di epidemiologia del Servizio sanitario regionale del Lazio, ASL Roma 1
[3] Istituto di scienze dell'atmosfera e del clima, Consiglio nazionale delle ricerche
[4] Dipartimento di biologia, Università degli Studi di Bari

Corrispondenza: Fabrizio Bianchi; fabriepi@ifc.cnr.it

RIASSUNTO

OBIETTIVI: valutare l'associazione tra le emissioni del Centro olio Val d'Agri (COVA), e la mortalità e le ospedalizzazioni dei residenti nei Comuni di Viggiano e Grumento Nova in Val d'Agri (Basilicata). **DISEGNO:** studio di coorte residenziale. **SETTING E PARTECIPANTI:** modelli di dispersione lagrangiani per stimare all'indirizzo di residenza le concentrazioni di NO_x, come tracciante delle emissioni del COVA. In base ai terzili della distribuzione di NO_x, è stata classificata l'esposizione individuale ed è stata effettuata un'analisi con modello di Cox (*hazard ratio*, HR, del trend e intervalli di confidenza al 95%, IC95%). L'associazione tra esposizione a NO_x e mortalità/ospedalizzazione della coorte è stata valutata considerando età, livello socioeconomico e distanza da strada ad alto traffico. La coorte ha incluso 6.795 soggetti (73.270 anni-persona) nel periodo 2000-2014. **PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME:** cause di mortalità e ospedalizzazione dovute a patologie del sistema cardio-respiratorio, a priori riconosciute associabili a inquinamento atmosferico, con induzione-latenza medio-breve, compatibili con il funzionamento del COVA. **RISULTATI:** all'aumento della classe di esposizione è stato stimato un aumento del rischio di mortalità per malattie del sistema circolatorio (HR trend: 1,19; IC95% 1,02-1,39), più forte considerando le donne (HR trend: 1,29; IC95% 1,03-1,60). Dai risultati delle ospedalizzazioni emerge tra i residenti un aumentato rischio per malattie respiratorie (HR trend: 1,12; IC95% 1,01-1,25) e tra le donne per malattie del sistema circolatorio (HR trend: 1,19; IC95% 1,03-1,38), ischemiche del cuore (HR trend: 1,33; IC95% 1,02-1,74) e patologie respiratorie (HR trend: 1,22; IC95% 1,03-1,46). **CONCLUSIONI:** gli eccessi di mortalità e ospedalizzazione emersi in aree più esposte a inquinanti di origine industriale sono rilevanti per decidere azioni di prevenzione. Si raccomanda la definizione e implementazione di un sistema di sorveglianza per tutta la popolazione residente basato su indicatori di inquinamento ambientale e di esiti sulla salute riconosciuti correlati sulla base della letteratura scientifica e dei risultati conseguiti dal presente studio.

Parole chiave: coorte residenziale, primo trattamento del petrolio grezzo, modello di dispersione, mortalità e ricovero ospedaliero, sistema circolatorio

ABSTRACT

OBJECTIVES: to evaluate the associations among the emissions produced by "Centro olio Val d'Agri" (COVA), with mortality and hospitalization of residents in the Viggiano and Grumento Nova Municipalities, located in Val d'Agri (Basilicata Region, Southern Italy). **DESIGN:** residential cohort study. **SETTINGS AND PARTICIPANTS:** Lagrangians dispersion models to estimate the level of exposure at the address of residence to NO_x concentrations as tracers of COVA emissions. Based on the tertile of NO_x distribution, individual exposure was classified and a Cox model analysis was performed (hazard ratio, HR, trend with relative 95%CI). The association among exposure to NOx and the cohort mortality/hospitalization was evaluated considering age, socioeconomic status, and distance from the high traffic density road. The cohort included 6,795 residents (73,270 person-years) in the period 2000-2014. **MAIN OUTCOME MEASURES:** causes of mortality and hospitalization due to cardio-respiratory diseases, recognised as associated to air pollution, with medium-short latency induction period, consistent with the period of operation at the COVA. **RESULTS:** increasing trends were observed on three exposure classes for mortality due to circulatory system diseases (HR trend: 1.19; 95%CI 1.02-1.39), stronger considering women (HR trend: 1.19; 95%CI 1.02-1.39). From hospitalizations results, an increased risk emerges for respiratory diseases (HR trend: 1.12; 95%CI 1.01-1.25) and, for women, for diseases of the circulatory system (HR trend: 1.19; 95%CI 1.03-1.38), for ischemic diseases (HR trend: 1.33; 95%CI 1.02-1.74) and respiratory diseases (HR trend: 1.22; 95%CI 1.03-1.46). **CONCLUSIONS:** the excesses of mortality and hospitalization emerged in areas most exposed to pollutants of industrial origin are relevant for preventive actions. It is recommended to define and implement a surveillance system for the entire resident population based on indicators of environmental pollution and related health outcomes on the basis of the scientific literature and the results achieved by the present study.

Keywords: residential cohort, crude oil first treatment, dispersion model, mortality and hospital admission, circulatory system

Cosa si sapeva già

- **Dal 2001, anno di avvio del COVA (ampliamento del Centro olio "Monte Alpi", in funzione dal 1996), al 2014 non erano stati effettuati studi epidemiologici nei due Comuni di Viggiano e Grumento Nova.**
- **Uno studio descrittivo della mortalità 2000-2013, condotto nell'ambito della VIS di Viggiano e Grumento Nova, mostrava eccessi di mortalità per tutte le cause, per malattie del sistema circolatorio, per tumori del polmone e dello stomaco.**

Cosa si aggiunge di nuovo

- **Lo studio di coorte, avvalendosi di una ricostruzione modellistica della diffusione di inquinanti traccianti delle emissioni industriali, ha messo in luce associazioni tra livelli di esposizione e patologie cardiorespiratorie nella popolazione residente, soprattutto tra le donne.**

INTRODUZIONE

In Val d'Agri, in Basilicata, è attivo da oltre un decennio il più grande impianto di primo trattamento del greggio d'Italia, il Centro olio Val d'Agri (COVA) di ENI spa. L'impianto è localizzato sul fondo della valle, tra i Comuni di Viggiano e Grumento Nova. Il COVA ha iniziato la sua attività nel 2001, come ampliamento del Centro olio Monte Alpi, produttivo dal 1996; occupa 180.000 m^2 e ha una capacità nominale di trattamento di 104.000 barili di petrolio al giorno e 4.660.000 m^3 standard di gas al giorno.

In questa area è mancata fino ad anni recenti un'attività continuativa di monitoraggio ambientale e sorveglianza epidemiologica della popolazione residente. Il Ministero dell'ambiente, nel Provvedimento di compatibilità ambientale del 05.02.1999, aveva messo in evidenza una carente caratterizzazione della qualità dell'aria nel progetto del COVA, mostrando le criticità potenzialmente derivanti dalle complessità dell'orografia e del regime anemologico. Nonostante le prescrizioni ministeriali per la realizzazione di una rete di rilevamento della qualità dell'aria e l'adozione di sistemi di controllo in continuo, soprattutto a servizio dei dispositivi di emergenza (DGR n.6/41269 del 05.02.1999), nel 2011 i dati sulla qualità dell'aria risultavano ancora frammentari e disomogenei. Ricerche condotte dall'Istituto di metodologie per l'analisi ambientale (IMAA) del Consiglio nazionale delle ricerche (CNR) riportavano concentrazioni di *black carbon* nelle ricadute al suolo delle emissioni del COVA superiori a quelle rilevate in altri siti.[1] Lo stesso gestore dell'impianto comunicava periodicamente avvenute anomalie in occasione di superamenti dei livelli di emissione o dell'utilizzo dei sistemi di emergenza (torce). Sono, inoltre, da considerare numerosi reclami da parte dei residenti nell'area per molestie olfattive, confermate da uno studio condotto dall'Università di Bari su commissione del Comune di Viggiano.[2]

Nel 2011, con due deliberazioni della Giunta regionale (DGR n.313/2011 e DGR n.627/2011, aggiornamenti AIA COVA), l'Agenzia regionale di protezione dell'ambiente della Basilicata (ARPAB) ed ENI hanno sottoscritto un "Protocollo operativo per la verifica della qualità ambientale della Val d'Agri", contenente modalità di attuazione di un "Progetto di monitoraggio" finalizzato a ridurre le emissioni e i rilasci di inquinanti e gli effetti sull'ambiente dell'attività estrattiva (Osservatorio Val d'Agri). Solo dal 2013 è operativa una rete di 5 centraline gestita da ARPAB (http://dati.regione.basilicata.it/cataod/dataset/qualita-dell-aria-dati-di-monitoraggio).

Nel 2009, il Comune di Viggiano, su proposta del Gruppo consiliare "Laboratorio per Viggiano", istituiva una Commissione VIS-Valutazione di impatto sulla salute (Del. Cons. Com. n.45 del 30.09.2009), composta da amministratori e tecnici degli enti locali e regionali competenti, rappresentanti della società civile e dell'impresa (ENI spa). Lo strumento della VIS veniva scelto per valutare le condizioni di salute e capire le possibili misure di miglioramento, con la partecipazione di tutti i portatori di interesse.

Nell'ottobre 2013, la Giunta comunale di Viggiano approvava il Progetto "Valutazione di impatto sanitario nei Comuni di Viggiano e Grumento Nova in Val d'Agri (VIS_VG_VdA)" e relativa convenzione dei due Comuni con l'Istituto di fisiologia clinica del CNR (IFC-CNR) (deliberazione del 21.10.2013). A febbraio 2014 iniziava il progetto con cinque unità operative: IFC-CNR, Istituto per lo studio degli ecosistemi; ISE-CNR, Istituto di scienze dell'atmosfera e del clima; ISAC-CNR, Dipartimento di biologia dell'Università degli studi di Bari e Dipartimento di epidemiologia del Servizio sanitario regionale del Lazio.

Durante la fase di screening della VIS, è stato effettuato uno studio descrittivo dello stato di salute della popolazione residente nei due Comuni nel periodo 2000-2013. Lo studio ha messo in luce diversi eccessi di mortalità rispetto a quanto osservato nella Regione Basilicata e nei 20 Comuni che rientrano nella Concessione Val d'Agri (area per lo sfruttamento di idrocarburi). Rispetto al riferimento regionale, nel complesso dei due Comuni e nel Comune di Viggiano emergevano, in entrambi i sessi, eccessi di mortalità per tutte le cause e per le malattie circolatorie; anche il rischio di mortalità per tumore dello stomaco risultava in eccesso nei due Comuni e nel Comune di Grumento Nova. Inoltre, tra le donne residenti nel Comune di Viggiano emergeva un eccesso di mortalità per tumore del polmone. Rispetto al *pool* dei 20 Comuni, si confermava l'eccesso in entrambi i sessi nei due Comuni per tutte le cause e per le malattie del sistema circolatorio nelle donne, in particolare nel Comune di Viggiano. I dati dei decessi osservati e attesi, dei rapporti standardizzati di mortalità (SMR) e dei rispettivi limiti di confidenza sono riportati nelle tabelle S1 e S2 (vedi appendice 1, materiali aggiuntivi on-line)

Considerando i risultati di questo studio descrittivo e gli obiettivi della VIS_VG_VdA (Linzalone et al. 2017, p. 15-19 in questo numero di *E&P*) il gruppo di lavoro decideva di proseguire l'indagine sulla relazione tra esposizioni ambientali e stato di salute della popolazione, utilizzando il disegno di studio di coorte residenziale. La VIS ha seguito un approccio multidisciplinare e, per accrescere le conoscenze sulla situazione ambientale, sono state fatte analisi di aria, acqua e suolo ed è stata studiata la diffusione per via aerea delle emissioni provenienti dai camini

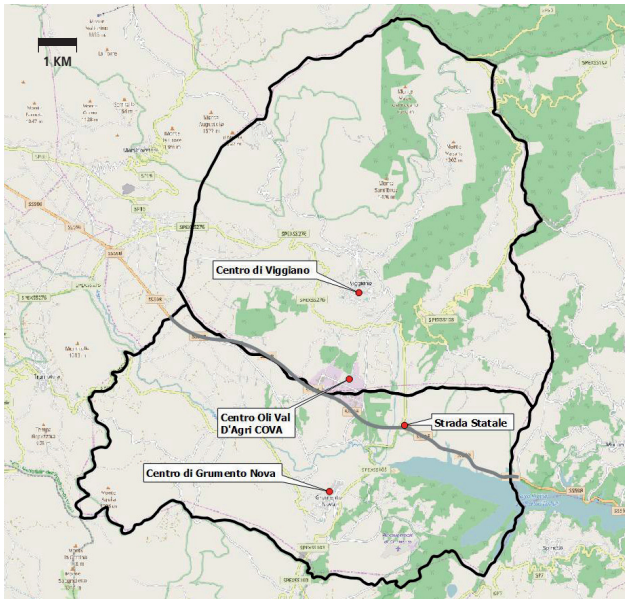

Figura 1. Dominio dello studio epidemiologico: confini amministrativi dei Comuni di Viggiano e Grumento Nova.
Figure 1. Domain of the epidemiological study: administrative boundaries of the Municipalities of Viggiano and Grumento Nova (Basilicata Region, Southern Italy).

CAMINO	h (m)	d (m)	t (K)	V (ms^{-1})	SO_2 (t)	NO_x (t)	CO (t)
E03	12	0,93	395	4,5		4,9	0,2
E04bis	27,5	2,1	826	3,1	5,6	4,4	0,2
E11a	17	2	441	20,5		47,3	4,3
E11b	17	2	447	20,5		23,5	2,6
E11c	17	2	449	21,4		34,5	ND
E12b	15	1,2	416	19,3		52,8	1,3
E12c	15	1,2	420	16,3		44,7	1,3
E20	33	2,5	1.083	7,2	30,7	47,7	2,7

ND: non disponibile / *not available*

Tabella 1. Emissioni (in tonnellate) di SO_2, NO_x, CO per ogni camino, altezza (h), diametro (d), temperatura media dei gas di scarico (t) e velocità media di uscita dei fumi (V). Anno 2013.
Table 1. Emissions (tons) of SO_2, NOx, CO for each COVA stack, height (h), diameter (d), flue-gas mean temperature (t), and mean exit speed (V). Year 2013.

del COVA. Sul piano sanitario, oltre allo studio di coorte residenziale oggetto del presente articolo, è stata svolta un'indagine campionaria su popolazione adulta residente nei due Comuni, mediante test su funzionalità e sintomi respiratori. Mediante un questionario individuale, si è, infine, indagata la percezione del rischio e la fiducia nell'informazione ricevuta su ambiente e salute.
Obiettivo di questo studio è di valutare l'associazione tra le emissioni in atmosfera prodotte dal COVA e il rischio di mortalità e di ospedalizzazione nella coorte dei residenti nei Comuni di Viggiano e Grumento Nova.

MATERIALI E METODI

DISEGNO DELLO STUDIO

È stato utilizzato un disegno di studio di coorte residenziale aperta e dinamica, in linea con altri studi condotti per valutare la salute dei residenti in aree critiche dal punto di vista ambientale in Italia.[3-7] L'area in studio è raffigurata in figura 1.

DESCRIZIONE DELL'IMPIANTO

L'impianto COVA è il più grande impianto di pretrattamento olio/gas esistente in Europa in area antropizzata. Le sue emissioni sono essenzialmente di 4 tipi: • emissioni legate alla combustione stazionaria; • emissioni associate a processi di emergenza; • gas flaring e gas venting; • emissioni fuggitive da serbatoi di stoccaggio olio, da valvole e sfiati.
Tra gli inquinanti emessi dall'impianto, oltre a NOx, SO_2, CO e particolato, per i quali esistono prescrizioni di monitoraggio, sono di interesse l'idrogeno solforato (H_2S), i composti organici volatili (COV), in particolare il sottogruppo degli idrocarburi non metanici (*non methanic hydrocarbon*, NMHC), di cui fanno parte i BTEX (benzene, toluene, etilene e xilene).[8] Questi inquinanti vengono prodotti durante diverse fasi di attività, soprattutto durante i fenomeni di combustione, come le torce. In questi casi, i composti gassosi presenti negli impianti, previa separazione delle specie solide e liquide, fluiscono al sistema di *blow down* (torce), dove sono combusti sulla sommità utilizzando ossigeno atmosferico.[9] Le emissioni e le concentrazioni in atmosfera dei COV non sono al momento regolamentate e non esistono normative né a livello europeo né nazionale.
In tabella 1 sono sintetizzati i dati di emissione disponibili per l'anno 2013 relativi ai camini di combustione stazionaria.
I dati orari forniti dal gestore sono stati ispezionati al fine di individuare la presenza di anomalie (cfr. resoconto nella relazione conclusiva degli studi consegnata a Comuni e al pubblico).[10] Sono stati poi selezionati i dati definiti validi dal gestore.

AREA DI STUDIO

Il Centro olio è situato nell'Alta Val d'Agri, nel settore sud-occidentale della Basilicata. La valle, orientata NO-SE con un'altitudine media di circa 600 m sul livello del mare, è delimitata su entrambi i lati dagli Appennini.
La rete di monitoraggio di 5 stazioni gestite da ARPAB, attiva dal 2013, fornisce dati di meteorologia e di concentrazione di inquinanti, sebbene con alcune lacune.
Per quanto riguarda la meteorologia, il confronto tra le

rose dei venti negli anni 2013, 2014 e 2015 (vedi Appendice 2, materiali aggiuntivi on-line) mette in evidenza che le direzioni prevalenti sono dai settori occidentali e che risulta un'assenza di differenze nella direzione dei venti nei 3 anni. Si segnala un errore strumentale, riscontrato dagli autori, nella misurazione dell'intensità del vento nei primi mesi del 2013, corretto dai gestori delle centraline nei mesi successivi.

VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE DELLA POPOLAZIONE RESIDENTE

Il disegno di studio epidemiologico richiede l'assegnazione di una variabile di esposizione a ciascun soggetto della coorte dei residenti nei due Comuni per il periodo in esame.

Come suggerito dall'Agenzia europea dell'ambiente, per la stima dell'esposizione individuale sono stati utilizzati i modelli di dispersione degli inquinanti, che consentono di tenere conto dei meccanismi che intervengono nella dispersione delle sostanze in aria (la meteorologia e l'orografia del territorio).

È stato utilizzato il modello meteo/dispersivo RMS (RAMS-MIRS-SPRAY) ampiamente usato in studi di dispersione in terreno complesso. RAMS è un modello meteorologico prognostico,[11] MIRS è un modello di strato limite.[12] SPRAY è un modello tridimensionale progettato per simulare la dispersione di sostanze inquinanti nell'aria, in grado di tenere conto delle disomogeneità spaziali e temporali del flusso medio e della turbolenza.[13,14]

Per poter riprodurre circolazioni atmosferiche a differenti scale spaziali, per RAMS sono state utilizzate quattro griglie 3D nidificate: la più grande (4.272 km x 3.696 km) aveva una risoluzione della griglia orizzontale di 48 km, la seconda (1.452 km x 1.596 km) una rete a 12 km, mentre la griglia 3 (136 km x136 km) e la griglia 4 (45 km x 30 km) avevano maglie a griglia di 4 km e 1 km, rispettivamente. In verticale sono stati usati 35 livelli, il primo a 25 m di altezza e la parte superiore del dominio a 22 km. Il dominio più piccolo copriva la maggior parte della Valle dell'Agri, compresa l'area di Viggiano e Grumento Nova. La risoluzione del modello di dispersione era, invece, di 500 m. Come anno tipo per la ricostruzione dell'esposizione è stato scelto il 2013, considerando la completezza e la qualità dei dati disponibili (emissivi, meteorologici e di concentrazioni). È stato, inoltre, verificato che non esistessero differenze meteorologiche tra i vari anni. Le emissioni utilizzate in input al modello sono quelle relative ai soli camini e alle sole sostanze indicate in tabella 1. Il modello ha ricostruito ora per ora la meteorologia e la dispersione delle sostanze e ha consentito di ricostruire la distribuzione media annua di tali sostanze.

Considerato che le mappe di dispersione possono essere generate solo per le sostanze misurate ai camini e che le emissioni del COVA comprendono numerose altre sostanze, sono state raccolte le misure di differenti contaminanti specifici rilevati nella rete di monitoraggio. Il risultato completo delle analisi delle misure (completezza, attendibilità, andamento temporale e statistiche descrittive) è riportato nell'appendice 3C del report finale.[15] Tra le serie più complete e affidabili è stata considerata quella dell'H_2S, che risulta specifico per l'attività industriale.

Per una valida valutazione dell'esposizione a scala locale sono state analizzate le rose dei venti registrate nei 3 anni in una stessa stazione meteorologica (Appendice 2). Attraverso la ricostruzione della meteorologia, le informazioni sulle emissioni dai camini del COVA e sulla topografia, tale sistema ha consentito di prevedere la concentrazione media a livello del suolo intorno alle fonti e identificare, in media, le aree di esposizione massima e minima della popolazione.

Come anno meteorologico di simulazione è stato considerato il 2013, unico anno per il quale erano disponibili contemporaneamente dati di emissioni e di concentrazione al suolo.

Le distribuzioni della concentrazione della media annuale di H_2S e delle diffusioni delle medie annuali di SO_2 e NO_x emessi dal COVA sono risultate fortemente correlate tra loro (coefficiente di correlazione non parametrica ρ di Spearman >0,65 con probabilità di errore di I tipo $p < 0{,}001$); si è, quindi, deciso di utilizzare l'NO_x come *proxy* dell'esposizione all'inquinamento atmosferico prodotto dal COVA.

DEFINIZIONE DELLA COORTE, GEOREFERENZIAZIONE E FOLLOW-UP

Lo studio è stato condotto con un approccio di coorte residenziale basato sulla popolazione residente nell'area a partire dall'anno 2000, sul successivo follow-up dello stato in vita a livello individuale e sulla stima dei rischi di mortalità e di ricovero ospedaliero. L'approccio retrospettivo di coorte residenziale è basato sulla ricostruzione della storia residenziale utilizzando i dati reperiti dalle anagrafi comunali.

Gli uffici anagrafici dei Comuni di Viggiano e Grumento Nova hanno fornito i dati della popolazione residente dal 01.01.2000 al 31.12.2014 e di tutte le persone entrate (per nascita o immigrazione) fino al 31.12.2014. È stato, inoltre, ottenuto un elenco di tutti coloro che sono usciti dal Comune (per morte o emigrazione) nel periodo in studio. Per ogni residente sono state ottenute le informazioni anagrafiche, l'indirizzo di residenza e tutte le date relative a eventuali movimenti in entrata e in uscita dal Co-

mune (data di emigrazione, immigrazione). I dati messi a disposizione dagli uffici anagrafici sono stati sottoposti a controlli di qualità per testare la completezza e la coerenza delle informazioni. Si è, quindi, proceduto con l'aggiornamento e la verifica delle informazioni individuali di decesso e/o movimenti migratori tra i Comuni dell'area e fuori dai Comuni.
La popolazione dei Comuni interessati è stata georeferenziata mediante l'utilizzo del programma ArcGis. Per georeferenziazione si intende l'attribuzione a un indirizzo di residenza dell'informazione relativa alla sua localizzazione geografica (attribuzione di coordinate geografiche x e y).
La ricostruzione della storia residenziale, la georeferenziazione dell'indirizzo di residenza di ciascun individuo della coorte e le mappe di diffusione di inquinanti atmosferici per la caratterizzazione ambientale del territorio consentono di ricostruire la storia dell'esposizione ambientale di ogni soggetto della coorte a ogni sorgente di inquinamento atmosferico considerata. Per ciascun residente è stata ricostruita l'esposizione ambientale attribuendo per ciascun periodo di permanenza nell'indirizzo di residenza il valore medio di concentrazione degli NO_x della maglia territoriale (cella del modello di diffusione) dove ricade l'indirizzo georeferenziato. I soggetti che cambiano residenza all'interno dei due Comuni assumono i valori di esposizione nelle diverse residenze, i soggetti che vanno a risiedere al di fuori dei due Comuni escono dal follow-up, i soggetti che da un Comune esterno si trasferiscono in uno dei due Comuni assumono il valore di esposizione dal momento del trasferimento.
Assumendo che la media annuale della distribuzione spaziale dei valori di NO_x di origine industriale sia inferiore al valore reale ambientale e considerando il limitato numero di soggetti, in particolare per le cause di decesso/ricovero meno rappresentate, si è ritenuto opportuno non utilizzare i valori continui ma tre classi di esposizione: aree più esposte (classe 3), mediamente esposte (classe 2), meno esposte (classe 1) definite utilizzando i terzili calcolati sulla distribuzione delle concentrazioni degli NO_x, con l'obiettivo di discriminare le aree che hanno subito un maggiore o minore impatto senza essere influenzati dai valori assoluti dell'NO_x. La possibile misclassificazione di questi indicatori rispetto alla vera esposizione può essere considerata non differenziale, ossia si presuppone che non ci sia differenza tra casi e non casi.

GLI INDICATORI DI SALUTE IN STUDIO

Tutti i soggetti sono stati considerati a rischio di decesso e di ricovero dalla data di ingresso nella coorte fino alla loro morte o fino all'emigrazione dalla Regione oppure fino alla fine del follow-up (31.12.2014). Nella Regione Basilicata non è a oggi disponibile su supporto informatico un archivio della mortalità regionale, pertanto per il presente studio ne è stato creato uno relativo ai due Comuni di Viggiano e Grumento Nova per il periodo 2000-2014. Su 730 schede di morte reperite, ne sono state codificate 725 (con codifica ICD-9), tra le quali è risultata una sola scheda di morte con codifica ICD-9 785.5 (shock, senza menzione di trauma). L'attribuzione della causa di decesso ai deceduti della coorte è stata effettuata attraverso una procedura di *record-linkage* con questo archivio di mortalità.
I dati di ospedalizzazione sono stati raccolti dalle SDO fornite dalla Regione Basilicata per il periodo 2000-2014, comprendenti la mobilità extraregionale. Per l'analisi dei ricoveri è stato considerato il primo ricovero in regime ordinario per causa nel periodo di studio. Per il biennio 2000-2001 sono stati esclusi i ricoverati con ricoveri avvenuti nei due anni precedenti. Tutte le procedure di *record-linkage* sono state effettuate garantendo l'assoluto anonimato e nel pieno rispetto della normativa vigente sulla privacy.
Gli esiti di salute inclusi nello studio sono le patologie del sistema circolatorio e dell'apparato respiratorio, in considerazione del loro breve-medio periodo di latenza e dell'esistenza di evidenze persuasive di letteratura sulla loro associazione con l'inquinamento atmosferico.[16-20] Sono stati studiati a scopo descrittivo anche l'insieme di tutti i tumori e il tumore di trachea-bronchi-polmone, sebbene a latenza più lunga del periodo di studio della coorte.
In Appendice 3 (vedi materiali aggiuntivi on-line) si riportano i codici ICD-9 e ICD-10 delle patologie in studio.

VARIABILI CONFONDENTI

Per aggiustare le analisi per un possibile effetto di confondimento socioeconomico è stato usato l'indice di deprivazione socioeconomica (ID) calcolato per ogni sezione di censimento, utilizzando il censimento della popolazione del 2001 di fonte Istat, sulla base della metodologia di Caranci et al.[21] A ogni soggetto è stata attribuita la classe di ID della sezione di censimento di residenza (5 classi, da non deprivata a molto deprivata, secondo il criterio dei quintili della distribuzione dell'ID) (vedi Appendice 4, materiali aggiuntivi on-line).
Oltre al COVA, nell'area è presente un'altra fonte di inquinamento atmosferico: la strada statale di fondovalle SS 598. Non essendo disponibili modelli di diffusione degli inquinanti per questa sorgente lineare, è stata utilizzata la distanza della residenza dalla strada come *proxy* di esposizione, considerando come esposti i soggetti residenti a meno di 250 m dalla strada.

ANALISI STATISTICA

L'approccio di coorte ha consentito di stimare per ciascun

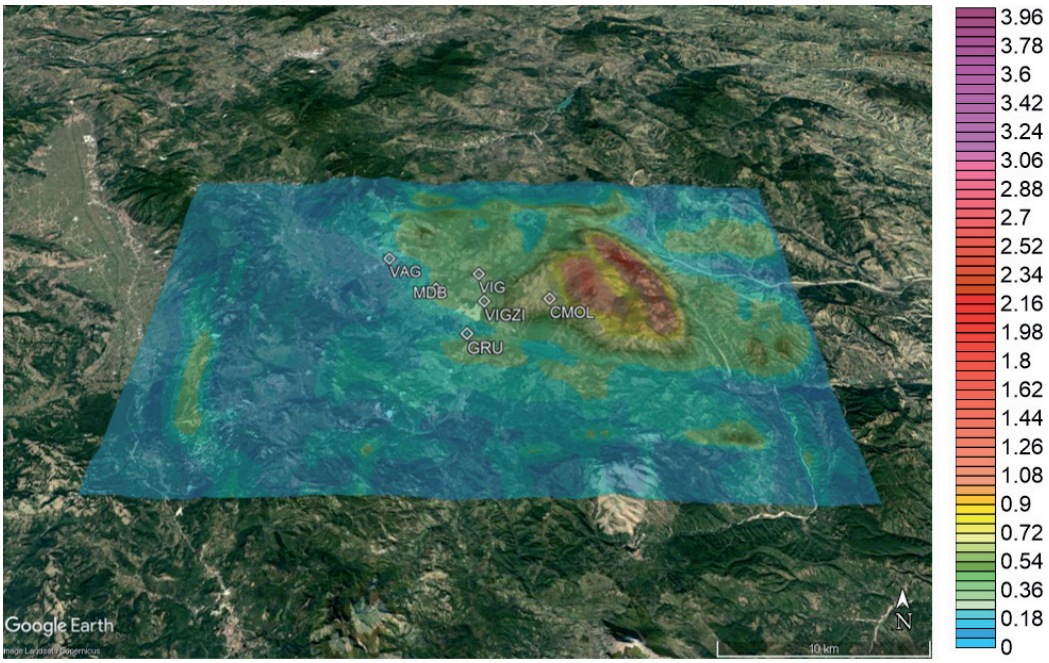

Figura 2. Mappa di concentrazione al suolo simulata degli ossidi di azoto NO_x (µg/m³).
Figure 2. Map of simulated ground concentration of NO_x (µg/m³).

soggetto della coorte il tempo esatto in cui ciascuno è stato a rischio di sviluppare l'evento in studio (tempo-persona). Ogni membro della coorte ha contribuito al computo degli anni-persona a rischio a partire dal primo gennaio 2000, se risultava già presente in uno dei Comuni in studio a questa data, o a partire dalla data del suo ingresso nell'area studiata, se entrato nel Comune dopo il primo gennaio 2000, fino alla data di morte, emigrazione o alla fine del follow-up (31.12.2014).

Per studiare la relazione tra esposizione (a inquinanti emessi dal COVA stimati da modello) e la mortalità/morbosità specifica per causa dei residenti nell'area, è stato usato un modello di regressione multipla a rischi proporzionali di Cox dipendente dal tempo (durata del follow-up in anni-persona). I rischi dell'area più esposta (classe 3) e dell'area mediamente esposta (classe 2) sono rapportati ai rischi dell'area meno esposta (classe 1). Si è, inoltre, calcolato il trend degli *hazard ratio* (HR) sulle 3 classi. A titolo di esempio, un HR trend pari a +19% significa che esiste un incremento medio di rischio del 19% per ciascuna categoria di esposizione rispetto alla categoria precedente. Gli HR riportati nei risultati sono aggiustati per età e livello socioeconomico (considerate come variabili continue) e l'esposizione a traffico veicolare ascrivibile alla strada statale di fondovalle (considerata come variabile dicotomica). Tutte le analisi sono state eseguite distintamente per sesso. Gli HR e i trend sono corredati sia di test di significatività statistica a due code sia di intervallo di confidenza al 95% (IC95%). Il test a due code è stato scelto per mettere in evidenza sia eccessi sia difetti di rischio, non potendo escludere a priori scostamenti in una sola direzione, e intervalli di confidenza al 95% per essere conservativi in termini di specificità (riduzione della probabilità di generare falsi positivi) e in considerazione dell'approccio inferenziale mirato a poche cause selezionate di decesso o ricovero.

Sono commentati sia gli eccessi sia i difetti di rischio significativi dal punto di vista statistico (test a due code con p <0,05) e anche alcuni rapporti difformi dall'unità che, seppure al di sotto del livello di probabilità di errore di primo tipo (=0,05), sono ritenuti di interesse a fini descrittivi, sulla base dell'adesione a tre criteri:

1. interessano sottogruppi di cause, che sono parte di grandi gruppi di cause, per i quali emergono eccessi/difetti statisticamente significativi;
2. mostrano una moderata o elevata forza di associazione (HR>1,5 o HR<0,67);
3. mostrano una probabilità di errore ai limiti della significatività statistica e un numero assoluto di eventi almeno pari a 3.

RISULTATI

ESPOSIZIONE DELLA POPOLAZIONE RESIDENTE

La distribuzione spaziale dei dati di concentrazione medi annui (NO_x) (figura 2) indica:

- un maggiore impatto dell'impianto nel settore orientale-nordorientale;
- che i due Comuni di Grumento Nova (GRU) e Viggiano (VIG) sono interessati in modo diverso dall'impianto;
- che i più alti valori di concentrazione sono situati oltre i siti dei due abitati principali.

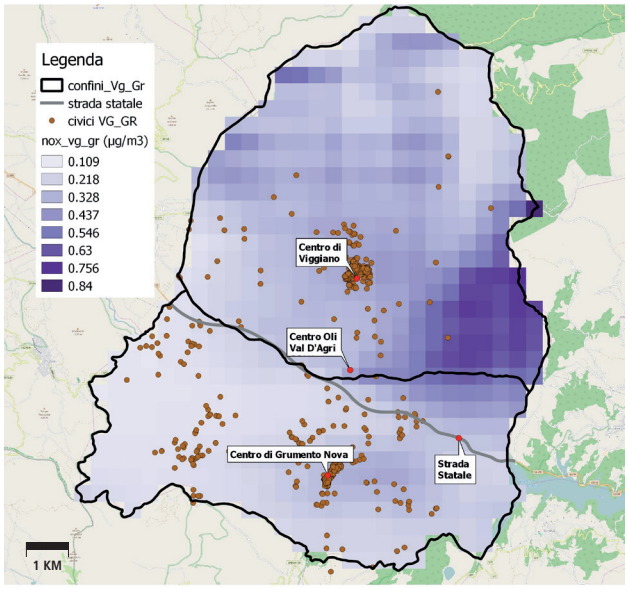

Figura 3. Esposizione della coorte residenziale a inquinamento atmosferico di fonte industriale secondo la distribuzione dell'NO_x.
Figure 3. Exposure of the cohort to atmospheric pollution of industrial source by NO_x distribution.

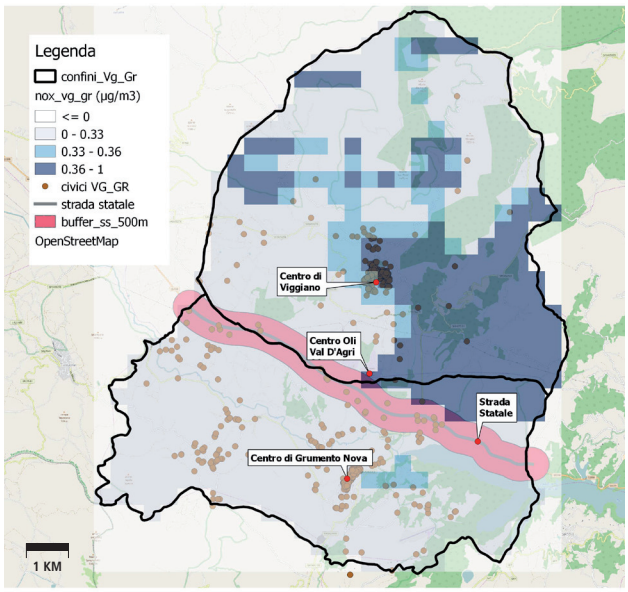

Figura 4. Rappresentazione delle tre classi di esposizione definite secondo i terzili della distribuzione dell'NO_x di origine industriale (da più chiaro, classe meno esposta, a più scuro, classe più esposta).
Figure 4. Three classes of exposure defined by tertiles of distribution of NO_x of industrial origin (from lighter, less exposed class, to darker, more exposed class).

Tutto ciò è coerente con le direzioni prevalenti del vento e con le caratteristiche dei camini, in particolare le temperature dei pennacchi e la velocità di uscita dei fumi (tabella 1) che producono una risalita verticale aggiuntiva del pennacchio, oltre che con l'altezza dei camini. L'orografia guida poi la distribuzione degli inquinanti a terra, favorendo l'individuazione dei valori massimi di concentrazione sulle pendenze del suolo. Per stimare l'impatto di emissioni differenti da quelle misurate ai camini è stata eseguita un'analisi di specifici contaminanti rilevati dalla rete di monitoraggio delle 5 stazioni di misura presenti nell'area. La serie dell'H_2S, specifico per l'attività industriale e correlato a emissioni fuggitive, è risultata tra le più complete e affidabili. La distribuzione spaziale delle concentrazioni di H_2S mediata negli anni 2013-2015 ottenuta per interpolazione dei dati misurati nelle 5 stazioni di monitoraggio mette in evidenza anche in questo caso un gradiente spaziale con i valori più alti trovati nel settore orientale.

CARATTERISTICHE DESCRITTIVE DELLA COORTE

La coorte in studio è composta da 6.795 persone residenti nell'area in studio nel periodo 2000-2014, di cui il 49,9% donne, per un totale di 73.270 anni-persona. La mappa dell'esposizione della coorte residenziale secondo la distribuzione dell'NO_x è riportata in figura 3.
La figura 4 rappresenta le tre classi di esposizione definite secondo i terzili della distribuzione dell'NO_x di origine industriale.
Le caratteristiche principali della coorte (genere, età, stato socioeconomico) sono descritte nella tabella 2.
L'analisi descrittiva degli anni-persona per il sesso, le classi di età, l'indice di deprivazione socioeconomica, la distanza di residenza dalla strada statale di fondovalle, secondo tre livelli di esposizione a NO_x, mette in luce differenze significative per tutte le variabili. In particolare, le classi di età più bassa sono più rappresentate nel terzile superiore di NO_x, le classi di deprivazione più bassa sono più rappresentate nel terzile inferiore di NO_x, mentre nel terzile superiore si osserva una percentuale maggiore di soggetti più deprivati; i residenti più vicini alla strada statale sono rappresentati solo nel primo terzile di esposizione.
Dalle analisi di mortalità (tabella 3) si osserva un eccesso statisticamente significativo per le malattie del sistema circolatorio sia nelle donne, con un rischio del 63% in più nella classe di maggiore esposizione rispetto a quella di minore esposizione (n. 46; HR_{3vs1}: 1,63; IC95% 1,06-2,52) e un trend del rischio del 29% (HR trend: 1,29; IC95% 1,03-1,60), sia sul totale dei soggetti, con un rischio del 41% in più (n. 86; HR_{3vs1}: 1,41; IC95% 1,04-1,92) e un trend del rischio del 19% (HR trend: 1,19; IC95% 1,02-1,39). Tra le donne residenti si osserva un eccesso di ri-

CARATTERISTICHE	NO_x (µg/m³) IN TERZILI						TOTALE		
	0,00-0,32		0,33-0,36		>0,36				
	AP	%	AP	%	AP	%	n	%	p-value
SESSO									
F	16.751	49	8.620	49	10.687	50	36.058	49	0,038
M	17.569	51	8.920	51	10.723	50	37.213	51	
CLASSI DI ETÀ (ANNI)									
0-14	4.252	12	2.338	13	3.272	15	9.862	13	<0,001
15-34	8.688	25	4.330	25	6.155	29	19.172	26	
35-64	14.186	41	6.834	39	8.524	40	29.544	40	
65-84	6.589	19	3.742	21	3.207	15	13.539	18	
85+	605	2	297	2	252	1	1.153	2	
INDICE DI DEPRIVAZIONE SOCIOECONOMICA									
non deprivato	6.605	19	125	1	301	1	7.031	10	<0,001
scarsamente deprivato	12.074	35	3.857	22	3.306	15	19.237	26	
mediamente deprivato	13.034	38	1.492	9	7.085	33	21.611	29	
deprivato	101	0	4.177	24	7.156	33	11.434	16	
molto deprivato	2.507	7	7.888	45	3.563	17	13.958	19	
STRADA STATALE									
>500 m	30.483	89	17.540	100	21.382	100	69.405	95	<0,001
≤500 m	3.838	11	0	0	28	0	3.865	5	
TOTALE	34.320	100	17.540	100	21.410	100	73.270	100	

Tabella 2. Distribuzione degli anni-persona (AP) per sesso, classi di età, indice di deprivazione socioeconomica, distanza di residenza dalla strada statale di fondovalle e secondo i terzili di esposizione a NO_x.
Table 2. Distribution of person year (AP) by sex, age classes, socioeconomic deprivation index, residence distance from State Road at the bottom of the valley, and NO_x exposure tertiles.

schio del 64% per mortalità per patologie cerebrovascolari (HR trend: 1,30; IC95% 0,89-1,90). Per la mortalità per malattie respiratorie, in entrambi i generi emerge un difetto di rischio in classe 3 rispetto alla 1 (n. 11; HR_{3vs1}: 0,53; IC95% 0,25-1,11), maggiormente ascrivibile allo scostamento negli uomini, con un trend decrescente del 38% (HR trend: 0,72; IC95% 0,49-1,05), basato su 11 casi.
Dai risultati delle analisi dei ricoveri ospedalieri (tabella 4), tra le donne emergono eccessi per le malattie del sistema circolatorio, con un rischio del 41% in più nella classe di maggiore esposizione rispetto a quella di minore esposizione (n. 97; HR_{3vs1}: 1,41; IC95% 1,05-1,89) e un trend del rischio del 19% passando da una classe di esposizione alla successiva (HR trend: 1,19; IC95% 1,03-1,38); per le malattie ischemiche del cuore, un rischio dell'80% in più nel 3° terzile (n. 30; HR_{3vs1}: 1,80; IC95% 1,05-3,11) e un trend del 33% (HR trend: 1,33; IC95% 1,02-1,74); per le malattie respiratorie, un rischio del 48% in più (n. 73; HR_{3vs1}: 1,48; IC95% 1,05-2,10) e un trend del 22% (HR trend: 1,22; IC95% 1,03-1,46).
Nel complesso dei soggetti (uomini+ donne) si osserva un rischio per le malattie respiratorie del 25% in più nella classe più esposta (n. 171; HR_{3vs1}: 1,25; IC95% 1,01-1,56) e un trend del rischio del 12% (HR trend: 1,12; IC95% 1,01-1,25).
Per le malattie respiratorie croniche, si segnalano anche: • negli uomini, un rischio del 104% in più nella classe di maggiore esposizione e un trend del rischio del 41% (HR trend: 1,41; IC95% 0,91-2,19); • nelle donne, un rischio del 202% in più nel 3° terzile e un trend del rischio dell'80% (HR trend: 1,80; IC95% 0,88-3,65). Per quest'ultima patologia si nota che, se si considera il complesso dei soggetti, emergono eccessi statisticamente significativi: un rischio del 118% in più nella classe di maggiore esposizione (n. 20; HR_{3vs1}: 2,18; IC95% 1,02-4,69), e un trend del rischio dell'49% (HR trend: 1,49; IC95% 1,02-2,17).
In dettaglio, i soggetti nella classe di maggiore esposizione responsabili degli eccessi di ospedalizzazione per malattie respiratorie croniche sono 20 (14 uomini), tutti residenti nel Comune di Viggiano. Nel complesso, i soggetti hanno un'età compresa tra 54 e 89 anni circa e si concentrano,

CAUSA	ICD-9	ICD-10	SESSO	CLASSE DI ESPOSIZIONE	n.	HR (IC95%)	P-VALUE	HR TREND (IC95%)	P-VALUE
Mortalità per cause naturali	1-799	A00-R99	U	1	166			1,000 (0,868-1,152)	1,000
				2	100	1,078 (0,795-1,461)	0,629		
				3	90	1,004 (0,755-1,336)	0,976		
			D	1	163			1,115 (0,952-1,305)	0,177
				2	90	1,056 (0,769-1,451)	0,737		
				3	79	1,239 (0,906-1,696)	0,180		
			U+D	1	329			1,051 (0,946-1,168)	0,352
				2	190	1,046 (0,840-1,302)	0,687		
				3	169	1,105 (0,895-1,363)	0,353		
Tutti i tumori	140-239	C00-D48	U	1	58			0,846 (0,646-1,109)	0,226
				2	25	0,840 (0,478-1,476)	0,544		
				3	22	0,717 (0,418-1,229)	0,226		
			D	1	43			0,796 (0,552-1,149)	0,223
				2	12	0,532 (0,252-1,121)	0,097		
				3	13	0,662 (0,329-1,332)	0,248		
			U+D	1	101			0,836 (0,671-1,040)	0,107
				2	37	0,695 (0,445-1,085)	0,110		
				3	35	0,707 (0,461-1,085)	0,113		
Tumore del polmone	162	C33-C34	U	1	16			0,713 (0,411-1,239)	0,230
				2	9	1,462 (0,536-3,989)	0,458		
				3	3	0,418 (0,113-1,541)	0,190		
			D	1	3				
				2	<3				
				3	<3				
			U+D	1	19			0,786 (0,469-1,316)	0,359
				2	10	1,392 (0,550-3,522)	0,486		
				3	4	0,538 (0,168-1,724)	0,297		
Malattie del sistema circolatorio	390-459	I00-I99	U	1	63			1,115 (0,895-1,390)	0,332
				2	39	1,156 (0,702-1,903)	0,568		
				3	40	1,249 (0,800-1,948)	0,328		
			D	1	83			1,286 (1,034-1,600)	0,024
				2	45	1,132 (0,721-1,778)	0,589		
				3	46	1,631 (1,057-2,516)	0,027		
			U+D	1	146			1,193 (1,022-1,392)	0,025
				2	84	1,116 (0,799-1,557)	0,520		
				3	86	1,413 (1,038-1,923)	0,028		
Malattie ischemiche	410-414	I20-I25	U	1	31			0,861 (0,603-1,228)	0,409
				2	18	1,068 (0,511-2,235)	0,861		
				3	12	0,740 (0,356-1,538)	0,420		
			D	1	19			1,122 (0,736-1,712)	0,593
				2	16	1,450 (0,629-3,343)	0,383		
				3	10	1,283 (0,535-3,078)	0,577		
			U+D	1	50			0,969 (0,738-1,273)	0,821
				2	34	1,182 (0,684-2,040)	0,549		
				3	22	0,942 (0,538-1,650)	0,834		
Malattie cerebrovascolari	430-438	I60-I69	U	1	19			0,794 (0,497-1,266)	0,332
				2	9	0,620 (0,236-1,629)	0,332		
				3	8	0,632 (0,256-1,562)	0,321		
			D	1	27			1,302 (0,892-1,901)	0,172
				2	14	1,006 (0,451-2,243)	0,988		
				3	16	1,642 (0,781-3,454)	0,191		
			U+D	1	46			1,049 (0,786-1,401)	0,745
				2	23	0,804 (0,434-1,491)	0,489		
				3	24	1,08 (0,615-1,896)	0,789		
Malattie dell'apparato respiratorio	460-519	J00-J99	U	1	22			0,683 (0,441-1,057)	0,087
				2	15	0,680 (0,303-1,525)	0,349		
				3	8	0,467 (0,194-1,120)	0,088		
			D	1	10			0,809 (0,383-1,709)	0,579
				2	4	0,652 (0,159-2,679)	0,553		
				3	3	0,671 (0,157-2,871)	0,591		
			U+D	1	32			0,721 (0,494-1,052)	0,089
				2	19	0,659 (0,333-1,307)	0,233		
				3	11	0,526 (0,249-1,111)	0,092		
Malattie respiratorie acute	460-466; 480-487	J00-J06; J10-J18; J20-J22	U	1	<3				
				2	<3				
				3	<3				
			D	1	4				
				2	<3				
				3	<3				
			U+D	1	6				
				2	4	0,637 (0,142-2,862)	0,556		
				3	<3				
Malattie respiratorie croniche	491-492; 494-496	J41-J44; J47	U	1	11			0,720 (0,411-1,261)	0,251
				2	10	0,786 (0,282-2,194)	0,646		
				3	5	0,515 (0,164-1,612)	0,254		
			D	1	<3				
				2	<3				
				3	<3				
			U+D	1	13			0,722 (0,421-1,239)	0,237
				2	12	0,840 (0,328-2,151)	0,717		
				3	5	0,509 (0,166-1,560)	0,237		

U: uomini / *men* – **D**: donne / *women* – **U+D**: uomini+donne / *men+women*

Tabella 3. Analisi della mortalità nella coorte dei residenti per causa, codici ICD-9 e ICD-10, genere e classi di esposizione a inquinanti industriali (follow-up 2000-2014).
Table 3. Mortality analysis in the cohort by cause, ICD-9 and ICD-10 codes, sex, and classes of exposure to industrial pollutants (follow-up 2000-2014).

CAUSA	ICD-9	ICD-10	SESSO	CLASSE DI ESPOSIZIONE	n.	HR (IC95%)	P-VALUE	HR TREND (IC95%)	P-VALUE
Tutti i tumori	140-239	C00-D48	U	1	111			0,985 (0,824-1,179)	0,873
				2	48	0,814 (0,549-1,208)	0,306		
				3	59	0,966 (0,680-1,373)	0,849		
			D	1	124			0,892 (0,747-1,064)	0,204
				2	53	0,795 (0,548-1,152)	0,225		
				3	56	0,798 (0,563-1,132)	0,205		
			U+D	1	235			0,940 (0,828-1,066)	0,332
				2	101	0,799 (0,610-1,046)	0,102		
				3	115	0,884 (0,690-1,132)	0,327		
Tumore del polmone	162	C33-C34	U	1	13			0,807 (0,467-1,393)	0,441
				2	7	0,929 (0,310-2,780)	0,895		
				3	5	0,644 (0,211-1,969)	0,440		
			D	1	<3				
				2	<3				
				3	<3				
			U+D	1	15			0,912 (0,549-1,513)	0,720
				2	7	0,775 (0,271-2,218)	0,635		
				3	7	0,833 (0,308-2,250)	0,719		
Malattie del sistema circolatorio	390-459	I00-I99	U	1	207			0,954 (0,841-1,084)	0,471
				2	114	1,059 (0,810-1,385)	0,675		
				3	107	0,912 (0,705-1,179)	0,481		
			D	1	131			1,188 (1,026-1,377)	0,021
				2	87	1,149 (0,838-1,577)	0,389		
				3	97	1,408 (1,049-1,890)	0,023		
			U+D	1	338			1,059 (0,962-1,166)	0,244
				2	201	1,095 (0,892-1,342)	0,386		
				3	204	1,123 (0,926-1,363)	0,240		
Malattie ischemiche	410-414	I20-I25	U	1	98			0,927 (0,768-1,118)	0,426
				2	56	1,250 (0,847-1,844)	0,262		
				3	44	0,854 (0,578-1,259)	0,425		
			D	1	40			1,331 (1,020-1,736)	0,035
				2	29	1,556 (0,880-2,752)	0,129		
				3	30	1,805 (1,048-3,107)	0,033		
			U+D	1	138			1,054 (0,904-1,229)	0,499
				2	85	1,306 (0,947-1,800)	0,103		
				3	74	1,119 (0,817-1,533)	0,485		
Malattie cerebrovascolari	430-438	I60-I69	U	1	68			0,903 (0,713-1,144)	0,398
				2	31	0,785 (0,474-1,301)	0,348		
				3	32	0,815 (0,512-1,298)	0,389		
			D	1	47			1,097 (0,845-1,422)	0,487
				2	40	1,782 (1,066-2,978)	0,027		
				3	24	1,225 (0,704-2,130)	0,473		
			U+D	1	115			0,988 (0,830-1,177)	0,894
				2	71	1,159 (0,810-1,658)	0,419		
				3	56	0,979 (0,686-1,399)	0,909		
Malattie dell'apparato respiratorio	460-519	J00-J99	U	1	137			1,057 (0,915-1,221)	0,450
				2	77	1,032 (0,751-1,418)	0,848		
				3	98	1,115 (0,837-1,487)	0,457		
			D	1	83			1,223 (1,027-1,457)	0,024
				2	51	1,117 (0,751-1,661)	0,585		
				3	73	1,481 (1,045-2,100)	0,027		
			U+D	1	220			1,120 (1,003-1,252)	0,045
				2	128	1,063 (0,830-1,362)	0,629		
				3	171	1,250 (1,001-1,560)	0,049		
Malattie respiratorie acute	460-466; 480-487	J00-J06; J10-J18; J20-J22	U	1	62			1,005 (0,812-1,244)	0,966
				2	36	0,975 (0,612-1,553)	0,914		
				3	44	1,008 (0,658-1,543)	0,973		
			D	1	28			1,093 (0,814-1,467)	0,555
				2	20	1,030 (0,543-1,955)	0,928		
				3	25	1,187 (0,660-2,136)	0,567		
			U+D	1	90			1,038 (0,873-1,234)	0,672
				2	56	1,003 (0,688-1,461)	0,989		
				3	69	1,075 (0,761-1,518)	0,682		
Malattie respiratorie croniche	491-492; 494-496	J41-J44; J47	U	1	12			1,409 (0,907-2,189)	0,128
				2	12	1,565 (0,601-4,070)	0,359		
				3	14	2,036 (0,813-5,096)	0,129		
			D	1	5			1,796 (0,883-3,654)	0,106
				2	3	1,347 (0,249-7,292)	0,730		
				3	6	3,023 (0,726-12,595)	0,129		
			U+D	1	17			1,489 (1,023-2,167)	0,038
				2	15	1,397 (0,616-3,172)	0,424		
				3	20	2,184 (1,017-4,689)	0,045		

U: uomini / *men* – **D**: donne / *women* – **U+D**: uomini+donne / *men+women*

Tabella 4. Analisi dei ricoveri nella coorte dei residenti per causa, codici ICD-9 e ICD-10, genere e classi di esposizione a inquinanti industriali (follow-up 2000-2014).
Table 4. Hospitalization analysis in the cohort by cause, ICD-9 and ICD-10 codes, sex, and classes of exposure to industrial pollutants (follow-up 2000-2014).

nella stessa misura, corrispondente al 30%, nelle classi di età 51-60 e 71-80, con un rapporto tra uomini e donne di 2 a 1 in ciascuna classe di età (tabella 5).
La relazione tra esposizione e mortalità oppure ospedalizzazione per tutti i tumori e per il solo tumore del polmone mostra valori di rischio inferiori all'unità e trend decrescenti, nessuno con significatività statistica.

CLASSE DI ETÀ	UOMINI+DONNE		UOMINI		DONNE	
	n.	%	n.	%	n.	%
0-10	1	5,00	1	7,69	0	0,00
11-20	0	0,00	0	0,00	0	0,00
21-30	0	0,00	0	0,00	0	0,00
31-40	0	0,00	0	0,00	0	0,00
41-50	0	0,00	0	0,00	0	0,00
51-60	6	30,00	4	30,77	2	28,57
61-70	3	15,00	2	15,38	1	14,29
71-80	6	30,00	4	30,77	2	28,57
81-90	4	20,00	2	15,38	2	28,57
Totale	20	100,00	13	100,00	7	100,00

Tabella 5. Soggetti in classe di esposizione 3 responsabili degli eccessi di ospedalizzazione per malattie respiratorie croniche.
Table 5. Subjects in the 3rd class of exposure who are responsible for excesses of hospitalization for chronic respiratory diseases.

DISCUSSIONE

Questo studio ha valutato l'effetto cronico delle esposizioni agli inquinanti emessi dall'impianto per il trattamento del greggio presente in Val d'Agri sulla mortalità/morbosità nella coorte dei residenti nei Comuni di Viggiano e Grumento Nova nel periodo 2000-2014.
Lo studio è stato condotto con l'approccio di coorte residenziale nel quale la valutazione dell'esposizione all'indirizzo di residenza al momento dell'arruolamento viene effettuata usando tecniche basate sui modelli di dispersione.
L'obiettivo era di valutare se e quanto il rischio di morte/ricorso alle cure ospedaliere dei residenti fosse maggiore dove le concentrazioni degli inquinanti industriali stimate alla residenza risultavano più elevate.
L'esposizione a NO_x è stata scelta come misura indiretta dell'esposizione all'inquinamento atmosferico complessivo prodotto dal COVA, scelta corroborata dalla forte correlazione statisticamente significativa esistente tra i diversi inquinanti mappati.
La distribuzione territoriale dell'NO_x è stata utilizzata per definire classi di esposizione che differenziano aree che hanno subito un maggiore o minore impatto senza l'influenza dei valori assoluti della media annuale di NO_x.

SORGENTI DELL'INQUINAMENTO

I risultati presentati tengono conto del potenziale effetto confondente della vicinanza delle residenze dei soggetti alla strada di fondo valle, utilizzato come *proxy* delle emissioni di NO_x derivanti da traffico stradale, considerando che sulla base dei dati ambientali da noi collezionati si possa ragionevolmente ritenere che rispetto all'inquinamento dell'aria sia preponderante la fonte industriale su quella veicolare. Infatti, nelle campagne di monitoraggio atmosferico condotte nell'ambito della VIS, le concentrazioni di benzene (B) sono risultate mediamente superiori a quelle di toluene (T), in linea con quanto rilevato dalla centralina ARPAB collocata nella zona industriale di Viggiano. In particolare, il rapporto T/B si attestava mediamente sotto il valore diagnostico di 1,5. In letteratura, valori di T/B superiori a 1,5 sono considerati indicativi del contributo di emissioni da traffico veicolare, mentre valori inferiori indicano la presenza di sorgenti specifiche di benzene, come quelle collegate alle attività di trattamento del greggio.[22-25] Considerato il contesto industriale dell'area indagata, l'unica possibile sorgente con questo profilo emissivo è rappresentata dal COVA. A conforto di questa tesi ci sono i dati rilevati nell'area attorno al Centro olio dalla rete di monitoraggio in continuo di composti organici volatili totali. Questi dati mettono in evidenza valori significativamente più elevati rispetto a quelli rilevati nel centro abitato principale di Viggiano (mediamente da 2 a 5 volte maggiori) e la forte relazione esistente tra gli incrementi di concentrazione dei composti monitorati e la frequenza dei venti che spirano dal COVA verso i punti di monitoraggio. Inoltre, dagli andamenti delle concentrazioni di benzene misurate dalla centralina Viggiano zona industriale si evince una modesta variabilità stagionale che fa escludere la possibilità che tali livelli di concentrazione siano stati determinati da sorgenti emissive a carattere stagionale, come il riscaldamento domestico o la combustione di biomasse.
Con il disegno adottato, l'effetto di misclassificazione dell'esposizione può essere considerato non differenziale, non disponendo di elementi ragionevoli che potrebbero motivare differenze di classificazione degli esiti avversi (decessi o SDO) rispetto al resto della popolazione. In questa luce, i rischi relativi stimati come *hazard ratio* possono essere considerati conservativi, cioè possibilmente affetti da sottostima.

ANALISI DEI POSSIBILI CONFONDENTI

I risultati sono conseguiti mediante analisi aggiustate per diversi fattori confondenti: età, deprivazione socioeconomica e variabili relative al contesto ambientale.
In considerazione della distribuzione eterogenea per sezione di censimento dell'indice di deprivazione socioeconomica, tutte le stime di rischio per la salute sono state ag-

giustate per ID, come *proxy* della deprivazione individuale. Non erano disponibili dati sulle abitudini personali dei soggetti che avrebbero potuto avere un ruolo nelle malattie indagate, in particolare il fumo di sigaretta, nonché l'uso di alcol, l'obesità e l'attività fisica e lavorativa. La raccolta di queste informazioni, attraverso interviste telefoniche o a domicilio, sarebbe stata difficile per l'intera coorte, anche in considerazione della natura retrospettiva del reperimento delle informazioni e dei tempi disponibili per chiudere lo studio. Sebbene non si possa escludere che il mancato controllo nelle analisi per queste variabili possa essere fonte di distorsione dei risultati, è ragionevole ritenere che l'effetto di confondimento non controllato sia di modeste dimensioni in considerazione dell'omogeneità della piccola area considerata, nonché dell'assenza di un'attività occupazionale prevalente a rischio.
In considerazione del disegno e dell'ambito territoriale di studio, i fattori di rischio individuali riferiti all'occupazione e a stili di vita non sono ritenuti informativi per formulare ipotesi alternative basate su dati osservazionali adeguati per spiegare gli eccessi osservati.
È inoltre importante osservare che molte delle abitudini personali elencate sono associate allo stato socioeconomico. È ragionevole dunque ritenere che la correzione effettuata per ID nell'analisi statistica abbia anche contribuito a tener conto delle variabili individuali non misurabili sperimentalmente.
Questa scelta, in linea con quella di altri studi di rilevanza nazionale, non esclude che possa permanere un confondimento residuo.[26]
Sebbene la potenza dello studio sia limitata dalla piccola dimensione della coorte (nonostante il cumulo di 15 anni di dati anagrafici e sanitari), la decisione presa a priori è stata quella di procedere comunque nelle valutazioni di rischio, assumendosi l'onere della conseguente bassa sensibilità (falsi negativi, cioè possibili eccessi di rischio non emergenti come statisticamente significativi). Questo limite, insuperabile visto che è stata considerata tutta la popolazione residente, è stato affrontato con la decisione presa a priori di considerare solo grandi cause di morte e ricovero e di non commentare solo i risultati statisticamente significativi, annettendo enfasi alla forza dell'associazione, alla consistenza dei risultati con quelli della letteratura, alla specificità della popolazione rispetto al sito considerato, alla plausibilità epidemiologica e biologica. Se per quest'ultimo tipo di risultati l'affidabilità è più limitata per inferire un ruolo eziologico, non è da trascurare la loro rilevanza a scopo descrittivo e per fornire indicazioni di sanità pubblica a fini di sorveglianza epidemiologica e della definizione di misure di prevenzione o, almeno, precauzionali.
Lo studio è stato disegnato per valutare un numero limitato di associazioni tra esiti di salute e inquinamento ambientale presente nell'area, per le quali esiste un'evidenza scientifica persuasiva, elemento che consente di escludere ragionevolmente che i risultati osservati siano dipendenti dai test multipli effettuati.

MALATTIE CARDIOVASCOLARI E RESPIRATORIE

In estrema sintesi, considerando limiti e potenzialità dello studio, non si ritengono trascurabili i segnali di eccesso di rischio emersi sulla mortalità generale, per malattie del sistema circolatorio, in generale, e per quelle cerebrovascolari, in particolare. Dalle analisi dei ricoveri ospedalieri emergono: • tra le donne, eccessi per malattie cardiovascolari, in particolare quelle ischemiche del cuore; • eccessi per il totale dei soggetti, più marcato nelle donne, per malattie respiratorie, in particolare per quelle croniche; • un eccesso di ricoverati per malattie respiratorie croniche negli uomini.
La mortalità per cause circolatorie è in eccesso anche negli uomini, seppure di entità inferiore rispetto alle donne; i ricoveri per malattie del sistema circolatorio, in particolare ischemiche, mettono in luce un eccesso negli uomini solo nella classe di esposizione intermedia, osservazione empirica che rende più complessa la spiegazione in termini eziologici. Per i segnali di rischio emersi soprattutto a carico delle donne, si ritiene ragionevole che una componente prevalente di rischio sia ascrivibile a esposizione residenziale piuttosto che professionale.
Gli eccessi rilevati per le malattie cardiovascolari e respiratorie danno indicazioni di rilevanza eziologica e contribuiscono ad ampliare le conoscenze epidemiologiche rafforzando la plausibilità di un effetto dell'inquinamento atmosferico in aree con significative pressioni ambientali come quella del caso di specie. Tali indicazioni sono in accordo con le evidenze epidemiologiche disponibili sugli effetti cardiovascolari e respiratori indotti da inquinamento atmosferico.[27-32]
L'evidenza degli effetti dell'inquinamento atmosferico sul sistema cardiovascolare si basa su associazioni osservate in numerosi studi epidemiologici,[33-36] con plausibilità biologica supportata da numerose indagini sui meccanismi.[37-39]
La relazione tra l'esposizione a lungo termine a $PM_{2,5}$ e miscele e gli effetti sulla salute cardiovascolare è stata determinata come causale.[40,41]
Il meccanismo con cui l'inquinamento atmosferico contribuisce alla fisiopatologia delle malattie cardiovascolari (*cardiovascular diseases*, CVD) è complesso. L'inalazione di particolato fine e misture provoca stress ossidativo e infiammazione, altera la funzione endoteliale e trombotica e promuove la placca ateromatosa. Oltre allo stress ossida-

tivo, può essere implicata anche l'attivazione del sistema nervoso centrale, con ulteriori conseguenze per il controllo del ritmo. Molti di questi meccanismi sono importanti per la morbilità e la mortalità acuta della CVD nelle persone con CVD cronica, ma una questione critica per la sanità pubblica è se l'esposizione all'inquinamento atmosferico sia un fattore di rischio contributivo per lo sviluppo del CVD in una popolazione sana.

Il concetto di invecchiamento vascolare precoce è stato proposto come quadro per studiare il passaggio tra stato sano e subclinico.[42-44] Studi tossicologici ed epidemiologici[45-49] hanno esaminato l'associazione tra inquinamento atmosferico e aterosclerosi, in particolare indagando il perché questa malattia progressiva è la causa principale della mortalità in tutto il mondo,[50] con una tendenza in continuità.[51]

Ulteriori ricerche su ambiente e salute possono essere orientate a migliorare la conoscenza della relazione di concentrazione-risposta a basse concentrazioni ambientali, fondamentale per la definizione della relazione tra esposizione a inquinamento atmosferico e sviluppo subclinico di malattie cardiovascolari.[52] Nonostante stime di relazione concentrazione-risposta siano state formulate per valutare l'entità della morbilità e della mortalità per malattie cardiovascolari attribuibili a inquinamento atmosferico,[53-56] ulteriori indagini sulle relazioni non lineari sarebbero utili per valutare il rischio in scenari di esposizione realistici in presenza di interazioni tra più inquinanti,[57,58] come è il caso della Val d'Agri.

Anche le conoscenze in merito agli effetti sulla salute di esposizioni a elevati livelli di concentrazione di composti organici volatili rilevati nelle aree residenziali prossime al COVA sono da consolidare. Inoltre, in considerazione del fatto che molti fattori di rischio possono agire anche in modo differenziale su donne e uomini (un esempio sono le malattie del metabolismo), sono da ritenersi utili studi finalizzati a consolidare le conoscenze sui meccanismi patogenetici e per dimensionare il contributo di cofattori di suscettibilità genetica ed epigenetica. Nuovi studi analitici sarebbero importanti per consolidare le conoscenze sulle relazioni dose-effetto e concentrazione-risposta e per le implicazioni sul piano della prevenzione primaria e secondaria.

CONCLUSIONI

Lo studio di coorte residenziale effettuato nell'ambito delle attività di VIS Val d'Agri ha permesso di valutare l'impatto sulla salute associato a emissioni in aria dell'unico impianto industriale rilevante presente nell'area di Viggiano e Grumento Nova e di fornire informazioni di supporto a decisioni di sanità pubblica.

Le associazioni emerse tra esposizione a inquinamento atmosferico di origine industriale e mortalità e/o ricoveri per malattie cardiovascolari e respiratorie, per le quali la letteratura scientifica è persuasiva di un'evidenza sufficiente a favore del ruolo causale degli stessi inquinanti atmosferici, e la concentrazione degli eccessi soprattutto nelle donne depongono a favore di un ruolo eziologico di esposizioni ambientali.

I risultati ottenuti da questo studio di coorte, dove l'esposizione è stata generata dalla dispersione di ossidi di azoto utilizzata come *proxy* della miscela complessa di sostanze originate dall'impianto, suggeriscono interventi di riduzione delle emissioni che non riguardano ovviamente i soli ossidi di azoto, che non possono essere ritenuti unica causa dell'associazione fra esposizione ed esiti sanitari negativi.

Gli autori ravvisano l'utilità di ulteriori studi inerenti a fenomeni di emissione acuta e non controllata (torce, emissioni fuggitive) e all'azione combinata della miscela di più sostanze (anche di formazione secondaria). Sul piano strumentale, considerata l'altezza raggiunta dai vari pennacchi, è raccomandata l'installazione di una torre meteorologica, anche per la gestione dell'emergenza in caso di incidente industriale. Alla fine del percorso di VIS in Val d'Agri è stato raccomandato di sviluppare attività permanenti di informazione, comunicazione e formazione su ambiente e salute, coinvolgendo i portatori di interesse.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno. Gli autori dichiarano, inoltre, di aver fatto parte del gruppo di lavoro che dal 2014 al 2017 ha condotto studi nell'ambito di una valutazione di impatto sanitario, cofinanziata per il 60% dai Comuni di Viggiano e Grumento Nova e per il 40% da quattro Istituti scientifici conduttori (IFC CNR, ISAC CNR, ISE CNR, Dipartimento di biologia dell'Università di Bari), per un totale di euro 1.200.000.

Ringraziamenti: si ringraziano Cristina Imiotti e Rosanna Panini per il supporto tecnico ed editoriale svolto.

***GRUPPO DI LAVORO**

Istituto di fisiologia clinica del CNR (IFC-CNR) e Fondazione toscana Gabriele Monasterio (CNR-Regione Toscana): Fabrizio Bianchi (responsabile scientifico), Elisa Bustaffa (coordinamento), Alessio Coi, Liliana Cori, Nunzia Linzalone, Sonia Marrucci*, Fabrizio Minichilli, Simonetta Monti, Rosanna Panini, Ivana Pavlickova, Renato Prediletto, Michele Santoro; **Istituto di scienze dell'atmosfera e del clima del CNR (ISAC-CNR):** Cristina Mangia (LE), Marco Cervino (BO), Silvia Trini Castelli (TO), Luca Mortarini (TO), Andrea Bisignano (TO); **Istituto per lo studio degli ecosistemi del CNR (ISE-CNR):** Roberto Pini, Beatrice Pezzarossa, Antonio Pera, Manuele Scatena; **Dipartimento di biologia, Università degli Studi di Bari:** Gianluigi de Gennaro, Pietro Cotugno, Annamaria Demarinis Loiotile, Alessia Di Gilio, Jolanda Palmisani, Stefania Petraccone, Francesca Stasi; **Dipartimento di epidemiologia del Servizio sanitario regionale del Lazio:** Carla Ancona.

BIBLIOGRAFIA

1. Pavese G, Calvello M, Esposito F. Black carbon and Organic Components in the Atmosphere of Southern Italy: Comparing Emissions form Different Sources and Production Processes of Carbonaceous Partciles. AAQR 2012;12(6):1146-56.
2. Università di Bari. Valutazione delle emissioni odorigene in prossimità degli insediamenti petroliferi presenti nel territorio di Viggiano. presso Università degli Studi di Bari, Relazione Finale, 2011. Disponibile presso Università degli Studi di Bari.
3. Ancona C, Badaloni C, Mataloni F et al. Mortality and morbidity in a population exposed to multiple sources of air pollution: A retrospective cohort study using air dispersion models. Environ Res 2015;137:467-74.
4. Mataloni F, Badaloni C, Golini MN et al. Morbidity and mortality of people who live close to municipal waste landfills: a multisite cohort study. Int J Epidemiol 2016;45(3):806-15
5. Minichilli F, Santoro M, Linzalone N, Maurello MT, Sallese D, Bianchi F. Studio epidemiologico di coorte residenziale su mortalità e ricoveri ospedalieri nell'area intorno all'inceneritore di San Zeno, Arezzo. Epidemiol Prev 2016;40(1):33-43.
6. Ancona C, Mataloni F, Badaloni C et al. Lo studio di coorte di popolazione in aree a forte pressione ambientale: il programma ERAS Lazio. Epidemiol Prev 2014;38(2) Suppl 1:158-61.
7. Ranzi A, Fano V, Erspamer L, Lauriola P, Perucci CA, Forastiere F. Mortality and morbidity among people living close to incinerators: a cohort study based on dispersion modeling for exposure assessment. Environ Health 2011;10:22.
8. Bustaffa E, De Marinis Loiotile A, Farella G, Petraccone S, De Gennaro G, Bianchi F. Idrocarburi non metanici nell'atmosfera in prossimità di impianti di primo trattamento del greggio. Epidemiol Prev 2016;40(5):290-306.
9. Mininni G. L'esercizio della raffineria di Gela e il suo impatto sull'ambiente. In: Ambiente e salute a Gela: stato delle conoscenze e prospettive di studio. Epidemiol Prev 2009;33(3) Suppl 1: 1-160.
10. Gruppo di lavoro interdisciplinare (a cura di). Realizzazione di una valutazione di impatto sulla salute nei comuni di Viggiano e Grumento Nova in Val d'Agri. Settembre 2017. Report finale. Disponibile all'indirizzo: http://www.comuneviggiano.it/avvisi/doc/Rapporto_VIS_VdA_092017.pdf (ultimo accesso: 19.01.2018).
11. Pielke RA, Cotton WR, Walko RL et al. A comprehensive meteorological modeling system - RAMS. Meteor Atm Phys 1992;49:69-91.
12. Trini Castelli S. MIRS: a turbulence parameterisation model interfacing RAMS and SPRAY in a transport and diffusion modelling system. Internal Report. 2000; ICGF/C.N.R. No 412/2000
13. Tinarelli G, Anfossi D, Bider M, Ferrero E, Trini Castelli S. A new high performance version of the Lagrangian particle dispersion model SPRAY, some case studies. In: Gryning SE, Batchvarova E (eds). Air Pol Model Appl XIII 2000;23:499-506.
14. Trini Castelli S. Integrated modelling at CNR/ISAC Torino. Section 4.8.3 in: Baklanov A, Fay B, Kaminski J, Sokhi (eds). Overview of Existing Integrated (off-line and on-line) Mesoscale Meteorological and Chemical Transport Modelling Systems in Europe. Joint Report of COST Action 728 and GURME". GAW Report No. 177. World Meteorological Organization and COST Office Publications 2008.
15. Cervino N, Mangia C. Progetto VIS_VG_VdA. Progetto per la realizzazione di una valutazione di impatto sulla salute nei comuni di Viggiano e Grumento Nova in Val d'Agri. Appendice 3C – Monitoraggio qualità dell'aria. Disponibile all'indirizzo: http://www.comuneviggiano.it/avvisi/doc/Rapporto_VIS_VdA_092017_AppendiceC.pdf (ultimo accesso: 19.01.2018).
16. Pirastu R, Ancona C, Iavarone I et al. SENTIERI: valutazione dell'evidenza epidemiologica. Epidemiol Prev 2010;34(5-6) Suppl 3:1-99.
17. Alessandrini ER, Faustini A, Chiusolo M et al. Inquinamento atmosferico e mortalità in venticinque città italiane: risultati del progetto EpiAir2. Epidemiol Prev 2013;37(4-5):220-29.
18. Scarinzi C, Alessandrini ER, Chiusolo M et al. Inquinamento atmosferico e ricoveri ospedalieri urgenti in 25 città italiane: risultati del progetto EpiAir2. Epidemiol Prev 2013;37(4-5):230-41.
19. World Health Organization. WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Global update 2005. Summary of risk assessment. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2006.
20. Pope CA 3rd. Lung Cancer, Cardiopulmonary Mortality, and Long-term Exposure to Fine Particulate Air Pollution. JAMA 2002;287(9):1132-41.
21. Caranci N, Biggeri A, Grisotto L, Pacelli B, Spadea T, Costa G. L'indice di deprivazione italiano a livello di sezione di censimento: definizione, descrizione e associazione con la mortalità. Epidemiol Prev 2010;34(4):167-76.
22. Baltrėnas P, Baltrėnaitė E, Šerevičienė V, Pereira P. Atmospheric BTEX concentrations in the vicinity of the crude oil refinery of the Baltic region. Environ Monitoring Assess 2011;182(1-4):115-27.
23. Miller L, Xu X, Grgicak-Mannion A, Brook J, Wheeler A. Multi-season, multi-year concentrations and correlations amongst the BTEX group of VOCs in an urbanized industrial city. Atm Environ 2012;61:305-15.
24. Kumar A, Singh D, Kumar K, Singh BB, Kumar Jain V. Distribution of VOCs in urban and rural atmospheres of subtropical India: Temporal variation, source attribution, ratios, OFP and risk assessment. Sci Tot Environ 2018;613-614:492-501.
25. Kerchich Y, Kerbachi R. Measurement of BTEX (benzene, toluene, ethybenzene, and xylene) levels at urban and semirural areas of Algiers City using passive air samplers. J Air Waste Manag Assoc 2012;62(12):1370-79.
26. Ancona C, Badaloni C, Mataloni F et al. Mortality and morbidity in a population exposed to multiple sources of air pollution: A retrospective cohort study using air dispersion models. Environ Res 2015;137:467-74.
27. Lipfert FW. Long-term associations of morbidity with air pollution: a catalog and synthesis. J Air Waste Manag Assoc 2018;68(1):12-28.
28. Hansell A, Ghosh RE, Blangiardo M et al. Historic air pollution exposure and long-term mortality risks in England and Wales: prospective longitudinal cohort study. Thorax 2016:71(4):330-38.
29. Guan WJ, Zheng XY, Chung KF, Zhong NS. Impact of air pollution on the burden of chronic respiratory diseases in China: time for urgent action. Lancet 2016;388(10054):1939-51.
30. Stockfelt L, Andersson EM, Molnár P et al. Long-term effects of total and source-specific particulate air pollution on incident cardiovascular disease in Gothenburg, Sweden. Environ Res 2017;7(158):61-71.
31. Dehbi HM, Blangiardo M, Gulliver J et al. Air pollution and cardiovascular mortality with over 25years follow-up: A combined analysis of two British cohorts. Environ Int 2017;99:275-81.
32. Hoek G, Forastiere F et al. Updated exposure-response functions available for estimating mortality impacts, WHO Expert Meeting: report 2014 Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP project: final technical report. Disponibile all'indirizzo: http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2013/review-of-evidence-on-health-aspects-of-air-pollution-revihaap-project-final-technical-report
33. MustafiėH, Jabre P, Caussin C et al. Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. Jama 2012;307(7):713-21.
34. Hoek G, Krishnan RM, Beelen R et al. Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review. Environ Health 2013;12(1):43.
35. Shah AS, Langrish JP, Nair H et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2013;382(9897):1039-48.
36. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS et al. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. Eur Heart J 2015;36(2):83-93b.
37. Mills NL, Donaldson K, Hadoke PW et al. Adverse cardiovascular effects of air pollution. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2009;6(1):36-44.
38. Sun Q, Hong X, Wold LE. Cardiovascular effects of ambient particulate air pollution exposure. Circulation 2010;121(25):2755-65.
39. Zanobetti A, Baccarelli A, Schwartz J. Gene-air pollution interaction and cardiovascular disease: a review. Prog Cardiov Dis 2011;53(5):344-52.
40. US Environmental Protection Agency. 2009 Final Report: Integrated Science Assessment for Particulate Matter. EPA/600/R-08/139F. Washington, DC, US EPA, 2009.
41. 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(21):2331-78.
42. Adar SD, Klein R, Klein BE et al. Air pollution and the microvasculature: a cross-sectional assessment of in vivo retinal images in the population-based Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). PLoS Med 2010;7(11):e1000372.
43. Künzli N, Perez L, von Klot S et al. Investigating air pollution and atherosclerosis in humans: concepts and outlook. Prog Cardiov Dis 2011;53(5):334-43.
44. Krishnan RM, Adar SD, Szpiro AA et al. Vascular responses to long-and short-term exposure to fine particulate matter: MESA Air (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution). J Am Coll Cardiol 2012;60(21):2158-66.
45. Sun Q, Wang A, Jin X et al. Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. JAMA 2005;294(23):3003-10.
46. Araujo JA, Barajas B, Kleinman M et al. Ambient particulate pollutants in the ultrafine range promote early atherosclerosis and systemic oxidative stress. Circul Res 2008;102(5):589-96.
47. Künzli N, Jerrett M, Mack WJ et al. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. Environ Health Persp 2005;113(2):201-06.
48. Bauer M, Moebus S, Möhlenkamp S et al. Urban particulate matter air pollution is associated with subclinical atherosclerosis: results from the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study. J Am Coll Cardiol 2010;56(22):1803-08.
49. Gill EA, Curl CL, Adar SD et al. Air pollution and cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Progr Cardiov Dis 2011;53(5):353-60.
50. Barquer S, Pedroza-Tobías A, Medina C et al. Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease. Arc Med Res 2015;46(5):328-38.
51. Fonarow GC. The global burden of atherosclerotic vascular disease. Nat Clin Pract Cardiov Med 2007;4(10):530-31.
52. Pope III CA, Cropper M, Coggins J, Cohen A. Health benefits of air pollution abatement policy: Role of the shape of the concentration–response function. J Air Waste Manag Assoc 2015;65(5):516-22.
53. Schwartz J, Zanobetti A. Using meta-smoothing to estimate dose-response trends across multiple studies, with application to air pollution and daily death. Epidemiology 2000;11(6):666-72.
54. Aunan K, Pan XC. Exposure-response functions for health effects of ambient air pollution applicable for China–a meta-analysis. Sci Tot Environ 2004;329(1-3):3-16.
55. Pope CA, Burnett RT, Krewski D, Jerrett M, Shi Y, Calle EE, Thun MJ. Cardiovascular mortality and exposure to airborne fine particulate matter and cigarette smoke shape of the exposure-response relationship. Circulation 2009;120(11):941-8.
56. Burnett RT, Pope III CA, Ezzati M, Olives C, Lim SS, Mehta S, Anderson HR. An integrated risk function for estimating the global burden of disease attributable to ambient fine particulate matter exposure. Environ Health Perspect 2014;122(4):397-403.
57. Oakes M, Baxter L, Long TC. Evaluating the application of multipollutant exposure metrics in air pollution health studies. Environ Int 2014;69:90-99.
58. Zanobetti A, Austin E, Coull BA, Schwartz J, Koutrakis P. Health effects of multi-pollutant profiles. Environ Int 2014;71:13-19.