

Università degli Studi di Milano – Bicocca

Scuola di Dottorato in Scienze Mediche Sperimentali e Cliniche

Dottorato di Ricerca in Epidemiologia e Biostatistica

XXV ciclo

Tesi di Dottorato

Valutazione della funzionalità respiratoria dei residenti nel comune di
Verona: risultati di uno studio osservazionale cross-sectional.

Coordinatore: prof. Maria Grazia Valsecchi

Supervisore: prof. Rino Bellocco

Candidato: dott. Massimo Guerriero

Anno Accademico 2011/2012

Questo dottorato ha rappresentato per me un'occasione importante di studio e, soprattutto, di riflessione su alcuni temi che mi appassionano e che per fortuna costituiscono anche il cuore del mio lavoro. Mi reputo quindi molto fortunato ad avere avuto questa opportunità che mi ha fatto anche conoscere moltissimi studiosi davvero apprezzabili e disponibili.

Non sono molte le persone a cui vorrei dedicare questo lavoro, sforzo finale di un entusiasmante tragitto che mi ha introdotto alla biostatistica ed alla epidemiologia.

In primis però, lo dedico a Carlo Pomari, prima stimato Pneumologo, oggi anche sincero e grande Amico, poiché la tesi nasce da un progetto da lui fortemente voluto. Grazie Carlo.

Grazie anche a mia moglie Giorgia, sempre pronta ad incoraggiarmi ad intraprendere nuove strade; e grazie anche ai miei meravigliosi figli Enrico ed Edoardo che allontanandomi spesso dal computer mi fanno godere di momenti davvero unici.

Un ringraziamento anche a quanti mi hanno, volontariamente o involontariamente, aiutato in questo percorso di dottorato. Per loro mi piace ricordare che ogni mela non cade lontana dal suo albero.

Infine, non un ringraziamento ma un ricordo. Alla mia cara nonna Maria che proprio in questi giorni ci ha lasciati ma che continuerà ad abbracciarci e a stringerci dal cielo anche se nulla sarà come prima. Ciao Nonna.

Verona, 18 gennaio 2013

mg

INDICE.

1. Premessa	pag. 7
2. Focus BPCO	pag. 8
Definizione di BPCO	pag. 8
Impatto della BPCO	pag. 9
Prevalenza della BPCO	pag. 10
Morbosità della BPCO	pag. 11
Mortalità della BPCO	pag. 12
Costo economico	pag. 12
Costo sociale	pag. 13
Fattori di rischio	pag. 14
Diagnosi	pag. 20
Sintomi	pag. 22
Anamnesi	pag. 23
Spirometria	pag. 25
3. Obiettivi dello studio	pag. 27
4. Materiali e metodi	pag. 28
4.1. Il disegno dello studio	pag. 28
4.2. Il piano di campionamento	pag. 30
4.3. La raccolta dei dati	pag. 35
4.4. L'indagine dei non rispondenti	pag. 38
4.5. I dati mancanti ed il bias di selezione	pag. 41
4.6. I modelli spaziali bayesiani	pag. 46
5. I risultati dello studio	pag. 55
5.1. Il gruppo dei rispondenti	pag. 55
Caratteristiche generali	pag. 55
Sintomi respiratori	pag. 58
Potenziali BPCO	pag. 60
5.2. Il gruppo dei non rispondenti	pag. 61
Caratteristiche generali	pag. 61
Sintomi respiratori	pag. 63
Potenziali BPCO	pag. 63
5.3. Il confronto tra rispondenti e non rispondenti	pag. 64
5.4. Stima della prevalenza di BPCO	pag. 66

Il metodo della soglia fissa	pag. 66
Il metodo della soglia variabile LLN	pag. 68
Il confronto tra i due metodi	pag. 70
Una prima valutazione del bias di selezione	pag. 70
5.5. Analisi spaziale	pag. 73
6. Conclusioni	pag.79
7. Prospettive future dello studio	pag. 84
8. Allegati	pag. 86
A1. Il questionario dei partecipanti	pag. 86
A2. Il questionario dei non partecipanti	pag. 89
A3. Il modulo di abbandono dello studio	pag. 90
A4. Il modulo della privacy	pag. 91
9. Bibliografia	pag. 95

Elenco delle tabelle.

- Tabella 1. Classificazione di gravità della ostruzione bronchiale nella BPCO (basata sul VEMS post-broncodilatatore) pag. 27
- Tabella 2. Distribuzione per sesso e fascia d'età della popolazione target, del campione complessivo e dei rispondenti pag. 56
- Tabella 3. Dichiarazione di esposizione al traffico leggero o pesante e/o ad impianti industriali pag. 58
- Tabella 4. Sintomi respiratori riferiti ed eventuale controllo spirometrico eseguito pag. 59
- Tabella 5. Misure di affidabilità per due strumenti di screening dei soggetti potenziali BPCO pag. 61
- Tabella 6. Distribuzione del sesso e dell'età per le popolazioni di interesse: popolazione target, campione, rispondenti e non rispondenti pag. 62
- Tabella 7. Confronto delle caratteristiche salienti dei rispondenti e dei non rispondenti pag. 65
- Tabella 8. Prevalenza di BPCO secondo la definizione delle linee guida GOLD per sesso e fasce d'età pag. 67
- Tabella 9. Distribuzione secondo linee guida GOLD della gravità dei soggetti a cui è stata diagnosticata BPCO pag. 67
- Tabella 10. Associazione tra BPCO e sintomi respiratori al netto di sesso, età e fumo (modello logistico multivariato pag. 68
- Tabella 11. Prevalenza di BPCO secondo la definizione del Lower Limit of Normal pag. 69
- Tabella 12. Confronto delle prevalenze per sesso e fascia d'età stimate secondo le linee guida GOLD ed il metodo LLN pag. 70
- Tabella 13. Casi prevalenti per sesso e fascia d'età, osservati ed aggiustati con il metodo della riponderazione. Stima della prevalenza sull'intero campione osservata ed aggiustata con il metodo della riponderazione pag. 72

Elenco delle figure.

- Figura 1. Flow chart dei tassi di risposta pag. 40
- Figura 2. Mappe della variabilità spaziale dei soggetti con e senza fattori di rischio pag. 74
- Figura 3. Mappe della variabilità spaziale dei soggetti esposti e non esposti all'inquinamento veicolare e industriale pag. 75
- Figura 4. Mappe della variabilità spaziale dei soggetti esposti all'inquinamento veicolare e industriale e dei soggetti con dispnea pag. 77
- Figura 5. Mappe della variabilità spaziale dei soggetti con elevato, medio e basso status socio economico pag. 78

1. Premessa.

Lo studio prende le mosse da una serie di studi osservazionali effettuati su volontari negli anni 2008-2011 nelle città di Verona, Modena, Reggio Emilia e Venezia e che hanno coinvolto circa 26.000 persone. L'obiettivo principale di queste iniziative è stato la informazione e la sensibilizzazione della popolazione generale con riguardo alle malattie respiratorie così come sollecitato dalle maggiori società scientifiche nazionali ed internazionali (www.goldcopd.it).

Anche in seguito a queste esperienze, è sorta l'esigenza di effettuare un'indagine campionaria a Verona con lo scopo principale di determinare una stima della prevalenza di Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e la sua diffusione geografica sul territorio cittadino.

Dal punto di vista meramente organizzativo il progetto è stato preso in carico dal Servizio di Fisiopatologia Respiratoria dell'Ospedale Sacro Cuore – Don Calabria di Negrar – Verona, diretto dal dott. Carlo Pomari, e coordinato in tutte le sue complesse fasi dallo scrivente. Il sostegno logistico è stato garantito dal Comune di Verona mentre quello economico è stato garantito, in modo particolare, da un importante gruppo bancario veronese: il Banco Popolare. Altri importanti Enti pubblici hanno partecipato a vario titolo all'iniziativa: Ente Fiere di Verona, AGSM – che fornisce l'energia ai veronesi ed Acque Veronesi – che gestisce il sistema idrico integrato in tutta la provincia di Verona. Il progetto è stato inoltre patrocinato dall'Ordine dei Medici e dall'Ordine dei Farmacisti.

2. Focus BPCO (Gold Report 2011).

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), è una delle principali cause di morbilità e mortalità a livello mondiale, rappresenta la quarta causa di morte nel mondo (1), e costituisce un importante problema di sanità pubblica sebbene sia una patologia prevenibile e trattabile. Molte persone soffrono di questa malattia per anni e muoiono prematuramente a causa della stessa o delle sue complicanze. Globalmente, il peso della BPCO dovrebbe aumentare nei prossimi decenni a causa della continua esposizione ai fattori di rischio e per l'invecchiamento della popolazione (2).

Definizione. La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva, una frequente malattia prevenibile e trattabile, è caratterizzata da una persistente limitazione al flusso aereo (ostruzione bronchiale), che è solitamente evolutiva e associata ad una aumentata risposta infiammatoria cronica delle vie aeree e del polmone a particelle nocive o gas. Le riacutizzazioni e la presenza di comorbidità contribuiscono alla gravità complessiva nei singoli pazienti. Il modo migliore per misurare l'entità della ostruzione bronchiale è la spirometria, che rappresenta il test di funzionalità polmonare più diffuso e riproducibile.

La definizione di bronchite cronica (presenza di tosse ed espettorazione per almeno tre mesi l'anno per due anni consecutivi) rimane utile in ambito clinico ed epidemiologico, tuttavia, è importante riconoscere che la tosse cronica e la produzione di espettorato rappresentano un'entità nosologica indipendente che può precedere o seguire lo sviluppo della limitazione del flusso aereo e può

essere associata con la comparsa e/o la progressione di una persistente ostruzione bronchiale. La bronchite cronica può manifestarsi anche in soggetti con spirometria normale.

Impatto della BPCO. Come detto la BPCO è una delle principali cause di morbilità e mortalità nel mondo e comporta un costo economico e sociale consistente e crescente (2,3). La prevalenza, la morbilità e la mortalità della BPCO variano tra i diversi Paesi e tra diversi gruppi di popolazione nell'ambito di una stessa nazione. La BPCO è il risultato di una esposizione persistente ai fattori di rischio nel corso del tempo e anche se spesso la sua prevalenza è direttamente correlata alla prevalenza dell'abitudine tabagica, oggi in molti Paesi l'inquinamento ambientale, professionale e quello degli ambienti interni (dovuto alla combustione di legna o altri biocombustibili) stanno rivestendo un ruolo importante come fattori di rischio prevalenti di malattia (4). Nei prossimi decenni è previsto un aumento della prevalenza e dell'impatto della BPCO dovuto alla persistente esposizione ai fattori di rischio e al progressivo invecchiamento della popolazione mondiale, con presenza di persone che vivono più a lungo e quindi manifestano gli effetti a lungo termine dell'esposizione ai fattori di rischio della malattia (3).

Informazioni sul costo dovuto alla BPCO si possono trovare su siti Web nazionali specifici come il World Health Organization WHO (<http://www.who.int>) e il World Bank/WHO Global Burden of Disease Study (http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease).

L'invecchiamento è di per sé un fattore di rischio per la BPCO e l'invecchiamento delle vie aeree e del polmone determina alcune modificazioni strutturali simili a quelle associate alla BPCO (5); ciò rende difficile determinarne l'insorgenza di BPCO per cause diverse dal naturale invecchiamento nei soggetti anziani.

Prevalenza. I dati disponibili sulla prevalenza della BPCO mostrano notevole variabilità, imputabile anche alle differenze nei metodi d'indagine, nei criteri diagnostici e negli approcci analitici usati per rilevarli (6). Le stime più basse di prevalenza sono di solito quelle basate sui casi di BPCO o condizione equivalente riportati dai singoli medici di medicina generale. Per esempio, la maggior parte dei dati nazionali evidenzia che la diagnosi di BPCO si riscontra in meno del 6% della popolazione (6), dimostrando che la BPCO è diffusamente sotto-stimata e sotto-diagnosticata (7). Malgrado tali complessità, i dati emergenti permettono di trarre conclusioni sulla prevalenza della BPCO, grazie anche all'aumento del controllo di qualità dei dati. Una revisione sistematica e una meta-analisi di studi condotti in 28 Paesi tra il 1990 e il 2004 (6) e uno studio aggiuntivo giapponese (8) forniscono evidenze di una prevalenza di BPCO significativamente più elevata nei fumatori e negli ex-fumatori rispetto ai non fumatori, nei soggetti di 40 anni e oltre rispetto a quelli di età inferiore e più alta negli uomini che nelle donne. Il Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease (PLATINO) (9) ha esaminato la prevalenza della ostruzione bronchiale post-broncodilatatore tra soggetti di età

superiore ai 40 anni nelle cinque principali città dell'America Latina in Brasile, Cile, Messico, Uruguay e Venezuela. In tutti i Paesi la prevalenza della BPCO è aumentata rapidamente con l'aumento dell'età con un picco massimo tra i soggetti di età superiore ai 60 anni, tra il 7.8% di Città del Messico (Messico) e il 19.7% di Montevideo (Uruguay). In tutti i Paesi la prevalenza era sensibilmente superiore negli uomini rispetto alle donne (9), in contrasto con i risultati di città europee come Salisburgo (10). Il programma Burden of Obstructive Lung Diseases (BOLD) ha svolto indagini in varie parti del mondo (11), documentando una malattia più grave di quanto precedentemente riportato e una sostanziale prevalenza (3-11%) di BPCO tra i non fumatori.

Morbosità. Generalmente, le misure di morbidità includono le visite mediche, gli accessi al Pronto Soccorso e i ricoveri ospedalieri. Sebbene i dati relativi a questi indici siano meno facilmente reperibili e di solito meno attendibili di quelli di mortalità, i pochi dati disponibili indicano che la morbidità da BPCO aumenta con l'età (8-10). La morbidità da BPCO può essere influenzata da altre comorbidity croniche direttamente correlate alla BPCO (per esempio le malattie cardiovascolari, il deficit muscolo-scheletrico, il diabete mellito), che possono avere un'influenza sullo stato di salute del paziente e sul trattamento della BPCO.

Mortalità. L'Organizzazione Mondiale della Sanità pubblica statistiche di mortalità per cause selezionate di morte ogni anno per tutte le regioni; ulteriori

informazioni sono disponibili dall'Evidenza del Dipartimento per la Politica Sanitaria dell'OMS (<http://www.who.int/evidence>). È importante sottolineare che i dati vanno interpretati con cautela per un uso improprio della terminologia per la BPCO. Nella decima revisione dell'ICD, i decessi per BPCO o per ostruzione cronica delle vie aeree sono compresi nella vasta categoria delle "condizioni di BPCO e affini" (ICD-10 codici J42-46). Anche la sotto-stima e la sotto-diagnosi di BPCO influenzano l'accuratezza dei dati sulla mortalità (12,13) e, sebbene la BPCO sia spesso una delle cause principali di decesso, è più probabile che la BPCO sia indicata come concausa di morte oppure omessa del tutto nel certificato di morte (12). È chiaro comunque che la BPCO è una delle più importanti cause di morte in molti Paesi. Il Global Burden of Disease Study ha previsto che la BPCO, che era al sesto posto come causa di morte nel 1990, diventerà la terza causa di morte nel mondo entro il 2020, mentre una proiezione più recente stima che la BPCO potrà essere la quarta causa di morte nel 2030 (3). Questo aumento di mortalità è determinato dall'incremento dell'abitudine tabagica, dalla riduzione di mortalità per altre cause (per esempio la cardiopatia ischemica e le malattie infettive) e dall'invecchiamento della popolazione mondiale.

Costo economico. La BPCO è legata a un significativo costo economico. In Europa, i costi diretti complessivi delle malattie respiratorie ammontano a circa il 6% del budget sanitario totale, su cui la BPCO grava per il 56% (38.6 miliardi di Euro) (15). Negli Stati Uniti, nel 2002 i costi diretti per BPCO sono stati di

29.5 miliardi di Dollari e i costi indiretti di 20.4 miliardi di Dollari (16). Le riacutizzazioni della BPCO rappresentano la maggior spesa per il sistema sanitario. Non sorprende che esista una stretta relazione diretta tra il grado di gravità della BPCO e il costo del trattamento, e che la distribuzione dei costi cambi con la progressione di malattia. Per esempio, i costi dei ricoveri ospedalieri e quelli dell'ossigenoterapia aumentano con l'incremento di gravità della BPCO. Qualsiasi stima delle spese mediche dirette sottovaluta il costo reale delle cure domiciliari per la società, in quanto non considera il valore economico dell'assistenza fornita dai familiari ai pazienti con BPCO. Nei Paesi in via di sviluppo, le spese mediche dirette possono essere meno importanti rispetto al costo della BPCO sulla produttività lavorativa e domestica. Poiché le strutture sanitarie possono non fornire servizi di cura di supporto a lungo termine per i pazienti gravemente invalidi, la BPCO può costringere i soggetti ad abbandonare il lavoro, sia il paziente che il familiare che deve restare a casa per accudire il malato invalido. Poiché il capitale umano è spesso la principale risorsa per i Paesi in via di sviluppo, i costi indiretti della BPCO possono rappresentare una seria minaccia per la loro economia.

Costo sociale. Poiché la mortalità offre una prospettiva limitata sul carico della malattia sull'uomo, è auspicabile identificare altri indicatori coerenti e misurabili nei vari Paesi. Gli Autori del Global Burden of Disease Study hanno disegnato un metodo per stimare la quota di mortalità e di invalidità attribuibili alle principali lesioni e malattie, utilizzando una misura composta del costo di ogni problema

sanitario, il Disability-Adjusted Life Year (DALY) (2,17,18). Il DALY per una specifica condizione rappresenta la somma degli anni persi a causa di morte prematura e anni di vita trascorsi in condizione di invalidità, aggiustata per gravità di disabilità. Nel 1990, la BPCO era la 12ma tra le principali cause di perdita di DALY nel mondo, responsabile del 2.1% del totale. Secondo le proiezioni, la BPCO sarà la settima causa di perdita di DALY nel mondo nel 2030 (3).

Fattori di rischio. Sebbene il fumo sia il fattore di rischio meglio studiato della BPCO, non è l'unico fattore; vari studi indicano in maniera evidente che anche i non fumatori possono sviluppare un'ostruzione cronica delle vie aeree (19-22). La maggior parte delle evidenze che riguardano i fattori di rischio per la BPCO deriva da studi epidemiologici trasversali, dove è plausibile stimare un'associazione piuttosto che un rapporto di causa/effetto. Nonostante diversi studi longitudinali sulla BPCO abbiano seguito gruppi e popolazioni per periodi fino a 20 anni (23), nessuno di essi ha monitorato la progressione della malattia nel suo intero decorso oppure ha compreso il periodo pre-natale e peri-natale, che possono essere importanti nella determinazione del rischio futuro individuale di BPCO. Pertanto, la comprensione attuale dei fattori di rischio della BPCO è per molti aspetti ancora incompleta. La BPCO deriva da un'interazione gene-ambiente. Tra le persone con la medesima storia di fumo non tutti svilupperanno BPCO a causa delle differenze di predisposizione genetica verso la malattia o della durata di vita. I fattori di rischio per la BPCO possono anche

interagire in un modo più complesso. Per esempio, il genere può influenzare il fatto che una persona cominci a fumare o sia esposta a determinati inquinanti professionali oppure ambientali; lo stato socioeconomico può correlarsi al peso del bambino alla nascita (questo influisce sulla crescita e sullo sviluppo polmonare e a sua volta sulla suscettibilità a sviluppare la malattia); una più lunga aspettativa di vita permetterà una maggiore esposizione ai fattori di rischio. La comprensione delle relazioni e delle interazioni fra i vari fattori di rischio richiede ulteriori ricerche. **Geni.** Il fattore di rischio genetico meglio documentato è il deficit ereditario grave di alfa-1 antitripsina (24), un importante inibitore delle proteasi sieriche. Un rischio familiare significativo di ostruzione al flusso aereo è stato osservato nei fratelli fumatori di pazienti affetti da BPCO grave (25) suggerendo che i fattori genetici potrebbero influenzare questa suscettibilità. **Età e sesso.** L'età è spesso indicata come un fattore di rischio per lo sviluppo di BPCO, anche se non è chiaro se un invecchiamento in condizioni di salute conduca alla BPCO oppure se l'età rifletta invece la somma di esposizioni cumulative durante la vita. In passato, la maggioranza degli studi ha mostrato che la prevalenza e la mortalità della BPCO erano maggiori negli uomini rispetto alle donne, ma dati di studi condotti in Paesi sviluppati (16,26) evidenziano che oggi l'incidenza della malattia è praticamente uguale nei due sessi, riflettendo probabilmente il cambiamento dell'abitudine tabagica. Alcuni studi suggeriscono anche che le donne sono più suscettibili degli uomini agli effetti nocivi del fumo (27-30). **Crescita e sviluppo polmonare.** La crescita polmonare è correlata ai processi che

accompagnano la gravidanza, la nascita e alle esposizioni durante l'infanzia e l'adolescenza (31,32). La massima riduzione della funzionalità polmonare raggiunta e misurata con metodica spirometrica può identificare i soggetti che presentano un aumentato rischio di sviluppare BPCO (33). Qualsiasi fattore che influenza la crescita polmonare durante la gestazione e l'infanzia ha la capacità di aumentare il rischio individuale di BPCO. Per esempio, un ampio studio e una meta-analisi hanno confermato una associazione positiva tra il peso alla nascita e il VEMS (volume espiratorio Massimo ad un secondo – detto anche FEV1: Forced expiratory volume in the 1st second) in età adulta (34), e numerosi studi hanno trovato un effetto delle infezioni respiratorie nella prima infanzia. Uno studio ha osservato che nei primi anni di vita i fattori denominati "fattori di svantaggio infantili" sono stati tanto importanti quanto il consumo significativo di fumo nel predire il livello di funzionalità polmonare nella prima età adulta (35). ***Esposizioni a particelle.*** In tutto il mondo il fumo di tabacco rappresenta di gran lunga il fattore di rischio per la BPCO che si incontra più frequentemente. I fumatori presentano una maggior prevalenza di sintomi respiratori e di alterazioni della funzionalità polmonare, un maggior tasso annuale di riduzione del VEMS e un più alto tasso di mortalità per BPCO rispetto ai non fumatori (36). Altri tipi di tabacco (per esempio pipa, sigaro, pipa ad acqua (37) e marijuana (38) rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo di BPCO (39,40). L'esposizione al fumo passivo (conosciuta anche come Environmental Tobacco Smoke o ETS) può contribuire alla sintomatologia respiratoria (41) e alla BPCO (42), aumentando il carico globale di particelle e

gas inalati dal polmone (43,44). Fumare durante la gravidanza può rappresentare un rischio per il feto, influenzando la crescita e lo sviluppo del polmone in utero e forse anche lo sviluppo del sistema immunitario (45,46). Le esposizioni professionali a polveri organiche ed inorganiche, agenti chimici e fumi, sono fattori di rischio sottostimati per la BPCO (47-49). Lo studio epidemiologico NHANES III su un'ampia popolazione statunitense di circa 10.000 adulti di età compresa tra 30 e 75 anni ha stimato che la frazione di BPCO attribuibile al lavoro era in totale del 19.2%, mentre era del 31.1% (50) tra coloro che non avevano mai fumato. Queste stime erano coerenti con un rapporto dell'American Thoracic Society in cui risultava che l'esposizione professionale è responsabile del 10-20% dei sintomi e del deterioramento funzionale presenti nella BPCO (51). Il rischio per l'esposizione professionale in aree meno controllate del mondo è probabilmente più grande di quello riportato in studi europei e nordamericani. Legno, escrementi animali, avanzi delle coltivazioni e carbone, solitamente bruciati in fuochi all'aria aperta, e stufe malfunzionanti, possono condurre a elevati livelli d'inquinamento degli ambienti interni. Evidenze continuamente crescenti mostrano che l'inquinamento interno da combustibili di biomasse per cucinare e riscaldare abitazioni scarsamente ventilate è un fattore di rischio importante per la BPCO (52-58). Almeno tre miliardi di persone al mondo utilizzano biomasse e carbone come fonte principale d'energia per cucinare, riscaldare e per altre necessità domestiche, di conseguenza la popolazione mondiale a rischio è molto alta (55,59). Gli elevati livelli di inquinamento urbano sono dannosi nei soggetti cardiopatici o con

patologia respiratoria. Il ruolo dell'inquinamento ambientale nel determinare la BPCO non è chiaro, ma sembra essere inferiore rispetto a quello del fumo di sigaretta. È stato difficile stabilire anche gli effetti dei singoli contaminanti nelle esposizioni a lungo termine agli inquinanti atmosferici. Tuttavia, l'inquinamento da combustibili fossili, in primo luogo derivante dalle emissioni dei veicoli a motore in ambito urbano, è associato a riduzione della funzionalità respiratoria (60). Gli effetti relativi di esposizioni a basso grado a breve termine, a picco di elevata esposizione e a lungo termine, restano ancora da chiarire. **Stato socioeconomico.** La povertà è chiaramente un fattore di rischio per la BPCO, ma i componenti della povertà che contribuiscono a questo non sono chiari. Esiste forte evidenza che il rischio di sviluppare la BPCO sia inversamente correlato allo stato socioeconomico (61). Non è chiaro, tuttavia, se questo rifletta l'esposizione a inquinanti degli ambienti interni ed esterni, il vivere in ambienti affollati, la carenza di alimentazione, le infezioni o altri fattori correlati al basso livello socioeconomico. **Asma/Iperreattività bronchiale.** L'asma può rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo della BPCO anche se non esistono evidenze conclusive. Nei risultati dello studio longitudinale Tucson Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease, gli adulti asmatici mostravano un rischio di sviluppare la BPCO nel tempo maggiore di 12 volte rispetto ai soggetti non asmatici, dopo correzione per l'abitudine tabagica (62). Un altro studio longitudinale su una popolazione con asma ha trovato che il 20% circa dei soggetti sviluppa limitazione irreversibile del flusso aereo e riduzione del coefficiente di diffusione (63) e in uno studio longitudinale l'asma

riferita dal paziente era associata a un importante declino del VEMS nella popolazione generale (64). Nella European Community Respiratory Health Survey, l'iperreattività bronchiale era seconda solo al fumo di sigaretta come fattore di rischio principale per la BPCO, responsabile del 15% per il rischio attribuibile di popolazione (rispetto al fumo che aveva un rischio attribuibile di popolazione del 39%) (65). L'ostruzione cronica bronchiale negli asmatici non fumatori e nei fumatori non asmatici è decisamente diversa, suggerendo che le due entità di malattia possono rimanere diverse, anche quando si presentano con simile riduzione della funzionalità polmonare (66). Distinguere clinicamente l'asma dalla BPCO può, tuttavia, non essere facile. L'iperreattività bronchiale può esistere anche in assenza di una diagnosi clinica di asma e ha dimostrato di essere un fattore predittivo indipendente di BPCO in studi di popolazione (67), così come un indicatore del rischio di declino massivo della funzionalità polmonare nei pazienti con lieve BPCO (68). **Bronchite cronica.** Nello studio fondamentale di Fletcher e collaboratori, la bronchite cronica non era associata a declino della funzionalità polmonare (69). Tuttavia, studi successivi hanno trovato un'associazione tra ipersecrezione di muco e declino del VEMS (70) e nei giovani adulti che fumano la presenza di bronchite cronica aumenta significativamente la probabilità di sviluppare BPCO (71,72).

Diagnosi. La diagnosi clinica di BPCO dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentano dispnea, tosse cronica o espettorazione e/o una storia di esposizione ai fattori di rischio per la malattia. In questo contesto

clinico per la diagnosi è richiesta la spirometria; la presenza di un rapporto tra il volume espiratorio massimo ad 1 secondo (VEMS) e la capacità vitale forzata cioè il volume massimo di aria che può essere espulsa in un'espiazione forzata partendo da un'inspirazione completa (CVF) inferiore a 0.70 ($FEV_1/FVC < 0.70$) post-broncodilatatore conferma la presenza di una ostruzione bronchiale persistente e quindi di BPCO. Il criterio spirometrico che dimostra la limitazione del flusso aereo rimane il rapporto fisso $VEMS/CVF < 0.70$ postbroncodilatatore. Questo criterio semplice e indipendente da valori di riferimento è stato utilizzato in numerosi studi clinici da cui sono tratte le nostre principali indicazioni di trattamento. La semplicità e la coerenza diagnostica sono inoltre importanti anche per i medici non-specialisti. Il test spirometrico post-broncodilatatore è necessario per la diagnosi e la valutazione di gravità della BPCO. Resta controverso il ruolo della spirometria come metodo di screening nella popolazione generale. Sia il VEMS che la CVF predicono la mortalità per tutte le cause indipendenti dal fumo di tabacco, e l'alterazione della funzionalità ventilatoria identifica un sottogruppo di fumatori con aumentato rischio di tumore polmonare. Questo ha rappresentato la base di un dibattito sull'utilizzo della spirometria di screening come strumento sanitario universale di valutazione (75,76). Non esistono, tuttavia, dati che lo screening spirometrico sia efficace nel guidare le decisioni relative al trattamento o nel migliorare i risultati clinici della BPCO nei pazienti identificati prima dello sviluppo dei sintomi significativi (77). Pertanto, il progetto GOLD sostiene l'individuazione dei casi a rischio (sintomatici e/o fumatori in particolare), ma non raccomanda lo

screening indiscriminato spirometrico nella popolazione generale. Utilizzare il rapporto fisso VEMS/CVF per definire la limitazione del flusso aereo comporta un maggior numero di diagnosi di BPCO nei più anziani (78) e un minor numero di diagnosi nei soggetti di età inferiore a 45 anni (79), in particolare in quelli con BPCO lieve, se confrontato con l'utilizzo di un limite (cut-off) basato sul limite inferiore dei valori normali (LLN) per VEMS/CVF. Questi valori LLN si basano sulla distribuzione normale e classificano la parte inferiore del 5% della popolazione sana come anormale. Da un punto di vista scientifico è difficile stabilire quale di questi criteri sia appropriato per diagnosticare la BPCO (80). Tuttavia, i valori LLN sono fortemente dipendenti dalla scelta di equazioni di riferimento che utilizzano il valore di VEMS post-broncodilatatore, e non sono disponibili né studi longitudinali che convalidino l'uso dell'LLN né studi che utilizzino le equazioni di riferimento nelle popolazioni in cui il fumo non è la causa principale di BPCO. Il rischio di diagnosi errata e di sovra-trattamento usando il rapporto fisso come criterio diagnostico è limitato, poiché la spirometria rappresenta solo uno dei parametri per la diagnosi clinica di BPCO, essendo parte di una valutazione complessiva che comprende anche sintomi e fattori di rischio.

Sintomi. I sintomi caratteristici della BPCO sono la dispnea cronica ed evolutiva, la tosse e l'espettorazione. La tosse cronica e la produzione di espettorato possono precedere di molti anni lo sviluppo della ostruzione bronchiale. Nei soggetti con tali sintomi, in particolare nelle persone esposte a

fattori di rischio per lo sviluppo di BPCO, andrebbero ricercate le cause di fondo e intrapresi appropriati interventi. Al contrario, si può sviluppare una significativa ostruzione bronchiale in assenza di tosse cronica ed espettorazione. Sebbene la BPCO sia definita sulla base della limitazione del flusso aereo, in pratica la decisione di chiedere aiuto al medico e quindi consentire la diagnosi è di solito determinata dall'impatto di un sintomo sulla qualità di vita del paziente.

Dispnea. La dispnea, il sintomo chiave della BPCO, è la causa principale di invalidità ed ansia legate alla malattia. Il tipico paziente affetto da BPCO descrive la dispnea come una sensazione di aumentato sforzo a respirare, di pesantezza, di "fame d'aria" o di respiro ansimante (81), anche se i termini usati per descrivere la dispnea variano da un soggetto all'altro e per diversa cultura (82). **Tosse.** La tosse cronica, di solito il primo sintomo che insorge in corso di BPCO (83), è spesso data per scontata dal paziente, come conseguenza dell'esposizione al fumo e/o ai fattori ambientali. All'inizio la tosse può presentarsi saltuariamente, ma in seguito si presenta quotidianamente, spesso per tutto il giorno. La tosse cronica nella BPCO può essere non produttiva (84). In alcuni casi una limitazione significativa al flusso aereo può comparire in assenza di tosse. **Iperproduzione di espettorato.** I pazienti con BPCO presentano comunemente piccole quantità di escreato estremamente denso dopo gli accessi di tosse. La regolare produzione di escreato per 3 o più mesi per 2 anni consecutivi (in assenza di altre cause che la possano spiegare) rappresenta la definizione epidemiologica di bronchite cronica (85), sebbene sia una definizione arbitraria che non riflette le variazioni dell'escreato nei pazienti

con BPCO. È spesso difficile quantificare la produzione di escreato, perché i pazienti possono deglutirlo piuttosto che espettorarlo, abitudine soggetta a significative differenze culturali e legata al sesso. **Respiro sibilante e costrizione toracica.** Il respiro sibilante e la costrizione toracica sono sintomi non specifici che possono variare in base ai giorni oppure nel corso della stessa giornata. Il respiro sibilante può provenire dalla laringe e non necessariamente essere accompagnato da anomalie all'auscultazione del torace, o viceversa possono essere presenti sibili inspiratori ed espiratori diffusi. La costrizione toracica spesso compare dopo lo sforzo, non si identifica in un punto preciso, presenta connotazione muscolare e può derivare dalla contrazione isometrica dei muscoli intercostali. L'assenza di respiro sibilante e di costrizione toracica non esclude la diagnosi di BPCO né conferma la diagnosi di asma.

Anamnesi. L'anamnesi dettagliata di un nuovo paziente in cui è nota o sospetta la diagnosi di BPCO dovrebbe valutare:

- l'esposizione del paziente a fattori di rischio, in particolare il fumo di sigaretta e le esposizioni ambientali o professionali.
- L'anamnesi patologica remota, che deve approfondire la presenza di asma, allergie, sinusite o polipi nasali, infezioni respiratorie nell'infanzia, altre patologie respiratorie.
- Una storia familiare di BPCO o di altre malattie respiratorie croniche.
- Il tipo di sintomi sviluppati: la BPCO si sviluppa tipicamente durante la vita adulta e la maggior parte dei soggetti è consapevole dell'aggravamento della

dispnea, dell'aumentata frequenza di "raffreddori invernali" e di alcune limitazioni sociali persistenti per anni prima di richiedere l'intervento medico.

- Una storia di riacutizzazioni e di precedenti ricoveri per disturbi respiratori: i pazienti possono essere consapevoli del periodico peggioramento dei sintomi, anche se questi episodi non vengono identificati come riacutizzazioni di BPCO.
- Presenza di comorbidità come le patologie cardiache, l'osteoporosi, le malattie muscolo-scheletriche e le neoplasie, che possono anche contribuire alla limitazione dell'attività (86).
- L'impatto della malattia sulla vita del paziente, che comporta limitazione delle attività quotidiane, perdita delle giornate di lavoro e costo economico, effetti sulla quotidianità familiare, sentimenti di depressione e ansia, benessere e attività sessuale.
- La disponibilità di sostegno sociale e familiare.
- Le possibilità di ridurre l'esposizione ai fattori di rischio, in particolare la sospensione del fumo.

Esame obiettivo. Sebbene sia una parte importante nell'assistenza del paziente, l'esame obiettivo è tuttavia raramente diagnostico nella BPCO. Segni obiettivi di ostruzione bronchiale sono di solito assenti, fino a quando la funzione polmonare non sia significativamente alterata (87,88), e il loro riscontro presenta una sensibilità e una specificità relativamente basse. Alcuni segni obiettivi possono essere presenti nella BPCO, ma la loro assenza non esclude la diagnosi.

Spirometria. La spirometria è la misura disponibile più riproducibile e obiettiva della limitazione del flusso aereo. La misura del picco di flusso espiratorio da sola non può essere utilizzata in modo affidabile come unico test diagnostico, nonostante la sua sensibilità, a causa della sua bassa specificità (89). Una misurazione spirometrica di buona qualità è possibile in qualsiasi ambito sanitario e tutti gli operatori sanitari che curano pazienti con BPCO dovrebbero avere accesso alla spirometria. La spirometria dovrebbe misurare il volume di aria forzata espirata a partire da un'inspirazione massima (capacità vitale forzata, CVF) e il volume di aria espirato durante il primo secondo di questa manovra (volume espiratorio massimo nel primo secondo, VEMS), quindi dovrebbe essere calcolato il rapporto tra queste due misure (VEMS/CVF). Le misurazioni spirometriche vengono valutate per confronto con valori di riferimento (90) in rapporto a età, altezza, sesso e razza.

I pazienti affetti da BPCO mostrano tipicamente una consensuale riduzione di VEMS e CVF.

Valutazione di gravità della malattia. Gli obiettivi della valutazione di BPCO sono determinare la gravità della malattia, la sua influenza sulla qualità di vita del paziente e il rischio di eventi futuri (come le riacutizzazioni, i ricoveri ospedalieri e la morte) per la scelta di un eventuale trattamento. Per raggiungere questi obiettivi la valutazione di gravità della BPCO deve considerare singolarmente i seguenti aspetti della malattia:

- Attuale livello dei sintomi del paziente

- Gravità della alterazione spirometrica
- Rischio di riacutizzazioni
- Presenza di comorbidità.

Valutazione dei sintomi. Esistono numerosi questionari validati per valutare i sintomi dei pazienti con BPCO. GOLD raccomanda l'uso del questionario Modificato del British Medical Research Council (mMRC) oppure il test di valutazione della BPCO (CAT, COPD Assessment Test). Il ben noto questionario mMRC valuta solamente la disabilità dovuta alla dispnea, correla bene con altre misure dello stato di salute (73) e predice il rischio futuro di mortalità (74); il COPD Assessment Test fornisce una valutazione più ampia dell'influenza della BPCO sulla vita quotidiana e sul benessere del paziente; si tratta di una misura unidimensionale composta da 8 parti sul deterioramento dello stato di salute nella BPCO (91). È stato sviluppato per essere utilizzato in modo universale ed esistono traduzioni validate in diverse lingue. La scala di punteggio va da 0 a 40; correla molto strettamente con lo stato di salute misurato con l'utilizzo del St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) ed è affidabile e comprensibile (92) (<http://www.catestonline.org>).

Valutazione spirometrica. La tabella seguente (Tabella 1) mostra la classificazione di gravità della ostruzione bronchiale nella BPCO. Per semplificare la lettura vengono utilizzati specifici intervalli spirometrici e per ridurre al minimo la variabilità l'esame andrebbe eseguito dopo la somministrazione di

una dose adeguata di broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria.

Nei pazienti con VEMS/CVF <0.70:	
GOLD 1: Lieve	VEMS \geq 80% del teorico*
GOLD 2: Moderato	50% \leq VEMS <80% del teorico
GOLD 3: Grave	30% \leq VEMS <50% del teorico
GOLD 4: Molto grave	VEMS <30% del teorico

Tabella 1. Classificazione di gravità della ostruzione bronchiale nella BPCO (basata sul VEMS post-broncodilatatore).

* Il valore teorico è un valore di normalità ottenuto dalla popolazione di soggetti sani di medesima età, sesso, altezza, peso e abitudine al fumo (sì/no).

3. Obiettivi dello studio.

Obiettivo primario. Descrivere la funzionalità respiratoria e la prevalenza di BPCO dei residenti nel comune di Verona d'età compresa tra i 20 e i 79 anni.

Obiettivo secondario. Valutare se esistono pattern spaziali tra la patologia indagata e l'area geografica di riferimento.

4. Materiali e metodi.

4.1. Disegno dello Studio.

Lo studio è di tipo osservazionale cross-sectional (117). I soggetti eleggibili che volontariamente hanno aderito non hanno ricevuto alcun compenso per la loro partecipazione e sono stati sottoposti ad un'indagine di funzionalità respiratoria mediante spirometria effettuata secondo le linee guida ATS/ERS (134) effettuata da personale specializzato e messo a disposizione dall'Associazione

Italiana Tecnici di fisiopatologia Respiratoria (AITFR); si tratta di tecnici che quotidianamente effettuano decine di esami spirometrici presso le strutture nelle quali lavorano; in particolare sono state attivate 5 linee di spirometria dotate di spirometro ad ultrasuoni (Spiro Scout con sensore ultrasonico – Ganshorn Medizin Electronic - Niederlauer - BRD). Ai soggetti è stato inoltre somministrato un articolato questionario (112) mediante intervista faccia a faccia (ALLEGATO 1). Le interviste sono state effettuate da personale specializzato che ha seguito un iter formativo di due mezza giornate. Nel primo incontro sono state introdotte le fasi principali dell'indagine mentre nel secondo incontro è stato dettagliatamente analizzato il questionario e sono state effettuate alcune interviste test.

Il questionario si compone di 51 domande atte ad indagare per ogni soggetto intervistato la situazione socio-demografica, l'abitudine al fumo, l'esposizione al traffico veicolare – leggero e pesante, la sintomatologia respiratoria, l'impiego di farmaci respiratori e di risorse ospedaliere (pronto soccorsi e/o ospedalizzazioni), la perdita di giorni lavorativi o di tempo libero.

I soggetti reclutati secondo quanto espresso dal piano di campionamento (per i dettagli si veda il paragrafo 4.2. a pag. 33) sono stati invitati a partecipare all'indagine mediante lettera inviata all'abitazione di residenza. Dopo l'invio della stessa è stata effettuata una campagna telefonica di re-call al fine di sensibilizzare la partecipazione al progetto.

Agli indirizzi di residenza anagrafica di tutti i soggetti estratti casualmente sono stati abbinati le coordinate longitudinali e latitudinali (georeferenziazione) al

fine di poter applicare i modelli di epidemiologia spaziale per valutare la presenza di pattern spaziali tra la salute respiratoria ed il territorio indagato.

L'effetto di una eventuale distorsione delle stime dovuta alla auto selezione del campione (i rispondenti potrebbero auto selezionarsi) è stata valutata confrontando il campione dei rispondenti con quelli dei non rispondenti che sono stati sottoposti alla somministrazione di un questionario (ALLEGATO 2) mediante tecnica CATI (Computer-Assisted Telephone Interviewing). I dettagli vengono descritti nei paragrafi 4.4. e 4.5..

Il questionario impiegato nell'intervista telefonica è costituito da un estratto di domande utilizzate nelle interviste faccia a faccia. Per questa tipologia di intervista, sempre più vissuta con diffidenza dall'intervistato, si è deciso di concentrarsi su un numero molto limitato di domande in modo da poter raccogliere il dato velocemente e limitando quanto più è stato possibile le mancate risposte sia totali (negazione di intervista) che parziali (rifiuto di rispondere ad una particolare domanda o interruzione anzi tempo dell'intervista telefonica).

Si deve anche tenere conto che avendo utilizzato due tipologie di interviste diverse (faccia a faccia e telefonica) le risposte alla medesima domanda potrebbero essere diverse a seconda del tipo di intervista che si è utilizzata. Il medesimo soggetto potrebbe infatti rispondere diversamente alla medesima domanda se posta da un intervistatore presente fisicamente o se, invece, posta da un intervistatore non visibile. Anche in questo caso potrebbero essere state

introdotte delle distorsioni nelle risposte ad alcune domande – tuttavia risulta molto difficile riuscire a quantificarle e a tenerne debito conto nelle analisi.

Per gli obiettivi dell'indagine nell'intervista telefonica si è deciso di concentrarsi sul profilo demografico e sociale, sul fumo, sui sintomi respiratori, sulla bronchite cronica, sull'utilizzo della spirometria, sulla eventuale pregressa diagnosi di patologie respiratorie ed impiego di farmaci respiratori. Infine sulla distribuzione geografica dei soggetti intervistati.

4.2. Piano di campionamento.

In Italia mancano dati sulla prevalenza della BPCO. In base ad uno studio effettuato negli anni Novanta nel Delta del Po e a Pisa la prevalenza di diagnosi confermata di bronchite cronica e/o enfisema era pari al 7% negli uomini e al 2.6% nelle donne di età 8-88 anni; la prevalenza di ostruzione delle vie aeree ($FEV1/FVC < 70\%$) era molto maggiore, essendo pari al 17.1% negli uomini e al 8.8% nelle donne di età 8-75 anni (118). Si può pertanto assumere, così come già trattato nella sessione della prevalenza della patologia in esame (cfr. pagina 8), che difficilmente la prevalenza della BPCO eccederà il 12%. Per questa assunzione si considera un soggetto affetto da BPCO se il rapporto tra FEV1 e FVC, misurato dopo 30 minuti dalla bronco dilatazione, risulta essere inferiore a 0.7; così come indicato dalle linee guida GOLD internazionali.

Pertanto, assumendo una popolazione obiettivo di 201.617 abitanti (residenti nel comune di Verona al 1 gennaio 2009 - Istat), una prevalenza ipotizzata di BPCO del 12% e un valore alfa (errore di prima specie) del 5%, è necessario un

campione di 1.788 soggetti (114, 115) per ottenere un errore di stima (deviazione standard dello stimatore) della prevalenza non superiore all'1,5%, ovvero un intervallo di confidenza (116) di ampiezza inferiore o uguale al 3% (per i dettagli si veda la nota metodologica riportata nel paragrafo 4.2. di pagina a pag. 33).

$$n = \frac{z_{\alpha/2}^2 pqN}{(N-1)\Delta^2 + z_{\alpha/2}^2 pq} = \frac{1,96^2 * 0,12 * 0,88 * 201.617}{201.616 * 0,015^2 + 1,96^2 * 0,12 * 0,88} =$$

$$= 1.787,019 \cong 1.788$$

Ipotizzando una percentuale di partecipazione all'indagine spirometrica del 36%, che tiene conto della partecipazione alle ultime indagini svolte a livello sia nazionale che internazionale (93, 94), sarà necessario arruolare circa 5.000 soggetti (4.964).

Il campionamento sistematico.

Prima dell'utilizzo e della rapida diffusione degli elaboratori elettronici, l'estrazione di un campione casuale poteva risultare molto laboriosa ed articolata. Per ovviare a questi inconvenienti è stato introdotto il campionamento sistematico (oggi ancora molto applicato): una strategia di estrazione delle unità statistiche molto semplice da attuare e che conserva, in

linea generale, tutte le caratteristiche del campionamento casuale semplice senza reinserimento.

Infatti, al fine di ottenere un campione di dimensione n da una data popolazione composta di N unità ordinate in base ad un certo criterio ma non suddivise in sottopopolazioni, si estrae casualmente una unità fra le prime k e successivamente una ogni k ; così se la prima unità da estrarre è contrassegnata con indice i , le successive saranno tutte le unità di indice $k+i, 2k+i, \dots, (n-1)k+i$.

La scelta della prima unità dipende dalla dimensione della popolazione generale (N) e dalla dimensione del campione (n) poiché k , detto anche passo di campionamento, è definito come il rapporto tra le due quantità N ed n . Una volta fissata la prima unità campionaria tutta la successione di unità statistiche che comporranno il campione sarà già determinata secondo la regola espressa più sopra.

La possibilità che questa tecnica possa essere impiegata dipende dall'esistenza o meno di un elenco o schema della popolazione in esame; nel caso dello studio qui presentato si tratta dell'elenco anagrafico dei cittadini veronesi residenti alla data di estrazione del campione.

I vantaggi principali di una tale tecnica di estrazione rispetto a quella in blocco sono:

1. Un più semplice procedimento per la formazione del campione.
2. Una maggiore precisione delle stime se pensiamo tale tecnica come un campionamento stratificato in cui ciascuno strato è formato da k unità

successive e viene estratta una unità da ciascun strato con la differenza che le unità estratte occupino la medesima posizione all'interno di ogni strato.

Il campionamento sistematico può anche attuarsi con la variante di scegliere ciascuna unità al centro dello strato o vicino ad esso a patto che le osservazioni possano essere considerate come funzioni della posizione che occupano nell'elenco; in questo caso ci si potrebbe attendere una maggiore precisione da un campione per così dire centrato rispetto ad uno posizionato casualmente.

Nella pratica N non è un multiplo di k , e quindi diversi campioni sistematici tratti dalla medesima popolazione potrebbero avere numerosità campionarie che differiscono per una unità. Per semplicità di trattazione nel seguito si riterrà il caso in cui $N=nk$ ricordando che qualora ciò non si verifichi gli stimatori dei parametri presentano distorsioni la cui entità è usualmente ritenuta trascurabile per $n > 50$ (95, 96).

In alternativa si potrebbe seguire un procedimento che consiste nello scegliere casualmente una delle N unità della popolazione e di continuare poi ad estrarne una ogni k realizzando una sequenza di tipo circolare finché non si ottiene la numerosità programmata. In tal senso l'autore ha provato che, in tal modo, si ottengono stime non distorte.

Per derivare la stima dei parametri si tenga presente che nel caso in cui le unità della popolazione siano in ordine casuale rispetto alla variabile di interesse è possibile utilizzare le stime relative al campionamento in blocco. Nella fattispecie si tratta di un campionamento in blocco da popolazione dicotomica

poiché si è interessati alla proporzione delle unità della popolazione che presentano una certa caratteristica (diagnosi di BPCO).

I risultati teorici per le proporzioni derivano direttamente da quelli per le medie, considerando la proporzione come una media calcolata su un carattere che possa assumere solo due valori: 1, ad indicare il possesso di un certo attributo; 0, ad indicarne la mancanza. Pertanto, la proporzione P di unità che hanno un certo attributo nella popolazione è equivalente alla media del carattere stesso e la corrispondente proporzione campionaria p alla media campionaria \bar{y} .

Da cui:

$$V(p) = \frac{pq}{n} \frac{N-n}{N-1}$$

$$\sigma(p) = \sqrt{\frac{pq}{n}} \sqrt{\frac{N-n}{N-1}}$$

ove q è il complemento a 1 di p .

La frazione di campionamento ha un ruolo trascurabile sulla precisione delle stime mentre il ruolo preponderante è svolto dalla dimensione assoluta del campione n . Possiamo allora chiederci quale dimensione debba avere il campione affinché la precisione delle stime sia pari o non inferiore ad un prefissato valore. A questa domanda è possibile rispondere ma a condizione di disporre di informazioni affidabili sulla varianza della popolazione relativamente al carattere di maggiore interesse nell'indagine.

Ricordando inoltre che per il teorema del limite (97) centrale a fronte di campioni di almeno 50 unità la distribuzione della frequenza relativa campionaria può essere assunta di tipo normale con parametri p e npq , è possibile ricavare la numerosità campionaria minima per un certo fissato livello di errore massimo che si è disposti ad accettare (Δ).

$$n = \frac{z_{\alpha/2}^2 pqN}{(N-1)\Delta^2 + z_{\alpha/2}^2 pq}$$

Ove z indica il percentile della normale standard a livello α -mezzi.

4.3. La raccolta dei dati.

Sono stati invitati, così come previsto dal piano di campionamento, a mezzo di una lettera personalizzata, 5.000 veronesi estratti con criterio casuale dall'elenco dell'anagrafe cittadina. 255 lettere di invito, pari al 5,1%, non sono state recapitate per la non corrispondenza tra nome indicato ed indirizzo. Delle 255 lettere non andate a buon fine 125 recavano un indirizzo di persona extracomunitaria mentre le restanti 130 recavano un indirizzo di persona italiana.

L'indagine è stata diffusamente pubblicizzata sia per mezzo di due conferenze stampa tenute presso il Comune di Verona sia dai principali media locali con moltissimi interventi programmati sia prima che durante il periodo di indagine (televisioni locali: TeleNuovoVeronese, TeleArena; giornale locale: L'Arena).

Ad ogni soggetto è stato inoltre messo a disposizione un numero verde del Comune di Verona per poter avere informazioni dettagliate sul progetto ma, soprattutto, per poter prenotare il giorno e la fascia oraria in cui sarebbe venuto per aderire all'iniziativa.

Sebbene fossero state programmate 7 giornate per la raccolta dei dati, si è reso necessario effettuarne 12 (il basso tasso di adesione ha costretto alla programmazione di altre 5 giornate al fine di poter raggiungere la numerosità campionaria prefissata) distribuite nei mesi di ottobre 2010 (29, 30, 31), novembre 2010 (4, 5, 6, 7) e febbraio 2011 (11, 12, 13, 26, 27). In ogni giornata sono state attivate 3/5 linee di indagine, a seconda delle esigenze, ognuna costituita dalle postazioni di: accoglienza e informazione relativa alle patologie dell'apparato respiratorio – messa in atto da personale volontario preventivamente addestrato; compilazione del questionario – effettuato da personale specializzato messo a disposizione da una società veronese che si occupa di indagini statistiche; effettuazione dell'esame spirometrico – effettuato da personale paramedico specializzato; consulto con lo specialista pneumologo e relativa eventuale diagnosi di patologia respiratoria – effettuato dai medici pneumologi delle strutture sanitarie afferenti all'iniziativa. Nel caso di evidenze patologiche lo specialista pneumologo ha compilato su sua carta intestata una breve lettera conoscitiva che il soggetto avrebbe dovuto sottoporre al suo medico di medicina generale. In tal senso, i medici di medicina generale erano informati del progetto in atto a Verona anche grazie al patrocinio rilasciato dall'Ordine di riferimento.

Alla fine di ogni giornata il materiale raccolto è stato consegnato ad uno pneumologo, terzo al progetto, per la validazione dell'esame strumentale. Da tale controllo, 39 esami (pari al 3,1%) sono stati scartati poiché ritenuti non attendibili (il soggetto non era riuscito ad effettuare l'esame correttamente).

Ricordando che la numerosità minima campionaria fissata dal piano di campionamento era di 1.788 unità statistiche, di fatto ne sono state raccolte 1.236 valide (delle 1.275 effettivamente effettuate) con una copertura del 69%. Tuttavia i soggetti invitati a prendere parte all'indagine sono stati 4.745 (si tratta dei 5.000 nominativi selezionati decurtati da quanti non sono stati raggiunti dalla lettera) derivati dal tasso di risposta atteso posto pari al 36%; il tasso di risposta osservato è stato sensibilmente più basso, pari al 26,9%. Ciò pone due ordini di problemi: il primo relativo allo standard error di stima e quindi all'ampiezza dell'intervallo di confidenza della stima della prevalenza, il secondo relativo alla bontà dei risultati che si possono ottenere poiché potrebbe essere stato introdotto un bias di selezione. Infatti i 1.236 soggetti seppur facenti parte di una selezione casuale si sono in qualche modo auto selezionati tra i 4.745 invitati. Questo potrebbe far ritenere che gli stessi abbiano un profilo socio demografico, clinico e di esito di malattia respiratoria distorti rispetto all'intero campione, potrebbero essere arrivati all'osservazione solo una parte di soggetti aventi preferibilmente un certo sesso, una certa età, un certo stile di vita, determinati sintomi respiratori e quindi un profilo spirometrico del tutto particolare.

Per poter in qualche modo quantificare tale bias di selezione si è reso necessario avere alcune informazioni relative ai soggetti che non si sono presentati. Infatti se le distribuzioni delle covariate del gruppo di coloro che non si sono presentati fossero sovrapponibili a quelle di coloro che invece si sono presentati allora si potrebbe ritenere che i casi mancanti siano ininfluenti nel determinare la stima della prevalenza di BPCO (si veda al riguardo il successivo paragrafo).

4.4. L'indagine dei non rispondenti.

Partendo dalla considerazione che il tasso di risposta è stato più basso di quello programmato (25% vs 36%), che pure era stato fissato ad un livello già molto contenuto, si è resa necessaria l'effettuazione di una indagine dei non rispondenti.

Poiché l'ammontare complessivo dei non rispondenti è risultato essere pari a 3.470 soggetti (si veda la Figura 1) si è deciso di effettuare un'indagine telefonica con metodo CATI al fine di poter raggiungere un campione rappresentativo dei non rispondenti. Inizialmente era stata programmata un'indagine postale per motivi di budget; successivamente si è deciso di abbandonare questa tipologia di indagine sia per i bassi tassi di risposta che solitamente si osservano (al più il 25-30%) sia, soprattutto, per l'autoselezione delle unità statistiche di cui queste indagini soffrono e che riflette solitamente soggetti di status medio ed alto, status legato fortemente anche con la patologia BPCO.

Si è proceduto quindi ad individuare un campione rappresentativo dei 3.470 soggetti con parametri uguali a quelli utilizzati per il piano di campionamento dell'indagine sul campo. Sono stati quindi selezionati con criterio casuale (campionamento casuale semplice sistematico) 798 unità statistiche. Di 36 unità, pari al 4,5%, non è stato possibile reperire il numero telefonico poiché non presente né nei data base dell'anagrafe del Comune di Verona né nei data base della società specializzata che si è occupata dell'indagine telefonica.

L'indagine telefonica è stata lanciata nel mese di ottobre 2011 e conclusa nel mese di dicembre 2011; sono state impiegate circa 30 postazioni di contatto per circa 3-4 giorni di indagine alla settimana con rotazione dei giorni settimanali al fine di poter effettuare i tentativi di intervista dal lunedì alla domenica. Vi era anche la possibilità di assistere "in muto" alle interviste telefoniche.

Di 762 contatti potenziali sono state raggiunte 598 unità statistiche che hanno aderito volontariamente all'intervista telefonica. Con il tasso di risposta pari al 78,5% si può ritenere di aver raggiunto la rappresentatività statistica delle unità che non si sono sottoposte all'indagine sul campo (popolazione dei non rispondenti). Il questionario utilizzato durante l'intervista telefonica è stato reso quanto più contenuto possibile e costituito da un sottogruppo di domande del questionario proposto nell'indagine iniziale (ALLEGATO 2).

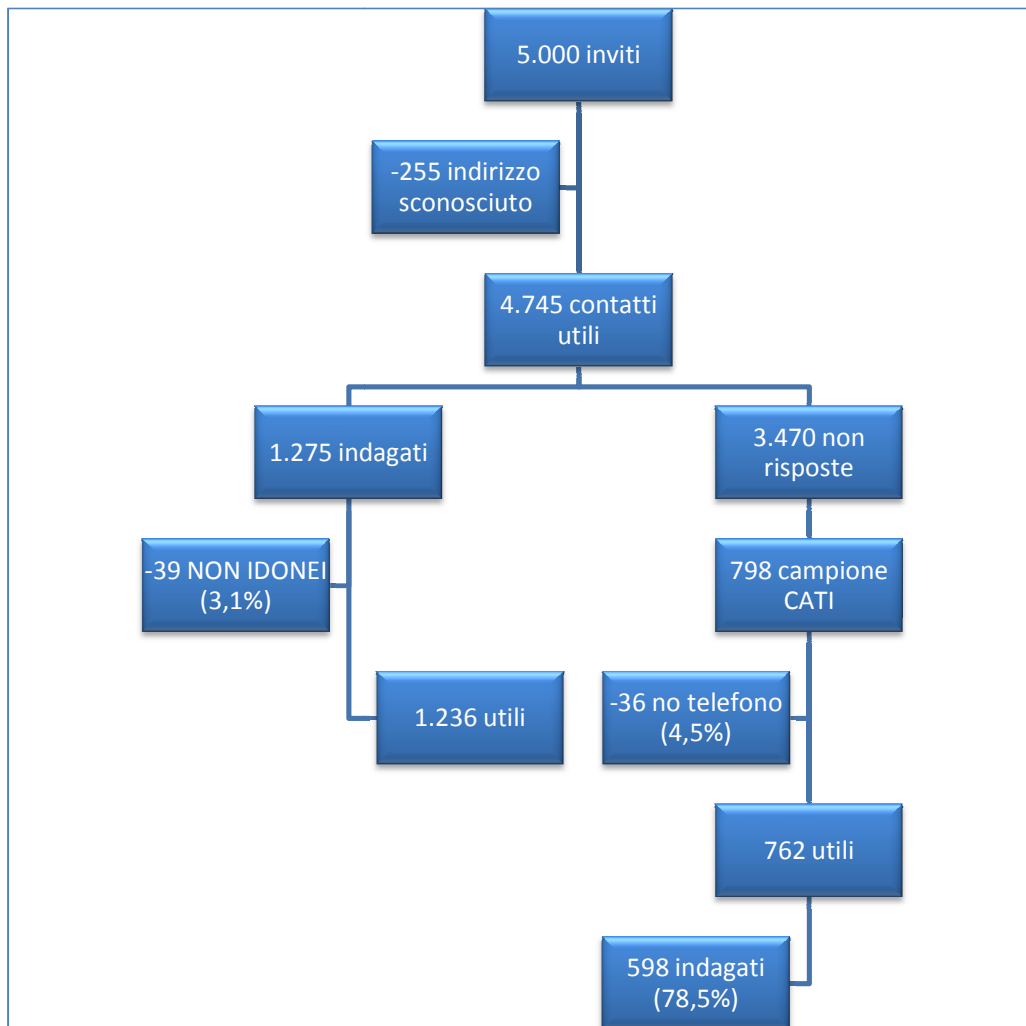


Figura 1. Flow chart dei tassi di risposta.

4.5. Mancate risposte totali e bias di selezione. Una rassegna sui metodi.

Questa indagine poggia i suoi risultati sulla partecipazione dei soggetti o, meglio ancora, sulla qualità dei dati rilevati e, soprattutto, sulla quantità delle mancate risposte totali.

Questo problema, oggi sempre più importante per la scarsa partecipazione della popolazione alle diverse indagini, anche in ambito sanitario, risulta essere ineliminabile così come sostenuto da Cochran (98), secondo il quale uno zoccolo duro di non rispondenti accompagnerà sempre le indagini statistiche sebbene si cerchi una soluzione come quella proposta da Snedecor (99), il quale sostiene che l'unica vera soluzione al problema delle mancate risposte è di non averne affatto.

In questo breve spazio dedicato al tema, che meriterebbe un lavoro a sé stante, si darà una, non certo esaustiva, revisione dei metodi ad oggi disponibili per aggiustare le stime affette da bias di selezione dovuto alle mancate risposte totali.

Le mancate risposte totali, di particolare interesse in questa indagine, sono quelle in cui il ricercatore non ottiene nessun dato da parte di quelle unità statistiche, entrate a far parte del campione, che gli negano la partecipazione all'indagine; la mancata collaborazione può essere dovuta a diversi fattori:

- impossibilità di contattare l'unità selezionata (not-at-homes o not found);
- rifiuto di partecipare (refusal): il profilo demografico, culturale e sociale influenzano molto tale aspetto così come la natura stessa dell'indagine;

- incapacità (incapacity), ci si riferisce ad una persona fisicamente o psicologicamente malata, che non può, a causa delle sue limitate capacità cognitive o fisiche, prendere parte all'indagine.

I principali problemi causati dalle non risposte totali sono due: il primo è dato dal fatto che le statistiche campionarie fondate solamente sui dati dei rispondenti risultano essere distorte, dato che il meccanismo che genera le mancate risposte di norma non è casuale; il secondo è l'aumento della varianza degli stimatori dovuto alla diminuzione della numerosità campionaria rispetto alla prevista.

Inoltre, si intuisce come la distorsione sia funzione del tasso di non risposta, ovvero della quota di non rispondenti, e di ciò che si osserva nei due sotto campioni (rispondenti e non rispondenti) rispetto alla variabile d'interesse; valutare quantitativamente l'influenza che i non rispondenti hanno avuto nella determinazione della stima di interesse è un'operazione difficoltosa dato che il campione non fornisce alcuna informazione in capo alle caratteristiche dei non rispondenti; ciò costringe il ricercatore a trovare ed utilizzare informazioni esterne all'indagine: o impiegando altre fonti di dati o implementando *ad hoc* altre indagini presso i non rispondenti.

La distorsione è quindi indipendente dalla numerosità del campione dei rispondenti, a differenza della varianza campionaria, che è inversamente proporzionale alla effettiva numerosità campionaria.

La distorsione (bias) delle stime causata dalle mancate risposte può essere combattuta anche con strategie d'intervento nella fase di elaborazione dei dati

ottenuti, così da non accrescere ulteriormente i costi. Per analizzare i diversi interventi possibili è necessario considerare separatamente le modalità di trattamento delle mancate risposte totali (unit nonresponse) da quelle delle mancate risposte parziali (item nonresponse).

Importante, d'altronde, è sottolineare come unit ed item nonresponse non siano completamente distinte: infatti, se un questionario d'indagine viene riconsegnato senza alcune risposte a quesiti "critici", tale questionario potrebbe essere considerato come una mancata risposta totale.

Qui, sia per ragioni di spazio che per ragioni di coerenza con la tipologia di dati mancanti osservati, verrà concentrata l'attenzione sui metodi per il trattamento delle mancate risposte totali.

I metodi per il trattamento delle mancate risposte totali possono essere distinti in due gruppi, nei quali la discriminante fa riferimento all'esistenza o meno di diversità di comportamento dei soggetti rispondenti e di quelli non rispondenti rispetto all'indagine in studio. Fanno parte del primo gruppo i metodi che ipotizzano la casualità delle mancate risposte, ovvero nessuna differenza tra le unità campionate, e si pongono, in genere, l'obiettivo di ricostruire all'interno del campione la struttura della popolazione con finalità di migliorare le stime campionarie. I principali metodi sono quelli di: riponderazione, duplicazione, sostituzione, stratificazione a posteriori, del quoziente e quello di regressione; tali metodi possiedono inoltre varianti per contenere l'incremento della varianza degli stimatori pur in presenza di una riduzione della loro distorsione.

Nel secondo gruppo l'ipotesi di base presuppone, anche a seguito degli studi di identificazione, un diverso comportamento tra i soggetti rispondenti e quelli non rispondenti. La varietà dei metodi di questo gruppo è sostanzialmente legata alle caratteristiche particolari dei non rispondenti, che si possono supporre o che sono manifeste, le quali si dovranno, poi, tradurre in specifici modelli.

Metodi per il trattamento delle mancate risposte totali: la riponderazione.

Nell'ambito dei metodi che ipotizzano la casualità delle mancate risposte totali, quello della riponderazione è quello su cui la letteratura statistica si è concentrata in particolar modo. All'interno di tale metodo si distinguono diverse tecniche che variano tra loro per il modo con cui viene calcolato il peso, oltre a numerose varianti, nell'ambito di ciascuno di essi, atte ad ovviare particolari aspetti negativi introdotti dalle singole procedure.

L'obiettivo principale del metodo è quello di ridurre l'errore totale della stima campionaria agendo contemporaneamente nelle due sue componenti: la distorsione bias e la varianza degli stimatori. Il metodo della riponderazione richiede la conoscenza della distribuzione delle variabili di controllo prescelte per effettuare la ricostruzione della loro struttura all'interno del campione, dopo aver suddiviso entrambi, popolazione e campione, in opportune classi omogenee, chiamate anche classi di aggiustamento. È questa la situazione ottimale dato che i pesi vengono ottenuti direttamente dagli elementi della popolazione. Nel caso in cui non si disponga della distribuzione delle variabili

nella popolazione, è possibile far ricorso agli stessi elementi del campione. Infatti, i pesi sono ottenuti dal reciproco del tasso di risposta relativo ad ogni classe di aggiustamento. Entrambe le tecniche di riponderazione, se da un lato riducono la distorsione dall'altro aumentano la varianza degli stimatori che cresce in funzione del numero di classi di aggiustamento considerate.

Il peso delle mancate risposte totali è l'inverso della probabilità di risposta; ma ancorare la correzione del peso alla propensione a rispondere di ciascuna unità comporta un rischio. Infatti se la propensione a rispondere è direttamente (inversamente) legata alla variabile di interesse allora il campione dei rispondenti tenderà a sovra rappresentare (sotto rappresentare) unità con modalità del carattere più alte (basse). Per rendere meno incisivo questo rischio la popolazione può essere suddivisa in H strati, il più possibile omogenei al loro interno ed eterogenei tra loro, rispetto alla variabile oggetto dell'indagine e quindi con una propensione a rispondere simile, in maniera che le differenze tra i profili dei rispondenti e dei non rispondenti si assottiglino quanto più è possibile entro ciascun strato.

Una volta effettuata tale stratificazione del campione, detti x_i i casi prevalenti, n_i le numerosità di strato, teoriche (apice T) e osservate (apice O) rispettivamente, lo stimatore post-stratificato della prevalenza (di patologia, in questo caso) sarà:

$$p = \frac{\sum_{i=1}^H x_i \frac{n_i^T}{n_i^O}}{n}$$

4.6. I modelli spaziali bayesiani – metodologia statistica.

Modelli spaziali

Sempre più spesso e in diversi ambiti, come ad esempio in climatologia, nelle scienze ambientali, in economia e in contesti medico-sanitari, vi è la necessità di analizzare dati multivariati (sia predittori che variabili risposta) e geograficamente referenziati. Esempi di tali tipi di data set si possono facilmente trovare anche in epidemiologia, in studi che si propongono di investigare la distribuzione di una certa malattia in un territorio (più o meno ampio) e di analizzarne la relazione con i territori vicini.

Genericamente si parla di un fenomeno spaziale quando è possibile associare ad un evento una localizzazione spaziale s . In particolare con la notazione $Y(s)$ si indica un vettore casuale in cui l'indice s può essere riferito a insiemi diversi. A seconda del tipo di insieme in cui è definito s si ottengono tre tipologie diverse di dati spazialmente indicizzati:

- dati geostatistici (point-referenced data): l'indice s (e il processo ad esso associato) varia in maniera continua in una fissata regione $D \in R^d$ ma è osservabile solamente in alcuni punti $s_j \in \{s_1, s_2, \dots, s_n\}$. A titolo di esempio, si pensi ad una rete di monitoraggio per inquinanti atmosferici: la concentrazione degli inquinanti è un fenomeno che varia spazialmente in maniera continua in un territorio ma la sua rilevazione è possibile solamente in alcune localizzazioni dove sono presenti centraline per il monitoraggio;

- dati areali (*areal* o *lattice* data): l'insieme è una collezione prefissata di punti dove il processo di interesse esiste e viene osservato. La collezione di dati D ben delimitata può essere regolare o irregolare ed è caratterizzata da una struttura di vicinato. A titolo di esempio, si pensi ad un'indagine in ambito agricolo, nell'ambito della quale una regione è suddivisa in campi coltivati che costituiscono l'insieme D e dove è possibile rilevare un fenomeno di interesse (ad esempio la produzione annua di una particolare coltivazione);
- dati puntuali (*point pattern data*): le localizzazioni spaziali che costituiscono l'insieme sono casuali e spesso sono associate al verificarsi di particolari eventi. Si pensi ad esempio all'insorgere di una particolare malattia in una popolazione di riferimento: in questo caso si è interessati alle localizzazioni (casuali) delle manifestazioni della malattia piuttosto che alla loro intensità.

Nel proseguo del lavoro ci si concentrerà su dati del primo tipo, geostatistici (100), e dopo aver fornito i concetti essenziali dei modelli univariati, si estenderà la discussione ai modelli geostatistici multivariati (101, 102, 103).

Il modello geostatistico

Il concetto fondamentale alla base dei modelli spaziali è quello di *processo stocastico spaziale* $\{Y(s) : s \in D\}$ dove $D \in R^d$, nel caso di modello geostatistico, è un sottoinsieme fissato di uno spazio Euclideo di dimensione d .

€

Nel proseguo $d=2$, ovvero lo spazio Euclideo a cui ci riferiamo è il piano bidimensionale. Un processo stocastico è completamente definito se è possibile specificare la distribuzione di probabilità congiunta per ogni n -pla di variabili casuali $(Y(s_1), \dots, Y(s_n))$, ovvero se è possibile definire la funzione di ripartizione di ogni n -pla, cioè per ogni sottoinsieme dei punti $s_i \in D$. Come nel caso di variabile Gaussiana, che rimane definita tramite i suoi primi due momenti, in modo simile, nel caso di processo stocastico spaziale *Gaussiano*, la definizione dello stesso si ottiene attraverso la specificazione delle seguenti funzioni:

- funzione media: $E(Y(s)) = \mu(s), \forall s \in D$
- funzione di covarianza spaziale:

$$\text{cov}(Y(s_i), Y(s_j)) = E[(Y(s_i) - \mu(s_i))(Y(s_j) - \mu(s_j))] = C(s_i, s_j), \forall s_i, s_j \in D$$

da cui segue la

- funzione di correlazione spaziale (o correlogramma):

$$\rho(s_i, s_j) = \frac{C(s_i, s_j)}{\sqrt{C(s_i, s_i)C(s_j, s_j)}}, \forall s_i, s_j \in D.$$

Introducendo le proprietà di *stazionarietà* (intrinseca), per cui

$$E(Y(s)) = \mu, \forall s \in D \quad \text{e} \quad \text{Var}(Y(s) - Y(s+h)) = 2\gamma(h), \forall s, s+h,$$

in cui il *variogramma* $2\gamma(h)$ e le relative funzioni di covarianza e correlazione spaziale dipendono solo dal vettore $h = s_i - s_j$ di differenza tra le coordinate dei due siti; e la proprietà di *isotropia*, per cui il variogramma dipende solo dal modulo (e non dalla direzione) del vettore h , cioè solo dalla distanza euclidea dei due siti, il processo spaziale può essere definito come somma di due componenti:

$$Y(s) = \mu(s) + z(s). \quad (1)$$

La prima, la componente di larga scala, $\mu(s)$, è associata alla funzione deterministica legata alla media generale del processo (*trend*) mentre la seconda, la componente di piccola scala, $z(s)$, è associata ad una funzione aleatoria legata alla struttura di covarianza spaziale (e al corrispondente variogramma). Per ulteriori dettagli sulle proprietà e definizioni dei processi spaziali vedere (101).

Il modello (1) costituisce la struttura base di un modello spaziale la cui componente principale da stimare è proprio quella aleatoria spaziale $z(s)$. Nel caso di un modello per dati aventi distribuzione Gaussiana e soddisfacente le proprietà di stazionarietà (almeno intrinseca) e isotropia, la stima della componente spaziale si risolve con la stima dei parametri di alcune tra le più note funzioni di covarianza spaziale isotropiche: *esponenziale*, *gaussiana*, *wave*, *sferica*, *Matèrn* (103). Mentre per modelli non-stazionari e/o non-isotropici, la complessità della struttura spaziale si può definire con modelli più complessi di covarianza spaziale spesso definiti ad hoc (103).

Il modello (1) si può estendere definendo il modello spaziale Gaussiano multivariato nel seguente modo:

$$\mathbf{Y}(s) = \boldsymbol{\mu}(s) + \mathbf{z}(s) \quad (2)$$

dove $\mathbf{Y}(s)$ denota un vettore m -dimensionale di variabili aleatorie osservate al sito s , $\boldsymbol{\mu}(s)$ è la media generale m -dimensionale e infine $\mathbf{z}(s)$ è ancora la componente spaziale, associata però ad una struttura di cross-covarianza spaziale in questo caso multidimensionale $m \times m$. Nel caso multivariato quindi, la complessità del modello aumenta notevolmente e non solo per la numerosità dei dati da trattare (m variabili aleatorie ciascuna delle quali osservate su $\{s_1, \dots, s_n\}$ siti), ma anche e soprattutto per la struttura della funzione di covarianza spaziale multivariata per la quale non sono disponibili modelli parametrici noti come quelli sopra elencati e deve, quindi, essere costruita facendo spesso ricorso a modelli di tipo gerarchico. Esempi di modelli per la costruzione di funzioni di covarianza spaziale *valide* (le funzioni di covarianza per essere valide devono essere semi-definite positive, ovvero assumere valori tutti non-negativi) si possono trovare in (102, 103).

Non a caso, quindi, la divulgazione dei modelli statistici per dati complessi come quelli spaziali (univariati e multivariati) è strettamente associata alla popolarità di metodi computazionali efficienti che ne hanno permesso una più facile implementazione. In particolare, la diffusione dei metodi come Monte Carlo

Markov chain (MCMC) applicati ad un approccio inferenziale Bayesiano, hanno permesso lo sviluppo di modelli spaziali sempre più flessibili e accurati.

Nel proseguo introdurremo alcuni concetti dell'inferenza Bayesiana e degli algoritmi MCMC che saranno alla base della stima del modello spaziale multivariato utilizzato per l'analisi dei dati del progetto in studio.

Cenni sull'inferenza Bayesiana e metodi MCMC

L'inferenza Bayesiana trae ispirazione dal teorema di Bayes, attraverso il quale è possibile esplicitare un giudizio probabilistico sulle "cause" (sul valore cioè dei parametri della distribuzione di probabilità in esame) dopo averne osservato gli "effetti" (i dati). La distinzione principale tra l'approccio classico frequentista e quello Bayesiano risiede nel fatto che nel primo approccio i parametri di interesse sono *incogniti* ma *fissi*, mentre nel secondo i parametri sono anch'essi delle variabili aleatorie sulla cui distribuzione di probabilità esiste una conoscenza preliminare sintetizzata da una distribuzione *a priori*. Da questo punto di vista quindi, l'approccio Bayesiano alla statistica fornisce una piattaforma per includere modelli per dati complessi e conoscenze aprioristiche e opinioni degli esperti in un unico contesto.

L'enunciato del teorema di Bayes è il seguente. Sia $\mathbf{y}=(y_1, \dots, y_n)$ il vettore di dati osservati, $f(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta})$ la distribuzione di probabilità di tali dati e $\boldsymbol{\theta}=(\theta_1, \dots, \theta_k)$ il vettore dei parametri incogniti e casuali aventi distribuzione a priori $\boldsymbol{\pi}(\boldsymbol{\theta})$.

L'inferenza concernente $\boldsymbol{\theta}$ è basata sulla sua distribuzione *a posteriori*:

$$p(\theta | \mathbf{y}) = \frac{p(\mathbf{y}, \theta)}{p(\mathbf{y})} = \frac{f(\mathbf{y} | \theta)\pi(\theta)}{\int f(\mathbf{y} | \theta)\pi(\theta) d\theta}. \quad (3)$$

Una volta ottenuta la distribuzione a posteriori, tutta l'inferenza è di facile determinazione. La stima puntuale dei parametri si ottiene tramite opportuni indici sintetici (media o mediana) della distribuzione a posteriori, e in modo simile, la stima per intervalli, (intervalli di credibilità Bayesiani) si ottiene dai percentili sempre della distribuzione (3). Anche la teoria dei test si basa sul confronto della distribuzione a posteriori sotto le due ipotesi (105).

Il problema principale nell'applicazione dell'approccio Bayesiano riguarda il fatto che per la maggior parte dei problemi reali, l'integrazione richiesta nell'equazione (3) è non trattabile in forma chiusa e quindi deve essere approssimata numericamente. La possibilità, negli ultimi anni, di avere a disposizione hardware economici e computazionalmente efficienti, hanno permesso di superare tale problema tramite l'applicazione dei recenti sviluppi dei metodi di integrazione Monte Carlo Markov Chain come gli algoritmi *Metropolis-Hastings* e il *Gibbs-Sampler*. Sostanzialmente, i metodi MCMC non riproducono una forma chiusa della distribuzione (3) ma un *campione* di valori $\{\theta_1, \dots, \theta_G\}$, (con G numero grande \gg numerosità n dei dati) estratti da quella distribuzione. Ovviamente tale procedura produce un campione che è meno informativo rispetto alla distribuzione a posteriori stessa, ma si dimostra che, sotto opportune condizioni di convergenza, l'inferenza basata su tale campione di valori è comunque affidabile e consistente (106, 107).

Analisi dei dati del comune di Verona: il modello geostatistico multivariato.

Qui di seguito verrà descritto un caso particolare di una famiglia di modelli spaziali per dati multivariati georeferenziati applicato alle variabili maggiormente connesse alla BPCO misurate tramite spirometria: $V_{cm\max}$ (capacità vitale massima), FEV_1 (volume respiratorio massimo al primo secondo) e P_{ef} (picco di flusso respiratorio).

Il modello utilizzato per l'analisi della distribuzione spaziale dei dati spirometrici raccolti sul territorio veronese segue la struttura del modello multivariato (2), $\mathbf{Y}(s) = \boldsymbol{\mu}(s) + \mathbf{z}(s)$, dove, come già detto, $\mathbf{Y}(s)$ rappresenta il vettore m -dimensionale delle variabili osservate per ciascuna localizzazione spaziale s . In questo caso specifico però, volendo focalizzare l'analisi sulla struttura prettamente spaziale delle tre variabili oggetto di studio, si è scelto considerare un trend $\boldsymbol{\mu}(s)$ costante per ogni sito s e di partizionare $\mathbf{z}(s)$ in due processi spaziali: $\mathbf{w}(s)$ e $\boldsymbol{\varepsilon}(s)$, in cui $\mathbf{w}(s)$ cattura la variabilità spaziale congiunta delle variabili in analisi e $\boldsymbol{\varepsilon}(s)$ modella l'effetto dell'errore di misura delle stesse. Il modello spaziale applicato ai dati risulta quindi essere il seguente:

$$\mathbf{Y}(s) = \boldsymbol{\beta} + \mathbf{w}(s) + \boldsymbol{\varepsilon}(s) \quad (4)$$

dove $\boldsymbol{\beta}$ è un vettore m -dimensionale distribuito come una Normale multivariata con vettore delle medie $\boldsymbol{\mu}_\beta$ e matrice di covarianza $\boldsymbol{\Sigma}_\beta$, $\boldsymbol{\beta} \sim MVN(\boldsymbol{\mu}_\beta, \boldsymbol{\Sigma}_\beta)$; $\boldsymbol{\varepsilon}(s)$ è l'errore di misura Gaussiano di media nulla e matrice di covarianza Ψ , $\boldsymbol{\varepsilon}(s)$

$\sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{I}_m \Psi)$; infine $\mathbf{w}(s)$ è un processo spaziale Gaussiano multivariato MVGP($\mathbf{0}$, $\mathbf{k}(s_i, s_j; \boldsymbol{\theta})$) m -dimensionale con vettore delle medie nullo e matrice di cross-covarianza definita dalla funzione di covarianza spaziale multivariata $\mathbf{k}(s_i, s_j; \boldsymbol{\theta})$ avente vettore parametrico $\boldsymbol{\theta}$.

Nell'ambito del nostro studio, il modello (4) verrà applicato a $n=1.236$ soggetti georeferenziati (quindi $s_1, \dots, s_{n=1236}$ localizzazioni spaziali) su ognuno dei quali si sono osservate $m=3$ variabili della spirometria sopra menzionate, pertanto il processo $\mathbf{w} = [\mathbf{w}(s_i)]_{i=1}^n$ è distribuito come una Gaussiana tri-dimensionale MN($\mathbf{0}, \Sigma_{\mathbf{w}}$) con vettore delle medie nullo e matrice $\Sigma_{\mathbf{w}}$ definita dalla funzione di covarianza spaziale $\mathbf{k}(s_i, s_j; \boldsymbol{\theta})$, (per dettagli e approfondimenti vedere Cap.7 di 103).

Come menzionato nel secondo paragrafo, la particolare complessità dei modelli spaziali multivariati è costituita essenzialmente dalla difficoltà di ottenere delle funzioni di covarianza spaziale valide. Il modello qui implementato appartiene alla famiglia dei modelli di coregionalizzazione (102), tramite i quali le funzioni di covarianza complesse sono ottenute da trasformazioni lineari di valide e note funzioni di covarianza parametriche. In particolare, assumiamo che $\mathbf{w}(s) = \mathbf{A}(s)\mathbf{w}'(s)$, sia una trasformazione lineare di un processo spaziale $\mathbf{w}'(s)$ avente nota funzione di covarianza spaziale (ad esempio la funzione di covarianza di tipo Matérn), e $\mathbf{A}(s)$ sia una matrice di trasformazione non singolare con coefficienti che variano in accordo al variare dei siti $s_{i,j}$ con $i, j = 1, \dots, 1236$, (dettagli sulla formalizzazione si possono trovare nel 108).

La stima dei parametri e iperparametri del modello (4), rispettivamente (β, Σ_w, Ψ) e $(\mu_\beta, \Sigma_\beta, \theta)$, sono ottenute tramite metodi MCMC (Gibbs sampler per μ_β, Σ_β e Metropolis-Hastings per gli altri parametri) implementati nella funzione *spGGT* del package *spBayes* del software R.

Il modello spaziale (4) sopra formulato, è stato applicato a diversi sottogruppi dei 1.236 soggetti di cui si disponevano le misurazioni delle variabili *Vcmax*, *FEV-1* e *Pef*, al fine di indagare diverse strutture e pattern spaziali in modo da descrivere e dettagliare la relazione tra BPCO e territorio. In particolare, per ogni applicazione del modello multivariato si è ottenuta una mappa rappresentante la variabilità spaziale comune delle tre variabili in analisi, rappresentante cioè il fattore latente di seguito definito "stato di salute respiratoria" dei soggetti studiati.

5. Risultati.

5.1. Il gruppo dei rispondenti.

Caratteristiche generali.

I rispondenti sono stati pari a 1.275 soggetti dei quali 1.236 sono riusciti ad eseguire l'esame spirometrico correttamente. Rispetto al campione programmato, pari a 1.788 unità, si ha un tasso di copertura dello stesso pari al 69%. Ricordando però che sono stati invitati 5.000 soggetti estratti casualmente dagli elenchi anagrafici il tasso di risposta è effettivamente pari a 26,9%.

Il 55,8% degli intervistati è di sesso femminile, l'età media è di 56,2 anni con una deviazione standard pari a 14,2 anni; la distribuzione per fascia d'età evidenzia la presenza del 15,3% di giovani (20-40 anni), del 38,4% di adulti (41-60 anni) e del 46,3% di anziani (61 e più anni). Il confronto con l'intera popolazione veronese di età compresa tra i 20 e i 79 anni segnala un'età media pari a 48,8 anni con una deviazione standard di 28,0 anni; ciò indica che vi è una sottorappresentazione dei giovani (15,3% vs 34,6%), una sovra rappresentazione degli anziani (46,3% vs 28,0%) ed una sostanziale buona rappresentazione degli adulti (38,4% vs 37,4%). Si veda a riguardo la seguente tabella (Tabella 2).

	Popolazione generale (N=201.617)	Campione (n=5.000)	Responder (n=1.236)	p-value
Sesso (%f)	51,7	52,9	55,8	<0.05
Età media (sd)	48,8 (28)	49,1 (16)	56,2 (16)	<0.05
20-40 aa (%)	34,6	33,1	15,3	<0.05
41-60 aa (%)	37,4	38,3	38,4	Ns
61+ aa (%)	28,0	28,6	46,3	<0.05

Tabella 2. Distribuzione per sesso e fascia d'età della popolazione target, del campione complessivo e dei rispondenti.

La distribuzione dello status socio economico, ricavato dal titolo di studio e dall'età dei rispondenti (108) mostra il 24% di livello basso, il 40% di livello medio ed il 36% di livello alto.

I fumatori o ex fumatori sono il 46,0% ed hanno una storia di fumo attiva o pregressa della durata media di 20,5 anni per un numero medio di pack/years pari a 17,0. I fumatori attuali sono pari al 17,7% con una storia di fumo che perdura in media da 38,4 anni per un numero medio di pack/years pari a 28,8 (le stime dell'Istat indicano una popolazione di fumatori pari al 25,4% - Istat 2009).

I soggetti che hanno dichiarato di vivere in zone in cui è costantemente o frequentemente presente il traffico leggero e pesante sono stati rispettivamente il 63,5% e il 25,2%. Se presente almeno una delle due tipologie di traffico la percentuale è del 33,3%. Il 18,8% ha dichiarato invece di vivere nelle immediate vicinanze di impianti industriali. Riunendo tutte le informazioni relative al traffico veicolare ed agli impianti industriali si può desumere che il 45,2% ha dichiarato di vivere o in zone ad alta concentrazione di traffico, leggero o pesante che sia, o nelle immediate vicinanze di impianti industriali (Tabella 3).

DICHIARAZIONE DI ESPOSIZIONE AL TRAFFICO O AD IMPIANTI INDUSTRIALI	% sì (n=1.236)
Traffico leggero	63,5
Traffico pesante	25,2

Traffico leggero o pesante	33,3
Impianti industriali	18,8
Traffico (leggero o pesante) o impianti industriali	45,2

Tabella 3. Dichiarazione di esposizione al traffico leggero o pesante e/o ad impianti industriali.

Inoltre gli intervistati hanno dichiarato di vivere nell'abitazione attuale, a cui peraltro si riferiscono le informazioni sull'esposizione ad inquinanti atmosferici, da un numero medio di anni pari a 22,6 per un numero medio di giorni alla settimana pari a 6,81 e per un numero medio di ore al giorno pari a 15,0. Si tratta quindi principalmente di soggetti che vivono abitualmente nella zona riferita. Questo elemento potrebbe essere di supporto alla posizione fatta precedentemente circa l'esposizione a fonti di inquinamento atmosferico.

Facendo una pesante assunzione e cioè che quanto riportato dagli intervistati possa essere ritenuto come una reale esposizione ai diversi tipi di inquinanti atmosferici sarà possibile successivamente verificare se vi è legame tra esposizione e BPCO.

Sintomi respiratori.

I soggetti che riferiscono di avere tosse frequentemente (quasi tutti i giorni dell'anno) sono il 26,4%, di questi solo il 30,7% ha eseguito un controllo spirometrico; tosse produttiva frequentemente il 20,3%, di questi solo il 28,7% ha eseguito un controllo spirometrico; dispnea anche per sforzi lievi il 17,9%, di questi solo il 33,2% ha eseguito un controllo spirometrico.

SINTOMI RESPIRATORI (% sì)	% sì (n=1.236)	di cui, sì spirometria (%)
Tosse frequente	26,4	30,7
Tosse produttiva frequente	20,3	28,7
Dispnea anche per sforzi lievi	17,9	33,2

Tabella 4. Sintomi respiratori riferiti ed eventuale controllo spirometrico eseguito.

La tosse è risultata essere statisticamente associata al fumo (OR: 2,43; CI95%: 1,76-3,37; $p < 0,001$) e all'età, seppur lievemente, (OR: 1,38; CI95%: 1,15-1,66; $p < 0,001$) mentre la tosse produttiva è risultata essere statisticamente associata oltre che al fumo (OR: 2,63; CI95%: 1,87-3,72; $p < 0,001$), seppure lievemente, anche all'età (OR: 1,30; CI95%: 1,07-1,59; $p < 0,01$) e al sesso (OR: 1,43; CI95%: 1,08-1,89; $p < 0,012$); infine la dispnea è risultata essere statisticamente associata solo al fumo (OR: 2,06; CI95%: 1,42-2,99; $p < 0,001$). Il 9,9% dei soggetti dichiara di avere sia la tosse che il catarro quotidianamente (potrebbero essere dei BPCO di stadio iniziale); tale congiunzione di sintomi respiratori risulta essere statisticamente associata solo al fumo (OR: 2,72; CI95%: 1,73-4,86; $p < 0,001$).

In questo primo livello di analisi, l'esposizione riportata a fonti di inquinamento, come prima definita, non è risultata essere statisticamente associata a nessuno dei sintomi respiratori appena descritti ($p > 0,05$).

Potenziali BPCO.

Secondo le linee guida GOLD di riferimento per la BPCO un soggetto è definito a rischio BPCO se risponde positivamente ad almeno tre dei seguenti cinque

criteri: tosse con catarro frequentemente, dispnea anche per sforzi di lieve entità, limitazione dell'attività fisica a causa di tosse produttiva e dispnea, fumo ed età superiore ai 40 anni. Nel campione indagato i potenziali BPCO rappresentano il 27,9%. Rispetto alla eventuale diagnosi di BPCO fatta successivamente mediante spirometria (gold standard) la sensibilità di questo strumento di screening è risultata essere del 46,2%, la specificità del 74,5% (con una quota di falso negativo e positivo rispettivamente del 54,8% e del 25,5%), il VP+ pari a 19,4% ed il VP- pari a 91,2%. Ciò indica una scarsa capacità nell'individuare la patologia respiratoria BPCO quando presente e una discreta capacità di escluderla se non presente (si veda la Tabella 5).

Applicando invece il medesimo ragionamento alla domanda che permette di fare diagnosi clinica di bronchite cronica e cioè: "Ha avuto tosse e catarro per la maggior parte dei giorni per almeno tre mesi all'anno e da almeno due anni consecutivi?" si osserva che il 9,9% ha risposto affermativamente. La sensibilità di questo possibile strumento di screening (sempre in riferimento al gold standard) è risultata essere del 16,1%, la specificità del 91,0% (con una quota di falso positivo e negativo rispettivamente del 83,9% e 9,0%), VP+ pari a 19,0% e VP- pari a 89,2%. Ciò indica una scarsissima capacità nell'individuare la patologia respiratoria BPCO quando presente e una più che buona capacità di escluderla se non presente. In entrambi i casi è necessario l'esame spirometrico al fine di poter confermare o meno la presenza di BPCO e di quantificarne la relativa stadiazione. Dei due gruppi di soggetti indicati come a rischio di BPCO solo rispettivamente il 29,4% e il 38,3% aveva già effettuato un controllo

spirometrico di primo livello ed è stata confermata la presenza di BPCO rispettivamente al 19,4% e al 19,0% (VP+). Analoghi risultati si ottengono in termini di sensibilità e specificità se la diagnosi viene effettuata con il metodo della soglia variabile LLN. Si veda la tabella che segue (Tabella 5).

	GOLD ALMENO 3 DI 5	GOLD Bronchite Cronica	LLN ALMENO 3 DI 5	LLN Bronchite Cronica
SENSIBILITA'	46,2	16,1	39,6	15,6
SPECIFICITA'	74,5	91,0	73,6	90,8
FALSO POSITIVO	25,5	9,0	26,4	9,2
FALSO NEGATIVO	53,8	83,9	61,4	84,4
VP +	19,4	19,0	38,6	15,6
VP -	91,2	89,2	73,5	90,8

Tabella 5. Misure di affidabilità per due strumenti di screening dei soggetti potenziali BPCO.

5.2. Il gruppo dei non rispondenti.

Caratteristiche generali.

Come già ricordato, la popolazione dei non rispondenti assomma ad un totale di 3.470 unità. Di queste è stato estratto un campione rappresentativo di 798 unità in modo che venisse conservato un errore standard di stima pari ad al più l'1,5%. Delle 798 unità non è stato possibile reperire il numero di telefono in 36 casi (4,5%) arrivando così ad una numerosità campionaria complessiva di 762 unità. Di queste 598 hanno volontariamente completato l'intervista telefonica sulla base del questionario contenuto nell'allegato 2.

Il 51% dei rispondenti è di sesso femminile con un'età media 55 anni (sd=15 anni). Anche in questo tipo di indagine, rispetto alla popolazione generale, vi è un'età media più alta con una sottorappresentazione dei giovani (20-40 anni), una sovra rappresentazione degli anziani (61-79 anni) ed una congrua rappresentazione degli adulti (41-60 anni). Ciò viene confermato anche dalle caratteristiche di quella quota del campione, indicato come "reali non rispondenti", che si è negata ad entrambe le indagini: quella sul campo e quella telefonica. Si veda al riguardo la seguente tabella (Tabella 6).

	Popolazione generale (N=201.617)	Campione (n=5.000)	Rispond. (n=1.236)	Non Ripond. (n=598)	REALI Non Rispond. (n=3.127)
Sesso (%f)	51,7	52,9	55,8	51,1	53,7
Età media (sd)	48,8 (28)	49,1 (16)	56,2 (16)	55,2 (15)	48,4 (16)
20-40 aa (%)	34,6	33,1	15,3	20,0	34,7
41-60 aa (%)	37,4	38,3	38,4	38,4	38,3
61-79 aa (%)	28,0	28,6	46,3	41,6	27,0

Tabella 6. Distribuzione del sesso e dell'età per le popolazioni di interesse: popolazione target, campione, rispondenti e non rispondenti.

La distribuzione dello status socio economico, ricavato con lo stesso metodo impiegato per la popolazione dei rispondenti, mostra il 21% di livello basso, il 39% di livello medio ed il 40% di livello alto.

Gli intervistati hanno riferito di abitare nell'attuale abitazione di residenza in media da 21,0 anni (sd=14,3) per 6,3 giorni la settimana (sd=0,7) e per 15,5 ore al giorno (sd=4,3).

Il 46,3% ha fumato per almeno un anno mentre il 20,8% è risultato essere fumatore attuale. Il numero medio di sigarette fumate al giorno è di 12,5 (sd=10,4) e di 12,1 (sd=11,8) rispettivamente.

Sintomi respiratori.

Per quanto attiene ai sintomi respiratori gli intervistati hanno riferito di avere frequentemente (almeno una volta al giorno) tosse, tosse produttiva e dispnea rispettivamente nel 13%, 11% e 11% dei casi.

L'indice MRC<2 (scala del Medical Research Council) è posseduto dall'86,5% e quindi si può ritenere che il 13,5% degli intervistati ha una qualche difficoltà respiratoria.

Il 21% dei soggetti intervistati ha fatto una spirometria per problemi respiratori mentre il 6% fa uso abituale di farmaci respiratori.

Per quanto attiene alle diagnosi pregresse si sono intercettati il 9% di asmatici, il 5% di bronchitici cronici e il 2% di BPCO.

Potenziali BPCO.

Secondo le linee guida GOLD l'11,3% viene definito come potenziale BPCO in quanto ha almeno 3 delle seguenti cinque caratteristiche: più di 40 anni, fumatore, frequentemente tosse, catarro e dispnea.

In base all'approccio della diagnosi clinica di bronchite cronica, è il 9,7% dei casi da potersi ritenere come potenziali BPCO.

5.3. Confronto tra le caratteristiche principali dei rispondenti e dei non rispondenti.

La distorsione delle stime è presente quando i soggetti che non hanno partecipato all'indagine differiscono da quelli che hanno collaborato attivamente allo studio.

Per controllare quindi la presenza di una distorsione nella stima di prevalenza dovuta alla mancata risposta totale si è proceduto a confrontare i soggetti secondo le variabili rilevate su entrambi i gruppi (rispondenti vs non rispondenti).

Dalla tabella che segue (Tabella 7) emerge chiaramente che le due popolazioni possono essere considerate sovrapponibili in termini demografici, sociali, di sintomatologia respiratoria, di utilizzo della spirometria e di farmaci respiratori; nonché in termini di pregressa diagnosi di BPCO ($p\text{-value}<0.05$).

Tuttavia, seppure i due gruppi di rispondenti e non rispondenti possano essere molto somiglianti fra di loro non si può escludere che entrambi siano affetti da bias di selezione. Tanto è vero che il confronto dei due gruppi, proposto in Tabella 6, mostra, per entrambi, una differenza statisticamente significativa sia in termini di età media sia in termini di proporzione di giovani ed anziani ($p<0,05$). Tutto ciò propende a favore di una distorsione della stima della prevalenza di patologia a carico dei fattori sesso e, soprattutto, età; distorsione che necessita di una approfondita valutazione.

VARIABILE	RESPONDER (n=1.236)	NON RESPONDER (n=598)	p-value*
-----------	------------------------	--------------------------	----------

Età media (sd)	56,2 (16)	55,2 (15)	Ns
20-40 aa (%)	15,3	20,0	Ns
41-60 aa (%)	38,4	38,4	Ns
61-79 aa (%)	46,3	41,6	Ns
Sesso (% F)	56	51	Ns
Status BASSO (%)	24	21	Ns
Status MEDIO (%)	40	39	Ns
Status ALTO (%)	36	40	Ns
Fumo (% sì)	18	21	Ns
Ex- Fumo (% sì)	46	46	Ns
Tosse e catarro (% sì)	9,9	9,7	Ns
MRC<2 (%)	93,7	94,3	Ns
Spirometria (% sì)	20	21	Ns
Farm. Resp. (% sì)	7	6	Ns
BPCO (% sì)	2	2	Ns

Tabella 7. Confronto delle caratteristiche salienti dei rispondenti e dei non rispondenti.

* Il p-value è stato considerato non significativo (ns) se superiore al 5%.

5.4. Stima della prevalenza di BPCO.

Metodo della soglia fissa.

Ricordando che il metodo della soglia fissa, così come indicato dalle linee guida GOLD, definisce un soggetto affetto da BPCO quando il rapporto tra FEV1 e FVC, dopo bronco dilatazione, è inferiore a 0,7.

Con i dati ad oggi disponibili e con le limitazioni già ampiamente sottolineate, la prevalenza a livello di intero campione risulta essere pari a 11,7% (CI95%: 9,7-13,7) con nette differenze tra maschi e femmine (16,3 vs 8,0) nonché tra giovani, adulti ed anziani di entrambi i sessi. Per i dettagli si veda la Tabella 8.

Del gruppo complessivo di diagnosticati come BPCO, il 95,2% sono risultati BPCO di prima diagnosi mentre del totale di coloro che avevano già una diagnosi pregressa solo il 76,5% aveva già effettuato una spirometria per problemi respiratori e a solo il 41,2% è stata confermata una diagnosi di BPCO.

	PREVALENZA BPCO SOGLIA FISSA
<i>WHOLE SAMPLE (n=1.236)</i>	<i>11,7</i>

Maschi (n=547)	16,3
Maschi 20-40 aa (n=77)	5,2
Maschi 41-60 aa (n=202)	10,4
Maschi 61+ aa (n=268)	23,9
Femmine (n=688)	8,0
Femmine 20-40 aa (n=114)	0,9
Femmine 41-60 aa (n=271)	5,2
Femmine 61+ aa (n=303)	13,2

Tabella 8. Prevalenza di BPCO secondo la definizione delle linee guida GOLD per sesso e fasce d'età.

La distribuzione per gravità di BPCO mostra una quota di "BPCO lievi" pari al 55,2%, di "BPCO moderati" pari al 40,7% e di "BPCO gravi" pari al 4,1% (Tabella 9).

LIVELLO DI GRAVITA' DELLA BPCO	%
LIEVI	55,2
MODERATI	40,7
GRAVI	4,1

Tabella 9. Distribuzione secondo linee guida GOLD della gravità dei soggetti a cui è stata diagnosticata BPCO.

I dati disponibili confermano l'ormai accertata associazione tra BPCO, sesso, età e fumo. Indagando invece l'associazione tra BPCO e sintomi respiratori, al netto del sesso, dell'età e dall'abitudine al fumo attivo (111), si nota come la dispnea

possa essere ritenuta il sintomo maggiormente legato alla patologia in esame (si veda la Tabella 10).

Associazione tra BPCO e:	OR	95%CI	p-value
TOSSE	1,62	1,12-2,35	< 0,05
CATARRO	2,04	1,40-2,99	< 0,05
DISPNEA	2,43	1,63-3,64	< 0,05

Tabella 10. Associazione tra BPCO e sintomi respiratori al netto di sesso, età e fumo (modello logistico multivariato).

Metodo della soglia variabile LLN.

Come già sottolineato in precedenza, si è oramai d'accordo nel ritenere che la metodologia della soglia fissa per la diagnosi di BPCO sia da superare, impiegando il metodo della soglia variabile e cioè del Lower Limit of Normal.

Per analizzare i dati con il metodo LLN si necessita di reperire le funzioni teoriche, differenziate per maschi e femmine, che mettano in relazione il rapporto FEV1/FVC% con l'età. Di queste funzioni ve ne sono davvero moltissime in letteratura (109, 110) suddivise per area geografica, razza e fascia d'età. Si è quindi scelto il modello teorico di riferimento che più si adattasse alla tipologia di popolazione indagata (110) e cioè quello per popolazione caucasica di età compresa tra i 20 e gli 80 anni. Tale modello viene di seguito dettagliato:

$$LLN_{male} \left(\frac{FEV1}{FVC} \% \right) = 78,388 - 0,2066 * età$$

$$LLN_{female} \left(\frac{FEV1}{FVC} \% \right) = 81,015 - 0,2125 * età$$

ottenendo così le stime di prevalenza di BPCO per sesso e fascia di età. La prevalenza a livello complessivo si pone all'8,8% con sottili differenze tra maschi e femmine (8,4% vs 8,9%). Le differenze nella stima della prevalenza sono più tangibili, a livello di entrambi i sessi, se si considerano le diverse fasce di età. Per i dettagli si veda la seguente tabella (Tabella 11).

	PREVALENZA BPCO SOGLIA VARIABILE
WHOLE SAMPLE (n=1.236)	8,8
Maschi (n=547)	12,1
Maschi 20-40 aa (n=77)	6,5
Maschi 41-60 aa (n=202)	9,9
Maschi 61-79 aa (n=268)	15,3
Femmine (n=688)	6,3
Femmine 20-40 aa (n=114)	8,0
Femmine 41-60 aa (n=271)	5,5
Femmine 61-79 aa (n=303)	6,3

Tabella 11. Prevalenza di BPCO secondo la definizione del Lower Limit of Normal.

Il confronto dei due metodi.

Mettendo a confronto i due metodi (Tabella 12) emerge chiaramente come il metodo LLN, rispetto a quello della soglia fissa, produca stime di prevalenza più contenute a livello di intero campione; ciò riflette una troppo elevata stima di prevalenza di BPCO a carico della popolazione anziana operata dal metodo della soglia fissa prescindendo questo dalla naturale evoluzione dell'apparato respiratorio. Viceversa nella popolazione giovanile il metodo LLN sembra che permetta di evidenziare maggiormente soggetti giovani con BPCO rispetto al metodo della soglia fissa, specialmente nel caso delle femmine.

ETA'	MASCHI		FEMMINE		WHOLE	
	LLN	GOLD	LLN	GOLD	LLN	GOLD
20-40 aa	6,5	5,2	8,0	0,9	--	--
41-60 aa	9,9	10,4	5,5	5,2	--	--
61-79 aa	15,3	23,9	6,3	13,2	--	--
Totale	12,1	16,3	6,3	8,0	8,8	11,7

Tabella 12. Confronto delle prevalenze per sesso e fascia d'età stimate secondo le linee guida GOLD ed il metodo LLN.

Una prima valutazione del bias di selezione.

Una prima valutazione del bias di selezione, stante le diversità riscontrate a livello del sesso e, soprattutto dell'età, passa attraverso l'applicazione delle stime di prevalenza di BPCO ottenuta nei diversi strati del campione osservato, al campione teorico che si sarebbe dovuto osservare se non vi fossero state

mancate risposte totali; campione che riflette la vera struttura della popolazione indagata.

Il metodo utilizzato in questa prima fase di analisi delle mancate risposte totali è quello della riponderazione. Si sono quindi create 6 classi di aggiustamento incrociando la variabile sesso con la variabile classe di età (giovani, adulti, anziani) all'interno delle quali è stata stimata la prevalenza di BPCO. Successivamente, si è creata la medesima struttura per sesso ed età a livello di campione teorico – quello programmato a garanzia di un certo errore massimo di stima e pari 1.788 unità, e sono stati stimati i casi prevalenti che si sarebbero dovuti osservare in ogni strato in assenza di mancate risposte totali. Successivamente si è proceduto a calcolare la stima aggiustata della prevalenza di patologia sia per il metodo della soglia fissa che per quello della soglia variabile.

A livello globale si ottiene così una stima aggiustata di prevalenza pari al 13,1% per il metodo della soglia fissa e dell'11,8% per il metodo della soglia variabile. La variazione a crescere della stima, in specie per il metodo LLN è dovuta proprio al fatto che si ha avuto una forte sotto rappresentazione delle età giovani (20-40 anni) ove peraltro il metodo della soglia fissa tende a sottostimare la patologia (i casi prevalenti vengono quasi a quadruplicarsi per effetto della riponderazione – coefficiente pari a 3,96 per i maschi e 2,52 per le femmine); per contro la fascia di età adulta porta ad un leggero incremento della prevalenza (coefficiente pari a 1,56 per i maschi e 0,95 per le femmine) mentre la fascia degli anziani produce un decremento della stessa prevalenza

poiché sovra rappresentati nel campione osservato (coefficienti pari a 0,83 per i maschi e 0,95 per le femmine). Si veda al riguardo la tabella che segue (Tabella 13).

Sesso	Età	CASI GOLD OSS	CASI LLN OSS	CASI GOLD AGG	CASI LLN AGG	COEFF. RIPOND.
Maschi	20-40 aa	4	5	16	20	3.956821
	41-60 aa	21	20	33	31	1.561402
	61-79 aa	64	41	53	34	0.829952
Femmine	20-40 aa	1	9	3	23	2.515747
	41-60 aa	14	15	19	20	1.364422
	61-79 aa	40	19	38	18	0.9536
Casi prevalenti totali		144	109	161	146	--
Stima della prevalenza		11,7	8,8	13,1	11,8	--

Tabella 13. Casi prevalenti per sesso e fascia d'età, osservati ed aggiustati con il metodo della riponderazione. Stima della prevalenza sull'intero campione osservata e aggiustata con il metodo della riponderazione.

5.5. Analisi spaziale.

In questa prima esperienza la metodologia è stata applicata in quattro distinti contesti ognuno caratterizzato da due diversi gruppi di soggetti indipendenti così come descritto di seguito.

PRIMO SCENARIO.

La prima applicazione del modello spaziale Bayesiano multivariato vede il confronto tra due gruppi di soggetti: quelli con fattori di rischio *vs* quelli senza fattori di rischio, ove per fattori di rischio si sono considerati l'età (maggiore di 50 anni), il fumo (soggetti fumatori) e i sintomi respiratori (presenza di tosse, catarro e dispnea). Le mappe spaziali del fattore latente relativo ai due gruppi di soggetti sono riportate in Figura 2. Nella mappa di destra emerge un pattern spaziale del fattore "stato di salute respiratoria compromessa" (colore rosso) coincidente con il centro storico e con una zona di traffico ad alto scorrimento in direzione sud. Al contrario, nella mappa di sinistra non si evidenzia un pattern spaziale ben definito, ciò è causato dall'effetto confondente dei fattori di rischio che impedisce alla variabilità spaziale (correlata al territorio) del fattore latente di emergere chiaramente.

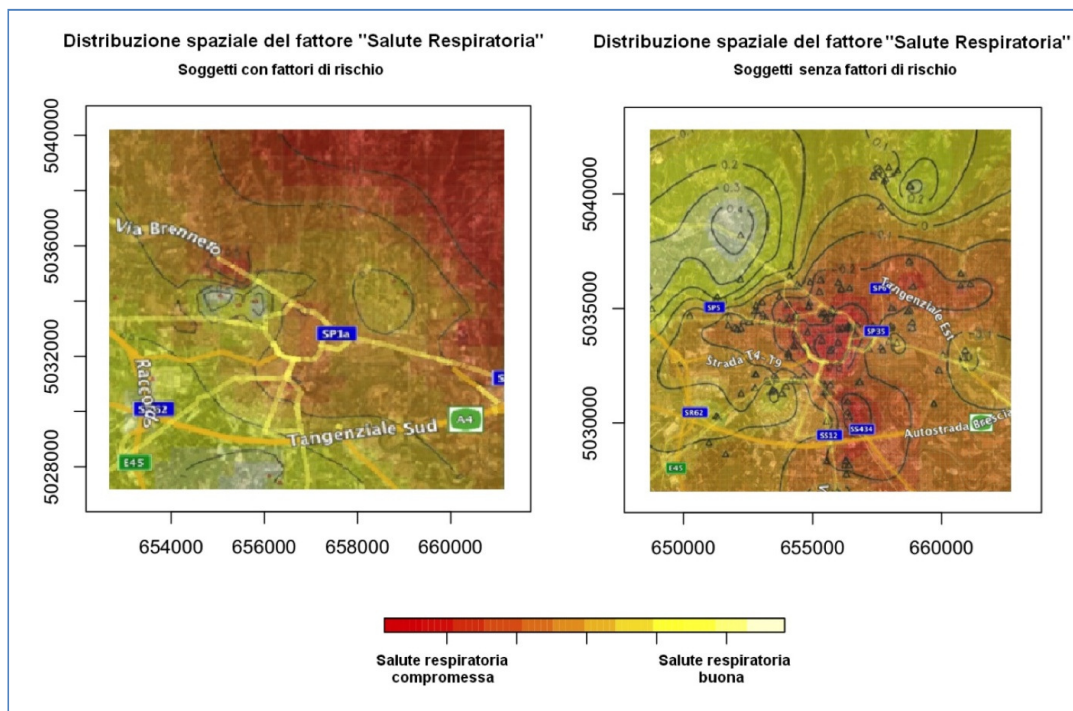
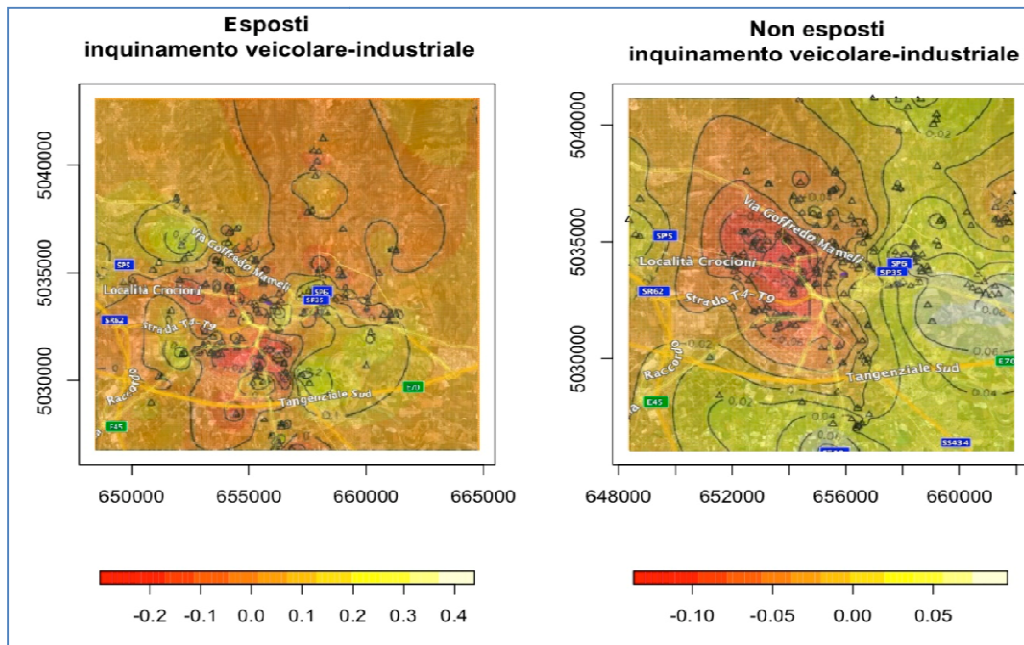


Figura 2. Mappe della variabilità spaziale comune alle tre variabili in analisi, rappresentanti lo "stato di salute respiratoria" dei soggetti aventi fattori di rischio (a sinistra) e dei soggetti senza fattori di rischio (a destra).

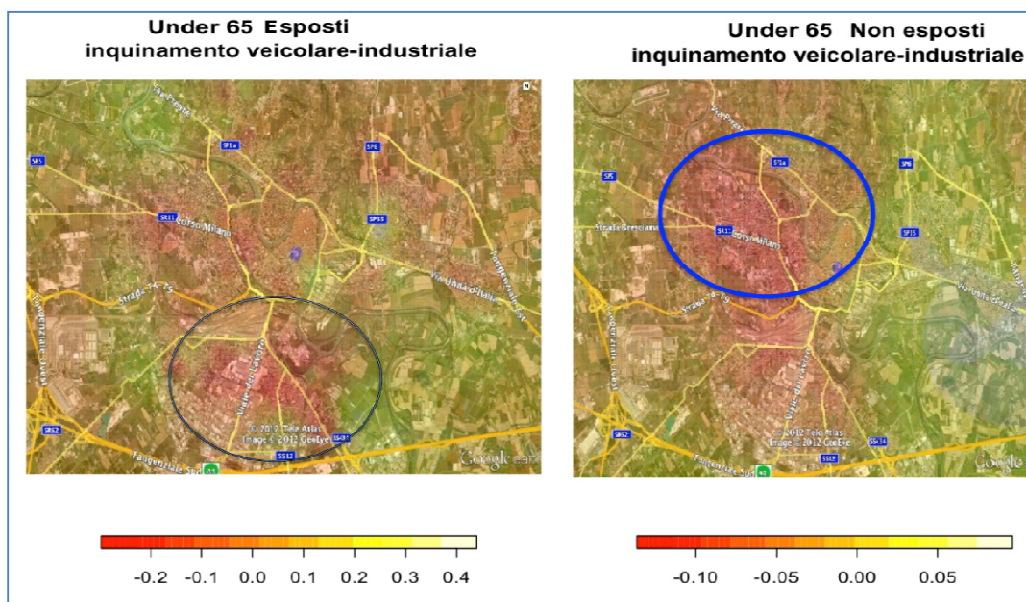
SECONDO SCENARIO.

A seguito di questo primo risultato si sono voluti indagare ulteriori aspetti come ad esempio l'esposizione al traffico veicolare ed inquinamento industriale, utilizzando le domande relative a queste variabili presenti nel database. Per tale scopo si è applicato il modello spaziale multivariato ad altri due gruppi di soggetti: under 65, non fumatori ed esposti al traffico veicolare o a inquinamento industriale *vs* under 65, non fumatori e *non* esposti al traffico veicolare o a inquinamento industriale, i cui risultati sono presenti in Figura 3.



(a)

(b)



(c)

(d)

Figura 3. Mappe della variabilità spaziale comune alle tre variabili in analisi, rappresentanti lo "stato di salute respiratoria" dei soggetti esposti all'inquinamento veicolare e industriale (a sinistra) e dei soggetti *non* esposti all'inquinamento veicolare e industriale (a destra). Nelle mappe (a) e (b) i triangoli rappresentano i singoli soggetti mentre le isolinee definiscono le zone di diversa intensità del fattore "stato di salute respiratoria" secondo la scala graduata espressa sotto ogni mappa. Le mappe (c) e (d) rappresentano un ingrandimento, rispettivamente delle mappe (a) e (b), inerente la città di Verona.

Nelle mappe (a) e (b), e in modo più dettagliato in quelle (c) e (d) che rappresentano un ingrandimento delle prime rispetto al centro storico e l'immediato hinterland della città di Verona, possiamo notare che tra gli esposti all'inquinamento veicolare o industriale, il fattore "stato di salute respiratoria" risulta più compromesso nella zona sud (ovale nero: Viale del lavoro - Via Legnago), ovvero nella zona in cui vi è effettivamente una concentrazione industriale e di vie ad elevato scorrimento veicolare. Nella mappa (d) relativa ai non esposti ad inquinamento, invece possiamo notare come lo stato di salute respiratoria presenti valori più bassi (indicanti compromissione) nella zona nord-ovest della città coincidente con un'area densamente abitata. Infine, dal confronto delle mappe esposti *vs* non esposti si può osservare che in generale i soggetti esposti hanno il fattore "stato di salute respiratoria" marcatamente più basso (notare i valori delle due scale) rispetto ai soggetti non esposti al traffico e all'inquinamento industriale.

TERZO SCENARIO.

La terza applicazione del modello spaziale ha riguardato l'analisi di un ulteriore gruppo di soggetti: under 65, non fumatori e con sintomi di affanno-dispnea. Lo scopo è stato quello di identificare un'eventuale congruenza tra la mappa del fattore "salute respiratoria" di questo gruppo con gli under 65, non fumatori ed esposti ai fattori inquinanti (Figura 3-c) dell'applicazione precedente. I risultati di tale confronto sono riportati in Figura 4. L'aspetto interessante emerso è che la zona sud (ovale nero: viale del lavoro-via legnago) risulta essere quella con

fattore "stato di salute respiratoria" più compromesso sia tra gli esposti ai fattori inquinanti che tra i soggetti che manifestano affanno-dispena. Inoltre il fattore spaziale tra gli under 65, non fumatori e con affanno è quello avente valori assoluti più alti (come evidenziato dalle scale) tra tutti i gruppi di soggetti analizzati. Tale congruenza potrebbe indurre ad ipotizzare una relazione non trascurabile tra esposizione all' inquinamento ambientale e salute respiratoria tale da compromettere la salute anche in soggetti privi dei fattori di rischio.

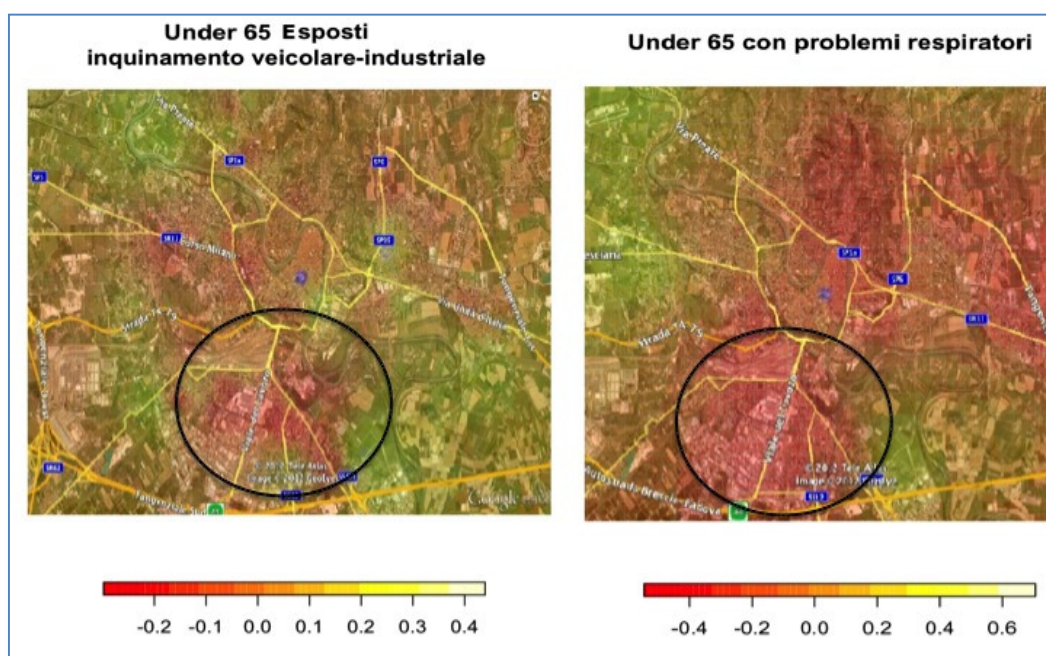


Figura 4. Mappe della variabilità spaziale comune alle tre variabili in analisi, rappresentanti lo "stato di salute respiratoria" dei soggetti esposti all'inquinamento veicolare e industriale (a sinistra) e dei soggetti di pari età e non fumatori ma presentanti sintomi di affanno-dispnea (a destra).

QUARTO SCENARIO.

Infine, un'ultima applicazione ha riguardato l'analisi della relazione tra "salute respiratoria" e lo status socio-economico. In particolare, la variabile status socio-economico è stata creata considerando il livello di educazione in funzione dell'età, e si sono così definiti due gruppi di soggetti, distinti rispettivamente per elevato status (sotto i 55 anni e con laurea ovvero con 55 o più anni e con almeno il diploma di scuola superiore) e basso status (sotto i 55 anni e senza laurea ovvero con 55 o più anni e senza il diploma di scuola superiore). I risultati di tale analisi sono riportati in Figura 5.

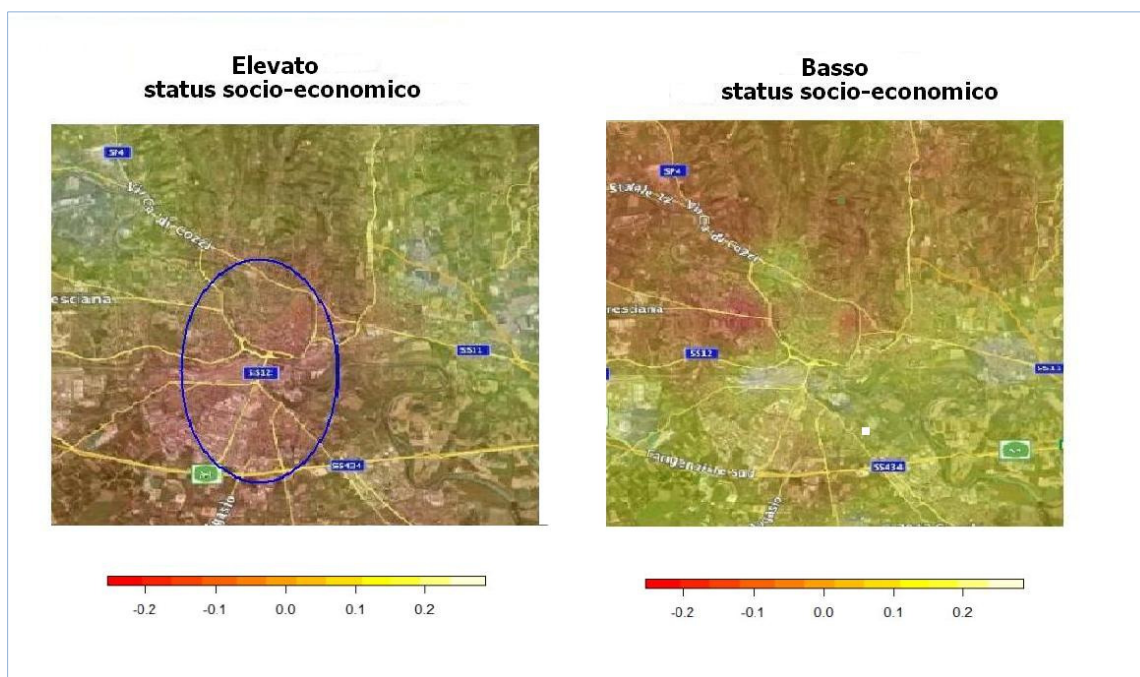


Figura 5. Mappe della variabilità spaziale comune alle tre variabili in analisi, rappresentanti lo "stato di salute respiratoria" dei soggetti con elevato status socio-economico (a sinistra) e dei soggetti con basso status socio-economico (a destra).

Nella mappa di sinistra in Figura 5 emerge ancora una volta il fatto che la zona del centro storico e quella a sud siano quelle in cui la salute respiratoria dei soggetti ivi abitanti sia più compromessa. Il pattern spaziale emerge abbastanza

chiaro solo nella mappa di sinistra in quanto l'elevato status socio-economico, essendo un fattore protettivo della BPCO, permette alla variabilità spaziale di emergere. Al contrario, nella mappa di destra non si rileva un pattern spaziale ben definito, e ciò è dovuto essenzialmente dal fatto che al basso status vi appartengono soggetti con elevata età e questa, essendo un predittore della BPCO, agisce come confondente della variabilità puramente spaziale.

6. Considerazioni conclusive.

Indagare la prevalenza di una patologia è una sfida molto impegnativa.

Se da un lato il sostegno economico ed organizzativo sembrano gli ostacoli maggiori, dall'altro una corretta impostazione dello studio potrebbe non essere sufficiente al raggiungimento dell'obiettivo se una parte consistente delle unità statistiche selezionate decidessero di non aderire all'indagine epidemiologica.

Le mancate risposte totali registrate in questo studio assommano al 31%, se ci si riferisce al campione programmato, ma arrivano sino al 67% se ci si riferisce all'ammontare complessivo dei soggetti invitati a partecipare. Tali tassi di mancata risposta totale hanno determinato una auto selezione dei rispondenti in termini di sesso, con una sovra rappresentazione delle femmine, e di età, con una sotto rappresentazione dei giovani ed una sovra rappresentazione degli anziani. Essendo la patologia indagata correlata al sesso ed all'età si è reso necessario correggere la stima di prevalenza con il metodo della riponderazione, introducendo sei classi di aggiustamento determinate proprio dai livelli della variabile sesso e classe di età: giovani, adulti ed anziani. Per quanto riguarda

invece la sintomatologia respiratoria, l'utilizzo di farmaci respiratori e della spirometria, nonché la presenza di una pregressa diagnosi di BPCO, le due popolazioni dei rispondenti e dei non rispondenti sono risultate essere del tutto sovrapponibili e quindi nessun intervento di correzione, al momento, è stato necessario introdurre.

Alla luce di tali premesse si possono fare alcune considerazioni.

I sintomi respiratori quali tosse, catarro e dispnea sono piuttosto diffusi nel campione indagato (1 soggetto ogni 4 o 5) e nonostante ciò, l'esame spirometrico risulta ancora scarsamente impiegato (1 soggetto ogni 3) a conferma del fatto che i soggetti tendono sistematicamente a sottovalutare tali sintomi respiratori sino a quando non compromettano la qualità della vita. Inoltre, ciò rende particolarmente difficile intercettare precocemente i casi potenzialmente a rischio di BPCO e, soprattutto, quelli di stadio iniziale, con conseguenze sociali ed economiche facilmente intuibili.

Tali sintomi respiratori sono statisticamente associati al fumo attivo ma non all'esposizione alle diverse fonti di inquinamento (traffico veicolare, leggero o pesante, impianti industriali).

I potenziali BPCO così come definiti dalle linee guida GOLD (almeno tre di cinque items positivi tra età superiore ai 40 anni, fumatore, tosse e catarro, limitazione dell'attività fisica e dispnea) ammontano al 27,9%; prendendo questo status come indicatore di BPCO emerge una scarsa capacità dello stesso ad individuare la patologia respiratoria BPCO (sensibilità pari al 46,2%) quando presente ed una discreta capacità di escluderla se non presente (specificità pari

al 74,5%). Quando il medesimo ragionamento viene applicato alla diagnosi clinica della bronchite cronica si nota invece una scarsissima capacità nell'individuare la patologia respiratoria BPCO quando presente (sensibilità pari al 16,1%) ma una molto buona capacità di escluderla se non presente (specificità pari al 91%). Ciò fa pensare che la domanda "Ha avuto tosse e catarro per la maggior parte dei giorni per almeno tre mesi all'anno e da almeno due anni consecutivi?" posta sistematicamente negli ambulatori della medicina di base potrebbe essere un eccellente e semplicissimo strumento per escludere, almeno in una prima fase, la presenza di BPCO.

Qualora la diagnosi di BPCO fosse effettuata con il metodo della soglia variabile (LLN) i risultati sarebbero del tutto analoghi: bassa sensibilità e discreta specificità per i potenziali BPCO, individuati con il metodo di "almeno tre items positivi su 5", bassissima sensibilità e alta specificità per il metodo della "diagnosi clinica di bronchite cronica" a conferma ulteriore dell'utilità dell'impiego di un semplice questionario quale strumento confermativo della non presenza di BPCO. L'evidenza della potenziale presenza di BPCO deve essere confermata, invece, dall'esame spirometrico e da una attenta anamnesi dello specialista pneumologo.

La stima della prevalenza di BPCO, con il metodo della soglia fissa, è pari all'11,7% con nette differenze tra maschi e femmine; si viene a confermare così la sistematica sottostima della prevalenza della patologia respiratoria indagata da parte di altre fonti ufficiali come ad esempio l'ISTAT, che la colloca su livelli

intorno al 4%. Anche i dati derivanti dai data base della medicina generale, che, va detto, sono molto parziali, indicano una prevalenza di BPCO in Italia che varia dall'1% al 4%, così come riportato dallo studio QuaDro di GlaxoSmithkline (www.gsk.com).

La stima della prevalenza derivante dall'applicazione del metodo della soglia variabile LLN risulta essere pari all'8,8% a livello globale con differenze tra maschi e femmine davvero minime. Le differenze, invece, possono meglio saggiarsi a livello delle diverse tre fasce d'età e ciò è dovuto alle caratteristiche intrinseche del metodo.

Da un punto di vista meramente metodologico, il metodo LLN, tenendo in considerazione oltre che al sesso, l'età, appare più rispettoso della naturale evoluzione dell'apparato respiratorio. Ciò suggerirebbe la necessità di abbandonare il metodo della soglia fissa in favore di quello della soglia variabile ma si pongono, fondamentalmente, tre problemi. Il primo, riguarda la necessità di reperire i valori di normalità congrui alla popolazione a cui il metodo viene applicato – è ciò prescinde dal metodo adottato (soglia fissa o variabile); il secondo, riguarda la necessità di reperire il miglior modello teorico (rette o anche funzioni più complesse); il terzo, riguarda la necessità di validare il metodo della soglia variabile attraverso studi longitudinali misurando così gli esiti di malattia.

Le stime di prevalenza di BPCO aggiustate per sesso e fascia d'età sono pari al 13,1% e all'11,8%, rispettivamente, per il metodo della soglia fissa e della soglia variabile. Ciò indica che c'è stato un forte effetto da parte della riponderazione che però necessita di ulteriori approfondimenti di analisi. È stato anche eseguita una riponderazione applicando i modelli logistici ma i risultati sono ancora molto parziali quindi si è ritenuto di non presentarli in questo documento.

Dalle evidenze emerse in capo all'analisi spaziale è possibile sostenere, con i dati in possesso, la presenza di un pattern spaziale, cioè di un legame tra area geografica cittadina e BPCO. In particolare sembrerebbe essere colpita da una maggiore concentrazione di scarsa salute respiratoria la zona in cui vi è una maggiore concentrazione abitativa e di traffico veicolare. Infatti, l'analisi circoscritta ai soggetti privi dei fattori di rischio, ha permesso di far emergere la componente della BPCO correlata all'esposizione ambientale. Quest'ultimo risultato ci permette di avallare l'analisi statistica spaziale come strumento importante nell'identificazione di ulteriori fattori di rischio per la BPCO, oltre al fumo, connessi all'esposizione occupazionale ed ambientale.

Sembrerebbe quindi di poter avanzare un'ipotesi e cioè che ha salute compromessa chi è esposto ad inquinanti seppur privo di fattori di rischio.

Le analisi svolte non sono certo esaustive per poter addurre conclusioni inferenziali robuste sulla diretta causalità inquinamento-BPCO. In effetti, il pattern spaziale emerge solo dove i dati analizzati sono stati precedentemente

“aggiustati” per altri fattori confondenti come età e fumo. Non vi è da escludere però che vi siano altri fattori confondenti non considerati nel database e per i quali non è possibile una correzione. A tal proposito, si segnala che la parte di variabilità spaziale spiegata in tutte le applicazioni non supera il 15% della variabilità totale delle tre variabili in analisi, ciò probabilmente dovuto proprio alla presenza di fattori confondenti che apportano variabilità non spaziale al fenomeno e che impedisce al pattern territoriale di emergere in modo evidente. Nonostante tali limiti però, i risultati finora osservati costituiscono sicuramente un’ipotesi valida per l’analisi della correlazione tra BPCO e territorio. Si evidenzia altresì la necessità sia di produrre altre mappe sui dati rilevati che tengano in considerazione anche altri fattori, come ad esempio l’esposizione lavorativa, sia e, soprattutto, di intraprendere studi *ad hoc* controllati su soggetti omogenei e privi di fattori di rischio al fine di far emergere in modo più evidente la variabilità spaziale della BPCO espressa come fattore latente “stato di salute respiratoria”.

7. Prospettive future.

In riferimento a quanto emerso da questa prima fase di studio le prospettive future sono le seguenti.

1. Approfondimento di studio sui dati mancanti e sulla valutazione del bias di selezione al fine di fornire più attendibili stime di prevalenza.
2. Integrare i dati raccolti con quelli dell’ASL 20 del Veneto relativi ai soggetti partecipanti in termini di spesa farmaceutica, accessi al pronto

soccorso ed ospedalizzazioni per motivi respiratori. Ciò permetterebbe di effettuare una serie di controlli incrociati sui dati raccolti e di far emergere eventuali casi anomali.

3. Approfondimento di indagine con uno studio *ad-hoc* programmato sempre nel comune di Verona, o al più esteso alla provincia di Verona, per la valutazione dell'impatto dell'ambiente sulla determinazione della BPCO (epidemiologia spaziale).

8. Allegati.

ALLEGATO 1 – QUESTIONARIO PARTECIPANTI

2. data di nascita _____ 3. Sesso 1 Maschio 2
Femmina
4. Circoscrizione: _____
5. Quartiere: _____
6. Da quanti anni abita nella sua abitazione? _____
7. Condizione professionale: 1 pensionato 1 casalinga 2 dirigente 3 disoccupato
4 impiegato 5 imprenditore 6 libero professionista 7 operaio 8 studente 9 altro
8. Titolo di studio: 1 no titolo/licenza elementare 2 media inferiore 3 media superiore 4
laurea/post
9. In una settimana tipo, quanti giorni alla settimana passa nella sua
abitazione? _____
10. In una giornata tipo, quante ore passa nella sua abitazione? _____
11. Vicino alla sua abitazione vi sono impianti industriali? 1 Sì 0 No
- Davanti alla sua abitazione passano:**
12. Le macchine: 1 costantemente 2 frequentemente 3 raramente 4 mai
13. veicoli pesanti: 1 costantemente 2 frequentemente 3 raramente 4 mai
14. Ha mai fumato per almeno un anno (almeno una sigaretta al giorno o un sigaro
alla settimana per un anno) 1 Sì 0 No
15. Se sì, a che età ha iniziato a fumare? _____
16. Fuma attualmente (riferirsi all'ultimo mese)? 1 Sì 0 No
17. Se no, a che età ha smesso di fumare? _____
18. Quante sigarette fuma o ha fumato in media al giorno? _____
19. Svolge attività fisica all'esterno? 1 Non ne sono in grado 2 No, anche se ne sarei in
grado 3 Sì
20. Se sì, per quanto tempo alla settimana? (ore) _____
21. Negli ultimi 12 mesi hai mai avuto sibili o fischi nel torace (di qualsiasi tonalità e
intensità)? 1 mai 2 qualche volta 3 almeno una volta alla settimana 4 ogni giorno
22. Negli ultimi 12 mesi si è mai svegliato con la sensazione di costrizione al torace?
1 Sì 0 No

23. Negli ultimi 12 mesi si è mai svegliato con un attacco improvviso di mancanza di respiro? 1 Sì 0 No

24. Negli ultimi 12 mesi ha avuto un attacco d'asma? 1 Sì 0 No

25. Nel corso della sua vita ha mai avuto l'asma? 1 Sì 0 No

26. Ha tosse frequente (almeno una volta al giorno)? 1 Sì 0 No

27. Ha frequentemente (almeno una volta al giorno) catarro nei bronchi? 1 Sì
0 No

28. Se almeno un sì, ha limitato l'attività fisica per questo? 1 Non faccio attività fisica
2 No 3 Sì

29. Fa fatica a respirare rispetto ai suoi coetanei? 1 Sì 0 No

30. Ha dovuto assumere antibiotici lo scorso inverno per un raffreddore? 1 Sì 0 No

31. In riferimento al suo stato di salute, a quale dei seguenti gruppi di persone si sente più vicina/o?

0 Non soffro di mancanza di respiro, di affanno, di oppressione salvo quando faccio attività fisica energica. 1 Soffro di mancanza di respiro quando vado di fretta oppure se cammino lungo una salita, anche se lieve. 2 Cammino più lentamente di altre persone che hanno praticamente la mia stessa età; avverto una mancanza di respiro o mi devo fermare per respirare se cerco di mantenere il passo con queste persone. 3 Mi devo fermare a respirare dopo aver camminato per 100 metri o dopo pochi minuti che cammino su una superficie in piano. 4 Avverto una tale mancanza di respiro da non uscire di casa, anche solo per cambiarmi di abito.

32. C'è qualcuno tra i suoi familiari che soffre o ha sofferto di problemi respiratori? 1 Sì 0 No

33. Ha avuto malattie respiratorie da bambino? 1 Sì 0 No

34. Il clima meteorologico influenza la sua tosse? 1 Sì 0 No

35. Ha raffreddori allergici compreso il raffreddore da fieno? 1 Sì 0 No

36. Ha avuto tosse e catarro per la maggior parte dei giorni per almeno 3 mesi all'anno e da

almeno due anni consecutivi? 1 Sì 0 No

37. Se sì, da quanti anni soffre di questi disturbi? _____

38. Hai mai fatto una spirometria per problemi respiratori? 1 Sì 0 No

Un dottore le ha mai detto che lei ha o ha avuto:

39. Asma: 0 No 1 Sì, MMG 2 Sì, Pneumologo 2 Sì, Altro
specialista

40. Bronchite Cronica: 0 No 1 Sì, MMG 2 Sì, Pneumologo 2 Sì, Altro
specialista

- 41. BPCO:** 0 No 1 Sì, MMG 2 Sì, Pneumologo 2 Sì, Altro
specialista
- 42. Enfisema:** 0 No 1 Sì, MMG 2 Sì, Pneumologo 2 Sì, Altro
specialista

Se indica una o più patologie

43. Sta prendendo al momento medicine per le patologie indicate? 1 Sì 0 No

44. E negli ultimi 12 mesi? 1 Sì 0 No

45. Fa uso di abitualmente di farmaci respiratori? 0 No

Farmaco 1/ Dose: Volte al dì.....
Da.....anni

Prescritto da: 0 MMG 1 Specialista Pneumologo 2 Altro specialista

Farmaco 2/ Dose: Volte al dì.....
Da.....anni

Prescritto da: 0 MMG 1 Specialista Pneumologo 2 Altro specialista

46. Negli ultimi 10 anni è andato al pronto soccorso almeno una volta o è stato ricoverato in ospedale per almeno una notte per problemi respiratori? 1 Sì 0 No

47. ...e negli ultimi 3 mesi (escludendo incidenti ed infortuni)? 1 Sì 0 No

48. Negli ultimi 3 mesi quanti giorni di lavoro retribuito ha perso per motivi di salute (per qualsiasi causa escludendo incidenti ed infortuni)? 0 Non lavoro _____

49. Se diverso da zero, quanti di questi per motivi di salute respiratoria? _____

50. Negli ultimi tre mesi quanti giorni ha sottratto ad altre attività (figli, casa, studio, hobby) per motivi di salute (per qualsiasi causa escludendo incidenti ed infortuni)? _____

51. Se diverso da zero, quanti di questi per motivi di salute respiratoria? _____

ALLEGATO 2 - Questionario CATI

1. **Data di nascita:** _____/_____/_____ **2. Sesso** 1 Maschio 2 Femmina
- 3. Condizione professionale:** 1 pensionato (INDICHI ANCHE L'ULTIMA OCCUPAZIONE) 1 casalinga
2 dirigente 3 disoccupato 4 impiegato 5 imprenditore 6 libero professionista 7 operaio
8 studente 9 altro
- 4. Titolo di studio:** 1 no titolo/licenza elementare 2 media inferiore 3 media superiore 4 laurea/post
- 5. Da quanti anni abita nella Sua abitazione?** _____ anni
- 6. In una settimana tipo, quanti giorni alla settimana passa nella Sua abitazione?** _____ su 7 giorni
- 7. In una giornata tipo, quante ore passa nella Sua abitazione (incluso il dormire)?** _____ su 24 ore
- 8. Ha fumato per almeno un anno (almeno una sigaretta al giorno o un sigaro alla settimana)?** 0 No
1 Sì
- 9. Se sì, a che età ha iniziato a fumare?** _____ anni
- 10. Fuma attualmente (riferirsi all'ultimo mese)?** 0 No 1 Sì
- 11. Se no, a che età ha smesso di fumare?** _____ anni
- 12. Quante sigarette fuma o ha fumato in media al giorno?** _____ sigarette
- 13. Ha tosse frequente (almeno una volta al giorno)?** 0 No 1 Sì
- 14. Ha frequentemente (almeno una volta al giorno) catarro nei bronchi?** 0 No 1 Sì
- 15. Fa fatica a respirare rispetto ai suoi coetanei?** 0 No 1 Sì
- 16. In riferimento al Suo stato di salute, a quale dei seguenti gruppi di persone si sente più vicina/o?**
0 Non soffro di mancanza di respiro, di affanno, di oppressione salvo quando faccio attività fisica energica.
1 Soffro di mancanza di respiro quando vado di fretta oppure se cammino lungo una salita, anche se lieve.
2 Cammino più lentamente di altre persone che hanno praticamente la mia stessa età; avverto una mancanza di respiro o mi devo fermare per respirare se cerco di mantenere il passo con queste persone.
3 Mi devo fermare a respirare dopo aver camminato per 100 metri o dopo pochi minuti che cammino su una superficie in piano.
4 Avverto una tale mancanza di respiro da non uscire di casa, anche solo per cambiarmi di abito.
- 17. Ha avuto tosse e catarro per la maggior parte dei giorni per almeno 3 mesi all'anno e da almeno due anni consecutivi?** 0 No 1 Sì
- 18. Hai mai fatto una spirometria per problemi respiratori?** 0 No 1 Sì

Un dottore Le ha mai detto che Lei ha o ha avuto:

- | | | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|--|-------------------------------|
| 19. Asma: | 0 <input type="checkbox"/> No | 1 <input type="checkbox"/> Sì | 20. Bronchite Cronica: | 0 <input type="checkbox"/> No |
| | 1 <input type="checkbox"/> Sì | | | |
| 21. BPCO: | 0 <input type="checkbox"/> No | 1 <input type="checkbox"/> Sì | 22. Enfisema: | 0 <input type="checkbox"/> No |
| | 1 <input type="checkbox"/> Sì | | | |
| 23. Allergie: | 0 <input type="checkbox"/> No | 1 <input type="checkbox"/> Sì | 24. Reflusso gastroesofageo/ernia iatale: | 0 <input type="checkbox"/> No |
| | 1 <input type="checkbox"/> Sì | | | |
| 25. Fa uso abitualmente di farmaci respiratori che La aiutano a respirare meglio? | | | | 0 <input type="checkbox"/> No |
| | 1 <input type="checkbox"/> Sì | | | |

GRAZIE PER LA PREZIOSA COLLABORAZIONE

ALLEGATO 3 - Modulo di fine studio

Il sottoscritto _____ ha liberamente deciso di partecipare allo studio *“Indagine epidemiologica sulla funzionalità respiratoria dei residenti nel comune di Verona”* in data _____ come da consenso informato sottoscritto per accettazione.

Oggi, in data _____ decide di abbandonare lo studio per i seguenti motivi:

1. _____

2. _____

3. _____

Firma del soggetto abbandonante

Firma del medico responsabile dello studio

ALLEGATO 4 - INFORMATIVA AI SENSI DELL'ART. 13 D.LGS. 196/2003.

Ai sensi dell'art. 13 D.Lgs. 196/2003 t.u. ed in relazione ai dati personali e sensibili di cui sarà in possesso, il coordinatore del progetto "Indagine epidemiologica sulla funzionalità respiratoria dei residenti nel Comune di Verona" la informa di quanto segue:

1) TRATTAMENTO DEI DATI

Il trattamento dei dati è finalizzato unicamente alla corretta e completa esecuzione del progetto "Indagine epidemiologica sulla funzionalità respiratoria dei residenti nel Comune di Verona" per la stima della prevalenza della BPCO (bronco pneumopatia cronica ostruttiva);

2) MODALITA' DI TRATTAMENTO DEI DATI

a) il trattamento dei dati è realizzato per mezzo delle operazioni indicate all'art. 4 co. 1 lett. a) T.U., raccolta, registrazione, organizzazione, conservazione, consultazione, elaborazione, modificazione, selezione, estrazione, raffronto, utilizzo, interconnessione, blocco, comunicazione, cancellazione, distruzione dei dati;

b) le operazioni possono essere svolte con o senza l'ausilio di strumenti elettronici o comunque automatizzati;

c) il trattamento dei dati è svolto dal titolare e/o dagli incaricati del trattamento in conformità alla normativa che prevede obblighi e compiti in materia di dati sensibili.

3) CONFERIMENTO DEI DATI

Il conferimento dei dati personali comuni e sensibili, è strettamente necessario ai fini dello svolgimento delle attività di cui al punto 1;

4) RIFIUTO DI CONFERIMENTO DEI DATI

L'eventuale rifiuto da parte dell'interessato di conferire i propri dati personali e sensibili nel caso di cui al punto 3 comporta l'impossibilità di adempiere alle attività di cui al punto 1;

5) COMUNICAZIONE DEI DATI

I dati personali possono venire a conoscenza degli incaricati del trattamento e possono essere comunicati per le finalità di cui al punto 1 a collaboratori esterni, soggetti operanti nel settore medico e statistico, e in genere, a tutti quei soggetti pubblici e privati cui la comunicazione sia necessaria per il corretto adempimento delle finalità indicate al punto 1;

6) DIFFUSIONE DEI DATI

I dati personali e sensibili non sono soggetti a diffusioni;

7) TRASFERIMENTO DI DATI ALL'ESTERO

I dati personali possono essere trasferiti verso i paesi dell'Unione Europea e verso i paesi terzi rispetto all'Unione Europea nell'ambito delle finalità di cui al punto 1;

8) DIRITTI DELL'INTERESSATO

L'art. 7 T.U. conferisce all'interessato l'esercizio di specifici diritti, tra cui quello di ottenere dal titolare la conferma dell'esistenza o meno di propri dati personali

e sensibili e la loro messa a disposizione in forma intelleggibile. L'interessato ha diritto di avere conoscenza dell'origine dei dati, della finalità e delle modalità del trattamento, della logica applicata al trattamento, degli estremi identificativi del titolare e dei soggetti cui i dati possono essere comunicati. L'interessato ha inoltre diritto di ottenere l'aggiornamento, la rettifica e l'integrazione dei dati, la cancellazione, la trasformazione in forma anonima o in blocco dei dati trattati in violazione della legge; il titolare ha diritto di opporsi, per motivi legittimi al trattamento dei dati;

9) TITOLARE DEL TRATTAMENTO

Titolare del trattamento dei Suoi dati personali e sensibili è l'Ospedale Classificato Sacro Cuore/Don Calabria di Negrar (VR), via Don Sempreboni-5, 37024 Negrar (Verona) in persona del coordinatore del progetto dott. Carlo Pomari.

ART. 7 D.Lgs. 196/03 (DIRITTO DI ACCESSO AI DATI PERSONALI ED ALTRI DIRITTI)

- 1) L'interessato ha diritto di ottenere la conferma dell'esistenza o meno di dati personali e sensibili che lo riguardano, anche se non ancora registrati, e la loro comunicazione in maniera intelleggibile.
- 2) L'interessato ha diritto di ottenere l'indicazione:
 - a) dell'origine dei dati personali; b) delle finalità e delle modalità del trattamento; c) della logica applicata in caso di trattamento effettuato con l'ausilio di strumenti elettronici; d) degli estremi identificativi del titolare, dei responsabili e del rappresentante designato ai sensi dell'art. 3 co. 2; e) dei soggetti e delle categorie di soggetti ai quali i dati personali possono essere comunicati o che possono venirne a conoscenza in qualità di rappresentante designato nel territorio dello Stato, di responsabile o incaricato.
- 3) L'interessato ha diritto di ottenere:
 - a) l'aggiornamento, la rettificazione ovvero, quando vi ha interesse, l'integrazione dei dati; b) la cancellazione, la trasformazione in forma anonima o il blocco dei dati trattati in violazione di legge, compresi quelli di cui non è necessaria la conservazione in relazione agli scopi per i quali i dati sono stati raccolti o successivamente trattati; c) l'attestazione che le operazioni di cui alle lettere a) e b) sono state portate a conoscenza, anche per quanto riguarda il loro contenuto, di coloro ai quali sono stati comunicati o diffusi, eccettuato il caso in cui tale adempimento si rivela impossibile o comporta un impegno di mezzi manifestamente sproporzionato rispetto al diritto tutelato.
- 4) L'interessato ha diritto di opporsi in tutto o in parte:
 - a) per motivi legittimi al trattamento dei dati personali e sensibili che lo riguardano, ancorché pertinenti allo scopo della raccolta; b) al trattamento dei dati che lo riguardano, ai fini di invio di materiale pubblicitario o di vendita diretta o per il compimento di ricerche di mercato o di comunicazione commerciale.

CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI AI SENSI DELL'ART. 23 D. Lgs. N. 196/2003.

Il sottoscritto, ricevuta e letta la presente informativa, acconsente al trattamento dei miei dati personali e sensibili per le finalità descritte ai punti 1), 2) lettera a) e 5). Autorizza a realizzare il trattamento mediante le operazioni indicate all'art. 4 co. 1 lett. a) del D.Lgs. 196/2003 (raccolta, registrazione, organizzazione, conservazione, consultazione, elaborazione, modificazione, selezione, estrazione, raffronto, utilizzo, interconnessione, blocco, comunicazione, cancellazione, distruzione dei dati), con o senza l'ausilio di strumenti elettronici o comunque automatizzati; autorizza il trattamento dei dati da parte del titolare e/o dagli incaricati del trattamento, di collaboratori esterni, soggetti operanti nel settore medico e statistico, ed in genere, di tutti quei soggetti pubblici e privati cui la comunicazione sia necessaria per il corretto adempimento delle finalità indicate al punto 1.

Verona, li.....

NOME E COGNOME.....

**FIRMA
(LEGGIBILE).....**

Il sottoscritto **autorizza** altresì espressamente la conservazione dei dati personali anche oltre il periodo necessario per il raggiungimento degli scopi per i quali sono stati raccolti o successivamente trattati, fino a quando risultino necessari per indagini continue o longitudinali, indagini di controllo, di qualità e copertura, definizione di disegni campionari e selezione di unità di rilevazione, costituzione di archivi delle unità statistiche e di sistemi informativi, altri casi in cui ciò risulti essenziale e adeguatamente documentato per le finalità perseguite. A tali scopi **autorizzo** il titolare del progetto e gli incaricati del trattamento, i collaboratori esterni, i soggetti operanti nel settore medico e statistico, ed in genere, tutti quei soggetti pubblici e privati cui la comunicazione sia necessaria

per il corretto adempimento delle finalità qui sopra indicate, a ricontattarmi a mezzo:.....

Verona, li.....

FIRMA.....

Allegato al Consenso Informato

AUTOCERTIFICAZIONE STATO DI GRAVIDANZA

La sottoscritta _____
unitamente al Consenso Informato e quindi all'accettazione di partecipare
volontariamente allo studio osservazionale "***Indagine epidemiologica sulla
funzionalità respiratoria dei residenti nel comune di Verona***"

dichiara e autocertifica

di non essere in gravidanza al momento dell'inclusione nello studio poiché mi
verrà effettuata una SPIROMETRIA che potrebbe essere dannosa al feto.

Firma del soggetto o del Rappresentate Legale

Data

Nome e Firma del Medico Responsabile

Data

9. Bibliografia.

1. World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>; 2000.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
4. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43.
5. Maciewicz RA, Warburton D, Rennard SI. Can increased understanding of the role of lung development and aging drive new advances in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:614-7.
6. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-32.
7. van den Boom G, van Schayck CP, van Mollen MP, et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1730-8.
8. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004;9:458-65.
9. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
10. Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. Results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007;131:29-36.
11. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-50.

12. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-9.
13. Talamo C, de Oca MM, Halbert R, et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest* 2007;131:60-7.
14. Jensen HH, Godtfredsen N, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD in a Danish population study. *Eur Respir J* 2006;28:781-5.
15. European Respiratory Society. *European Lung White Book*: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
16. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases*. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>; 2009.
17. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
18. Murray CJL, Lopez AD, editors. *In: The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
19. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in non-smokers. Distinct demographic profiles. *Chest* 2005;128:1239-44.
20. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-72.
21. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:693-718.
22. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139:752-63.

23. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-9.
24. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225-36.
25. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1419-24.
26. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-16.
27. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:414-20.
28. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *The European Respiratory Journal: official journal of the European Respiratory Society for Clinical Respiratory Physiology* 2010;36:1034-41.
29. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2152-8.
30. Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax* 2010;65:480-5.
31. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303:671-5.
32. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993;152:55-8.

33. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;370:758-64.
34. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005;60:851-8.
35. Svanes C, Sunyer J, Plana E. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;65:14-20.
36. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
37. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011;139:764-74.
38. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009;180:814-20.
39. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. Water Pipe smoking: health effects, research needs, and recommended actions by regulators. World Health Organization Publication. ISBN 92 4 159385. 2005.
40. Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:221-8.
41. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, Department of Health and Human Services. Washington, DC, US; 2006.
42. Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;113:7-15.
43. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994;65:161-71.

44. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1222-8.
45. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987;42:241-9.
46. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977-83.
47. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:462-9.
48. Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:645-51.
49. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S. race/ethnic groups: a study of NHANES III data. *Am J Ind Med* 2004;46:126-35.
50. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.
51. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
52. Boman C, Forsberg B, Sandstrom T. Shedding new light on wood smoke: a risk factor for respiratory health. *Eur Respir J* 2006;27:446-7.
53. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;366:104-6.
54. Mishra V, Dai X, Smith KR, Mika L. Maternal exposure to biomass smoke and reduced birth weight in Zimbabwe. *Ann Epidemiol* 2004;14:740-7.

55. Orocz-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, RamirezSarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:542-6.
56. Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoglu K, Berk S. A casecontrol study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;16:59-62.
57. Smith KR, Mehta S, Maeusezahl-Feuz M. Indoor air-pollution from household solid fuel use. In: Ezzati, M., Lopez, A. D., Rodgers, M., Murray, C. J., eds. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization; 2004.
58. Warwick H, Doig A. Smoke the killer in the kitchen: Indoor air pollution in developing countries. ITDG Publishing, 103-105 Southampton Row, London WC1B HLD, UK 2004:URL: <http://www.itdgpublishing.org.uk>.
59. Torres-Duque C, Maldonado D, Perez-Padilla R, Ezzati M, Viegi G. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:577-90.
60. Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, McDonnell WF, Lebowitz MD, Enright PL. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:289-98.
61. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109-14.
62. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
63. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003;58:322-7.
64. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.

65. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891-7.
66. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418-24.
67. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:62-8.
68. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1802-11.
69. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;1:1645-8.
70. Vestbo J, Prescott E, Lange P, Group at CCHS. Association between chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and COPD morbidity *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-5.
71. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, F.D. M. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009;64:894-900.
72. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:32-9.
73. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-6.
74. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-years survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.
75. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the

Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996;313:711-5; discussion 5-6.

76. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J* 2009;34:380-6.

77. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;148:529-34.

78. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117-22.

79. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax* 2008;63:1040-5.

80. Mohamed Hoesein FA, Zanen P, Lammers JW. Lower limit of normal or FEV(1)/FVC <0.70 in diagnosing COPD: An evidence-based review. *Respir Med* 2011;105:907-15.

81. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1009-14.

82. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:826-32.

83. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto: WB Saunders Co; 1991:357-63.

84. Burrows B, Niden AH, Barclay WR, Kasik JE. Chronic obstructive lung disease II. Relationships of clinical and physiological findings to the severity of airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1965;91:665-78.

85. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1:775-9.

86. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128:2005-11.
87. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104:254-8.
88. Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:930-4.
89. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003;327:653-4.
90. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
91. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34:648-54.
92. Dodd JW, Hogg L, Nolan J, et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* 2011;66:425-9.
93. Kokuvi Atsou, Christos Chouaid, Gilles Hejblum. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review, *BMC Medicine*, 2011, 9:7, <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/7>.
94. Catherine E Rycroft, Anne Heyes, Lee Lanza, Karin Becker. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review, *International Journal of COPD*, 2012: 7 457:494.
95. Kelsey JE, Whittemore AS, Evans AS and Thompson D. *Methods in Observational Epidemiology*, 2nd edition. New York: Oxford University Press. 1996.
96. Pagano M., Gauvreau K., *Principles of Biostatistics*, 2-nd Edition, Duxbury, 2000.
97. Piccolo D., *Statistica*, Terza edizione, Il Mulino, Bologna, 2010.

98. Cochran W., Sampling Techniques, Wiley, 1977.
99. Brasini G., Freo M., Tessinari F., Tessinari G., Statistica aziendale e analisi di mercato, Il Mulino, 2022.
100. Matheron G. (1963). Principles of geostatistics. *Economic Geology*, 58, 1246-1266.
101. Cressie N.A.C., (1993). *Statistics for Spatial Data*, Wiley&Sons, New York.
102. Wackernagel H. (2003). *Multivariate Geostatistics: An introduction with Applications*, 3rd ed. Springer-Verlag.
103. Banerjee S., Carlin B.P., Gelfand A.E., (2004). *Hierarchical Modeling and Analysis for Spatial Data*, Chapman&Hall/CRC.
104. Casella G., Berger R.L., (2001). *Statistical Inference*, 2nd edition, Duxbury Press.
105. Robert C.P., Casella G., (2004). *Monte Carlo Methods*, 2nd edition, Springer.
106. Brooks S., Gelman A., Jones G.L., Meng X., (2011). *Handbook of Markov Chain Monte Carlo*, CRC Press.
107. R Core Team (2012). R: A Language and Environment for Statistical Computing, Vienna, Austria.
108. Juha Karvanen, Giovanni Veronesi, Kari Kuulasmaa. Defining Thirds of Schooling Years in Population Studies.
109. Hankinson J.L., Odencrantz J. R., FEDAN K. B., Spirometric Reference Values from a Sample of the General U.S. Population. AM J RESPIR CRIT CARE MED 1999;159:179–187.
110. R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco, R.O. Crapo, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, M.R. Miller, D. Navajas, O.F. Pedersen and J. Wanger. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005; 26: 948–968.
111. Vittinghoff E, Glidden D, Shiboski S, Mc Culloch, Hosmer DW, Lemeshow S, Applied Logistic Regression, 2nd edition, Wiley, 2000.

112. Oppenheim AN. Questionnaire design, interviewing and attitude measurement. London: Continuum, 1992.
113. David L Streiner and Geoffrey R Norman. Health Measurement Scales. Fourth Edition Oxford University Press, 2008.
114. Desu, M. M. and Raghavarao, D. 1990. Sample Size Methodology. Academic Press. New York.
115. Machin, D., Campbell, M., Fayers, P., and Pinol, A. 1997. Sample Size Tables for Clinical Studies, 2nd Edition. Blackwell Science. Malden, MA.
116. Hahn, G. J. and Meeker, W.Q. 1991. Statistical Intervals. John Wiley & Sons. New York.
117. Woodward, Epidemiology. Study design and data analysis, 2nd edition, Chapman&Hall, 2005.
118. Simoni M, Carrozzi L, et al. Respiratory symptoms/diseases, impaired lung function, and drug use in two Italian general population samples. Respiratory Medicine 2008; 102:82-91

BIBLIOGRAFIA DI CONSULTAZIONE

117. Jekel J.F., Katz D.L., Elmore J.G., Wild M.G.D., Epidemiologia, Biostatistica e Medicina Preventiva, Terza Edizione, Elsevier, 2009.
118. DG Kleinbaum, LL Kupper, H Morgenstern. Epidemiologic Research. Van Nostrand Reinhold Company. New York, USA. 1982.
119. van Belle G, Fisher L, Heagerty PJ, Lumley T., Biostatistics: A Methodology for the Health Sciences, 2nd Edition, 2004.
120. Kirkwood BR, Sterne JAC. Essential Medical Statistics, 2nd Edition. Blackwell Science, Oxford, 2003.
121. Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology. Third edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
122. Dade W. Moeller, Environmental Health. Third Edition Harvard University Press, 2005.

123. Bowling A. Research methods in health. 3rd ed. Open University Press; 2009.
124. Bellia V, Battaglia S, et al. Aging and disability affect misdiagnosis of COPD in elderly asthmatics: the SARA study. *Chest* 2003;123:1066-72
125. Cerveri I, Accordini S, et al. for the ISAYA Study Group. Chronic cough and phlegm in young adults. *Eur Respir J* 2003; 22(3): 413-417
126. Mannino DM, Watt G, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27:627-43
127. Rabe KF, Hurd S, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532-555
129. Jerrett M, Arain A, Kanaroglou P, Beckerman B, Potoglou D, Sahuvaroglu T, Morrison J, Giovis C. A review and evaluation of intraurban air pollution exposure models. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2005 Mar;15(2):185-204.
130. Ryan PH, LeMasters GK. A review of land-use regression models for characterizing intraurban air pollution exposure. *Inhal Toxicol.* 2007;19 Suppl 1:127-33.
131. Brauer M, Hoek G, van Vliet P, Meliefste K, Fischer P, Gehring U, Heinrich J, Cyrus J, Bellander T, Lewne M, Brunekreef B. Estimating long-term average particulate air pollution concentrations: application of traffic indicators and geographic information systems. *Epidemiology.* 2003 Mar;14(2):228-39.
132. Gilliland F, Avol E, Kinney P, Jerrett M, Dvonch T, Lurmann F, Buckley T, Breyse P, Keeler G, de Villiers T, McConnell R. Air pollution exposure assessment for epidemiologic studies of pregnant women and children: lessons learned from the Centers for Children's Environmental Health and Disease Prevention Research. *Environ Health Perspect.* 2005 Oct;113(10):1447-54.
133. American Thoracic Society. *Standardization of spirometry, 1994 update.* *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-1136.
134. Zapletal A, Paul T, Samanek M. *Die Bedeutung heutiger Methoden der Lungenfunktionsdiagnostik zur Feststellung einer Obstruktion der Atemwege bei Kindern und Jugendlichen. (Significance of current methods of lung function assessment for establishing airways obstruction in children and adolescents).* *Z Erkrank Atm-Org* 1977; 149: 343-371.

135. Zapletal A, Chalupova J. *Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3–6 years of age)*. *Pediatr Pulmonol* 2003;35: 200–207.
136. Derom E, Liistro G, et al. *Primary care spirometry*. *Eur Respir J* 2008; 31: 197–203.
137. NIILBI/WIIO Workshop Report. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, April 2001.