

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dottorato di Ricerca in Epidemiologia e Biostatistica – XXVI Ciclo



**GLI EFFETTI A BREVE TERMINE DEL PARTICOLATO  
ATMOSFERICO SULLA SALUTE**

**Un esempio di utilizzo della datawarehouse DENALI  
nell'epidemiologia ambientale**

Tutore – Chiar.mo Prof. Giancarlo Cesana

Co-tutore – Chiar.mo Prof. Pier Alberto Bertazzi

Tesi di dottorato di

Sara Conti

Matricola - 062674

Anno Accademico 2012 - 2013

# Indice

<b>Introduzione</b> .....	<b>3</b>
Definizione di particolato atmosferico .....	4
Epidemiologia del particolato atmosferico.....	5
La realtà lombarda .....	7
<b>Obiettivi</b> .....	<b>11</b>
<b>Materiali</b> .....	<b>12</b>
Dati sanitari .....	12
Dati ambientali .....	13
<b>Metodi</b> .....	<b>15</b>
Assessment dell'esposizione .....	16
<i>Costruzione delle serie storiche di concentrazione di PM<sub>10</sub> rilevate da centralina.....</i>	<i>16</i>
<i>Costruzione delle serie storiche di concentrazione di PM<sub>10</sub> ricavate da modello geografico.....</i>	<i>19</i>
<i>Costruzione delle serie storiche di temperatura .....</i>	<i>20</i>
Algoritmo di selezione degli eventi.....	20
<i>Ricoveri.....</i>	<i>20</i>
<i>Farmaci .....</i>	<i>21</i>
Modellazione della relazione tra esposizione ed outcome .....	22
<i>Approccio time-series .....</i>	<i>22</i>
<i>Approccio case-crossover .....</i>	<i>25</i>
<i>Confronto tra approccio time-series ed approccio case-crossover .....</i>	<i>29</i>
Controllo del confondimento.....	31
Valutazione degli effetti ritardati dell'inquinante .....	35
Modificatori d'effetto .....	36
Metanalisi degli effetti.....	37
Software.....	37
<b>Risultati</b> .....	<b>38</b>
Assessment dell'esposizione .....	38

Analisi degli effetti sui ricoveri respiratori.....	40
Analisi degli effetti sui ricoveri cardiovascolari.....	44
Analisi degli effetti sui ricoveri cerebrovascolari.....	48
Analisi degli effetti sulle prescrizioni farmacologiche.....	50
<b>Discussione .....</b>	<b>61</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>68</b>
<b>Tabelle .....</b>	<b>79</b>
<b>Figure.....</b>	<b>113</b>
<b>APPENDICE A – Descrizione delle sottocategorie di outcome selezionate .....</b>	<b>161</b>
<b>APPENDICE B – Descrizione della patologie coinvolte nel calcolo dell’indice di comorbilità di Charlson .....</b>	<b>162</b>

## Introduzione

Durante il XX secolo si è gradualmente sviluppata la coscienza della relazione tra qualità dell'ambiente di vita e di lavoro e salute umana, ciò ha dato origine all'epidemiologia ambientale. In particolare la metà del XX secolo segnò una tappa fondamentale nello sviluppo dell'indagine degli effetti della qualità dell'aria sulla salute: prima nel dicembre del 1930, poi nell'ottobre del 1948 ed infine nel dicembre del 1952 si verificarono tre episodi, la nebbia della Valle della Mosa<sup>[1]</sup>, il disastro di Donora<sup>[2]</sup> e la nebbia nera di Londra<sup>[3]</sup>, durante i quali i livelli di inquinamento atmosferico si innalzarono tanto da causare un'ondata di decessi imprevisti ed evidenziare inequivocabilmente la relazione tra inquinamento atmosferico e salute. I tre episodi suscitati suscitarono grande interesse nella comunità scientifica internazionale, che costruì su di essi i primi studi epidemiologici che indagassero gli effetti a breve termine di una cattiva qualità dell'aria sulla mortalità generale<sup>[4-6]</sup>, evidenziando la necessità di un'azione governativa in merito. Tale necessità sfociò nell'emanazione di un Clean Air Act<sup>[7]</sup> prima in Gran Bretagna nel 1956 e successivamente negli Stati Uniti nel 1970, con emendamenti nel 1977 e nel 1990; nell'identificazione della qualità dell'aria respirata come determinante di salute da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)<sup>[8]</sup> e nella redazione ad opera della stessa OMS di linee guida per la riduzione ed il controllo dell'emissione di inquinanti: la prima versione venne pubblicata nel 1987<sup>[9]</sup>, ma venne successivamente riveduta nel 1997<sup>[10]</sup> e nel 2005<sup>[11]</sup>.

In particolare, il Clean Air Act emanato negli Stati Uniti identificò sei inquinanti, definiti "criteria pollutants", ritenuti potenzialmente pericolosi per la salute umana e l'ambiente: il particolato atmosferico (PM), il diossido di zolfo, il diossido di azoto, il monossido di carbonio, l'ozono ed il piombo. Questi inquinanti sono diventati oggetto di regolamentazione, prima negli USA e poi in Europa, dove è attualmente in vigore la direttiva 2008/50/CE<sup>[12]</sup>, che ne stabilisce soglie e modalità di rilevazione. L'Italia, con il Decreto Legislativo n.155 del 13 Agosto 2010<sup>[13]</sup>, ha recepito la direttiva europea, impegnandosi a migliorare la propria qualità dell'aria per mezzo di un adeguato monitoraggio e di interventi volti a ridurre le emissioni nocive. Ciononostante, dall'ultimo report riguardante la qualità dell'aria in Europa pubblicato dalla European Environment

Agency (EEA) emerge come il bacino padano rimanga una delle aree europee nelle quali ancora si verificano frequentemente superamenti dei livelli soglia imposti dalla direttiva, specialmente per l'ozono, gli ossidi di azoto ed il PM<sup>[14]</sup>.

Nel presente lavoro, l'attenzione è stata focalizzata su quest'ultimo inquinante, ed in particolare sulla sua frazione denominata PM<sub>10</sub>, per la quale attualmente si registrano in Italia concentrazioni medie annue superiori ai 50 µg/m<sup>3</sup>, a fronte di un valore soglia pari a 40 µg/m<sup>3</sup> dettato dalla normativa.

## **Definizione di particolato atmosferico**

Con la locuzione “particolato atmosferico” si indica un insieme di particelle aerodisperse minuscole, liquide o solide, eterogenee per dimensione, origine, composizione e proprietà, che si trovano disperse nell'aria<sup>[15]</sup>. Le fonti emissive del PM possono essere sia naturali che antropogeniche, per questo esso contiene polveri naturali, quali pollini e ceneri vulcaniche, e polveri artificiali, prodotte principalmente da processi di combustione quali quelli utilizzati per il riscaldamento domestico o il funzionamento degli autoveicoli. Il particolato può essere distinto in primario e secondario, a seconda che esso venga immesso direttamente in atmosfera, oppure che si formi in essa attraverso reazioni chimiche tra gas precursori, quali disossido di zolfo, ossidi di azoto, ammoniaca e volatile organic compounds<sup>[14]</sup>.

Sono state definite diverse classificazioni del particolato in base alla dimensione dei corpuscoli che lo compongono. Tradizionalmente si distinguono due frazioni: le polveri grossolane (*coarse*) con diametro aerodinamico maggiore di 2.5 µm, e le polveri sottili (*fine*)<sup>[16, 17]</sup>. In epidemiologia, tuttavia, viene utilizzata una classificazione che non considera soltanto la dimensione della particelle, ma anche la loro capacità di penetrare nell'organismo umano e dunque di interagire con esso. Essa distingue tre frazioni di PM:

- PM<sub>10</sub>, composto da particelle di diametro inferiore o uguale a 10µm;
- PM<sub>2,5</sub>, o particolato fine, composto da corpuscoli di diametro inferiore o uguale a 2.5µm;
- PM<sub>0,1</sub>, o particolato ultrafine, costituito da particelle con diametro inferiore a 0.1µm.

La dimensione delle particelle riveste un'importanza fondamentale per la salute umana, poiché tanto più esse sono fini, tanto più profondamente penetrano nell'organismo: la frazione coarse del PM<sub>10</sub> è definita frazione inalabile ed è in grado di raggiungere solo il tratto tracheale ed i bronchi primari; il PM<sub>2.5</sub> è una polvere toracica e penetra a livello tracheobronchiale ed alveolare; infine il PM<sub>0.1</sub>, ossia la frazione ultrafine, giunge fino agli alveoli polmonari, dai quali poi è potenzialmente in grado di penetrare nel tessuto polmonare e nel flusso circolatorio, superando le barriere epiteliali ed endoteliali<sup>[18]</sup>.

## **Epidemiologia del particolato atmosferico**

Sono stati condotti numerosi studi sugli effetti sanitari dell'esposizione a particolato; essi si dividono in due filoni: gli studi sugli effetti acuti, altrimenti detti a breve termine, e quelli sugli effetti cronici, ossia a lungo termine. Mentre il primo filone ha conosciuto una consistente fioritura fin dal 1970<sup>[19, 20]</sup>, il secondo filone è più giovane (i primi studi sono stati condotti alla fine degli anni '80<sup>[21, 22]</sup>) e meno sviluppato, data anche la difficoltà di reperire dati sanitari e di esposizione relativi a periodi sufficientemente lunghi. Gli studi a breve termine valutano gli effetti immediati (generalmente fino ad una settimana) dell'esposizione a PM sulla salute attraverso l'analisi dell'associazione tra la variazione di outcomes quali mortalità<sup>[22-27]</sup>, ospedalizzazioni<sup>[25, 26, 28-32]</sup>, sintomi<sup>[33-35]</sup> e funzionalità polmonare<sup>[36-38]</sup> e la variazione giornaliera della concentrazione di PM aerodisperso, prestando particolare attenzione a quel che accade in corrispondenza di innalzamenti repentini della suddetta concentrazione. Si tratta per la maggior parte di studi multicentrici, che analizzano la popolazione residente in grandi città, costruendo in primo luogo una stima specifica per ogni città e metanalizzando gli effetti così ottenuti per ricavare una stima unica. Si esclude, dunque, tutta la popolazione che risiede in aree meno densamente popolate e dunque generalmente caratterizzate da concentrazioni di inquinante inferiori. Raramente, gli studi a breve termine hanno analizzato anche la variazione nel consumo farmacologico, generalmente considerando farmaci agenti sul sistema respiratorio e trascurando il ramo cardiovascolare, ma si tratta per la maggior parte di studi panel<sup>[39-48]</sup> che coinvolgono un numero ridotto di partecipanti, presumibilmente a causa della difficoltà nel reperire dati relativi al consumo farmacologico su popolazioni ampie. Spesso, inoltre, il

gruppo di pazienti selezionato per l'indagine possiede caratteristiche che lo rendono potenzialmente più suscettibile agli effetti dell'inquinante: la quasi totalità degli studi farmacologici analizza bambini, oppure soggetti affetti da patologie quali asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) ed è dunque impossibile generalizzare i risultati ottenuti all'intera popolazione.

Gli studi a lungo termine<sup>[49-52]</sup>, invece, mirano a quantificare l'effetto di un'esposizione cronica a basse concentrazioni di inquinante, fornendo informazioni più complete riguardo le conseguenze sull'aspettativa di vita, sul tasso di mortalità e sull'incidenza di patologie croniche.

Nonostante i numerosi studi condotti, i meccanismi attraverso i quali il particolato provoca danno all'organismo sono tuttora dibattuti<sup>[17]</sup>, sebbene sia ormai confermato che i sistemi maggiormente colpiti siano quello respiratorio e quello cardiovascolare.

Il processo biologicamente più plausibile è l'innescamento di una cascata infiammatoria sia locale che sistemica a seguito dell'inalazione delle polveri: localmente il sistema immunitario cerca di neutralizzare il materiale estraneo e contemporaneamente avvia meccanismi di risposta sistemica che coinvolgono l'incremento di emissione di leucociti, piastrine e di altre proteine proinfiammatorie e protrombotiche di fase acuta. Queste ultime attivano l'endotelio vascolare in modo tale che esso favorisce la progressione di malattie aterosclerotiche e la destabilizzazione di placche già esistenti<sup>[53]</sup>.

Per quanto riguarda il sistema respiratorio, diversi studi epidemiologici hanno evidenziato un'associazione tra l'esposizione a particolato e la BPCO<sup>[30, 31, 54, 55]</sup>, l'asma<sup>[30-32, 54, 55]</sup> e la polmonite<sup>[32, 56, 57]</sup>, mentre a livello cardiovascolare è stata individuata un'associazione tra particolato e infarto acuto del miocardio<sup>[27, 58, 59]</sup>, scompenso cardiaco congestizio<sup>[31, 32, 60]</sup> ed aritmia<sup>[61, 62]</sup>. Alcuni studi hanno evidenziato un maggior rischio di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare tra soggetti esposti a concentrazioni più elevate di inquinante<sup>[63, 64]</sup>. Recentemente, sono state pubblicate anche le prime evidenze di una relazione tra esposizione cronica a particolato e tumore al polmone<sup>[65]</sup>, plausibilmente causata dall'interferenza tra il PM e l'attività respiratoria dei bronchioli e degli alveoli polmonari, nonché al potenziale mutagenico indotto dai microinquinanti da esso veicolati<sup>[17]</sup>.

Quanto descritto finora fa emergere chiaramente che la relazione tra particolato atmosferico e salute è una tematica di grande attualità: gli studi sull'inquinamento atmosferico continuano a proliferare e gradualmente, grazie all'affinamento delle tecniche di rilevazione degli inquinanti atmosferici, l'indagine degli effetti del PM è diventata più dettagliata, perfezionandosi in analisi di frazioni sempre più fini: dal particolato totale sospeso, al PM<sub>10</sub> ed infine, negli ultimi anni, al PM<sub>2,5</sub> ed inferiori<sup>[66-68]</sup>. La discussione scientifica in proposito è attualmente molto accesa e tocca tematiche inerenti ambiti molto differenti: dalla clinica all'epidemiologia. L'interesse è particolarmente acceso sulle questioni che ruotano intorno alla diversa composizione chimico-fisica del particolato, alla sua estrema variabilità, alla conoscenza specifica degli effetti biologici scatenati dall'esposizione ad esso, alla effettiva correlazione con l'insorgenza e la riacutizzazione di patologie a carico del sistema respiratorio e cardio-circolatorio.

### ***La realtà lombarda***

In Lombardia le condizioni orografiche e meteorologiche sono particolarmente sfavorevoli alla dispersione degli inquinanti atmosferici<sup>[69]</sup>. Le barriere alpina ed appenninica ostacolano il passaggio delle perturbazioni provenienti dall'Atlantico ed il ricambio della massa d'aria è scarso a causa di un regime di venti a bassa velocità media. A ciò si aggiunge, specialmente durante l'inverno, l'inversione termica: un fenomeno che consiste nell'inversione del gradiente termico abituale, che prevede che in atmosfera l'aria diventi gradualmente più fredda quanto più ci si allontana dalla crosta terrestre, e causa la stagnazione vicino al suolo di una massa d'aria fredda, che impedisce il rimescolamento dell'aria e mantiene gli inquinanti vicini al suolo. Negli ultimi decenni, sebbene le politiche di contenimento delle emissioni tossiche in atmosfera abbiano ottenuto risultati apprezzabili riducendo la concentrazione degli inquinanti di origine industriale, tuttavia è emersa la necessità di affrontare nuove problematiche legate all'elevata quantità di particolato atmosferico aerodisperso ancora presente.

Il particolato atmosferico è misurato in regione Lombardia a partire dalla fine degli anni '70, attraverso tecniche di campionamento progressivamente più raffinate, che permettono ad oggi il campionamento di PM<sub>10</sub> e PM<sub>2,5</sub> su una rete di centraline fisse di rilevazione<sup>[70]</sup>,



curata dall'Agenzia Regionale per la Protezione dell'Ambiente (ARPA). Dal rapporto 2009 - 2010 sullo stato dell'ambiente in Lombardia emerge un complessivo andamento decrescente della concentrazione media annua di  $PM_{10}$  tra il 2002 ed il 2009, sebbene in gran parte dei capoluoghi regionali il limite giornaliero di  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  venga spesso superato. Poiché le concentrazioni di particolato aerodisperso dipendono sia dalle emissioni che dalle condizioni meteorologiche, l'andamento dell'inquinante è disomogeneo sul territorio regionale, pur mantenendo una componente stagionale comune, che identifica i periodi più critici con i mesi autunnali ed invernali, caratterizzati da condizioni di tempo stabile con assenza di vento e di precipitazioni.

Tra le principali fonti emissive di  $PM_{10}$  primario va evidenziato l'utilizzo della legna in apparecchi per il riscaldamento quali stufe e caminetti. L'inventario delle emissioni INEMAR<sup>[71]</sup> indica, infatti, che il 97,7% del  $PM_{10}$  primario emesso da processi di combustione per il riscaldamento domestico è riconducibile alla legna. Questo contributo rilevante trova conferma anche nella composizione del  $PM_{10}$  atmosferico.

La rilevazione di  $PM_{2,5}$  è stata avviata solo nel 2006. Esso rappresenta circa il 67% del  $PM_{10}$  e le sue concentrazioni medie annue in Lombardia si attestano tra i 25 ed i  $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , a fronte di un limite di  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , fissato dalle linee guida dell'OMS.

La complessa situazione finora descritta ha fatto sì che la città di Milano sia stata coinvolta in diversi studi epidemiologici. A livello europeo ha preso parte sia allo studio APHEA<sup>[72, 73]</sup>, riguardante il periodo 1980 - 1989, sia allo studio APHEA2<sup>[74, 75]</sup>, riguardante il periodo 1990 - 1997. In entrambi questi studi fu valutata l'associazione tra concentrazione di particolato sospeso totale (TSP) e ricoveri di origine respiratoria: APHEA rilevò le prime evidenze dell'esistenza di tale associazione, che tuttavia non raggiungevano la significatività statistica; APHEA2 confermò come significativo quanto tracciato da APHEA, stimando che nei soggetti anziani un incremento di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di TSP corrisponde ad un incremento pari a 0,8% nel numero giornaliero di ricoveri per patologie respiratorie e registrando un effetto ancora più intenso nei giovani asmatici (0- 14 anni). A livello italiano, lo studio MISA<sup>[25]</sup>, riferito anch'esso per la città di Milano al periodo 1990 - 1997, ha stimato che un incremento nella concentrazione di  $PM_{10}$  corrisponde ad un incremento del rischio giornaliero di decesso e di ospedalizzazione per

cause respiratorie e cardiovascolari. Il suo seguito, il MISA-2<sup>[26]</sup>, che ha coinvolto Milano nel periodo 1999-2002, ha evidenziato una relazione positiva tra esposizione a particolato e rischio di ricovero per cause cardiovascolari, con effetti più intensi durante la stagione calda, mentre non ha identificato effetti significativi sui ricoveri di natura cerebrovascolare. Recentemente, lo studio EPIAIR<sup>[27, 31, 76]</sup>, riguardante gli anni 2001-2005, ha analizzato nove città italiane, tra le quali Milano, stimando nuovamente un'associazione tra la concentrazione di PM<sub>10</sub> ed il rischio di decesso o ricovero per cause respiratorie. Ancora una volta un effetto più intenso è stato evidenziato nei giovani asmatici. Il medesimo studio ha inoltre un incremento significativo nel rischio di decesso cardiovascolare e di ricovero per malattie cardiache a fronte di un incremento dell'esposizione. Un'altra interessante analisi ha riguardato l'effetto congiunto di temperatura e concentrazione di PM<sub>10</sub> sulla mortalità sia generale che causa-specifica<sup>[77]</sup>: essa ha suggerito l'esistenza di effetti più intensi del particolato durante giorni di temperatura elevata. Sono stati svolti anche altri studi<sup>[78-83]</sup>, alcuni dei quali si sono concentrati su popolazioni suscettibili, come i bambini asmatici<sup>[84-87]</sup>, ed alcuni studi panel volti a valutare gli effetti dell'esposizione a particolato su categorie professionalmente a rischio, quali i vigili urbani<sup>[88]</sup>.

Solo uno studio condotto sulla città di Como<sup>[89]</sup> ha sfruttato i database amministrativi delle farmacie della città per studiare la relazione tra il consumo di una selezione di farmaci respiratori e la concentrazione media settimanale di TSP, indicando l'esistenza di una potenziale associazione.

Inoltre, uno studio recente ha coinvolto 13 aree della Lombardia<sup>[90]</sup>, più precisamente tutte le città con più di 50.000 abitanti, Sondrio e tutta la provincia di Lodi, e in esse ha stimato l'incremento del rischio di mortalità dovuto ad esposizione a PM, sfruttando poi queste stime per condurre una valutazione di impatto sanitario su tutta la regione Lombardia. Le conclusioni indicano che il superamento del limite di 20 µg/m<sup>3</sup>, suggerito dall'OMS, è responsabile di 13 decessi per 100.000 abitanti ogni anno, mentre il superamento del limite di 40 µg/m<sup>3</sup>, imposto dalla Comunità Europea, causa 5 decessi per 100.000 persone l'anno.

Infine, i risultati ottenuti nel corso del recente progetto TOSCA<sup>[91-97]</sup>, un progetto

multidisciplinare, che ha coinvolto diverse unità di ricerca dell'Università di Milano Bicocca, nonché dell'Università degli Studi di Milano, hanno evidenziato la necessità di approfondire l'analisi dell'argomento. Nell'ambito del suddetto progetto è stato, infatti, dimostrato che esistono consistenti differenze di composizione tra il particolato atmosferico estivo e quello invernale della città di Milano, rilevando anche un maggior potenziale infiammatorio del particolato estivo. Le analisi epidemiologiche contestuali al progetto hanno, inoltre, dimostrato su un campione di comuni lombardi come esista un incremento sia dei ricoveri che del consumo di farmaci di tipologia respiratoria a fronte di elevate concentrazioni di particolato aerodisperso e come la popolazione trattata con alcuni principi attivi sul sistema respiratorio e cardiovascolare sia potenzialmente meno suscettibile all'effetto dell'esposizione a particolato, e che per questo è meno probabile che sviluppi episodi acuti di patologia respiratoria o cardiovascolare tali da condurre a ricovero.

Da queste considerazioni è nata l'idea di sviluppare un progetto di dottorato che si occupasse di approfondire l'indagine della relazione tra l'esposizione a particolato atmosferico e la salute cardiorespiratoria in regione Lombardia, concentrandosi esclusivamente sugli effetti a breve termine. Esso non ha coinvolto le sole aree urbane del territorio, ma tutta la regione, superando la limitazione degli studi multicentrici che si focalizzano sulla sola porzione di popolazione esposta a livelli elevati di inquinamento.

## Obiettivi

Il presente studio si è posto l'obiettivo di analizzare la relazione a breve termine tra inquinamento atmosferico, precisamente  $PM_{10}$  e salute nell'intero contesto lombardo, che comprende aree urbane densamente popolate, zone rurali ed aree montuose. Sono state analizzate non solo le patologie respiratorie e cardiovascolari, ma anche quelle cerebrovascolari, che in letteratura vengono considerate più raramente.

Attraverso l'impiego dei database sanitari amministrativi della regione Lombardia, per queste tre patologie sono stati considerati come outcome sia la morbosità (rilevata tramite gli accessi ospedalieri), tradizionalmente usata in questo tipo di studi, che il consumo di farmaci: mentre mortalità e morbosità sono indicatori di esacerbazioni patologiche acute, il consumo di farmaci può costituire un ottimo surrogato della rilevazione di episodi meno intesi, quali attacchi asmatici trattabili senza ricovero, che interessano una fascia più ampia della popolazione.

Inoltre, è stata valutata l'esistenza di modificazioni d'effetto del  $PM_{10}$  dovute a sesso, età, stagione ed al trattamento con alcune categorie di farmaco, impiegate nella cura di patologie cardiorespiratorie, per testare una loro potenziale azione protettiva rispetto ad eventi patologici acuti conseguenti ad esposizione a PM.

Oltre a produrre le stime di effetto, è stato sviluppato un approfondimento metodologico riguardante i principali approcci utilizzati in letteratura: sono stati impiegati sia modelli additivi generalizzati (GAM)<sup>[98-100]</sup>, volti a valutare la variazione della frequenza giornaliera di ricovero, in relazione all'esposizione all'inquinante di interesse, sia modelli case-crossover<sup>[101-103]</sup>, improntati alla valutazione della variazione del rischio individuale di contrarre un evento (ricovero o prescrizione farmacologica) sempre in relazione all'esposizione.

Infine, sono stati sfruttati diversi metodi di exposure assessment, basandosi sia su dati di concentrazione direttamente rilevati dalla rete fissa di monitoraggio gestita dalla Agenzia Regionale di Protezione Ambientale, sia su dati stimati attraverso modelli geografici. L'impiego di diverse metodologie sia nell'assessment dell'esposizione che nella modellazione della relazione tra esposizione ed outcome hanno permesso di osservare le differenze tra le stime prodotte utilizzando ciascuna metodica.

## Materiali

### Dati sanitari

I dati sanitari di interesse sono stati reperiti dai database amministrativi del sistema sanitario lombardo attraverso l'utilizzo della datawarehouse (DWH) DENALI, che raccoglie, collega ed organizza diversi database (DB) amministrativi contenenti informazioni sull'erogazione di servizi sanitari ai residenti lombardi.

Grazie all'utilizzo di una procedura di record linkage probabilistico<sup>[104]</sup>, la DWH permette di ricostruire l'intera storia sanitaria di un soggetto attraverso tre archivi principali: il DB delle prestazioni ambulatoriali (visite specialistiche, analisi ambulatoriali e trattamenti terapeutici eseguiti presso strutture sanitarie), il DB delle prescrizioni farmaceutiche erogate dalle farmacie lombarde ed il DB dei ricoveri ospedalieri. Ad essi, si uniscono altri archivi di riferimento per l'interpretazione dei dati contenuti negli archivi principali, tra i quali:

- Assistibili (archivio anagrafico storico dei residenti e degli assistiti in Lombardia);
- Medici (anagrafe dei medici);
- Strutture (archivio delle strutture sanitarie lombarde);
- Farmacie (archivio delle farmacie);
- Farmaci e ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*) (archivio dei farmaci);
- Codici diagnosi (codici diagnostici fissati dal comitato internazionale);
- DRG e MDC (Diagnosis-Related Groups e Major Diagnostic Categories).

Dalla DWH così strutturata, sono state selezionate tutte le informazioni riguardanti gli outcomes sanitari di interesse che si siano verificati in tutti i soggetti in carico al Servizio Sanitario Regionale Lombardo nel periodo 2000-2008.

In particolare, dal DB dei ricoveri sono state selezionate attraverso l'utilizzo della classificazione ICD-9 delle patologie [*International Classification of Diseases, 9th Revision*<sup>[105]</sup>] tutte le schede di dimissione ospedaliera (SDO) che riportassero in almeno una delle sei cause di dimissione una diagnosi respiratoria di interesse (codice ICD-9: 460

– 466, 490 – 496, 480 – 487, 513.0 e 518.8), oppure una diagnosi cardiovascolare (codice ICD-9: ICD-9 390 – 429), o ancora una cerebrovascolare (codice ICD-9: 430 – 438), o infine una diagnosi di diabete (codice ICD-9: 250).

Inoltre, attraverso il codice ATC [*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*<sup>[106]</sup>], sono state estratte dal DB delle prescrizioni farmaceutiche tutte le prestazioni riferite a farmaci usati per il trattamento del diabete (primi tre caratteri del codice ATC uguali a A10), farmaci antitrombotici (primi caratteri del codice ATC uguali a B01), farmaci per il sistema cardiovascolare (primo carattere del codice ATC uguale a C) ed una selezione di farmaci per il sistema respiratorio (primi quattro caratteri del codice ATC uguali a R03A, oppure primi cinque caratteri uguali a H02AB, R03BA o R03BB, oppure codice ATC uguale a R03DA04).

Nell'appendice A si riporta la classificazione dettagliata delle tipologie di ricoveri e farmaci selezionati, suddivisi in sottocategorie.

Infine, utilizzando l'archivio anagrafico degli assistiti è stato possibile reperire le caratteristiche demografiche basilari (sesso e data di nascita), lo stato in vita e gli spostamenti domiciliari interni alla Lombardia di ciascun soggetto a cui fosse stata erogata almeno una prestazione (prescrizione o ricovero) tra quelle selezionate.

## **Dati ambientali**

La maggior parte degli studi epidemiologici finora condotti ha utilizzato le concentrazioni rilevate da centraline fisse di monitoraggio degli inquinanti ambientali, posizionate in prossimità delle città in analisi, per stimare l'esposizione media di popolazione<sup>[22, 25, 26, 31, 32]</sup>, tuttavia recentemente sono state sfruttate anche concentrazioni stimate attraverso modelli geografici<sup>[36, 107]</sup> e rilevazioni satellitari<sup>[108, 109]</sup>. Il presente studio ha utilizzato sia rilevazioni da centralina che stime derivate da un *Chemical Transport Model*<sup>[110]</sup>.

Per la precisione sono state sfruttate le misurazioni provenienti dalla rete fissa gestita da ARPA Lombardia: essa dispone di centraline di campionamento della concentrazione degli inquinanti aerodispersi su tutto il territorio lombardo e garantisce un monitoraggio orario o giornaliero della qualità dell'aria. Le centraline sono dislocate

rispettando i criteri previsti dalla normativa<sup>[13]</sup>, dunque sono più dense vicino agli agglomerati urbani, e vengono suddivise in centraline di fondo, che rilevano la concentrazione media di inquinante, centraline da traffico, posizionate in prossimità di vie trafficate, e centraline industriali, ubicate in contesti di emissione industriale. Generalmente negli studi epidemiologici vengono privilegiate le stazioni di fondo, perché considerate rappresentative dell'esposizione media di popolazione<sup>[111, 112]</sup>, tuttavia nel caso di scarsa disponibilità del dato vengono considerate anche le centraline da traffico o industriali. Per il presente studio, sono stati richiesti i dati riguardanti le serie storiche della concentrazione giornaliera media di PM<sub>10</sub> provenienti da tutte le centraline presenti sul territorio regionale e relative al periodo 2000-2008 (dati disponibili presso <http://www.arpalombardia.it>), poiché la selezione delle sole centraline di background avrebbe lasciato scoperte vaste aree regionali.

Inoltre per il solo periodo 2007-2008 sono stati acquisiti i dati relativi alla concentrazione media giornaliera di PM<sub>10</sub> stimata da ARPA attraverso un modello di trasporto chimico, denominato modello euleriano<sup>[110]</sup>. Esso costruisce una griglia, che nel nostro caso ha risoluzione spaziale pari a 4km<sup>2</sup>, sulla superficie regionale ed in ogni quadrato stima una concentrazione media giornaliera di PM<sub>10</sub> attraverso la modellazione di dati relativi all'emissione di inquinanti e dati meteorologici. I risultati, confrontati con quelli rilevati dalle centraline fisse, mostrano abitualmente un'elevata concordanza con il dato reale.

Infine, per la costruzione dell'analisi sono necessarie informazioni riguardanti il clima e precisamente la temperatura. ARPA possiede un network simile a quello descritto per gli inquinanti in precedenza, ma volto a rilevare le condizioni climatiche della regione. Per ogni centralina appartenente a tale network sono state richieste le serie storiche giornaliere della media di temperatura dal 2000 al 2008.

## Metodi

In primo luogo, il territorio regionale è stato suddiviso nelle 7 zone definite nel D.G.R. n 2605 del 30 novembre 2011<sup>[113]</sup>. Tale zonizzazione tiene in considerazione le emissioni che avvengono nella zona, le caratteristiche orografiche e meteorologiche del territorio, l'uso del suolo e la densità abitativa (Figura I). Ogni zona è stata analizzata separatamente ed i risultati così ottenuti sono stati successivamente sintetizzati tramite una metanalisi ad effetti fissi, al fine di produrre una stima complessiva per l'intero territorio regionale.

Per gli outcomes che lo permettevano, ossia le ospedalizzazioni, per stimare gli effetti dell'esposizione sugli outcomes di interesse sono stati sfruttati 4 metodi differenti, i cui risultati sono stati successivamente posti a confronto:

- Metodo A: utilizza un'esposizione ed una temperatura media di zona, ottenute dai dati delle centraline fisse di rilevamento ARPA. La relazione tra esposizione ed outcome viene modellata attraverso un modello additivo generalizzato. Coinvolge tutti i comuni di ogni zona.
- Metodo B: anch'esso utilizza esposizione e temperatura media di zona, ottenute in modo analogo a quanto descritto per il metodo A, ma coinvolge solamente i comuni vicini alle centraline di rilevazione, secondo un criterio che verrà descritto nei paragrafi successivi. Anche in questo caso viene applicato un modello additivo generalizzato.
- Metodo C: sfrutta concentrazioni di PM<sub>10</sub> e temperature specifiche per comune, costruite a partire dai dati delle centraline fisse di rilevazione. Coinvolge i soli comuni sufficientemente vicini ad almeno una centralina fissa che rilevi PM<sub>10</sub> e ad almeno una che rilevi la temperatura. L'analisi viene svolta attraverso un disegno case-crossover.
- Metodo D: assegna esposizioni e temperature specifiche per comune, ottenendo le prime dai dati stimati dal modello euleriano e le seconde dai dati rilevati da rete fissa. Coinvolge tutti i comuni lombardi ubicati sufficientemente vicino ad almeno una centralina fissa di rilevazione della temperatura. Applica un disegno case-crossover limitatamente al periodo 2007 – 2008.



Per analizzare la modificazione dell'effetto del PM dovuta a trattamenti pregressi il ricovero, sono stati utilizzati solo i metodi C e D, poiché l'esiguo numero di trattati non permetteva l'implementazione dei primi due metodi.

Analogamente, l'analisi della relazione tra esposizione e consumo farmacologico è stata condotta attraverso i metodi C e D, poiché la distribuzione mista della frequenza giornaliera di prescrizione non permetteva l'applicazione di un metodo GAM che fornisse una stima *unbiased* dell'effetto.

## **Assessment dell'esposizione**

### **Costruzione delle serie storiche di concentrazione di PM<sub>10</sub> rilevate da centralina**

La rete di rilevazione del PM<sub>10</sub> ARPA era estremamente scarsa nel 2000, con centraline concentrate negli agglomerati e scarsamente presenti sulle altre zone, e nonostante abbia conosciuto una considerevole espansione nel corso del periodo 2000 – 2008 rimangono ancora alcune aree del territorio regionale che sono relativamente scoperte. Per questi motivi è stata condotta un'analisi della copertura territoriale garantita nel tempo dalle centraline disponibili su tutto il territorio lombardo, al fine di individuare per ogni zona un appropriato periodo di studio, che coniugasse una sufficiente completezza della serie storica della concentrazione di inquinante e una buona copertura territoriale.

In particolare, per diverse finestre temporali (2000 – 2008, 2001 – 2008, ..., 2007 – 2008) sono state individuate le centraline le cui serie storiche fossero complete per almeno il 70% dei giorni, criterio di completezza simile a quello adottato nello studio MISA<sup>[26]</sup>.

Per ogni finestra temporale tra quelle considerate, è stato costruito un buffer di raggio 10km intorno a ciascuna centralina selezionata e per ogni municipalità è stata determinata la percentuale di area comunale coperta da tale buffer. Successivamente è stata stimata la percentuale di popolazione di ogni area che risiedesse in un comune la cui superficie intersecasse la rete di buffer per almeno il 50%. In base al numero di centraline disponibili ed alla percentuale di popolazione coperta, per ogni zona è stata selezionata la finestra temporale più adatta all'analisi.

Successivamente sono stati imputati i valori mancanti delle centraline selezionate secondo la seguente metodologia.

È stata valutata l'omogeneità di ogni centralina selezionata con tutte quelle disponibili sul territorio lombardo impiegando congiuntamente tre indici di correlazione<sup>[114, 115]</sup>:

- il coefficiente di correlazione di Pearson, che misura l'entità dell'associazione lineare tra due variabili;
- il coefficiente di concordanza di Lin, che misura lo scostamento della relazione tra due variabili dalla perfetta corrispondenza, graficamente sintetizzabile come lo scarto tra i punti dello scatterplot e la bisettrice del primo quadrante;
- il coefficiente di correlazione di Bland-Altman, che misura la correlazione tra la differenza e la media dei valori corrispondenti di due variabili.

La situazione ottimale, nella quale è possibile imputare i dati mancanti di una centralina utilizzandone una ad essa omogenea, coincide con valori massimi dei coefficienti di Pearson e Lin e contemporaneamente minima correlazione di Bland-Altman.

Un valore basso del coefficiente di Pearson indica che le due centraline analizzate rilevano andamenti temporali diversi della serie storica di concentrazione. Un coefficiente di Pearson elevato e contemporaneamente un indice di Lin basso indicano che le due centraline in esame sono collocate in aree le cui concentrazioni differiscono sistematicamente di una data quantità.

Infine, valori elevati del coefficiente di Bland-Altman indicano assenza di indipendenza tra la distorsione e la media di concentrazione, ciò significa che lo scarto tra le misurazioni delle due centraline in esame potrebbe crescere all'aumentare della concentrazione media.

Ho scelto di considerare omogenee le coppie di centraline per le quali i coefficienti di Pearson e di Lin assumessero valore almeno pari a 0.7, mentre il valore assoluto del coefficiente di Bland-Altman doveva essere inferiore a 0.1.

I dati missing delle centraline selezionate sono stati imputati sfruttando i dati delle centraline ad esse omogenee ed adottando una metodologia simile a quella già adottata nello studio MISA<sup>[25]</sup>: il dato missing è rimpiazzato utilizzando la'equazione seguente.

$$y_{c\ miss} = \frac{\sum_{\bar{c}=1}^k \frac{y_{\bar{c}}}{d_{\bar{c}}}}{\sum_{\bar{c}=1}^k \frac{1}{d_{\bar{c}}}} \frac{\bar{y}_c}{\sum_{\bar{c}=1}^k \frac{\bar{y}_{\bar{c}}}{d_{\bar{c}}}}$$

dove  $y$  è la concentrazione giornaliera di  $PM_{10}$ ,  $\bar{y}$  è la media di tutte le concentrazioni giornaliere disponibili per una data centralina,  $c$  è la centralina con dato mancante;  $\bar{c}$  sono le centraline ad essa correlate,  $k$  è il numero di centraline correlate ed infine  $d_{\bar{c}}$  è la distanza tra la centralina con dato mancante e la centralina  $\bar{c}$  ad essa correlata.

Ultimata questa procedura è possibile costruire le serie storiche di esposizione da impiegare nei metodi A, B e C e per ottenere una stima affidabile è necessario in primo luogo considerare che un problema centrale nella costruzione di uno studio epidemiologico ambientale è la corretta assegnazione dell'esposizione alla popolazione: per quanto si possano utilizzare modelli che stimano la concentrazione di inquinante su aree sempre più piccole, resterà sempre una componente di errore di misura. Questa problematica è particolarmente rilevante se i dati provengono da stazioni fisse di monitoraggio, poiché è dimostrato che l'esposizione da esse misurata può consistentemente discostarsi dall'esposizione reale e personale dei soggetti in studio. Se l'errore fosse tale da condurre a bias nella stima dell'effetto dell'inquinante, i risultati dello studio potrebbero esserne inficiati.

In letteratura, è stato studiato l'effetto di questo errore di misura<sup>[114, 116]</sup>, generando la seguente scomposizione della differenza tra concentrazione personale reale ( $x_{it}$ ) ed un'imprecisa misurazione di esposizione ambientale ( $z$ ):

$$x_{it} - z = (x_{it} - \bar{x}_t) + (\bar{x}_t - z_t^*) + (z_t^* - z_t)$$

dove  $(x_{it} - \bar{x}_t)$  è la componente dovuta al fatto di avere dati aggregati invece che personali;  $(\bar{x}_t - z_t^*)$  è la differenza tra l'esposizione media personale ed il reale livello ambientale di inquinamento e  $(z_t^* - z_t)$  rappresenta la differenza tra la concentrazione ambientale reale e quella misurata. È stato dimostrato che il primo ed il terzo termine sono di tipo Berkson, dunque non determinano distorsione nella stima degli effetti, mentre il secondo termine può condurre a bias.

Per minimizzare il terzo termine d'errore, viene suggerito di mediare l'esposizione giornaliera rilevata da più monitor, per ottenere una concentrazione più vicina possibile a

quella reale. Per questo, le serie storiche dell'esposizione media di ogni zona (da utilizzare nei metodi A e B), sono state ottenute mediando le concentrazioni giornaliere rilevate da tutte le centraline selezionate nei passaggi precedenti, ponderando la media con pesi pari alla percentuale di area del buffer di raggio 10km, costruito intorno alla centralina, che intersecasse la zona di interesse.

Una o più centraline selezionate possono presentare dati mancanti residui successivi all'imputazione, in questo caso la media ponderata appena descritta viene calcolata su un sottogruppo di centraline e potrebbe discostarsi anche in modo consistente da quella che si otterrebbe nel caso in cui tutte le centraline selezionate avessero un dato disponibile. Per evitare errori nell'assessment dell'esposizione, dunque, sono stati selezionati i periodi di rilevazione comuni a tutte le centraline di interesse e nei quali non ci fosse alcun dato mancante residuo e su questo periodo è stato costruito un confronto tra la media calcolata su tutte le centraline e quella calcolata su tutti i possibili sottogruppi di esse. Nel caso in cui per un dato sottogruppo il primo percentile della distribuzione degli scostamenti giornalieri tra le due suddette medie fosse inferiore a  $-10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  oppure il 99° percentile fosse superiore a  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , la media calcolata sul sottogruppo in esame non è stata considerata affidabile, dunque il dato giornaliero di zona è stato posto mancante.

Un procedimento analogo è stato impiegato per stimare la concentrazione specifica per ogni comune da utilizzare nel metodo C, selezionando i soli comuni le cui aree intersecassero anche in minima parte almeno uno dei buffer di raggio 10km costruiti intorno alle centraline disponibili. La concentrazione giornaliera media comunale è stata costruita come media delle rilevazioni delle centraline i cui buffer intersecano il comune di interesse, ponderata per la percentuale di area comunale coperta dal buffer di ciascuna centralina.

### **Costruzione delle serie storiche di concentrazione di $\text{PM}_{10}$ ricavate da modello geografico**

Le concentrazioni giornaliere di  $\text{PM}_{10}$  stimate attraverso il modello euleriano sono disponibili per tutto il territorio regionale con risoluzione  $4 \times 4 \text{ km}^2$ , ciò significa che il territorio regionale è stato suddiviso in celle quadrate, per ognuna delle quali è disponibile

la concentrazione media giornaliera di PM<sub>10</sub>. Per ogni comune è stata costruita la serie storica di esposizione calcolando una media delle concentrazioni stimate nelle celle sovrapposte alla superficie comunale, ponderata per la percentuale di area del comune che interseca la cella.

### **Costruzione delle serie storiche di temperatura**

La rete fissa di rilevazione era l'unica fonte disponibile di dati relativi alla temperatura media.

È stato adottato un processo analogo a quello descritto per la concentrazione di particolato al fine di costruire serie storiche specifiche per ogni zona (metodi A e B) e per ogni comune (metodi C e D).

### **Algoritmo di selezione degli eventi**

L'ampia selezione di eventi descritta nell'appendice A deve essere raffinata prima di condurre l'analisi, per estrarre solo gli eventi di interesse effettivo, cioè quelli che potenzialmente sono influenzati dall'esposizione a PM<sub>10</sub>, per evitare di incorrere in un'incorretta classificazione dell'outcome.

### **Ricoveri**

A questo proposito è stato definito un algoritmo di selezione per i ricoveri, simile a quello utilizzato nel corso dello studio EpiAir<sup>[117]</sup>. In particolare, sono stati esclusi:

- i ricoveri che si fossero verificati entro 15 giorni dalla nascita;
- i ricoveri che riportassero in prima diagnosi “complicazioni di gravidanza, parto e puerperio” oppure “alcune condizioni morbose di origine perinatale” (prime due cifre del codice ICD-9 CM '63' '64' '65' '67' '66' '76' '77');
- i ricoveri programmati, in regime di day hospital o TSO;
- i ricoveri in regime ordinario segnalati come inviati da uno specialista;
- i trasferimenti;
- i ricoveri ripetuti, ossia quelli avvenuti entro una finestra temporale ridotta (in EpiAir pari a 28 giorni) e che riportino la medesima prima diagnosi di dimissione.

Infine, sono stati inclusi nell'analisi i soli ricoveri che riportassero una prima diagnosi di interesse (Appendice A).

## **Farmaci**

Per quanto riguarda le prescrizioni farmacologiche, la selezione descritta nei materiali include sia trattamenti in acuto che trattamenti cronici, poiché è anche volta a valutare come si modifichi l'effetto di  $PM_{10}$  in soggetti sottoposti a trattamenti cronici. Nell'analisi della relazione tra esposizione e consumo farmacologico, tuttavia, è necessario selezionare solo farmaci destinati al trattamento in acuto, quali  $\beta$ -agonisti<sup>[40, 42, 44, 45, 48]</sup>, broncodilatatori e corticosteroidi inalatori<sup>[41, 43, 89]</sup>, il cui consumo possa plausibilmente essere influenzato a breve termine da un incremento della concentrazione di  $PM_{10}$ .

Più precisamente, in ambito respiratorio sono state scelte le prescrizioni di glucocorticoidi sistemici, adrenergici inalatori, glucocorticoidi inalatori, anticolinergici inalatori e teofillina, mentre in ambito cardiovascolare sono stati inclusi i glicosidi cardiaci, gli antiaritmici di classe I e III, i vasodilatatori utilizzati nelle malattie cardiache, i diuretici, i betabloccanti ed i calcioantagonisti (vedi Appendice A). Caratteristica comune di tutti questi trattamenti è il fatto che essi possono essere prescritti per contrastare manifestazioni acute di patologie respiratorie (asma o esacerbazioni di BPCO<sup>[118, 119]</sup>) oppure cardiovascolari (scompenso cardiaco o aritmia<sup>[120]</sup>) che non necessariamente esitano in un ricovero ospedaliero.

Inoltre, sono state estratte le prescrizioni di farmaci utilizzati nel trattamento del diabete e di sostanze modificatrici dei lipidi (vedi Appendice A). Queste ultime due categorie sono state impiegate come strumento di controllo del confondimento dovuto ad anomalie nel consumo farmacologico, attraverso una procedura che sarà descritta successivamente.

Per determinare gli eventi di interesse, se un soggetto riceveva una o più prescrizioni della medesima tipologia di farmaco durante un'unica giornata, esse venivano considerate un evento unico.

## Modellazione della relazione tra esposizione ed outcome

### Approccio time-series

L'approccio più comunemente utilizzato nell'analisi degli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico sulla salute prevede di analizzare le serie storiche del numero giornaliero di eventi di interesse (decessi, ricoveri) e della concentrazione di inquinante, mettendole in relazione tramite un modello additivo generalizzato (GAM) semiparametrico<sup>[72, 100, 101]</sup>.

Il ricovero ospedaliero, così come il decesso, se analizzati su base giornaliera sono eventi rari sulla popolazione, dunque sono fenomeni che tipicamente possono essere sintetizzati da un processo di Poisson, con probabilità di contrarre un evento data da:

$$P(y|r) = \frac{e^{-\lambda} \lambda^y}{y!}$$

dove  $\lambda$  è il rischio di contrarre l'evento, che può variare in funzione di predittori  $X_1, \dots, X_p$ , che cambiano nel tempo, mentre non è influenzato da fattori costanti nella popolazione (come età e sesso). Quest'ultima proprietà è un grosso vantaggio dell'approccio per serie storiche, poiché la stima del rischio non è influenzata dalla struttura della popolazione, se essa rimane costante nel tempo.

Assumendo che se la popolazione in studio raddoppia, a parità di caratteristiche ed altri fattori di rischio, il numero di casi generati dall'esposizione ad inquinamento atmosferico diventi anch'esso doppio, è possibile applicare all'analisi delle serie storiche un modello di Poisson:

$$\log(E(Y)) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p,$$

dove  $Y$  è il numero giornaliero di eventi,  $E(Y)$  è il valore atteso di  $Y$  in quel dato giorno,  $X_1, \dots, X_p$  sono predittori del numero giornaliero di eventi e  $\beta_1, \dots, \beta_p$  sono i coefficienti di regressione dei suddetti predittori.

Questa modellazione, tuttavia, non è sufficientemente flessibile per permettere di gestire alcune caratteristiche tipiche delle serie storiche, ossia il trend a lungo ed a breve termine.

Le serie storiche di molte variabili, tra le quali proprio il numero giornaliero di decessi o di

ricoveri, presentano una variazione sistematica nel tempo: un trend a lungo termine crescente o decrescente. Se sia l'outcome che l'esposizione presentano un trend a lungo termine esse risulteranno correlate in modo fittizio, se il modello non tiene conto in modo appropriato di questo problema. Per periodi di tempo brevi, la forma di questa variazione può essere plausibilmente ben approssimata con una funzione lineare, ma quanto più è ampio il periodo di osservazione considerato, quanto più cresce la necessità di considerare un andamento non lineare del trend.

Un altro attributo comune a molte variabili che evolvono nel tempo è la stagionalità: sia le variabili meteorologiche, sia quelle relative alla concentrazione di inquinanti aerodispersi, sia infine gli outcomes sanitari mostrano una variazione sistematica stagionale nel corso dell'anno. Anche in questo caso, se la stagionalità non viene considerata in modo appropriato nel modello, è possibile che outcome ed esposizione risultino correlati, sebbene non lo siano.

Infine, oltre alla componente a lungo termine finora descritta, spesso esiste anche una componente sistematica a breve termine, determinata da fluttuazioni sistematiche con periodo settimanale (es: l'andamento settimanale del numero di ricoveri presenta un picco nella giornata di lunedì, seguito da una flessione che raggiunge il minimo nella giornata di domenica), oppure in corrispondenza di giorni particolari dell'anno, quali vacanze e feste religiose. È, dunque, fondamentale che il modello sfruttato nel corso dell'analisi consideri adeguatamente anche queste variazioni.

Il modello che per lungo tempo è stato indicato in letteratura come il più adatto a gestire la complessità del fenomeno in esame è il modello additivo generalizzato semiparametrico.

Come accennato in precedenza, viene assunta una distribuzione di Poisson per la variabilità del fenomeno, specificando un modello come il seguente:

$$\log(E(Y)) = \alpha + \sum_{j=1}^{d-1} \beta_j X_j + \beta_d X_d + \sum_{j=1}^{d-1} \sum_{\substack{r=1 \\ r \neq j}}^d \beta_{rj} X_j X_r + \sum_{j=d+1}^D a_j S_j(X_j)$$

dove  $Y$  rappresenta la frequenza giornaliera di eventi ed  $E(Y)$  il suo valore atteso.

$\sum_{j=1}^{d-1} \beta_j X_j$  rappresenta la parte parametrica del modello, nella quale entrano le covariate



che si relazionano con l'outcome in forma lineare, eventualmente trasformate in modo opportuno; il trend a breve termine, generalmente formalizzato attraverso variabili dummy che identificano i giorni della settimana; i giorni di festa religiosa e le vacanze.

$\sum_{j=d+1}^D a_j S_j(X_j)$  rappresenta la parte non parametrica del modello. Le funzioni  $S_j(X_j)$  sono funzioni di smooth, flessibili e non parametriche, che garantiscono un elevato grado di malleabilità e di adattamento al dato. Esse modellano la componente di trend a lungo termine, nonché altre variabili che non siano di interesse nell'analisi, ma che agiscono da confondente rispetto alla relazione oggetto di studio (la temperatura spesso viene inserita in questa forma). Il grado di lisciamiento operato da queste funzioni è governato da un parametro di smoothing in esse compreso.

$\beta_d X_d$  è il termine del modello che si riferisce all'inquinante (nel nostro caso il  $PM_{10}$ ), inserito nel modello in forma parametrica, ed infine  $\sum_{j=1}^{d-1} \sum_{r=1, r \neq j}^d \beta_{rj} X_j X_r$  sono termini relativi ad eventuali interazioni tra l'inquinante e le covariate parametriche.

La scelta della tipologia di funzioni di smooth e l'algoritmo implementato per ottenere le soluzioni sono stati per lungo tempo al centro di un acceso dibattito<sup>[121-125]</sup>: l'algoritmo di ottimizzazione suggerito da Hastie e Tibshirani<sup>[99]</sup> (algoritmo di backfitting, seguito da local scoring), si è rivelato inefficiente in caso di modelli semiparametrici; inoltre è dimostrato che conduce a stime dei coefficienti parametrici e degli errori standard sistematicamente distorte. Per questo motivo, nel corso del tempo sono state proposte strade alternative o tentativi di correzione all'algoritmo di backfitting, quali un metodo asintotico di correzione proposto da Dominici et al<sup>[122]</sup>.

Le due alternative proposte all'algoritmo di backfitting in unione con il local scoring sono:

- massimizzazione della verosimiglianza penalizzata utilizzando le B-splines penalizzate<sup>[126, 127]</sup>;
- minimizzazione iterativa dei minimi quadrati penalizzati ripesati, p-irls: un metodo che prevede l'utilizzo di splines regressive<sup>[128-131]</sup>.

Per concludere questa breve presentazione del modello GAM, bisogna precisare che, sebbene l'utilizzo di funzioni di smooth renda il modello molto flessibile, tuttavia la scelta del parametro di smoothing è argomento delicato: la quantità di smoothing applicata influisce inevitabilmente sulle stime degli effetti.

Esistono due metodi principali che consentono di scegliere in modo adeguato il valore dei parametri di smoothing:

- nel caso in cui il parametro di scala della distribuzione di Poisson che sottende al modello sia noto, può essere impiegato il criterio UBRE<sup>[132]</sup> (Un-Biased Risk Estimator), che sfrutta la minimizzazione del valore atteso dell'errore quadratico medio attraverso la statistica Cp di Mallows;
- nel caso in cui il parametro di scala non sia conosciuto, viene invece utilizzato un altro criterio, che minimizza l'errore di predizione attraverso la cross-validation oppure la cross-validation generalizzata<sup>[128]</sup>.

Quanto descritto finora, purtroppo, si rivela inapplicabile nel caso del consumo farmacologico: la distribuzione della frequenza giornaliera di prescrizione è molto lontana da una distribuzione di Poisson ed è piuttosto una mistura di due o tre (a seconda dell'outcome e della zona considerati) distribuzioni binomiali negative. Recentemente è stata sviluppata un'estensione del modello GAM al caso di variabili mistura<sup>[133]</sup>, ma la sua implementazione (disponibile per il software R) non garantisce stime corrette degli effetti parametrici, poiché utilizza l'algoritmo di backfitting ed inoltre non considera la componente non parametrica del modello nella stime degli errori standard.

### **Approccio case-crossover**

A partire dal 1991 è stata introdotta nel campo una nuova metodologia, la metodologia case-crossover, che ovvia al problema della gestione del trend temporale strutturando il disegno di studio in modo che esso non possa più confondere la relazione di interesse.

Fu Maclure<sup>[101]</sup> ad introdurre per primo questo tipo di studio e ad applicarlo nell'analisi di effetti di esposizioni transitorie sul rischio di eventi acuti. Egli osservò che la selezione appropriata dei controlli per uno studio caso-controllo è spesso complicata, poiché è difficile trovare soggetti in salute e rappresentativi della popolazione. Per studiare effetti acuti e transitori, tuttavia, è possibile sfruttare il caso, in un periodo di non esposizione, come controllo di se stesso. In questo modo le caratteristiche della popolazione che ha originato i casi dovrebbero essere perfettamente ricalcate anche nei controlli. Inoltre,

poiché ogni soggetto serve da controllo di se stesso, il confondimento dovuto a caratteristiche costanti del soggetto è controllato dal disegno.

Questo tipo di disegno è equivalente ad uno studio di coorte nel quale i soggetti passino da periodi di esposizione a periodi di non esposizione ed è adatto ad analizzare esposizioni intermittenti a fattori con effetti transitori.

Viene indicato come uno studio caso-controllo, perché le informazioni sull'esposizione sono disponibili solo su una parte trunca del follow-up, ma permette di stimare il rischio relativo, piuttosto che l'odds ratio, perché i dati sono rilevati in forma di persone-tempo. I dati relativi ad una persona vengono trattati come provenienti da una coppia appaiata.

La ragionevolezza di questo tipo di approccio in contesti nei quali l'effetto sull'outcome di interesse è transitorio risiede nella natura stessa dell'effetto. Si veda la Figura II, nella quale è descritta la curva epidemica di una malattia con onset acuto: l'esposizione puntuale al momento  $x$  viene seguita da un periodo di induzione ( $l_x$ ) nel quale il tasso di incidenza resta invariato; ad essa succede un periodo di effetto ( $E_x$ ) nel quale il tasso di incidenza si innalza bruscamente; al termine di  $E_x$ , infine, il tasso torna al valore iniziale, precedente al momento di esposizione  $x$ . Il periodo  $E_x$  può essere a sua volta diviso in un periodo di effetto ad alto rischio ( $E_{x1}$ ) ed un periodo di effetto a rischio moderato ( $E_{x2}$ ).

Poiché al di fuori del periodo di effetto il tasso d'incidenza resta costante, campionare un controllo in un periodo di non esposizione è una buona scelta ai fini della stima dell'effetto di interesse.

Certamente non bisogna trascurare la possibilità dell'esistenza di un ritardo prima dell'impatto dell'esposizione o di un periodo di carryover: in entrambi i casi il periodo di rischio non corrisponde esattamente al momento di esposizione, ciò va tenuto in considerazione ai fini dell'individuazione di una corretta finestra di campionamento dei controlli, che deve garantire l'assenza totale di effetto. Inoltre, la sottostima o la sovrastima del periodo di effetto possono condurre ad una misclassificazione non differenziale.

Da quanto descritto finora, discende necessariamente che il campionamento dei controlli sia un argomento delicato, sul quale la letteratura ha riflettuto a lungo, proponendo metodologie di appaiamento diverse.

In Figura III vengono riportate tre possibilità, vagliate da Mittleman<sup>[134]</sup> per l'analisi dei determinanti dell'onset dell'infarto acuto del miocardio.

Egli provò in primis a campionare come controllo il giorno precedente al caso (approccio *pair-matched interval*, Figura III A), ma notò che questo tipo di approccio non controlla per il confondimento dovuto all'ora del giorno, nel caso esso sussista.

Come approccio alternativo confrontò l'esposizione nel periodo di azzardo con un numero variabile di controlli campionati nelle 25 ore precedenti il periodo di azzardo stesso (approccio *multiple intervals*, Figura III B). In questo modo è possibile valutare il ruolo di confondente dell'ora del giorno, modellandola in modo parametrico o non parametrico.

Infine adottò l'approccio denominato "*usual frequency*" (Figura III C), un'estensione dell'approccio precedente. In questo caso l'esposizione nel periodo di azzardo viene paragonata con quella attesa, basata sull'abituale frequenza di esposizione del soggetto durante l'anno precedente all'evento: tutte le persone-tempo generate dal soggetto vengono utilizzate per stimare l'odds di esposizione atteso. Si tratta di un approccio paragonabile ad uno studio di coorte retrospettivo elevatamente stratificato: ogni strato contiene un unico soggetto, che genera l'intero ammontare di persone-tempo relative allo strato.

L'analisi di questi diversi metodi di campionamento evidenziò una maggior efficienza empirica dell'ultimo approccio descritto, ma non fu possibile individuare un metodo che sia universalmente migliore.

Nel 1998, Navidi<sup>[135]</sup> evidenziò un problema collegato alle strategie di campionamento dei controlli sopra descritte: se esiste un trend temporale pronunciato nell'esposizione, come nel caso degli inquinanti ambientali, il campionamento unidirezionale retrospettivo suggerito dall'approccio *usual frequency* può generare gravi bias.

Le esposizioni ambientali, però, hanno il grosso vantaggio di non essere influenzate da eventi avversi: il fatto che una persona venga ricoverata non incide sulla sua esposizione all'inquinante nei giorni successivi. Ciò permette di fare un campionamento bidirezionale rispetto al caso, che può eliminare il bias dovuto al trend temporale e permettere una stima di rischio consistente.

Per individuare il metodo ottimo per eseguire questo tipo di campionamento

nell'ambito degli studi di esposizioni ambientali, nel 1999 Bateson e Schwartz<sup>[103]</sup> condussero uno studio di simulazione atto a confrontare i seguenti metodi di appaiamento:

- *matched-pairs*: seleziona un solo periodo di controllo precedente al giorno di azzardo;
- *symmetric bidirectional*: seleziona un periodo di controllo precedente al caso ed uno successivo ad esso, in modo che siano equidistanti dal caso;
- *total history*: seleziona per ogni soggetto tutti i giorni precedenti al caso e li utilizza come controlli, dunque il numero di controlli varia da caso a caso;
- *full stratum bidirectional*: tutti i giorni ad eccezione di quelli di azzardo costituiscono un controllo;
- *random bidirectional*: seleziona un solo controllo prima o dopo il caso, in modo random.

Dalla simulazione emerse che il metodo migliore è sostanzialmente il *symmetric bidirectional*, perché è in grado di controllare per il trend stagionale e per gli effetti del clima, soprattutto quando la distanza tra caso e controllo è ridotta.

Per garantire anche il controllo del confondimento legato al giorno della settimana, già introdotto precedentemente nella descrizione del modello GAM, spesso il controllo viene appaiato per giorno della settimana, oppure il giorno della settimana viene inserito come variabile esplicativa dummy nel modello impiegato per la stima degli effetti.

Nel suo lavoro del 1991, Maclure si limitò ad impostare il modello per l'analisi di esposizioni binarie, sfruttando lo stimatore di Mantel-Haenszel. Nel 1993, invece, Marshall e Jackson<sup>[136]</sup> proposero di analizzare il disegno case-crossover sfruttando il metodo dalla conditional logistic regression, che permette di analizzare effetti di esposizioni di diversa intensità ed esposizioni multiple anche correlate tra loro.

La regressione logistica condizionata applicata ad un case-crossover può essere implementata anche attraverso l'utilizzo di un modello di Cox a rischi proporzionali: si assuma di avere un campione costituito da  $n$  casi, corrispondenti ad  $n$  individui, e che ogni individuo  $i$  abbia la propria funzione di azzardo:

$$\lambda_i(t) = \lambda_{0i}(t) \exp(\beta X)$$

dove  $\lambda_i(t)$  è la probabilità di un evento nell'intervallo di tempo  $t, t+dt$ , condizionata al fatto

che nessun evento sia accaduto al tempo  $t$ .

L'azzardo può dipendere da diversi stimoli, tra i quali l'inquinante di interesse, sintetizzati in un vettore di covariate  $X = (X_1, X_2, \dots, X_m)$ .

Si supponga, inoltre, che possa essere applicato un modello proportional hazards, dove  $\lambda_{0i}(t)$  sia l'azzardo baseline e  $\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_m)$  sia il vettore di coefficienti degli effetti.

Si supponga, ora, che un individuo  $i$  abbia un evento acuto al tempo  $t$ . Dati gli  $n$  eventi negli  $n$  casi, può essere costruita una verosimiglianza condizionata, che è la base per la stima dei coefficienti  $\beta$ .

Dato che un evento accade al tempo  $t$ , la distribuzione della probabilità condizionata del vettore delle esposizioni  $x_i = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{im})$  secondo il teorema di Bayes è:

$$f_i^*(x_i) = \frac{\lambda_i(t)f_i(x_i)}{\int \lambda_i(t)f_i(x_i)dX}$$

dove  $f_i(x_i)$  è la distribuzione di probabilità a priori di  $X$  nell' $i$ -esimo caso.

Sostituendo in questa espressione la funzione di azzardo si ottiene:

$$f_i^*(x_i) = \frac{\exp(\beta x_i)f_i(x_i)}{\int \exp(\beta x_i)f_i(x_i)dX}$$

Le stime dei rischi relativi in corrispondenza di livelli diversi di esposizione possono essere ottenute massimizzando la funzione di verosimiglianza:

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^n \frac{\exp(\beta x_i)f_i(x_i)}{\int \exp(\beta x_i)f_i(x_i)dX}$$

Quest'ultima funzione di verosimiglianza è identica a quella che si ottiene applicando un modello logistico condizionato<sup>[137]</sup>.

L'impiego di un disegno di studio case-crossover, inoltre, permette di eliminare il confondimento residuo entro soggetto, poiché le caratteristiche biologiche e gli stili di vita di un soggetto sono generalmente costanti entro la finestra di campionamento dei controlli.

### **Confronto tra approccio time-series ed approccio case-crossover**

Il presente progetto prevede l'applicazione di entrambe le metodologie descritte. Per rendere conto di questa scelta si confronteranno brevemente vantaggi e svantaggi di entrambe.

L'approccio per serie storiche è stato aspramente criticato, poiché gli effetti stimati dal modello additivo generalizzato vengono considerati troppo dipendenti dalla specificazione del modello stesso o poco robusti. A ciò si aggiunga che i metodi per stabilire il grado di smoothing necessario sono stati giudicati inappropriati. D'altra parte è assodato che la regressione di Poisson, se ben condotta stabilendo un adeguato grado di smoothing, è più efficiente di una regressione logistica condizionata e permette di analizzare meglio gli effetti ritardati dell'esposizione (non sempre l'effetto dell'esposizione è immediato, talvolta occorre qualche giorno prima che esso si manifesti). Inoltre, i modelli GAM sono più adatti ad analizzare aree ampie, nelle quali si verifichi un numero giornaliero sufficientemente elevato di casi, dunque costringe ad utilizzare un'esposizione comune per aree vaste. Utilizzare un'esposizione specifica per comune condurrebbe alla costruzione di serie storiche con un elevato numero di giorni nei quali non si verifica alcun evento, specialmente nei comuni piccoli. Sarebbe, dunque, necessario costruire un modello GAM coinvolgendo le serie storiche di diversi comuni contemporaneamente, inserendo un effetto random di comune. Questo altererebbe la distribuzione dell'outcome, che diventerebbe nel migliore dei casi una binomiale negativa oppure una Poisson zero-inflated<sup>[138]</sup>, ma potrebbe anche rivelarsi in una mistura di distribuzioni.

Il disegno case-crossover ha il pregio di controllare per il trend senza bisogno di inserire funzioni di smoothing, inoltre controlla anche per i confondenti che non variano nel tempo. Si dimostra sostanzialmente più adatto di un GAM se si intende analizzare modificatori di effetto a livello individuale, quali quelli che sono stati analizzati in questo studio (sesso, età, complessità del paziente, trattamenti pregressi al ricovero). Inoltre, consente di sfruttare l'esposizione personale del soggetto al proprio domicilio superando il problema dell'eccesso di valori nulli descritto per il metodo GAM.

Nemmeno questo disegno, però, è esente da difetti: è sensibile al metodo di campionamento dei controlli, nonché ad andamenti a breve termine dell'esposizione.

Sono state suggerite strategie che permettono di ovviare a questo problema: Bateson e Schwartz nel 2001<sup>[139]</sup> dimostrarono che scegliendo un controllo a distanza pari o multipla del periodo del pattern di esposizione, il bias da selezione è minimo. Inoltre osservarono

che tale bias è funzione della lunghezza temporale dello studio: più lungo è il lasso temporale di campionamento dei casi, minore sarà il bias. Poiché spesso il periodo del pattern di esposizione è sconosciuto, campionare i controlli vicini al caso (nello stesso mese per esempio) è buona garanzia di riduzione del bias.

Il confondimento, invece, è funzione del pattern comune di esposizione ed outcome, quindi è minimo per controlli molto vicini oppure molto lontani dall'evento, mentre non è funzione dell'estensione temporale dello studio.

Ci sono comunque fonti di periodicità nei dati, dunque le stime dell'effetto possono essere molto diverse a seconda del controllo scelto.

Si precisa, infine, che scegliendo controlli simmetrici bidirezionali entro lo stesso mese del caso, i risultati del case-crossover sono molti simili a quelli del GAM<sup>[140]</sup>

Dati i vantaggi e gli svantaggi di entrambi gli approcci, in questa analisi sono stati applicati entrambi i metodi, per esaminare l'impatto della scelta di modelli differenti sulle stime d'effetto prodotte. Separatamente per ogni outcome di interesse sono stati sfruttati, ove possibile (vedi pag.16-17), sia modelli GAM (metodo A e B), che disegni case-crossover<sup>[101]</sup> (Metodo C e D), nei quali le giornate di controllo sono state selezionate nello stesso mese e nello stesso giorno della settimana del caso, seguendo un approccio time-stratified<sup>[141]</sup>.

## **Controllo del confondimento**

Nei paragrafi precedenti si è brevemente accennato ai potenziali confondenti della relazione tra esposizione a PM<sub>10</sub> e salute. In letteratura, generalmente, vengono considerati trend a lungo ed a breve termine, periodi di vacanza, decremento estivo della popolazione, epidemie influenzali ed infine altre variabili ambientali, quali temperatura ed umidità<sup>[142]</sup>.

Vacanze e decremento estivo della popolazione determinano una riduzione del numero giornaliero di eventi, indipendentemente dalla concentrazione di PM<sub>10</sub>. Non considerare questo fenomeno potrebbe condurre ad una sovrastima dell'effetto se la concentrazione di PM fosse sistematicamente bassa durante i periodi di vacanza/estivi, al contrario condurrebbe ad una sottostima se essa fosse sistematicamente alta.

Nel presente studio, l'aggiustamento dei modelli che consideravano come outcome



i ricoveri ha incluso epidemie influenzali, vacanze, decremento della popolazione nel periodo estivo e temperatura. Nel caso di modelli GAM, inoltre, è stata inserita una spline cubica regressiva della data, con quattro gradi di libertà per ogni anno (uno per ogni stagione), per controllare il trend a lungo termine ed una variabile categoriale per il giorno della settimana per controllare il trend a breve termine<sup>[143]</sup>. Nei modelli case-crossover gli aggiustamenti descritti non sono necessari, poiché il disegno di studio controlla il confondimento temporale.

Epidemie di influenza, vacanze e decremento estivo di popolazione sono stati identificati utilizzando metodologie simili a quelle impiegate in alcuni studi italiani condotti in passato<sup>[142, 144]</sup>.

In dettaglio, per ogni anno coinvolto nello studio è stato individuato un periodo di tre settimane corrispondente al picco influenzale (dati raccolti dal Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili, disponibili presso <http://www.cirinet.it>). Successivamente, è stata costruita una variabile categoriale che assumeva valore 1 durante il picco influenzale del 2000, 2 durante il picco del 2001 e così via fino al 2008, e 0 altrove.

Per quanto riguarda la riduzione estiva di popolazione, è stata costruita una variabile categoriale che assumeva valore 2 durante le due settimane centrali di agosto, 1 per i restanti giorni dal 16 luglio al 31 agosto, 0 altrove.

Le vacanze sono state definite attraverso una variabile categoriale a quattro livelli, che assumeva valore 2 per Pasqua e Natale, 3 durante i ponti ed i giorni successivi a Pasqua e Natale, 1 per altre vacanze nazionali, 0 altrove. Inoltre, sono state identificate per ogni zona le città con più di 50.000 abitanti ed è stata costruita una variabile dummy che assumeva valore 1 in corrispondenza dei santi patroni delle suddette città.

Infine, il confondimento dovuto a temperatura è stato considerato nel modello attraverso due spline cubiche: una della temperatura apparente media lag 0-1 ed una della temperatura media lag 1-6, (per la spiegazione della terminologia si veda il paragrafo successivo), al fine di considerare sia l'effetto immediato delle temperature calde che quello ritardato delle temperature fredde<sup>[142]</sup>.

Bisogna precisare che la modalità di costruzione e l'inserimento nel modello delle

variabili relative a questo tipo di confondenti sono stati studiati nell'ambito dell'associazione tra esposizione a particolato ed outcome quali il ricovero ed il decesso: gli studi finora condotti sul consumo farmacologico hanno sfruttato approcci differenti rispetto al time-series o al case-crossover, dunque è stato necessario verificare che le variabili che controllano questo tipo di confondenti possano essere le stesse anche per il consumo farmacologico.

Per identificare una variabile di controllo alternativa, è stata condotta un'analisi della serie storica del consumo di farmaci utilizzati nel trattamento del diabete (da ora in avanti definiti come "farmaci A10"), al fine di individuare eventuali trend o anomalie che lascino supporre la necessità di pensare a nuove fonti di confondimento, oppure a modifiche delle vecchie. A titolo esemplificativo, le date di prescrizione utilizzate nell'analisi sono quelle in cui il paziente ritira il farmaco, dunque l'apertura domenicale di una farmacia può determinare un incremento sporadico della prescrizione farmacologica da noi osservata ed esso è incorrelato a PM; questo tipo di fluttuazione non trova corrispondenza nella serie storica del numero di ricoveri o di decessi, ma va considerata nella modellazione delle prescrizioni farmacologiche perché potrebbe generare stime d'effetto distorte. La serie storica della prescrizione di farmaci A10 è adatta ad identificare questo tipo di fluttuazioni, perché plausibilmente non subisce variazioni dovute a fattori ambientali (inquinamento e clima), dato che queste terapie sono di natura cronica.

In dettaglio, per identificare scostamenti anomali dal consumo farmacologico medio, è stata costruita per ogni zona la serie storica della frequenza giornaliera di prescrizione di farmaci A10, che è stata successivamente sottoposta ad una trasformazione per stabilizzarne la varianza: precisamente è stata calcolata la radice quadrata delle frequenze giornaliere di ricovero. Le serie storiche così ottenute sono state detrendizzate separatamente secondo il processo descritto a seguire.

Avendo osservato che la distribuzione della radice quadrata della frequenza giornaliera di prescrizione è una mistura finita di due o tre (a seconda della zona) distribuzioni binomiali negative, per ogni zona è stato costruito un *Generalized Additive Model for Location, Scale and Shape* (GAMLSS), che estende il modello GAM a distribuzioni che non fanno parte della famiglia esponenziale ed a misture finite di distribuzioni<sup>[133]</sup>. In esso la variabile

dipendente era la serie storica trasformata della frequenza di prescrizione di farmaci A10 e le variabili indipendenti erano una spline cubica naturale della data con 2 gradi di libertà per ogni anno coinvolto nell'analisi, volta ad eliminare il trend a lungo termine, ed una variabile categoriale che identificasse i giorni della settimana, per controllare il trend a breve termine. La classe dei modelli GAMLSS è stata introdotta solo di recente e la sua applicazione non è ancora consigliabile nella stima degli effetti dell'inquinamento sulla salute, poiché le implementazioni sviluppate per i software statistici attualmente utilizzano un algoritmo di backfitting ed inoltre le stime degli errori standard relativi agli effetti fissi non sono affidabili nel caso il modello coinvolga una sezione non parametrica. Si noti, tuttavia, che l'interesse in questo caso è quello di eliminare il trend a lungo ed a breve termine dalla serie storica, non quello di stimare l'effetto di una covariata, e che l'inserimento di una spline naturale rende il modello completamente parametrico.

I residui dei modelli descritti sopra sono esattamente le serie storiche detrendizzate della prescrizione di farmaci A10 ed identificano per ogni giorno lo scostamento dalla media della trasformata della frequenza di prescrizione, dunque possono essere impiegati quale variabile di controllo del confondimento nei modelli case-crossover applicati alla prescrizione farmacologica.

Per valutare se la nuova variabile di controllo del confondimento aveva una performance migliore rispetto a quelle utilizzate di consueto, è stato applicato un approccio case-crossover per identificare l'effetto dell'esposizione a PM sulla prescrizione di farmaci modificatori dei lipidi, anch'essi trattamenti di natura cronica e dunque difficilmente influenzabili a breve termine da esposizioni ambientali.

Sono stati valutati diversi modelli: uno grezzo che non prevedesse alcuna correzione, uno che prevedesse la correzione tradizionale ed altri che inserissero la serie detrendizzata del consumo di farmaci A10 in diverse forme (lineare, spline, lineare spezzata).

Alla luce dei risultati ottenuti dall'applicazione di questi modelli, in luogo della correzione per vacanze e riduzione estiva della popolazione, nelle analisi della relazione tra esposizione a PM e consumo farmacologico si è scelto di inserire una variabile lineare spezzata in 0 della serie detrendizzata del consumo di farmaci A10, conservando invariate tutte le altre esplicative.

## Valutazione degli effetti ritardati dell'inquinante

Sarebbe riduttivo supporre che gli effetti dell'esposizione ad inquinante si esaurissero entro una giornata, dunque non è sufficiente valutare l'effetto della concentrazione rilevata nel giorno in cui si verifica un outcome sanitario: è necessario retrocedere nel tempo, valutando quali siano, se esistono, gli effetti ritardati dell'esposizione.

In letteratura vengono utilizzate principalmente due strategie per affrontare questo interrogativo.

La prima è quella di costruire diversi modelli che considerino ogni volta un ritardo (*lag*) diverso. A titolo esemplificativo, riprendendo la notazione utilizzata nella descrizione del modello additivo generalizzato, ciò significherebbe costruire una serie di modelli come il seguente:

$$\log(E(Y)) = \alpha + \sum_{j=1}^{d-1} \beta_j X_j + \beta_d X_{d,t-n} + \sum_{j=1}^{d-1} \sum_{\substack{r=1 \\ r \neq j}}^d \beta_{rj} X_j X_r + \sum_{j=d+1}^D a_j S_j(X_j)$$

nel quale  $X_{d,t-n}$  sia di volta in volta la concentrazione di PM lag 0 (ossia al tempo  $t-0$ ), lag 1 (ossia al tempo  $t-1$ ) e così via.

La seconda strategia, invece, considera contemporaneamente più ritardi nell'esposizione, costruendo modelli a lag distribuiti, ossia inserendo una variabile per ogni ritardo considerato, con la possibilità di ipotizzare una relazione temporale lineare (*non vincolato*) oppure polinomiale (*vincolato*) tra l'esposizione e l'outcome.

Il modello non vincolato sostituisce al termine  $\beta_d X_d$  del modello GAM un termine  $\beta_{d0} X_{d,t} + \beta_{d1} X_{d,t-1} + \dots + \beta_{dn} X_{d,t-n}$ , senza alcun vincolo sul valore dei coefficienti  $\beta$ , mentre un modello vincolato impone che essi seguano, per esempio, un modello polinomiale cubico<sup>[142]</sup>.

Va precisato che i coefficienti dei modelli a lag distribuiti non possono essere interpretati singolarmente, ma solo cumulativamente, poiché la loro somma costituisce una stima corretta dell'effetto cumulato dell'esposizione ritardata dal tempo  $t-n$  al tempo  $t$ .

Nel presente studio l'esposizione giornaliera a  $PM_{10}$  è stata inserita nel modello come variabile lineare. Gli effetti ritardati dell'esposizione sono stati investigati sia

attraverso modelli di tipo single-lag, fino a 6 giorni prima dell'evento, sia attraverso modelli a lag distribuiti non vincolati (DL), per identificare effetti immediati (DL 0-1), ritardati (DL 2-6) e prolungati (DL 0-6) dell'inquinante<sup>[142]</sup>.

## **Modificatori d'effetto**

L'effetto dell'esposizione a PM può variare a causa di alcuni fattori, indicati come modificatori d'effetto, quali per esempio l'età o le malattie croniche o ancora i trattamenti farmacologici ai quali si sottopone il soggetto. È noto che giovani, anziani e malati cronici sono maggiormente suscettibili all'effetto del PM<sup>[145]</sup>, per questo, nel presente lavoro sono state valutate le modificazioni dovute a sesso, età del paziente al momento del ricovero o della prescrizione, al trattamento che il paziente assumeva prima del ricovero ed alla complessità del paziente all'atto dell'ospedalizzazione.

L'età è stata categorizzata in tre classi (0-14 anni, 15 – 64 anni, ≥65 anni) nell'analisi dei ricoveri di natura respiratoria e delle prescrizioni di glucocorticoidi sistemici, adrenergici inalatori e glucocorticoidi inalatori, ed in due classi (0 – 64 anni, ≥65 anni) nell'analisi dei restanti outcomes.

La modificazione d'effetto dovuta al trattamento pregresso al ricovero è stata analizzata mediante l'identificazione di pazienti che avessero assunto farmaci antidiabetici, antitrombotici o cardiovascolari nei 60 giorni precedenti il ricovero oppure farmaci di tipo respiratorio nei 30 giorni precedenti.

Infine, la complessità del paziente al momento del ricovero è stata caratterizzata utilizzando l'indice di comorbilità Charlson<sup>[146]</sup>, un punteggio che indica la presenza concomitante di più patologie e la loro gravità, costruito sfruttando le diagnosi secondarie (dalla seconda alla sesta) inserite nella SDO. Ai fini dell'analisi, l'indice è stato categorizzato in tre livelli (0, 1, ≥2). Nell'appendice B viene riportato l'elenco di patologie utilizzate per il calcolo dell'indice di Charlson.

Le caratteristiche demografiche e patologiche della popolazione non sono i soli modificatori da considerare: l'effetto del particolato potrebbe variare da stagione a stagione, in parte a causa di una composizione differente del particolato stesso<sup>[147]</sup>. Per

questo, il presente lavoro ha valutato l'esistenza di modificazioni d'effetto dovute a stagione, distinguendo tra stagione calda (Aprile – Settembre) e fredda (Ottobre – Marzo).

Nel corso dello studio, nel caso in cui venisse utilizzato un modello GAM, la modificazione d'effetto è stata indagata attraverso un'analisi stratificata, dalla quale sono state ottenute le stime strato-specifiche del rischio relativo, successivamente confrontate attraverso il test di *relative effect modification*, proposto in letteratura<sup>[142]</sup>. Nel caso, invece, venisse utilizzato un disegno case-crossover, il modificatore d'effetto veniva inserito nel modello sottoforma di termine di interazione e se l'interazione risultava significativa vi era evidenza di modificazione d'effetto<sup>[148]</sup>.

## Metanalisi degli effetti

Le stime prodotte dai modelli specifici di ogni zona sono state sintetizzate tramite una stima metanalitica ad effetti fissi<sup>[142]</sup>. Assumendo che l'effetto dell'esposizione sia omogeneo tra zone, l'effetto complessivo viene calcolato secondo la seguente formulazione:

$$\hat{\beta}_{FE} = \frac{\sum_{j=1}^k \omega_j \hat{\beta}_j}{\sum_{j=1}^k \omega_j}$$

dove  $\hat{\beta}_{FE}$  è la stima d'effetto congiunta,  $\hat{\beta}_j$  è la stima d'effetto della zona  $j$ ,  $k$  è il numero totale di zone e  $\omega_j = 1/\hat{\sigma}_j^2$  (con  $\hat{\sigma}_j^2$  pari all'errore standard della zona  $j$ ).

La varianza dello stimatore  $\hat{\beta}_{FE}$  è pari a  $[\sum_{j=1}^k \omega_j]^{-1}$ .

Per valutare l'esistenza di modificazione d'effetto a livello complessivo, le stime metanalitiche relative agli strati dei modificatori di interesse sono state confrontate tramite il test di *relative effect modification*.

## Software

Tutte le analisi sono state condotte utilizzando i software statistici SAS, versione 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) ed R, versione 2.13.0 (R Project for Statistical Computing, <http://www.R-project.org>). Le analisi cartografiche, invece sono state condotte con Arc Map, versione 10.0 (ESRI Inc., Redlands, CA, USA).

## **Risultati**

### **Assessment dell'esposizione**

La tabella 1 sintetizza il processo di selezione del periodo di studio coinvolto dai metodi A, B e C per ogni zona. Precisamente, oltre a riportare per ogni zona l'estensione e la popolazione media residente considerando orizzonti temporali diversi, mostra quanta parte dell'area e della popolazione residente in una determinata zona è relativa a comuni coperti per almeno il 50% dalla superficie buffer costruita intorno alle centraline le cui serie storiche raggiungano una completezza almeno pari a 70%. In particolare, per gli agglomerati la proporzione di area coperta nel periodo 2000 – 2008 era risultava superiore ad 85% ed era pari ad 86% per l'agglomerato di Bergamo, a 98% per l'agglomerato di Milano ed a 100% per quello di Brescia. Si noti, inoltre, che la popolazione a cui sia possibile assegnare un'esposizione affidabile nell'agglomerato di Bergamo raggiungeva il 91% del totale. Nella zona A la copertura territoriale variava da un minimo di 49% per il periodo 2000 - 2008 ad un massimo di 83% per il periodo 2007 - 2008, con una copertura di popolazione rispettivamente pari a 59% ed 83%. Nelle zone B, C e D la copertura territoriale non raggiungeva il 50% per nessuno degli intervalli temporali considerati ed anche la proporzione di popolazione alla quale è possibile assegnare un'esposizione era bassa.

Nella zona A, si è scelto di analizzare il periodo 2002 – 2008, mentre per le zone B e C il periodo 2004 – 2008. In questo modo la copertura territoriale dell'area A ha raggiunto il 65%, mentre quella delle aree B e C il 18% ed il 12%, assegnando un'esposizione rispettivamente al 75%, al 22% ed al 21% della popolazione residente nella zona. Poiché nella zona D non c'era miglioramento della copertura territoriale nel tempo, è stato selezionato il periodo 2000-2008, il medesimo scelto per gli agglomerati.

La tabella 2 e la figura 1 sintetizzano il risultato finale della selezione appena descritta: per ciascuna area viene rappresentata (figura 1) e descritta (tabella 2) l'area del territorio e la popolazione coinvolta nello studio sfruttando ciascun metodo. In particolare, il metodo A ha coinvolto l'intera regione, mentre il metodo B ha coinvolto una percentuale

di popolazione che varia da 23% nella zona B a 100% nell'agglomerato di Brescia. I risultati sono molto simili se si implementa il metodo C, che ha coinvolto i comuni che distano meno di 10 km da almeno una centralina di rilevazione del particolato ed una di rilevazione della temperatura. Infine, il metodo D è stato applicato al periodo 2007 – 2008 ed ha incluso tutti i comuni situati a meno di 10 km da almeno una centralina di rilevazione della temperatura. Esso ha coperto l'83% della popolazione delle zone A e B e dell'agglomerato di Milano, l'89% della zona D ed il 100% dei rimanenti agglomerati.

Le figure 1b ed 1c evidenziano la disomogeneità della dislocazione sul territorio di centraline che forniscano una serie storica di rilevazione sufficientemente lunga: le zone di pianura a bassa densità abitativa (zona B) e le zone montuose (zona C) rimangono quasi completamente scoperte.

La tabella 3 riporta per ogni zona e per ciascuno dei 4 metodi di analisi le principali statistiche descrittive riguardanti le medie giornaliere di concentrazione di PM<sub>10</sub> e di temperatura. Si osservi, anzitutto, che a seguito del processo di imputazione dei valori missing la proporzione di valori giornalieri mancanti è risultato generalmente vicino a 0 in tutte le zone sia per il PM<sub>10</sub> che per la temperatura e per tutti i quattro metodi di assegnazione dell'esposizione. Fanno eccezione l'area C, che nel caso di assegnazione con metodo A o B riportava il 4,88% di valori mancanti nella serie storica del PM<sub>10</sub> ed il 3,87% in quella della temperatura, e l'area D, che nell'analisi secondo metodo C riportava globalmente l'1,49% di valori mancanti nelle serie storiche di PM<sub>10</sub> (specifiche per comune) ed il 12,57% nelle serie di temperatura.

Nel caso dei metodi A e B, l'esposizione è risultata sostanzialmente omogenea nella zone A e B, nell'agglomerato di Bergamo ed in quello di Brescia, con valori rispettivamente pari a 46,0 µg/m<sup>3</sup> [Standard Deviation (SD) 26,2], 46,2 µg/m<sup>3</sup> (SD 25,3), 46,5 µg/m<sup>3</sup> (SD 25,3) e 46,0 µg/m<sup>3</sup> (SD 28,2). Nelle zone C e D è stata rilevata una media significativamente inferiore e pari rispettivamente a 32,2 µg/m<sup>3</sup> (SD 17,6) ed a 36,5 µg/m<sup>3</sup> (SD 23,2), infine nell'agglomerato di Milano è stata stimata una concentrazione media significativamente più elevata rispetto a tutte le altre zone, che si è attestata a 50,0 µg/m<sup>3</sup> (SD 31,3).

I valori medi ottenuti in ogni zona sono risultati sostanzialmente invariati considerando



l'esposizione stimata attraverso il metodo C, eccezion fatta per l'area C per la quale la media giornaliera di PM<sub>10</sub> è risultata pari a 36,9 µg/m<sup>3</sup> (SD 24,8).

La situazione si è modificata significativamente utilizzando il metodo D: tutte le concentrazioni medie sono risultate inferiori, variando da un minimo di 19,3 µg/m<sup>3</sup> (SD 14,6) nell'area C ad un massimo di 39,9 µg/m<sup>3</sup> (SD 26,5) nell'agglomerato di Milano.

In tutte le zone e considerando ciascun tipo di metodo, l'esposizione durante la stagione calda è risultata significativamente inferiore rispetto a quella registrata nella stagione fredda.

Per quanto riguarda la temperatura media esiste una sostanziale eterogeneità tra le zone, in particolare seguendo i metodi di assegnazione A e B, i valori medi di temperatura variavano da un minimo di 9,3°C (SD 7,2) nella zona C ad un massimo di 13,9°C (SD 8,4) nell'agglomerato di Brescia. La gerarchia delle temperature medie è rimasta invariata utilizzando i metodi C e D, tuttavia applicando il metodo C nelle zone C e D si è registrato un significativo incremento delle stime. Infine, le temperature medie sono risultate significativamente più elevate nella stagione estiva, per tutte le zone e per tutti i metodi di assegnazione dell'esposizione.

## **Analisi degli effetti sui ricoveri respiratori**

La tabella 4 descrive per i ricoveri respiratori selezionati secondo i quattro metodi di analisi le caratteristiche demografiche del paziente, la complessità della sua situazione clinica e le terapie pregresse al momento del ricovero.

Complessivamente, l'analisi condotta con il metodo A ha utilizzato 440.804 ricoveri, che scendono a 365.421 se si utilizza il metodo B, a 278.475 con il metodo C e 98.077 con il metodo D. Considerando il metodo A, globalmente il 41% dei ricoveri è avvenuto durante la stagione calda, senza differenze significative tra zone. La distribuzione per sesso, età ed indice di Charlson è risultata, invece, eterogenea nelle sette zone: globalmente il 56,73% dei ricoveri ha interessato soggetti di sesso maschile, ma tale percentuale variava tra un minimo di 53,19% nell'agglomerato di Brescia ed un massimo di 59,71% nella zona D; complessivamente il 24,73% dei ricoverati aveva un'età inferiore ai 15 anni, mentre il 19,56% era tra i 15 ed i 64 anni d'età ed il rimanente 55,71% aveva almeno 65 anni. La

proporzione di soggetti giovani tra i ricoverati è risultata più elevata nelle zone A e D (rispettivamente 26,13% e 26,07%) e minima nell'agglomerato di Bergamo (23,49%). Nella zona C si è verificata la massima percentuale di ricoveri riferiti a soggetti anziani (58,47%), mentre nella zona D si è verificata quella minima (53,54%). Infine, il 56,59% delle SDO non presentava comorbilità di interesse, mentre il 25,01% aveva un indice di Charlson pari ad 1 ed il restante 18,41% aveva indice almeno pari a 2. Anche in questo caso vi era una forte eterogeneità tra zone: l'agglomerato di Bergamo ha registrato la più alta proporzione di ricoveri a cui si associa un indice di Charlson pari a 0 (60,26%) e quella minima a cui si associa un indice almeno pari a 2 (15,93%). La situazione inversa si verificava nell'agglomerato di Brescia (51,23% e 23,76%).

Non si evidenziavano sostanziali differenze nelle variabili descritte se si impiegavano gli altri tre metodi di analisi.

Le tabelle 4c e 4d riportano anche la distribuzione dei trattamenti pregressi al ricovero, che è risultata più eterogenea tra zone se si utilizzava il metodo C di selezione degli eventi. I trattamenti ai quali era sottoposta la più alta proporzione di pazienti sono gli antitrombotici (20,45%) e i diuretici (19,64%), seguiti dagli ace-inibitori (16,19%) e dagli adrenergici inalatori (15,15%). Anche i vasodilatatori utilizzati nelle patologie cardiache (12,15%), i calcioantagonisti (12,18%) ed i glucocorticoidi inalatori (11,24%) interessavano una fascia consistente dei casi. Gli altri trattamenti erano utilizzati da meno del 10% dei ricoverati. Eccezion fatta per antitrombotici, glicosidi cardiaci, vasodilatatori utilizzati nelle patologie cardiache e teofillina, la proporzione di pazienti trattati è risultata più elevata tra i casi selezionati tramite il metodo D (tabella 4d).

I risultati delle analisi dell'effetto dell'esposizione a  $PM_{10}$  sul rischio di ricovero respiratorio condotte su ogni zona sono sintetizzati nelle figure 2-8, nelle quali vengono mostrate le stime degli effetti distributed lag (DL) 0 – 1, 2 – 6 e 0 – 6 ottenute applicando i quattro metodi di analisi. L'effetto è espresso in termini di variazione del rischio di ricovero a fronte di un incremento di  $10 \mu g/m^3$  della concentrazione di particolato.

Per quanto riguarda la zona A (figura 2), le stime ottenute attraverso i metodi A, B e C hanno evidenziato l'esistenza di un effetto significativo e positivo dell'esposizione ritardata (DL 2 – 6) e prolungata (DL 0 – 6) a particolato sul rischio di ricovero, con una

significativa modificazione d'effetto dovuta a stagione: durante la stagione calda sono state stimati effetti più intensi. I risultati dei metodi A e B, inoltre, hanno sottolineato una modificazione dell'effetto immediato (DL 0 - 1) del PM<sub>10</sub> tra i pazienti con indice di comorbilità di Charlson almeno pari a 2: per essi l'effetto stimato è maggiore rispetto alle altre due categorie analizzate. L'applicazione del metodo C ha, invece, fatto emergere un effetto immediato e prolungato significativamente più intenso entro i pazienti di età superiore ai 65 anni. Infine gli esiti prodotto dal metodo D hanno evidenziato solamente la modificazione d'effetto dovuta a stagione, stimando nel periodo caldo una relazione positiva tra la concentrazione di PM ed il rischio di ricovero e durante la stagione invernale una relazione negativa.

Nella zona B (figura 3), solo il metodo A ed il metodo B hanno condotto alla stima di un effetto significativo dell'esposizione a particolato sul rischio di ricovero, in particolare il metodo A ha stimato un effetto sia immediato, che ritardato, che prolungato, mentre il metodo B ha stimato solo un effetto prolungato. Si è registrata, inoltre, una significativa modificazione d'effetto dovuta alla stagione ed all'età, con incrementi del rischio più elevati durante la stagione calda ed un effetto immediato meno intenso sui soggetti di età compresa tra 15 e 64 anni. La modificazione d'effetto dovuta a stagione permane anche con l'applicazione dei metodi C e D.

Analogamente a quanto descritto per la zona B, nella zona C (figura 4) solo l'applicazione dei metodi A e B ha prodotto stime d'effetto significativamente superiori a 0, in particolare il rischio di ricovero per cause respiratorie è risultato associato con l'esposizione ritardata e prolungata a PM. Inoltre, il metodo A ed il metodo B hanno evidenziato effetti rispettivamente prolungati e ritardati dell'esposizione a PM significativamente superiori nei soggetti con età inferiore ai 14 anni, se confrontati con la classe d'età intermedia.

Se si considera la zona D (figura 5), solo il metodo A ha stimato un effetto significativo e immediato dell'inquinante sul rischio di ricovero. Inoltre, i risultati prodotti dai metodi A e B hanno segnalato una modificazione d'effetto dovuta alla stagione, stimando nuovamente un incremento del rischio più elevato durante il periodo caldo.

L'analisi relativa all'aggregato di Bergamo (figura 6) ha evidenziato una relazione positiva tra la concentrazione di PM<sub>10</sub> DL 2 - 6 ed il rischio di ricovero per patologie respiratorie

sia utilizzando il metodo A che utilizzando il metodo B. Inoltre, i metodi A, B e C hanno stimato la consueta modificazione d'effetto dovuta a stagione.

Infine, l'applicazione del metodo D ha condotto ad una stima d'effetto significativamente inferiore a 0, che non è risultata modificata da stagione, sesso, età o comorbilità del paziente.

Le stime d'effetto complessive ottenute sull'agglomerato di Brescia (figura 7) non si discostavano significativamente da 0 per nessuno dei metodi utilizzati, ma i metodi A, B e C per la stagione calda hanno evidenziato effetti positivi e statisticamente superiori a quelli riferiti al periodo freddo; inoltre hanno stimato un effetto ritardato più intenso nei soggetti con indice di Charlson pari a 1.

Infine, solo l'applicazione del metodo C ha prodotto stime complessive d'effetto superiori a 0 nell'agglomerato di Milano (figura 8). Sia il metodo A che il metodo B che il metodo C hanno evidenziato, tuttavia, un effetto più intenso durante la stagione calda. Infine, applicando il metodo C è emerso un effetto immediato più intenso tra le donne, mentre applicando il metodo D le stime d'effetto sulla classe d'età 15-64 sono scese significativamente al di sotto dello 0.

La tabella 5 riporta le stime metanalitiche degli effetti finora descritti, in termini di variazione del rischio di ricovero a seguito di incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di PM. Complessivamente, i metodi A, B e C hanno evidenziato un effetto significativo immediato, ritardato e prolungato dell'esposizione a PM sul rischio di ricovero respiratorio. In particolare, utilizzando il primo metodo, si è stimato che ad un incremento di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  della concentrazione di  $\text{PM}_{10}$  sia associato un incremento immediato del rischio di ricovero per cause respiratorie pari a 0,34% [Intervallo di Confidenza (IC) 95%: 0,15; 0,53] ed un incremento ritardato di 0,65% (IC 95%: 0,40; 0,91), per un effetto prolungato complessivo pari a 0,84% (IC 95%: 0,55; 1,13). Le stime prodotte dall'applicazione dei metodi B e C sono molto simili a quelle descritte finora.

Considerando ora l'analisi dei modificatori d'effetto, come già osservato nei grafici specifici per zona è emerso un effetto più intenso durante la stagione calda, che è stato confermato nelle metanalisi dei risultati di tutti i quattro metodi: per il metodo A il rischio nella stagione calda subisce un aumento immediato pari a 4,07% (IC 95%: 3,47; 4,67) ed

uno ritardato pari a 5,88% (IC 95%: 5,19; 6,57) per ogni incremento di 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di PM, mentre la stima dell'effetto prolungato è pari a 6,70% (IC 95%: 5,93; 7,48). I risultati ottenuti per la stagione calda con i metodi C e D sono comparabili a quelli appena descritti per il metodo A, mentre le stime dell'effetto immediato e ritardato ottenute impiegando il metodo C sono inferiori e rispettivamente pari a 2,92% (IC 95%: 2,20;3,64) e 5,01% (IC 95%: 4,15;5,87). Si noti, inoltre, che le stime prodotte dal metodo D per la stagione fredda sono significativamente inferiori a 0.

Applicando i metodi A e B si è ottenuto un effetto prolungato significativamente più elevato nei pazienti con età inferiore ai 14 anni rispetto a quelli con età tra i 15 ed i 64 anni: per i pazienti giovani si è stimata una variazione positiva del rischio di ricovero pari a 1,22% (IC 95%: 0,69; 1,76) con il primo metodo e pari a 1,04% (IC 95%: 0,47; 1,62) con il secondo. Sia il metodo A che il metodo C, inoltre, hanno evidenziato una maggiore suscettibilità dei soggetti con età superiore a 65 anni, se confrontati con la classe d'età media: per essi si stima un incremento del rischio pari a 1,09% (IC 95%: 0,73; 1,45) con il metodo A ed a 1,06% (IC 95%: 0,21; 1,92) con il metodo C.

Infine, applicando il metodo C con un'esposizione distributed lag 0-1 le donne sono risultate più suscettibili rispetto agli uomini (donne: 0,47%, IC 95%: 0,20; 0,75 vs uomini: 0,03%, IC 95%: -0,22; 0,75).

Nella tabella 6, si propongono le stime di sintesi delle modificazioni d'effetto dovute a trattamento farmacologico pregresso al ricovero: solo il metodo C ha evidenziato risultati di interesse. In particolare, il rischio di ricovero respiratorio correlato a PM è risultato significativamente più elevato tra i consumatori di glicosidi cardiaci per tutti i DL di esposizione considerati, di vasodilatatori utilizzati nelle patologie cardiache per DL 0-1, di diuretici per DL 0-1 e DL 0-6 e di ace-inibitori per DL 0-1, mentre è risultato inferiore tra i trattati con calcioantagonisti per esposizione DL 0-6 ed inibitori della HGM COA riduttasi per esposizione DL 2-6.

## **Analisi degli effetti sui ricoveri cardiovascolari**

La tabella 7 riassume le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti ricoverati per patologie cardiovascolari, insieme alla distribuzione stagionale degli eventi

in analisi.

Il metodo A conduce alla selezione di 745.377 ricoveri, che scendono a 625.940, poi a 493.048 ed infine a 166.239 utilizzando rispettivamente i metodi B, C e D.

Considerando il metodo A, il 46,90% dei ricoveri è avvenuto durante la stagione calda, il 56,83% ha interessato soggetti di sesso maschile e il 71,02% i soggetti anziani. Inoltre, il 55,07% dei soggetti non ha presentato comorbidità di interesse al momento del ricovero, mentre il 26,14% riportava un indice di Charlson pari ad 1 ed il restante 18,79% almeno pari a 2. Come già osservato per i ricoveri respiratori, la distribuzione di sesso, età ed indice di comorbidità differisce tra zone: nell'agglomerato di Brescia la percentuale di maschi tra i ricoverati era minima ed era pari a 53,27%, mentre era massima nelle zone C (57,76%) e D (57,74%). La proporzione di soggetti anziani variava tra 68,25% nella zona D e 73,82% nella zona B. Infine, nell'agglomerato di Bergamo il numero di ricoverati con indice di Charlson nullo era massima (63,81%) ed era minimo quello di ricoverati con indice almeno pari a 2 (13,52%), l'inverso si verificava per la zona B e l'agglomerato di Brescia. Non si sono manifestate differenze di rilievo tra i quattro metodi per quanto riguarda le variabili appena descritte.

La tabella 7C descrive il consumo farmacologico pregresso al ricovero rilevato tra i casi selezionati con il metodo C: gli antitrombotici erano utilizzati dal 38,76% dei ricoverati, gli ace-inibitori dal 31,01% ed i vasodilatatori utilizzati nelle patologie cardiache dal 25,08%. Anche i betabloccanti (20,61%), i calcioantagonisti (19,87%) e gli inibitori della HMG COA reduttasi (17,54%) erano utilizzati da una consistente proporzione di pazienti, i restanti trattamenti interessavano al massimo il 10% dei ricoverati. Come già osservato per i ricoveri respiratori, vi è una forte eterogeneità tra aree per quanto concerne il numero di pazienti trattati, ma essa si riduce se si considera il metodo D (tabella 7D), applicando il quale si osserva una sostanziale crescita dell'utilizzo di tutte le terapie, eccezion fatta per i glicosidi cardiaci, i vasodilatatori utilizzati nelle patologie cardiache e la teofillina.

Le figure 9-15 sintetizzano i risultati delle analisi dell'associazione tra esposizione a particolato atmosferico e rischio di ricovero cardiovascolare, essi mostrano per ogni zona la variazione percentuale del rischio di ricovero cardiovascolare a fronte di incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di particolato atmosferico DL 0-1, DL 2-6 e DL 0-6.

Nella zona A (figura 9) sia il metodo A che il metodo B hanno evidenziato un'associazione positiva e statisticamente significativa l'esposizione immediata, ritardata e prolungata tra l'outcome di interesse e l'esposizione a PM. Le uniche modificazioni d'effetto identificate sono per il metodo A quella dovuta a stagione: l'effetto prolungato stimato per la stagione calda è risultato più intenso; e per il metodo C quella dovuta all'indice di Charlson: i soggetti con valore dell'indice almeno pari a 2 sono risultati più suscettibili all'esposizione DL 0-1 rispetto a coloro che manifestino un indice di Charlson pari a 0.

Le analisi condotte nella zona B (figura 10) non hanno evidenziato risultati significativi se non una modificazione d'effetto dovuta ad indice di Charlson per il metodo D: i soggetti con indice pari ad 1 risultavano più suscettibili di quelli con indice pari a 0.

Nella zona C (figura 11), solo il metodo D ha stimato un effetto positivo ed immediato di un incremento della concentrazione di PM sul rischio di ricovero, evidenziando inoltre un effetto ritardato più intenso nella stagione calda. Sia il metodo A che il metodo B hanno stimato un effetto positivo e significativo durante la stagione calda per DL 0-1.

Nella zona D (figura 12) non sono emersi risultati significativi, eccezion fatta per una modificazione d'effetto dovuta all'età ottenuta a seguito dell'applicazione del metodo A: i soggetti anziani sono risultati meno suscettibili agli effetti ritardati e prolungati dell'esposizione a PM.

Sebbene nessuno dei quattro metodi adottati abbia condotto a stimare un effetto significativo dell'esposizione sul rischio di ricovero nell'agglomerato di Bergamo (figura 13), tutti i modelli sono concordi nell'identificare un effetto maggiore durante la stagione calda. La stessa considerazione si applica all'agglomerato di Brescia (figura 14)

Infine, nell'aggregato di Milano (figura 15) i metodi A, B e C hanno identificato un'associazione positiva tra la concentrazione di particolato ed il rischio di ricovero per cause cardiovascolari: applicando i primi due metodi le stime sono significative per tutti gli effetti lag considerati, mentre applicando il terzo solo l'effetto prolungato è superiore a 0.

Tutti i tre metodi succitati hanno individuato la consueta modificazione d'effetto stagionale, con effetti più intensi durante la stagione calda. Inoltre, sia il metodo A che il metodo B hanno stimato un effetto ritardato inferiore nei soggetti anziani, mentre il metodo C ha stimato un effetto ritardato superiore nelle donne e nei soggetti con indice di Charlson

pari a 1.

Globalmente, le stime descritte finora danno luogo ai risultati metanalitici riportati nella tabella 8. In particolare, l'applicazione del metodo A ha condotto a stimare che ad un incremento di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$  corrisponde un incremento immediato del rischio di ricovero per cause cardiovascolari pari a 0,33% (IC 95%: 0,12; 0,53), un incremento ritardato pari a 0,53% (IC 95%: 0,28; 0,79) ed uno prolungato di 0,73% (IC 95%: 0,44; 1,01). Tale effetto è risultato significativamente modificato dalla stagione: durante il periodo caldo le stime descritte salgono rispettivamente a 1,00% (IC 95%: 0,47; 1,54), 1,72% (IC 95%: 1,10; 2,34) e 1,90% (IC 95%: 1,21; 2,59). Da ultimo, l'effetto ritardato stimato tra gli uomini (0,76%, IC 95%: 0,46; 1,07) è risultato significativamente più elevato rispetto a quello stimato per le donne (0,26%, IC 95%: -0,09; 0,60).

Il metodo B ha condotto a risultati molto simili, eccezion fatta per la modificazione dovuta a sesso, che in questo caso non è stata osservata.

Né il metodo C né il metodo D hanno evidenziato un'associazione complessiva significativa tra esposizione ed outcome, ma entrambi hanno stimato un effetto più intenso dell'inquinante durante il periodo estivo: il primo metodo ha registrato un incremento immediato del rischio pari a 1,05% (IC 95%: 0,54; 1,57), seguito da un incremento ritardato di 1,25% (IC 95%: 0,64; 1,86) ed un incremento prolungato di 1,92% (IC 95%: 1,20; 2,65). Le stime descritte salgono rispettivamente a 2,84% (IC 95%: 1,02; 4,70), 2,56% (IC 95%: 0,65; 4,50) e 2,79% (IC 95%: 0,85; 4,76) utilizzando il metodo D. Infine, i risultati del metodo C hanno evidenziato una modificazione dell'effetto ritardato e prolungato dell'inquinante in relazione al sesso simile a quella osservata con il metodo A: per i soggetti di sesso maschile l'incremento ritardato del rischio di ricovero associato con un aumento dell'esposizione a PM è risultato pari a 0,31% (IC 95%: 0,06; 0,57) a fronte di una variazione pari a -0,20% (IC 95%: -0,49; 0,08) nelle donne, le stime relative all'effetto prolungato dell'inquinante nei due gruppi sono risultate rispettivamente pari a 0,51% (IC 95%: 0,21; 0,80) ed a -0,02% (IC 95%: -0,36; 0,33).

L'analisi tramite il metodo C (tabella 9) della modificazione d'effetto dovuta a trattamento pregresso al ricovero ha fatto emergere un effetto prolungato più intenso



dell'esposizione a PM tra i consumatori di glicosidi cardiaci ed un effetto ritardato e prolungato più intenso tra coloro che assumono glucocorticoidi. Il metodo D, invece, ha evidenziato una modificazione d'effetto significativa tra coloro che consumano inibitori della HGM COA reduttasi ed adrenergici inalatori: in questi soggetti l'effetto del PM è risultato meno intenso.

### **Analisi degli effetti sui ricoveri cerebrovascolari**

Nella tabella 10 sono sintetizzate le principali statistiche descrittive relative ai ricoveri cerebrovascolari: il numero di eventi selezionato è stato pari a 243.900 utilizzando il metodo A, a 202.224 utilizzando il metodo B, a 159.589 utilizzando il metodo C ed infine a 53.647 utilizzando il metodo D. Ponendo l'attenzione sul metodo A, i ricoveri sono risultati ugualmente frequenti nella stagione calda ed in quella fredda, con una sostanziale omogeneità tra aree. Complessivamente il 48,41% dei ricoveri ha interessato soggetti di sesso maschile e l'80,62% soggetti anziani. Per quanto riguarda la complessità del paziente, il 54,52% dei ricoverati ha riportato un indice di Charlson nullo, il 27,38% indice pari ad uno ed il restante 18,10% almeno pari a 2. Le distribuzioni per sesso, classe d'età ed indice di Charlson sono risultate eterogenee tra zone: nell'agglomerato di Brescia la percentuale di ricoveri riferiti a soggetti di sesso maschile è risultata pari a 45,05%, mentre nell'agglomerato di Milano ammontava a 49,10%. La percentuale minima di soggetti anziani tra i ricoverati è stata raggiunta nella zona D (78,82%) e nell'agglomerato di Bergamo (78,92%), mentre quella massima si è registrata nella zona B (82,77%). Inoltre, nell'agglomerato di Bergamo risultava massima la percentuale di soggetti con indice di Charlson pari a 0 (62,16%) e minima quella di coloro che abbiano indice uguale a 2 o superiore (12,41%), nell'agglomerato di Brescia accadeva l'esatto opposto. Se si opera un confronto con gli altri tre metodi impiegati, l'unica variazione degna di nota nella variabili descritte finora si verifica nella zona D, nella quale la percentuale di soggetti con indice di Charlson aumenta sensibilmente utilizzando i metodi di selezione B, C e D.

Da ultimo, si descrive l'utilizzo di trattamenti precedentemente al ricovero (tabelle 10C ed 10D): anche in questo caso considerando gli eventi selezionati con il metodo C, si ripropone una forte eterogeneità tra zone, che risulta fortemente attenuata se si utilizza

invece il metodo D. Osservando gli eventi selezionati con il metodo A, i trattamenti più frequentemente utilizzati tra i ricoverati sono stati gli antitrombotici (32,97%), seguiti dagli ace-inibitori (26,72%), dai calcioantagonisti (18,38%) e dai diuretici (14,89%). Altri farmaci assunti da una proporzione consistente dei casi erano i vasodilatatori utilizzati nelle malattie cardiache (11,92%), i betabloccanti (10,72%) e gli inibitori della HGM COA riduttasi (11,03%). Utilizzando il metodo D, il consumo farmacologico è risultato complessivamente più elevato fatte salve alcune eccezioni (glicosidi cardiaci, vasodilatatori e teofillina).

Le figure 16-22 descrivono i risultati delle analisi condotte utilizzando i quattro metodi di analisi nelle sette singole zone: sono riportate le variazioni percentuali del rischio di ricovero a fronte di incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ .

Nella zona A (figura 16) e negli agglomerati di Bergamo (figura 20) e Brescia (figura 21) nessun modello ha evidenziato effetti statisticamente significativi.

Le analisi condotte sulla zona B (figura 17) utilizzando i metodi A, B e C hanno stimato un effetto immediato dell'esposizione a PM statisticamente inferiore allo 0, tale effetto si conserva anche per esposizioni ritardate e prolungate se si considera il solo metodo A.

Il metodo C ha rilevato una modificazione d'effetto dovuta all'indice di Charlson: i pazienti caratterizzati da un valore dell'indice almeno pari a 2 sono risultati più suscettibili rispetto a quelli con indice nullo. Si noti, tuttavia, che le stime relative a questi ultimi soggetti sono significativamente inferiori a 0 sia per il modello DL 0-1 che per il modello DL 0-6. È stata osservata una modificazione simile anche applicando il metodo D.

L'analisi della zona C (figura 18) non ha condotto a risultati di rilievo: nessuno metodo ha identificato un'associazione complessiva tra esposizione a PM e rischio di ricovero per cause cardiovascolari e unicamente il metodo C ha prodotto evidenze di una modificazione d'effetto dovuta al sesso, stimando una suscettibilità maggiore immediata e prolungata nelle donne.

L'applicazione dei metodi A e B ai dati relativi alla zona D (figura 19) ha condotto ad una stima d'effetto complessiva significativamente inferiore a 0: per il metodo A ciò si è verificato per esposizioni DL 2-6 e DL 0-6, mentre per il metodo B per DL 0-1 e DL 0-6.

Il metodo A ha evidenziato inoltre un effetto prolungato meno intenso nelle donne, mentre

il metodo B ha stimato un effetto immediato e prolungato più intenso nei soggetti con indice di Charlson pari a 1, se confrontati con soggetti con indice nullo. Si noti, che sia per le donne nel metodo A che per i soggetti con indice di Charlson pari a 0 nel metodo B le stime d'effetto sono risultate significativamente inferiori a 0.

Infine, l'analisi dell'agglomerato di Milano (figura 22) attraverso il metodo C ha condotto alla stima di una variazione del rischio di ricovero correlata all'esposizione significativamente negativa, mentre l'utilizzo del metodo D ha evidenziato una modificazione d'effetto dovuta al sesso, stimando una variazione positiva, anche se non significativa, del rischio di ricovero tra gli uomini.

Nella tabella 11 sono riassunti i risultati della metanalisi degli effetti dell'esposizione a PM sul rischio di ricovero cerebrovascolare: i metodi A, B e C sono risultati concordi nello stimare un decremento significativo del rischio di ricovero cerebrovascolare a fronte di un incremento della concentrazione di particolato aerodisperso, mentre il metodo D non ha condotto a risultati significativi. In particolare, un aumento di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$  è risultato associato ad un decremento immediato del rischio di ricovero cerebrovascolare pari a -0,26% (IC 95%: -0,49; -0,03) secondo il metodo A, il risultato era simile utilizzando il metodo B, mentre scendeva a -0,43% (IC 95%: -0,70; -0,15) con il metodo C. Un pattern simile è stato osservato per esposizioni ritardate e prolungate. Non è emersa alcuna modificazione d'effetto dovuta a stagione, sesso ed età.

Alcune tipologie di trattamento pregresso al ricovero (tabella 12) sono state identificate quali modificatori d'effetto: in particolare il metodo C ha stimato che l'effetto dell'esposizione a PM è meno intenso tra coloro che consumano glucocorticoidi inalatori, mentre il metodo D ha evidenziato una modificazione simile tra i consumatori di calcioantagonisti.

## **Analisi degli effetti sulle prescrizioni farmacologiche**

Le tabelle 13-24 descrivono le caratteristiche demografiche dei soggetti al momento della prescrizione e la distribuzione stagionale degli eventi. Per tutte le tipologie di farmaco analizzate come outcome si è osservata eterogeneità tra zone per quanto riguarda

la distribuzione per sesso ed età. Tuttavia essa si è presentata generalmente come poco marcata, dunque a seguire si procede al solo commento delle frequenze complessive.

Sono state selezionate 1.526.050 prescrizioni di glicosidi cardiaci (tabella 13) con il metodo C e 515.220 con il metodo D. Entrambi i metodi hanno evidenziato che gli eventi sono equamente ripartiti tra stagione calda e fredda e che gli uomini sono destinatari di una proporzione inferiore di prescrizioni (metodo C: 36,72% , metodo D: 36,87%). Infine, poco più del 90% delle prescrizioni è stato assorbito da soggetti anziani.

Le prescrizioni di antiaritmici di classe I e III (tabella 14) selezionate sono state 2.845.786 con il metodo C e 1.213.512 con il metodo D, equamente ripartite tra le due stagioni (metodo C, stagione calda: 49,78%; metodo D, stagione calda: 49,97%) e tra i due sessi (metodo C, uomini: 49,73%; metodo D, uomini:49,81%). Le prescrizioni erano destinate principalmente a soggetti di età almeno pari a 65 anni (metodo C: 79,49%; metodo D: 80,90%)

Sulle prescrizioni di vasodilatatori usati nella malattie cardiache (tabella 15; metodo C: 5.526.691 casi; metodo D: 2.049.967 casi) è stata osservata una ripartizione per stagione ed età molto simile a quella osservata per i glicosidi cardiaci, ma i maschi hanno assorbito il 50% delle prescrizioni.

Delle 8.106.639 prescrizioni di diuretici (tabella 16) selezionate con il metodo C, il 50,29% viene è stata erogata durante la stagione calda, il 38,80% era destinata a soggetti di sesso maschile ed il 77,86% ad anziani. La situazione si è presentata molto simile per i 3.507.236 eventi selezionati con il metodo D.

I betabloccanti (tabella 17; metodo C: 9.786.821 casi; metodo D: 4.992.745 casi) sono stati prescritti tanto nel periodo caldo quanto in quello freddo (50% dei casi con entrambi i metodi di selezione) e prevalentemente a soggetti di sesso femminile (metodo C, maschi: 45,67%; metodo D, maschi: 45,77%) ed agli anziani (metodo C, età 65+: 58,10%; metodo D, età 65+: 61,39%).

Le prescrizioni di calcioantagonisti (tabella 18) selezionate con il metodo C sono state 13.753.357; di esse il 49,16% è stata erogata nel periodo caldo, il 49,13% è stata destinata a soggetti di sesso maschile ed il 69,68% a soggetti di età almeno pari a 65 anni. La distribuzione era analoga per le 5.822.780 analizzate con il metodo D.

Le prescrizioni di sostanze modificatrici dei lipidi (tabella 19), utilizzate per saggiare la validità del controllo del confondimento basato sulla serie storica del consumo di farmaci A10, sono risultate equamente ripartite tra le stagioni (metodo C, stagione calda: 49,52%; metodo D, stagione calda: 49,94%), sia per i 13.468.460 casi selezionati con il metodo C, sia per i 5.642.381 selezionati con il metodo D. Il 53,26% delle prescrizioni estratte con il primo metodo ed il 55,81% di quelle estratte con il secondo era destinata a uomini, inoltre il 58,84% delle prime ed il 62,73% delle seconde riguardava soggetti anziani.

Complessivamente, il metodo C ha individuato 3.171.319 prescrizioni di glucocorticoidi sistemici (tabella 20), mentre il metodo D ne ha individuate 1.570.079. Di esse, la metà è stata erogata durante il periodo caldo (metodo C, stagione calda: 48,85%; metodo D, stagione calda: 48,28%) e più frequentemente a soggetti di sesso femminile (metodo C, maschi: 44,31%; metodo D, maschi: 44,54%). Secondo il metodo C, il 4,51% delle prescrizioni riguardava soggetti giovani, ed il 46,04% soggetti anziani. La percentuale di prescrizioni erogate a giovani cresceva lievemente utilizzando il metodo D (7,14%).

Gli adrenergici inalatori (tabella 21; metodo C: 4.563.411 casi; metodo D: 2.059.582 casi) sono stati erogati meno frequentemente durante il periodo caldo (47% delle prescrizioni), ma sostanzialmente in modo equo tra uomini e donne. Il 14,76% degli eventi selezionati con il metodo D erano prescrizioni riferite a soggetti giovani, mentre il 41,34% riguardava soggetti anziani. La proporzione di prescrizioni destinate ai giovani era leggermente più alta considerando il metodo D (16,21%).

Delle 3.773.226 prescrizioni di glucocorticoidi inalatori (tabella 22) selezionate tramite il metodo C, il 36,70% è stata erogata durante il periodo caldo, il 48,06% è stata assorbita dai maschi, mentre a soggetti giovani ed anziani erano destinate rispettivamente il 27,78% ed il 30,98% delle prescrizioni. Impiegando il metodo D di selezione (1.582.494 eventi) è stata osservata come unica differenza una crescita del numero di prescrizioni destinate alla classe d'età più giovane (31,02%).

Gli anticolinergici inalatori (tabella 23; metodo C: 974.166 eventi; metodo D: 512.105) erano prevalentemente destinati a soggetti di sesso maschile (metodo C: 60,76%; metodo D: 61,68%) e ad anziani (metodo C: 78,57%, metodo D: 80,71%), mentre il consumo stagionale è risultato simile (metodo C, stagione calda: 47,56%; metodo D, stagione calda:

48,12%).

Infine, sono state selezionate 648.001 prescrizioni di teofillina (tabella 24) con il metodo C e 182.783 con il metodo D. Il 48% di esse è stata erogata nel periodo caldo. Gli eventi hanno riguardato prevalentemente soggetti di sesso maschile (metodo C: 57,89%; metodo D: 57,32%) ed anziani (metodo C: 82,90%; metodo D: 85,79%).

La figura 23 mostra i risultati dell'analisi case-crossover condotta sulle prescrizioni di sostanze modificatrici dei lipidi allo scopo di valutare le performance dei modelli implementati utilizzando il metodo tradizionale di controllo del confondimento ed il nuovo metodo basato sulla rielaborazione della serie storica della prescrizione di farmaci A10. Per ciascuna zona e metodo vengono riportate le stime dell'effetto single-lag da 0 fino a 6, in termini di variazione del rischio di prescrizione a fronte di incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  della concentrazione di PM.

Quasi sempre, le stime grezze hanno indicato un'associazione (positiva o negativa) tra concentrazione di particolato e rischio di prescrizione di sostanze modificatrici dei lipidi. Inserendo nel modello case-crossover la nuova variabile di controllo del confondimento tali stime si sono avvicinate al valore nullo, generalmente non differendo da esso in modo statisticamente significativo. Invece spesso le stime ottenute utilizzando il metodo di controllo tradizionale hanno ridotto solo parzialmente o addirittura intensificato l'effetto stimato. L'unica eccezione si è verificata per il metodo D nell'agglomerato di Bergamo (figura 5): la correzione tradizionale ha avvicinato le stime a 0 più di quanto abbia fatto quella costruita nel presente studio.

Nelle figure da 24 – 65 sono stati selezionati gli outcomes farmacologici per i quali si siano evidenziati risultati di interesse e per ciascuno di essi sono stati sintetizzati i risultati, specifici per zona e metodo, dei modelli case-crossover con inserimento della nuova variabile di controllo del confondimento. Analogamente a quanto proposto in precedenza per i ricoveri, i risultati sono espressi in termini di variazione percentuale del rischio di prescrizione in funzione di incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  della concentrazione di PM DL 0-1, DL 2-6 e DL 0-6.

Le figure 24 - 30 sono relative alle prescrizioni di diuretici: nella zona A (figura 24) il metodo C non ha prodotto risultati complessivi significativi, ma ha evidenziato una

modificazione d'effetto significativa dovuta al sesso ed all'età: la variazione di rischio è risultata minore tra gli uomini e nei soggetti con età inferiore a 64 anni. Si noti che le stime per questi due sottogruppi della popolazione sono significativamente inferiori a 0. Una situazione analoga si è verificata per la stagione calda a fronte dell'applicazione del metodo D. Nella zona B (figura 25), il solo metodo C ha evidenziato una modificazione d'effetto dovuta all'età simile a quella descritta per la zona A. Nella zona C (figura 26), il solo metodo D ha prodotto evidenza di un incremento immediato, ritardato e prolungato del rischio di prescrizione a seguito di un aumento della concentrazione dell'esposizione. Non sono stati osservati risultati di rilievo nelle analisi condotte sulla zona D (figura 27) e nell'agglomerato di Brescia (figura 29). Lo studio dell'agglomerato di Bergamo (figura 28) attraverso il metodo D ha evidenziato una modificazione d'effetto dovuta a stagione come unico risultato significativo: durante il periodo caldo il rischio di prescrizione correlata ad esposizione a PM è risultato inferiore. Infine, il metodo D applicato all'agglomerato di Milano (figura 30) ha prodotto una stima d'effetto positiva per tutti i DL considerati. Inoltre, sia il metodo C che il metodo D hanno rilevato una modificazione d'effetto dovuta a stagione e ad età: la variazione di rischio è inferiore durante la stagione calda e negli uomini. Le stime prodotte per la stagione calda sono significativamente inferiori a 0.

Le figure 31 - 37 illustrano i risultati delle analisi della relazione tra esposizione a particolato e consumo di betabloccanti. Nella zona A (figura 31) solo il metodo D ha evidenziato un'associazione significativa positiva tra esposizione ed outcome di interesse, tale relazione non era modificata né dalla stagione né dal sesso né dall'età dei soggetti. Diverse sono le conclusioni tratte dall'analisi condotta attraverso il metodo C: sebbene l'effetto complessivo non sia significativo, è emersa una modificazione d'effetto significativa per sesso ed età: è stato stimato un effetto maggiore nelle donne e nei soggetti con età superiore ai 65 anni. Le analisi della zona B (figura 32) hanno evidenziato univocamente una modificazione d'effetto per stagione, con stime più elevate durante il periodo caldo per tutti i DL analizzati, ed un effetto immediato più intenso negli anziani. Nella zona C (figura 33) il metodo C non ha condotto ad alcuna conclusione rilevante, mentre il metodo D ha prodotto risultati simili a quelli ottenuti nella zona A. Le analisi condotte nella zona D (figura 34), nell'agglomerato di Bergamo (figura 35) ed in quello di

Brescia (figura 36) non hanno condotto a risultati significativi. Infine, nell'agglomerato di Milano (figura 37) sia il metodo D che il metodo C hanno stimato un'associazione positiva tra concentrazione di PM e rischio di prescrizione. È emerso, inoltre, un effetto meno intenso durante la stagione calda, che per il metodo C corrisponde a stime significativamente inferiori a 0. Il solo metodo C ha prodotto anche stime d'effetto più intense nelle donne, per qualsiasi DL, e negli anziani, per DL 2-6.

Nelle figure 38 – 44 vengono proposti i risultati dell'analisi della prescrizione di calcioantagonisti. Nella zona A (figura 38), il metodo C non ha stimato un effetto globale significativo, ma ha individuato una modificazione d'effetto per stagione, sesso ed età. Precisamente l'incremento del rischio di ricovero è risultato più elevato nella stagione fredda, nelle donne e negli anziani. Si noti, tuttavia, che le stime per le categorie di riferimento sono tutte inferiori allo 0. Il metodo D ha condotto a risultati molto diversi, stimando un incremento immediato, ritardato e prolungato del rischio di ricovero associato ad un incremento nella concentrazione dell'inquinante, senza modificazioni d'effetto significative. Nella zona B (figura 39) è emersa unicamente una modificazione d'effetto dovuta al sesso, con un effetto maggiore tra le donne. Nella zona C (figura 40), il metodo D ha prodotto conclusioni molto simili a quelle osservate per la zona A, mentre il metodo C non ha individuato risultati significativi. Nella zona D (figura 41) si è osservato un pattern simile a quello rilevato nella zona B, mentre l'analisi dell'agglomerato di Bergamo (figura 42) ha evidenziato un'associazione immediata e negativa tra esposizione e rischio di prescrizione con l'applicazione del metodo D. Nell'agglomerato di Brescia (figura 43), il metodo C ha stimato un effetto significativamente meno intenso durante la stagione fredda, che si è collocato al di sotto dello 0. Infine, per l'agglomerato di Milano (figura 44), solo il metodo C ha evidenziato un effetto ritardato positivo significativo sul rischio di ricovero, modificato da stagione, sesso ed età. In particolare, l'effetto stimato era significativamente più intenso durante la stagione fredda, nelle donne e negli anziani. Si noti, tuttavia, che le stime riguardanti il periodo caldo sono risultate significativamente inferiori a 0.

Considerando, ora, i farmaci destinati al trattamento del sistema respiratorio, le figure 45 – 51 riportano i risultati delle analisi condotte sulla prescrizione di glucocorticoidi sistemici.



Nella zona A (figura 45), la relazione tra outcome ed esposizione è risultata positiva applicando il metodo D, ma negativa implementando il metodo C. Inoltre, il metodo C ha evidenziato una modificazione dovuta a stagione, con una stima d'effetto più intensa durante la stagione calda. Si noti, inoltre, che dai risultati estratti con il metodo C è emerso un effetto ritardato e prolungato dell'inquinante più intenso nelle donne. Nella zona B (figura 46), il metodo C ha stimato un effetto maggiore nelle donne. Nella zona C (figura 47) applicando il metodo D si è stimato un effetto positivo e significativo per tutti i DL considerati, invece nella zona D (figura 48) non sono stati osservati risultati significativi. Il metodo C applicato all'agglomerato di Bergamo (figura 49) ha evidenziato unicamente una modificazione d'effetto per stagione, con effetto più intenso durante il periodo caldo. Il metodo D, invece, ha individuato una modificazione per sesso ed età, identificando donne e bambini quali soggetti più suscettibili all'inquinante. Le analisi condotte nell'agglomerato di Brescia (figura 50) hanno stimato un effetto positivo e più intenso durante la stagione calda, ma solo con l'applicazione del metodo C. Infine, nell'agglomerato di Milano (figura 51), i risultati del metodo C hanno posto in evidenza una modificazione d'effetto legata alla stagione ed al sesso: precisamente l'aumento della concentrazione di PM è risultata correlata ad un maggior incremento del rischio di prescrizione durante la stagione calda e nelle donne. Si noti, inoltre, che le stime della variazione di rischio ottenute per la stagione fredda e per gli uomini si collocano significativamente al di sotto dello 0. Dai risultati ottenuti applicando il metodo D, invece, si può concludere che l'incremento del rischio è più intenso durante l'estate e per i bambini.

Si prosegue con il commento delle figure 52 – 58, riferite alle analisi condotte sulla prescrizione di adrenergici inalatori. L'outcome di interesse è risultato positivamente associato con la concentrazione di PM nella zona A (figura 52) applicando il metodo D. Inoltre, sia il metodo C che il metodo D hanno identificato una modificazione d'effetto dovuta a stagione, con un effetto più intenso durante la stagione calda. Si noti, inoltre, che dai risultati estratti con il metodo C è emerso un effetto ritardato e prolungato più intenso nelle donne. Nella zona B (figura 53) il metodo D ha stimato un incremento immediato, ritardato e prolungato significativo del rischio di prescrizione a seguito di incrementi nella

concentrazione di PM. Tale effetto è risultato significativamente superiore durante la stagione estiva e nei soggetti con età superiore a 15 anni. Il metodo C ha sottolineato una modificazione d'effetto dovuta alla stagione simile a quella già descritta per il metodo D ed un effetto immediato più intenso nelle donne. Nella zona C (figura 54) il metodo D ha evidenziato un incremento immediato, ritardato e prolungato del rischio di prescrizione a fronte di un incremento della concentrazione di PM, mentre nella zona D (figura 55) nessuno dei due metodi applicati ha prodotto evidenze dell'esistenza di un effetto complessivo, ma il metodo C ha stimato una suscettibilità maggiore della classe 15 – 64 anni ed il metodo D ha evidenziato un effetto più intenso durante la stagione calda. Per l'agglomerato di Bergamo (figura 56) è emerso unicamente un effetto significativo per la stagione calda applicando il metodo C. Un risultato analogo è stato osservato su Brescia (figura 57), per entrambi i metodi applicati. Infine, nell'agglomerato di Milano (figura 58), sia il metodo C che il metodo D hanno individuato un incremento significativo della prescrizione di adrenergici inalatori a fronte di un incremento nella concentrazione di PM<sub>10</sub>. Tale effetto è apparso significativamente maggiore durante la stagione calda. Inoltre, impiegando il metodo C, i soggetti inferiori ai 14 anni sono risultati meno suscettibili al PM, con stime significativamente inferiori a 0.

Da ultimo si osservino i risultati ottenuti sui glucocorticoidi inalatori (figure 59 – 65): nella zona A (figura 59) il metodo D ha condotto ad una stima significativamente positiva dell'effetto dell'esposizione sul rischio di ricovero, con una modificazione significativa dovuta alla stagione: durante l'estate l'effetto si è rivelato più intenso. Il metodo C, invece, non ha prodotto evidenza di un'associazione complessiva, ma ha rilevato una modificazione d'effetto dovuta a stagione analoga a quella descritta per il metodo C ed un'ulteriore modificazione dovuta ad età, con variazioni del rischio significativamente inferiori a 0 nella classe più giovane, che risulta quindi meno suscettibile. Nella zona B (figura 60), è stata osservata un'associazione positiva ritardata e prolungata tra esposizione ed outcome solo applicando il metodo D. Entrambi i metodi, tuttavia, hanno identificato una modificazione d'effetto dovuta a stagione simile a quella descritta per la zona A. Inoltre, il metodo C ha stimato un effetto più intenso nelle donne, mentre il metodo D un effetto meno intenso nella classe d'età più giovane. Nella zona C

(figura 61) nuovamente il metodo D ha individuato un incremento significativo del rischio di ricovero all'aumentare della concentrazione di PM, qualunque DL si consideri. Inoltre entrambi i metodi hanno stimato nuovamente un effetto maggiore durante il periodo caldo. Nella zona D (figura 62) si è osservato un andamento simile a quello descritto per la zona C. Anche nell'agglomerato di Bergamo (figura 63) l'effetto dell'esposizione è apparso intensificato durante la stagione calda. Inoltre, i soggetti con età maggiore di 65 anni sono risultati meno suscettibili all'esposizione DL 0-1 rispetto ai giovani di età inferiore a 15 anni. I risultati estrapolati a seguito dell'analisi degli agglomerati di Brescia (figura 64) e di Milano (figura 65) ricalcano quelli ottenuti nella zona A.

La tabella 25 sintetizza i risultati metanalitici delle analisi della relazione tra esposizione a particolato e prescrizione di terapie di tipo cardiovascolare. I risultati sono espressi, come di consueto, in termini di variazione del rischio di prescrizione in funzione di incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  della concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ .

Il metodo C ha individuato unicamente una relazione positiva tra esposizione a particolato e consumo di betabloccanti, stimando un incremento immediato del rischio di prescrizione pari a 0,04% (IC 95%: 0,00; 0,07), l'impatto ritardato e prolungato è risultato molto simile. Per tutti gli outcomes considerati, il metodo C ha inoltre identificato un effetto significativamente meno intenso durante la stagione calda, che si manifesta attraverso stime della variazione di rischio significativamente inferiori a 0 per qualsiasi DL considerato. In particolare, il decremento immediato stimato va da un minimo di -0,13% (IC 95%: -0,24; -0,02) per il DL 0-1 dei betabloccanti ad un massimo di -0,45% (IC 95%: -0,65; -0,25) per gli antiaritmici di classe I e III. Qualunque sia l'outcome considerato, le stime degli effetti immediati, ritardati e prolungati entro le stagioni sono simili tra loro. Inoltre, l'effetto dell'esposizione sul consumo di antiaritmici di classe I e III, vasodilatatori utilizzati nelle patologie cardiache, diuretici e betabloccanti è risultato maggiore nelle donne, ma mentre per antiaritmici, vasodilatatori e diuretici tale differenza si è espressa in un significativo decremento del rischio di prescrizione all'aumentare della concentrazione di PM per i soggetti di sesso maschile (antiaritmici, DL 0-1: -0,11%, IC 95%: -0,21; -0,02; vasodilatatori, DL 0-1: -0,10%, IC 95%: -0,17; -0,03; diuretici, DL 0.1: -0,12%, IC 95%: -0,18; -0,06), per i betabloccanti accade il contrario: il rischio di prescrizione è risultato

positivamente associato con la concentrazione di particolato, sia immediatamente (0,10% , IC 95%: 0,06; 0,15) che con ritardo (0,16%, IC 95%: 0,11; 0,21) che in relazione ad esposizioni prolungate (0,14%, IC 95%: 0,09; 0,20). Se si considerano i calcioantagonisti, la relazione risulta più complessa: negli uomini è stata stimata una significativa ed immediata riduzione del rischio di prescrizione pari a -0,07% (IC 95%: -0,11; -0,03) a fronte di un incremento di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di inquinante, mentre nelle donne si è registrato un incremento significativo del rischio di 0,09% (IC 95%: 0,05; 0,014). Le stime degli effetti ritardati e prolungati dell'esposizione sono molto simili a quelli appena descritti. Infine, si consideri la modificazione d'effetto dovuta all'età: l'effetto dell'esposizione a PM si è manifestato più intensamente tra gli anziani per quanto riguarda i vasodilatatori, i betabloccanti ed i calcioantagonisti. In particolare, l'aumento della concentrazione di PM DL 0-1 è risultata associata con un incremento dello 0,08% (IC 95%: 0,03; 0,12) nel rischio di prescrizione di betabloccanti e di 0,05% (IC 95%: 0,02; 0,09) nel rischio di prescrizione di calcio antagonisti, con effetti ritardati e prolungati molto simili. Per i vasodilatatori, invece, si è evidenziato decremento significativo del rischio di prescrizione tra i soggetti di età inferiore a 65 anni (-0,19%; IC 95%: -0,32; -0,06).

Il metodo D ha individuato associazioni positive e significative tra esposizione a PM DL 0-1, DL 2-6 e DL 0-6 a PM e la prescrizione di diuretici, betabloccanti e calcioantagonisti. In particolare, si è stimato che a fronte di un incremento di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di PM, il rischio di prescrizione di diuretici incrementa immediatamente di 0,13% (IC 95%: 0,04; 0,21), similmente quello di betabloccanti incrementa di 0,16% (IC 95%: 0,08; 0,23), mentre quello di calcioantagonisti cresce di 0,08% (IC 95%: 0,02; 0,15). I risultati dei modelli che valutano l'esposizione DL 2-6 e DL 0-6 sono molto simili a quelle già descritte. Inoltre, l'effetto dell'esposizione sulla prescrizione di diuretici e calcioantagonisti è risultato più intenso nelle donne: si è stimato che al consueto incrementare dell'esposizione DL 0-1 corrisponda un aumento di 0,22% (IC 95%: 0,11; 0,33) nella prescrizione di diuretici e di 0,15% (IC 95%: 0,06; 0,24) in quella di calcioantagonisti. Gli effetti ritardati e prolungati sono risultati lievemente più intensi.

Da ultimo, si riassumono i risultati ottenuti dalle analisi delle prescrizioni di

trattamenti respiratori (tabella 26). Il metodo C ha evidenziato un'associazione significativa tra esposizione a particolato e prescrizione di adrenergici inalatori e glucocorticoidi inalatori: per i primi si è stimato un incremento immediato del rischio di 0,07% (IC 95%: 0,02; 0,12), mentre per i secondi tale incremento era pari a 0,15% (IC 95%: 0,10; 0,20). Per i glucocorticoidi inalatori l'effetto ritardato è risultato meno intenso. Il metodo D ha evidenziato un incremento egualmente significativo ma più intenso per entrambi gli outcomes (adrenergici inalatori: 0,25%; IC 95%: 0,15; 0,36; glucocorticoidi inalatori: 0,40%; IC 95%: 0,29; 0,51), relativamente costante per esposizioni ritardate e prolungate. Inoltre, questo secondo metodo ha rilevato un incremento immediato positivo e pari a 0,28% (IC 95%: 0,16; 0,41), seguito da un incremento ritardato lievemente più intenso, anche della prescrizione di glucocorticoidi sistemici. Sia il metodo C che il metodo D hanno evidenziato per i tre outcomes appena descritti un effetto significativamente più intenso durante la stagione calda: per il metodo C le stime vanno da un minimo di 0,66% (IC 95%: 0,47; 0,85) per il modello DL 0-1 relativo ai glucocorticoidi sistemici ad un massimo di 3,00% (IC 95%: 2,80; 3,21) per il modello DL 0-6 costruito sui glucocorticoidi inalatori; anche per il metodo D l'effetto minimo è stato stimato sulla prescrizione di glucocorticoidi sistemici per il modello DL 0-1, mentre il massimo è emerso per il modello con esposizione DL 0-6 relativo ai glucocorticoidi inalatori. In particolare, quest'ultima stima è molto maggiore rispetto a quella ottenuta con il metodo C (4,72%; IC 95%: 4,29; 5,14). Solo il metodo C ha individuato una modificazione d'effetto dovuta al sesso, con stime più elevate nelle donne sia per i glucocorticoidi sistemici che per gli adrenergici inalatori. Il metodo D ha identificato un effetto maggiore nei soggetti giovani per quanto riguarda la prescrizione di glucocorticoidi sistemici (effetto DL 0-1: 1,03%; IC 95%: 0,61; 1,46) e nei soggetti di età media per quanto concerne gli adrenergici inalatori (effetto DL 0-1: 0,41%; IC 95%: 0,25; 0,58). Inoltre, il metodo C ha evidenziato un effetto più intenso dell'esposizione sul consumo di adrenergici e glucocorticoidi inalatori nelle classi d'età media ed anziana. Si noti, per concludere, che in alcuni casi le stime d'effetto prodotte dal metodo C negli strati dei modificatori sono significativamente inferiori a 0.

## Discussione

Lo studio condotto ha analizzato la relazione a breve termine tra particolato atmosferico e patologie cardiorespiratorie e cerebrovascolari impiegando sia un outcome abitualmente indagato, quale il ricovero ospedaliero, che identifica episodi patologici acuti e gravi, sia un outcome relativamente inesplorato, quale la prescrizione farmacologica, che è potenzialmente in grado di assumere il ruolo di proxy di eventi patologici moderati che non esitano in un ricovero. Le analisi sono state condotte sull'intero territorio regionale lombardo, suddiviso in sette zone omogenee per caratteristiche orografiche, meteorologiche e densità abitativa, ed hanno previsto l'utilizzo di metodi di exposure assessment e modelli statistici differenti, allo scopo di sottolineare differenze e somiglianze nei risultati ottenuti. Sono state, inoltre, calcolate misure metanalitiche dell'associazione tra esposizione a particolato e rischio di ricovero o di prescrizione farmacologica, che fornissero un quadro sintetico delle evidenze su tutta la regione.

I risultati dell'analisi dei ricoveri condotta secondo i quattro metodi illustrati nel corso del presente lavoro hanno evidenziato come diversi metodi di exposure assessment possano condurre a stime d'effetto molto distanti le une dalle altre: affidandosi ai dati misurati dalle centraline fisse, i risultati metanalitici su tutta la regione rilevano un'associazione significativa tra la concentrazione di particolato ed il rischio di ricovero per patologie cardiorespiratorie e cerebrovascolari, mentre utilizzando il metodo D tale associazione non emerge più come significativa. Inoltre, salvo rare eccezioni, le analisi specifiche in ogni zona hanno generalmente condotto a risultati molto simili sfruttando i metodi A e B, mentre l'impiego del metodo C ha prodotto risultati discordanti dai due precedenti per le zone C e D, e nel caso dei ricoveri cardiovascolari anche per la zona A. Il metodo D, infine, ha condotto a risultati generalmente discordanti da quelli ottenuti con il metodo C e nella maggior parte dei casi non ha evidenziato alcun effetto significativo dell'esposizione a PM sulla salute.

Se, tuttavia, si considerano le stime metanalitiche della relazione tra particolato e prescrizione farmacologica, presenti solo per i metodi C e D, accade l'opposto di quanto osservato per i ricoveri: generalmente l'applicazione del metodo D esita in stime d'effetto più intense rispetto a quelle prodotte dal metodo C.

La differenza tra i risultati ottenuti con il metodo C rispetto a quelli ottenuti con il metodo A e B nelle zone C e D potrebbe essere dovuta all'esistenza di un'esposizione eterogenea all'interno dell'area, che è meglio interpretata attraverso l'esposizione assegnata con il metodo C. I primi due metodi sarebbero dunque soggetti a misclassificazione dell'esposizione. Ove le concentrazioni di inquinante sono più omogenee sul territorio, ossia su tutta la pianura (che comprende gli agglomerati e le zone A e B) <sup>[69]</sup>, il metodo C conduce infatti a stime simili a quelle ottenute con i primi due metodi, confermando anche l'equivalenza dell'approccio fondato sulle serie storiche e del disegno case-crossover <sup>[140]</sup>. L'assenza di effetto osservata applicando il metodo D ai ricoveri <sup>[140]</sup>, invece, potrebbe essere dovuta alla dimensione ridotta del campione di eventi o della finestra temporale da esso coinvolti, queste stime sono infatti costruite sul solo periodo 2007-2008. Si consideri, inoltre, che recentemente lo studio EpiAir2 <sup>[32]</sup>, che ha coinvolto 25 città italiane tra le quali anche Milano, ha osservato che le stime d'effetto ottenute per il periodo 2001-2005 sono superiori rispetto a quelle osservate nel periodo 2006-2010 e che per la città di Milano l'associazione tra PM e ricoveri per patologie cardiorespiratorie e cerebrovascolari relativa a quest'ultimo periodo non è significativa, in linea con le conclusioni tratte dal presente studio.

Alla luce delle considerazioni fatte finora, verranno confrontati i risultati riguardanti i ricoveri ed ottenuti con il metodo C con quelli riportati in letteratura: le stime ricavate per i ricoveri di natura respiratoria sono in linea con quelle ottenute da studi italiani condotti in precedenza. Gli studi EpiAir, MISA e MISA-2 hanno stimato incrementi del rischio associati con aumenti di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  della concentrazione di  $\text{PM}_{10}$  rispettivamente pari a 0,78% ( $\text{PM}_{10}$  lag 0-1, IC 95%: 0,41; 1,16)<sup>[31]</sup>, 1,3% ( $\text{PM}_{10}$  lag 0-1, IC 95%: 0,8; 1,7) <sup>[25]</sup> e 0,6% ( $\text{PM}_{10}$  lag 0-3, IC 95%: 0,22; 1,059)<sup>[26]</sup>. Inoltre, lo studio MISA ha stimato che la variazione di rischio di ricovero nella città di Milano era pari a 1,2% ( $\text{PM}_{10}$  lag 0-1, IC 95%: 0,8; 1,7) nel 1990 – 1994 ed a 0,5% ( $\text{PM}_{10}$  lag 0-1, IC 95%: -0,2; 1,3) nel periodo 1995 – 1999. L'effetto metanalitico osservato nel presente studio è più basso rispetto a quelli elencati finora, poiché si attesta a 0,23% ( $\text{PM}_{10}$  lag 0-1, IC 95%: 0,04; 0,42), questo potrebbe essere dovuto al fatto che l'analisi comprende anche zone suburbane e rurali, nelle quali l'effetto potrebbe differire anche in funzione di una

differente composizione del particolato. Analogamente a quanto osservato nei nostri risultati, le analisi stratificate per stagione condotte nel MISA e nel MISA-2 rivelano un effetto più forte dell'esposizione a PM durante il periodo caldo, con incrementi del rischio rispettivamente pari a 4,94% (PM<sub>10</sub> lag 0-1, IC 95%: 0,85; 9,20) ed a 2,19% (PM<sub>10</sub> lag 0-3, IC 95%: -0,05; 4,61).

Per quanto riguarda la relazione tra esposizione a PM e rischio di ricovero cardiovascolare, il metodo C non ha evidenziato risultati significativi. In letteratura è generalmente riconosciuta l'esistenza di un incremento del rischio di ricovero cardiovascolare entro le 24 ore successive ad un aumento nella concentrazione di PM<sub>10</sub> e sia lo studio RISCAT<sup>[58]</sup>, condotto in Toscana, che lo studio EpiAir2<sup>[32]</sup> che ancora i tre grandi studi citati in precedenza concordano nell'identificare un incremento significativo del rischio di ricovero cardiovascolare a fronte di aumenti della concentrazione dell'esposizione, con ritardo massimo di due giorni. Si sottolinea, tuttavia, che nello studio EpiAir2 le stime per il DL 0-1 non sono significativamente diverse da 0. Si noti, inoltre, che le stime ottenute nel nostro studio applicando il metodo C nell'agglomerato di Milano identificano un effetto prolungato significativo e che durante la stagione calda emerge un effetto metanalitico significativamente superiore a 0, che segnala l'esistenza effettiva di un'associazione.

La ragione delle discrepanze osservate con la letteratura potrebbe risiedere nuovamente nel coinvolgimento di popolazioni suburbane e rurali esposte ad un particolato atmosferico che presenta una composizione diversa rispetto a quella cittadina.

Passando, ora, ai risultati ottenuti per i ricoveri cerebrovascolari, la letteratura non è chiara nell'indicare quale sia l'effetto dell'esposizione sul rischio di ricovero: tra gli studi italiani che hanno analizzato l'outcome cerebrovascolare, il MISA-2 ha stimato che ad un incremento di 10 µg/m<sup>3</sup> nella concentrazione di PM<sub>10</sub> si osserva un decremento, anche se non significativo, del rischio di ricovero per cause cerebrovascolari pari a -0,57% (PM<sub>10</sub> lag 0-3, IC 95%: -1,24; 0,12), che diventa significativamente inferiore a 0 durante la stagione fredda; anche lo studio EpiAir ha stimato un decremento immediato non significativo del rischio di ricovero pari a -0,05% (lag 0-1, IC 95%: -0,60; 0,52) ed un decremento ritardato significativo pari a -1,02% (lag 2-5, IC 95%: -1,69; -0,35). Infine, lo studio EpiAir2 ha osservato un decremento non significativo del rischio ricovero



cerebrovascolare per esposizioni lag 0-1 pari a -0,14% (IC 95%: -0,73; 0,45). Inoltre, alcuni studi internazionali hanno prodotto evidenze di associazione tra esposizione a particolato ed il solo ictus ischemico<sup>[149-151]</sup>.

Da queste osservazioni si evince che i nostri risultati non sono in disaccordo con la letteratura disponibile e che quanto abbiamo osservato potrebbe essere frutto di una selezione troppo ampia degli eventi: restringendo le analisi ai soli ictus ischemici o emorragici si potrebbe apprezzare un risultato estremamente diverso.

Il confronto con studi precedenti riguardanti l'effetto dell'esposizione a PM sul consumo di farmaci di tipo cardiorespiratorio è difficile, poiché sono stati condotti pochi studi e differiscono per disegno di studio, popolazione coinvolta, esposizione considerata ed effetto di interesse. Tuttavia, l'incremento della prescrizione di glucocorticoidi sistemici, adrenergici inalatori e glucocorticoidi inalatori trova riscontro in alcuni studi panel condotti su bambini sia asmatici<sup>[40, 42, 44, 45, 48]</sup> che sani<sup>[46]</sup>, nei quali si osserva un incremento del consumo di beta-agonisti a fronte di un'elevata esposizione a PM, ed in alcuni studi condotti su adulti asmatici<sup>[41, 43]</sup>, nei quali si osserva un incremento del consumo di corticosteroidi inalatori. Infine, uno studio sulla città lombarda di Como<sup>[89]</sup> ha osservato un incremento della prescrizione di farmaci per il trattamento della patologie ostruttive delle vie respiratorie (tra i quali ci sono glucocorticoidi ed adrenergici inalatori) in corrispondenza di concentrazioni elevate di particolato. Questi risultati sono in linea con quelli prodotti dall'analisi descritta nel presente lavoro: la prescrizione di glucocorticoidi sistemici, adrenergici inalatori e glucocorticoidi inalatori aumenta significativamente all'aumentare della concentrazione di PM. Poiché questi farmaci sono impiegati nella gestione delle esacerbazioni di BPCO<sup>[119]</sup> e dell'asma<sup>[118]</sup>, entrambe patologie che sono risultate associate con esposizione a PM<sub>10</sub><sup>[30, 31, 54]</sup>, la loro prescrizione è indicativa del verificarsi di un evento acuto che non necessariamente esita in ricovero. Inoltre, l'analisi della modificazione d'effetto ha evidenziato il gruppo dei bambini al di sotto dei 15 anni come il più suscettibile all'utilizzo di glucocorticoidi sistemici, impiegati soprattutto nel trattamento di esacerbazioni severe di asma, mentre gli adulti al di sotto dei 64 anni sembrano più a rischio di ricevere una prescrizione di adrenergico inalatorio, utilizzato nel trattamento di esacerbazioni acute di asma, ma anche di BPCO.

Per quanto riguarda i trattamenti di tipo cardiovascolare, non sono disponibili in letteratura studi che descrivano la relazione tra consumo di diuretici, betabloccanti e calcioantagonisti ed esposizione a particolato. Tuttavia, le linee guida europee per il trattamento dello scompenso cardiaco acuto<sup>[120]</sup> raccomandano l'utilizzo di betabloccanti e di diuretici; i betabloccanti sono indicati anche nel trattamento dell'angina instabile<sup>[152]</sup>, così come i calcioantagonisti; i diuretici, infine, vengono impiegati anche nel trattamento dell'ipertensione<sup>[153]</sup>. In letteratura, per tutte le patologie elencate sono disponibili evidenze di un'associazione con l'esposizione a particolato atmosferico<sup>[154, 155]</sup>. Anche in questo caso valgono le conclusioni già tratte per l'analisi dei trattamenti respiratori: le categorie di farmaco sopraelencate possono essere utilizzate quali proxy di manifestazioni patologiche acute di natura cardiovascolare.

Infine, si vuole porre attenzione ai risultati dell'analisi di modificazione d'effetto dovuta a trattamento farmacologico pregresso al ricovero sulla relazione tra esposizione a PM e ricovero stesso. In particolare, i pazienti che fanno uso di glicosidi cardiaci, vasodilatatori, ace-inibitori e diuretici sono risultati più suscettibili al particolato rispetto ai non trattati. La stessa considerazione si applica per i glicosidi cardiaci ed i glucocorticoidi inalatori nel caso di ricovero cardiovascolare. Questo potrebbe condurre all'erronea conclusione che il trattamento con questi farmaci possa aumentare la suscettibilità del soggetto al PM. In realtà, queste stime sono con elevata probabilità affette da *confounding by indication*<sup>[156]</sup>: la modificazione d'effetto osservata non è dettata dalla terapia, ma identifica in realtà la relazione sussistente tra la patologia che richiede la somministrazione del farmaco ed il rischio di ricovero. Ciò significa che i soggetti che assumono i farmaci succitati hanno una condizione patologica tale da renderli più suscettibili all'effetto del particolato. Nonostante la presenza del suddetto confondimento, i calcioantagonisti e gli inibitori della HGM COA riduttasi sembrano ridurre il rischio di evento respiratorio e cardiovascolare, ma anche questa conclusione è minata dalla presenza di *confounding by indication*, dunque non è possibile confermare un loro effetto protettivo rispetto all'azione del PM.

Oltre a quanto appena descritto per il *confounding by indication*, lo studio condotto presenta alcuni limiti. A causa della ridotta disponibilità di centraline sul territorio, tutte le

centraline che rilevassero la concentrazione di inquinante con sufficiente completezza, sia che fossero di fondo, sia che fossero da traffico, sia che fossero industriali, sono state coinvolte nell'analisi con metodi A, B e C. Poiché le stazioni di fondo sono quelle destinate a rilevare l'esposizione complessiva della popolazione, mentre quelle da traffico e industriali rilevano variazioni locali della concentrazione di particolato, l'impiego di tutte le stazioni nell'assegnazione dell'esposizione può aver determinato un bias nell'exposure assessment. La scelta di includere tutte le centraline, tuttavia, rispecchia quanto accade in letteratura<sup>[112]</sup>: nel caso non ci siano stazioni di fondo vengono incluse anche altre stazioni. Inoltre, dato che l'obiettivo dell'exposure assessment è quello di ottenere un'esposizione più vicina possibile a quella reale del soggetto, escludere centraline da traffico o industriali è potenzialmente errato se si vuole stimare un'esposizione specifica su ogni comune, poiché le polveri originate dal traffico e dalle emissioni industriali potrebbero in realtà raggiungere una proporzione elevata della popolazione di un comune, specialmente se la superficie comunale è piccola.

Un secondo limite riguarda i database sanitari amministrativi regionali: essi sono raccolti allo scopo di determinare l'ammontare di risorse economiche destinate a ciascun ospedale ed a ciascuna farmacia a seguito delle prestazioni che essi hanno erogato agli assistiti, dunque la qualità delle informazioni cliniche in essi contenute, specialmente con riferimento alla SDO, potrebbe non essere ottimale: per esempio, la prima diagnosi di dimissione segnalata nella SDO dovrebbe corrispondere alla patologia che ha determinato il ricovero, ma potrebbe esistere una misclassificazione della diagnosi di entità diversa in ciascun ospedale, in relazione all'accuratezza con la quale i medici compilano le cartelle cliniche. Quanto descritto finora influenza anche l'analisi delle comorbilità e specialmente quella dell'indice di Charlson: alcune patologie potrebbero essere sottoriportate oppure sovra riportate e questo condurrebbe ad una misclassificazione dell'indice di Charlson

Un'ulteriore limitazione si incontra nel confronto delle quattro metodologie di analisi, che è reso complesso dal coinvolgimento di orizzonti temporali diversi. La soluzione ottima sarebbe stata quella di sviluppare tutte le analisi sul solo periodo 2007-2008, ma tale approccio non avrebbe garantito una potenza sufficiente ai metodi A, B e C applicati all'analisi dei ricoveri.

Infine, se è vero che un'esposizione stimata capillarmente sul territorio può fornire stime più precise rispetto ad una rilevazione con centralina e coprire un territorio più ampio, tuttavia essa potrebbe rappresentare meno precisamente l'esposizione delle popolazione dove sia frequente il fenomeno del pendolarismo.

Accanto ai limiti appena descritti, lo studio ha il vantaggio di coinvolgere tutta la popolazione della regione: sia quella esposta a livelli elevati di particolato, ossia quella residente nelle grandi città, che quella esposta a concentrazioni più basse; inoltre il coinvolgimento di aree differenti per condizioni orografiche, meteorologiche ed emissive garantiscono l'inclusione di particolati di composizioni differenti.

Ciò è reso possibile dall'utilizzo di database amministrativi, che hanno il grande pregio di permettere l'analisi di una popolazione non selezionata, garantendo la generalizzabilità dei risultati ottenuti. Essi hanno consentito, inoltre, di ricostruire la storia sanitaria dei residenti e determinare con quale farmaco fosse trattato ogni soggetto prima del ricovero, permettendo di mettere in relazione il trattamento farmacologico, l'esposizione a particolato e l'ospedalizzazione.

Infine, attraverso l'analisi dell'outcome farmacologico, questo studio ha evidenziato come le prescrizioni possano essere sfruttate per identificare eventi patologici di moderata gravità, che sono difficilmente identificabili perché non esitano in ricovero o decesso.

In conclusione, lo studio condotto ha esplorato la relazione tra esposizione a particolato atmosferico e salute umana in Lombardia attraverso diversi metodi ed utilizzando diversi outcomes. Complessivamente ha evidenziato che l'aumento della concentrazione di PM può condurre ad incrementi a breve termine del rischio di ricovero respiratorio e cardiovascolare durante la stagione calda e del rischio di prescrizione di alcune categorie di farmaco respiratorio e cardiovascolare, usate nel trattamento di manifestazioni patologiche cardiorespiratorie, sia complessivamente che nella stagione calda. Sono, tuttavia, emerse consistenti differenze tra le diverse zone della Regione ed entro le zone stesse a seguito dell'applicazione di differenti metodi di exposure assessment. Ciò evidenzia la necessità di proseguire l'indagine della performance di nuove metodologie di assegnazione dell'esposizione, basate per esempio sull'integrazione di rilevazioni satellitari e rilevazioni a terra.

## Bibliografia

1. Nemery B, Hoet PH, Nemmar A. The Meuse Valley fog of 1930: an air pollution disaster. *Lancet*. 2001;357(9257):704-8.
2. Helfand WH, Lazarus J, Theerman P. Donora, Pennsylvania: an environmental disaster of the 20th century. *American journal of public health*. 2001;91(4):553.
3. Frumkin H. *Environmental health: from global to local*: Wiley; 2010.
4. Schrenk HH. Air pollution in Donora, Pa. *Epidemiology of the unusual smog episode of October 1948. Preliminary report*. 1949.
5. Ministry of Health. Mortality and morbidity during the London fog of December 1952. 1954.
6. Wilkins ET. Air pollution and the London fog of December, 1952. *R Sanit Inst J*. 1954;74:1-21.
7. EPA. Clean Air Act 2013 [updated 15/8/2013]. Available from: <http://www.epa.gov/air/caa/>.
8. WHO. The determinants of health 2013. Available from: <http://www.who.int/hia/evidence/doh/en/>.
9. World Health Organization Regional Office for Europe. *Air quality guidelines for Europe: World Health Organization, Regional Office for Europe ; Albany, NY : WHO Publications Center USA; 1987*.
10. World Health Organization Regional Office for Europe. *Air quality guidelines for Europe: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2000*.
11. World Health Organization Regional Office for Europe, World Health Organization. *Air quality guidelines: global update 2005 : particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, and sulfur dioxide: World Health Organization; 2006*.
12. European Parliament Council. Directive 2008/50/EC of the European Parliament and of the Council of 21 May 2008 on ambient air quality and cleaner air for Europe. 2008.
13. Governo della Repubblica Italiana. D.Lgs. 13/08/2010, n.155 "Attuazione della direttiva 2008/50/CE relativa alla qualità dell'aria ambiente e per un'aria più pulita in Europa". *Gazzetta Ufficiale* n. 216 15/09/2010 - Suppl. n. 2172010.
14. EEA. *Air quality in Europe — 2013 report*. EEA (European Environment Agency), 2013 15 Oct 2013. Report No.: 9/2013.
15. Wikipedia. *Particulates 2013* [updated 20 December 2013]. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Particulates>.
16. Pope CA, 3rd. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanisms and who's at risk? *Environmental health perspectives*. 2000;108 Suppl 4:713-23.
17. Baldacci S, Maio S, Viegi G, Gruppo Collaborativo EpiAir. [Atmospheric pollution and human health.in the literature and interpretation of environmental. toxicological and epidemiologic studies]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2009;33(6 Suppl 2):1-72.

18. Sarno G, Maio S, Simoni M, Baldacci S, Cerrai S, Viegi G, et al. Inquinamento atmosferico e salute umana, ovvero come orientarsi nella lettura ed interpretazione di studi ambientali, tossicologici ed epidemiologici, 2nd. ed. *Epidemiologia e prevenzione*. 2013;37(4-5 Suppl 2):1-86.
19. Lave LB, Seskin EP. Air pollution and human health. *Science*. 1970;169(3947):723-33.
20. Lave LB, Seskin EP, Chappie MJ, Resources for the Future. Air pollution and human health: Published for Resources for the Future by the Johns Hopkins University Press; 1977.
21. Lipfert FW, Malone RG, Daum ML, Mendell NR, Yang CC. A statistical study of the macroepidemiology of air pollution and total mortality. Upton, NY: U.S. Department of Energy, Brookhaven National Laboratory, 1988 BNL-52122.
22. Dockery DW, Pope CA, 3rd, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *The New England journal of medicine*. 1993;329(24):1753-9.
23. Katsouyanni K, Touloumi G, Spix C, Schwartz J, Balducci F, Medina S, et al. Short-term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: results from time series data from the APHEA project. *Air Pollution and Health: a European Approach*. *Bmj*. 1997;314(7095):1658-63.
24. Samoli E, Peng R, Ramsay T, Pipikou M, Touloumi G, Dominici F, et al. Acute effects of ambient particulate matter on mortality in Europe and North America: results from the APHENA study. *Environmental health perspectives*. 2008;116(11):1480-6.
25. Biggeri A, Bellini P, Terracini B, Italian Misa Group. [Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2001;25(2 Suppl):1-71.
26. Biggeri A, Bellini P, Terracini B. [Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution--MISA 1996-2002]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2004;28(4-5 Suppl):4-100.
27. Stafoggia M, Faustini A, Rognoni M, Tessari R, Cadum E, Pacelli B, et al. [Air pollution and mortality in ten Italian cities. Results of the EpiAir Project]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2009;33(6 Suppl 1):65-76.
28. Peng RD, Chang HH, Bell ML, McDermott A, Zeger SL, Samet JM, et al. Coarse particulate matter air pollution and hospital admissions for cardiovascular and respiratory diseases among Medicare patients. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008;299(18):2172-9.
29. Middleton N, Yiallourous P, Kleanthous S, Kolokotroni O, Schwartz J, Dockery DW, et al. A 10-year time-series analysis of respiratory and cardiovascular morbidity in Nicosia, Cyprus: the effect of short-term changes in air pollution and dust storms. *Environmental health : a global access science source*. 2008;7:39.
30. Bell ML, Ebisu K, Peng RD, Walker J, Samet JM, Zeger SL, et al. Seasonal and regional short-term effects of fine particles on hospital admissions in 202 US counties, 1999-2005. *American journal of epidemiology*. 2008;168(11):1301-10.
31. Colais P, Serinelli M, Faustini A, Stafoggia M, Randi G, Tessari R, et al. [Air pollution and urgent hospital admissions in nine Italian cities. Results of the EpiAir Project]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2009;33(6 Suppl 1):77-94.

32. Scarinzi C, Alessandrini ER, Chiusolo M, Galassi C, Baldini M, Serinelli M, et al. [Air pollution and urgent hospital admissions in 25 Italian cities: results from the EpiAir2 project]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2013;37(4-5):230-41.
33. Winquist A, Klein M, Tolbert P, Flanders WD, Hess J, Sarnat SE. Comparison of emergency department and hospital admissions data for air pollution time-series studies. *Environmental health : a global access science source*. 2012;11:70.
34. Vigotti MA, Chiaverini F, Biagiola P, Rossi G. Urban air pollution and emergency visits for respiratory complaints in Pisa, Italy. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues*. 2007;70(3-4):266-9.
35. Arbex M, de Souza Conceicao G, Cendon S, Arbex F, Lopes A, Moyses E, et al. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease-related emergency department visits. *Journal of epidemiology and community health*. 2009;63(10):777.
36. Gehring U, Gruzjeva O, Agius RM, Beelen R, Custovic A, Cyrus J, et al. Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project. *Environmental health perspectives*. 2013;121(11-12):1357-64.
37. Gotschi T, Sunyer J, Chinn S, de Marco R, Forsberg B, Gauderman JW, et al. Air pollution and lung function in the European Community Respiratory Health Survey. *International journal of epidemiology*. 2008;37(6):1349-58.
38. Downs SH, Schindler C, Liu LJ, Keidel D, Bayer-Oglesby L, Brutsche MH, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *The New England journal of medicine*. 2007;357(23):2338-47.
39. Menichini F, Mudu P. Drug consumption and air pollution: an overview. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2010;19(12):1300-15.
40. Pope CA, 3rd, Dockery DW, Spengler JD, Raizenne ME. Respiratory health and PM10 pollution. A daily time series analysis. *The American review of respiratory disease*. 1991;144(3 Pt 1):668-74.
41. Hiltermann TJ, Stolk J, van der Zee SC, Brunekreef B, de Bruijne CR, Fischer PH, et al. Asthma severity and susceptibility to air pollution. *The European respiratory journal*. 1998;11(3):686-93.
42. van der Zee S, Hoek G, Boezen HM, Schouten JP, van Wijnen JH, Brunekreef B. Acute effects of urban air pollution on respiratory health of children with and without chronic respiratory symptoms. *Occupational and environmental medicine*. 1999;56(12):802-12.
43. von Klot S, Wölke G, Tuch T, Heinrich J, Dockery DW, Schwartz J, et al. Increased asthma medication use in association with ambient fine and ultrafine particles. *The European respiratory journal*. 2002;20(3):691-702.
44. Slaughter JC, Lumley T, Sheppard L, Koenig JQ, Shapiro GG. Effects of ambient air pollution on symptom severity and medication use in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(4):346-53.
45. Gent JF, Koutrakis P, Belanger K, Triche E, Holford TR, Bracken MB, et al. Symptoms and medication use in children with asthma and traffic-related sources of fine particle pollution. *Environmental health perspectives*. 2009;117(7):1168-74.

46. Escamilla-Nuñez MC, Barraza-Villarreal A, Hernandez-Cadena L, Moreno-Macias H, Ramirez-Aguilar M, Sienra-Monge JJ, et al. Traffic-related air pollution and respiratory symptoms among asthmatic children, resident in Mexico City: The EVA cohort study. *Respir Res.* 2008;9:74.
47. Roemer W, Hoek G, Brunekreef B. Pollution effects on asthmatic children in Europe, the PEACE study. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2000;30(8):1067-75.
48. Segala C, Fauroux B, Just J, Pascual L, Grimfeld A, Neukirch F. Short-term effect of winter air pollution on respiratory health of asthmatic children in Paris. *The European respiratory journal.* 1998;11(3):677-85.
49. Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, Andersen ZJ, Weinmayr G, Hoffmann B, et al. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet.* 2013.
50. Zanobetti A, Bind MA, Schwartz J. Particulate air pollution and survival in a COPD cohort. *Environmental health : a global access science source.* 2008;7:48.
51. Zeger SL, Dominici F, McDermott A, Samet JM. Mortality in the Medicare population and chronic exposure to fine particulate air pollution in urban centers (2000-2005). *Environmental health perspectives.* 2008;116(12):1614-9.
52. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *The lancet oncology.* 2013;14(9):813-22.
53. Hogg JC, van Eeden S. Pulmonary and systemic response to atmospheric pollution. *Respirology (Carlton, Vic).* 2009;14(3):336-46.
54. Silverman RA, Ito K. Age-related association of fine particles and ozone with severe acute asthma in New York City. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2010;125(2):367-73.e5.
55. Bentayeb M, Simoni M, Baiz N, Norback D, Baldacci S, Maio S, et al. Adverse respiratory effects of outdoor air pollution in the elderly. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.* 2012;16(9):1149-61.
56. Macintyre EA, Gehring U, Molter A, Fuertes E, Klumper C, Kramer U, et al. Air pollution and respiratory infections during early childhood: an analysis of 10 european birth cohorts within the ESCAPE project. *Environmental health perspectives.* 2013.
57. Laumbach RJ, Kipen HM. Respiratory health effects of air pollution: update on biomass smoke and traffic pollution. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2012;129(1):3-11; quiz 2-3.
58. Nuvolone D, Balzi D, Chini M, Scala D, Giovannini F, Barchielli A. Short-term association between ambient air pollution and risk of hospitalization for acute myocardial infarction: results of the cardiovascular risk and air pollution in Tuscany (RISCAT) study. *American journal of epidemiology.* 2011;174(1):63-71.
59. Gardner B, Ling F, Hopke PK, Frampton MW, Utell MJ, Zareba W, et al. Ambient fine particulate air pollution triggers ST-elevation myocardial infarction, but not non-ST elevation myocardial infarction: a case-crossover study. *Particle and fibre toxicology.* 2014;11(1):1.



60. Shah AS, Langrish JP, Nair H, McAllister DA, Hunter AL, Donaldson K, et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9897):1039-48.
61. Zanobetti A, Coull BA, Gryparis A, Kloog I, Sparrow D, Vokonas PS, et al. Associations between arrhythmia episodes and temporally and spatially resolved black carbon and particulate matter in elderly patients. *Occupational and environmental medicine*. 2013.
62. Link MS, Luttmann-Gibson H, Schwartz J, Mittleman MA, Wessler B, Gold DR, et al. Acute exposure to air pollution triggers atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(9):816-25.
63. Baccarelli A, Martinelli I, Zanobetti A, Grillo P, Hou LF, Bertazzi PA, et al. Exposure to particulate air pollution and risk of deep vein thrombosis. *Archives of internal medicine*. 2008;168(9):920-7.
64. Baccarelli A, Martinelli I, Pegoraro V, Melly S, Grillo P, Zanobetti A, et al. Living near major traffic roads and risk of deep vein thrombosis. *Circulation*. 2009;119(24):3118-24.
65. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K, Loridas S. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms. *International journal of environmental research and public health*. 2013;10(9):3886-907.
66. Englert N. Fine particles and human health--a review of epidemiological studies. *Toxicol Lett*. 2004;149(1-3):235-42.
67. HEI. Revised analyses of time-series studies of air pollution and health. HEI. Boston, MA: 2003 HEI Special Report.
68. Pedata P, Garzillo EM, Sannolo N. Particolato ultrafine ed effetti sull'organismo: revisione della letteratura. *G Ital Med Lav Erg*. 2010;32(1):23-31.
69. Regione Lombardia, ARPA Lombardia. Rapporto sullo stato dell'ambiente in Lombardia, 2009 – 2010. 2011.
70. ARPA Lombardia. Rete di rilevamento 2013. Available from: [http://ita.arpalombardia.it/ITA/qaria/doc\\_DatiRete.asp](http://ita.arpalombardia.it/ITA/qaria/doc_DatiRete.asp).
71. ARPA Lombardia, Regione Lombardia. INventario EMissioni ARia – Regione Lombardia 2010. Available from: <http://www.inemar.eu/xwiki/bin/view/InemarDatiWeb/Fonti+dei+dati>.
72. Katsouyanni K, Schwartz J, Spix C, Touloumi G, Zmirou D, Zanobetti A, et al. Short term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiologic time series data: the APHEA protocol. *Journal of epidemiology and community health*. 1996;50 Suppl 1:S12-8.
73. Spix C, Anderson HR, Schwartz J, Vigotti MA, LeTertre A, Vonk JM, et al. Short-term effects of air pollution on hospital admissions of respiratory diseases in Europe: a quantitative summary of APHEA study results. *Air Pollution and Health: a European Approach*. *Archives of environmental health*. 1998;53(1):54-64.
74. Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM, et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. *Air Pollution and Health: a European Approach*. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(10 Pt

1):1860-6.

75. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, Gryparis A, Le Tertre A, Monopoli Y, et al. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. *Epidemiology*. 2001;12(5):521-31.
76. Faustini A, Stafoggia M, Berti G, Bisanti L, Chiusolo M, Cernigliaro A, et al. The relationship between ambient particulate matter and respiratory mortality: a multi-city study in Italy. *The European respiratory journal*. 2011;38(3):538-47.
77. Stafoggia M, Schwartz J, Forastiere F, Perucci CA. Does temperature modify the association between air pollution and mortality? A multicity case-crossover analysis in Italy. *American journal of epidemiology*. 2008;167(12):1476-85.
78. Fusco D, Forastiere F, Michelozzi P, Spadea T, Ostro B, Arcà M, et al. Air pollution and hospital admissions for respiratory conditions in Rome, Italy. *The European respiratory journal*. 2001;17(6):1143-50.
79. Romeo E, De Sario M, Forastiere F, Compagnucci P, Stafoggia M, Bergamaschi A, et al. [PM 10 exposure and asthma exacerbations in pediatric age: a meta-analysis of panel and time-series studies]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2006;30(4-5):245-54.
80. Forastiere F, Stafoggia M, Berti G, Bisanti L, Cernigliaro A, Chiusolo M, et al. Particulate matter and daily mortality: a case-crossover analysis of individual effect modifiers. *Epidemiology*. 2008;19(4):571-80.
81. Orazzo F, Nespoli L, Ito K, Tassinari D, Giardina D, Funis M, et al. Air pollution, aeroallergens, and emergency room visits for acute respiratory diseases and gastroenteric disorders among young children in six Italian cities. *Environmental health perspectives*. 2009;117(11):1780-5.
82. Belleudi V, Faustini A, Stafoggia M, Cattani G, Marconi A, Perucci CA, et al. Impact of fine and ultrafine particles on emergency hospital admissions for cardiac and respiratory diseases. *Epidemiology*. 2010;21(3):414-23.
83. Serinelli M, Gianicolo EA, Cervino M, Mangia C, Portaluri M, Vigotti MA. [Acute effects of air pollution in Brindisi (Italy): a case-crossover analysis]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(3):100-7.
84. Lagorio S, Forastiere F, Pistelli R, Iavarone I, Michelozzi P, Fano V, et al. Air pollution and lung function among susceptible adult subjects: a panel study. *Environmental Health*. 2006;5:11.
85. Simoni M, Annesi-Maesano I, Sigsgaard T, Norback D, Wieslander G, Nystad W, et al. School air quality related to dry cough, rhinitis and nasal patency in children. *The European respiratory journal*. 2010;35(4):742-9.
86. Vigotti MA, Serinelli M, Marchini L. [Urban air pollution and children respiratory hospital admissions in Pisa (Italy): a time series and a case-crossover approach]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2010;34(4):143-9.
87. Maestrelli P, Canova C, Scapellato ML, Visentin A, Tessari R, Bartolucci GB, et al. Personal exposure to particulate matter is associated with worse health perception in adult asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(2):120-8.

88. Sancini A, Fioravanti M, Ciarrocca M, Palermo P, Fiaschetti M, Schifano MP, et al. Pulmonary nodules in workers exposed to urban stressor. *Environmental research*. 2010;110(5):519-25.
89. Vegni FE, Castelli B, Auxilia F, Wilkinson P. Air pollution and respiratory drug use in the city of Como, Italy. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(4):351-8.
90. Baccini M, Biggeri A, Grillo P, Consonni D, Bertazzi PA. Health impact assessment of fine particle pollution at the regional level. *American journal of epidemiology*.
91. Camatini M, Corvaja V, Pezzolato E, Mantecca P, Gualtieri M. PM10-biogenic fraction drives the seasonal variation of proinflammatory response in A549 cells. *Environmental Toxicology*. 2012;27(2):63-73.
92. Camatini M, Gualtieri M, Mantecca P. Particles and health: state of the research. *Chemical Engineering Transactions*. 2010;22:1-14.
93. Farina F, Sancini G, Mantecca P, Gallinotti D, Camatini M, Palestini P. The acute toxic effects of particulate matter in mouse lung are related to size and season of collection. *Toxicol Lett*. 2011;202(3):209-17.
94. Gualtieri M, Mantecca P, Corvaja V, Bolzacchini E, Fustella G, Zerbi G, et al. Fine PM and health: in vitro results. *Chemical Engineering Transactions*. 2008;16:411-18.
95. Gualtieri M, Mantecca P, Corvaja V, Longhin E, Perrone MG, Bolzacchini E, et al. Winter fine particulate matter from Milan induces morphological and functional alterations in human pulmonary epithelial cells (A549). *Toxicol Lett*. 2009;188(1):52-62.
96. Gualtieri M, Ovrevik J, Holme JA, Perrone MG, Bolzacchini E, Schwarze PE, et al. Differences in cytotoxicity versus pro-inflammatory potency of different PM fractions in human epithelial lung cells. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*. 2010;24(1):29-39.
97. Perrone MG, Gualtieri M, Ferrero L, Lo Porto C, Udisti R, Bolzacchini E, et al. Seasonal variations in chemical composition and in vitro biological effects of fine PM from Milan. *Chemosphere*. 2010;78(11):1368-77.
98. Hastie T, Tibshirani R. Generalized Additive Models. *Stat Sci*. 1986;1(3):297-310.
99. Hastie TJ, Tibshirani RJ. *Generalized Additive Models*: Taylor & Francis; 1990.
100. Schwartz J, Spix C, Touloumi G, Bacharova L, Barumamdzadeh T, le Tertre A, et al. Methodological issues in studies of air pollution and daily counts of deaths or hospital admissions. *Journal of epidemiology and community health*. 1996;50 Suppl 1:S3-11.
101. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *American journal of epidemiology*. 1991;133(2):144-53.
102. Maclure M, Mittleman MA. Should we use a case-crossover design? *Annual review of public health*. 2000;21:193-221.
103. Bateson TF, Schwartz J. Control for seasonal variation and time trend in case-crossover studies of acute effects of environmental exposures. *Epidemiology*. 1999;10(5):539-44.

104. Fellegi IP, Sunter AB. A theory for record linkage. *Journal of the American Statistical Association*. 1969;64(328):1183-210.
105. American Medical Association. *International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification: Physician ICD-9-CM, 2002 : Volumes 1 and 2, Color-coded, Illustrated, Annotated*: Amer Medical Assn; 2001.
106. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system: guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013*. Available from: <http://www.whocc.no/atcddd>.
107. Elliott P, Wartenberg D. Spatial epidemiology: current approaches and future challenges. *Environmental health perspectives*. 2004;112(9):998-1006.
108. Lai HK, Tsang H, Thach TQ, Wong CM. Health impact assessment of exposure to fine particulate matter based on satellite and meteorological information. *Environmental science Processes & impacts*. 2013.
109. Hyder A, Lee HJ, Ebisu K, Koutrakis P, Belanger K, Bell ML. PM2.5 exposure and birth outcomes: use of satellite- and monitor-based data. *Epidemiology*. 2014;25(1):58-67.
110. Peroni E, Fossati G, Abbattista A, Angelino E, ARPA Lombardia. *Valutazione modellistica della qualità dell'aria per l'anno 2011*. ARPA Lombardia, 2011.
111. Gandini M, Berti G, Cattani G, Faustini A, Scarinzi C, De'donato F, et al. [Environmental indicators in EpiAir2 project: air quality data for epidemiological surveillance]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2013;37(4-5):209-19.
112. Berti G, Chiusolo M, Grechi D, Grosa M, Rognoni M, Tessari R, et al. [Environmental indicators in ten Italian cities (2001-2005): the air quality data for epidemiological surveillance]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2009;33(6 Suppl 1):13-26.
113. Giunta regionale Lombardia. *Zonizzazione del territorio regionale in zone e agglomerati per la valutazione della qualità dell'aria ambiente ai sensi dell'art. 3 del decreto legislativo 13 agosto 2010, n. 155 - revoca della dgr n. 5290/07*. 2010.
114. Biggeri A, Baccini M, Accetta G, Bellini A, Grechi D, Gruppo Misa. [Quality assessment of air pollutants concentration in epidemiologic time series on short-term effects of pollution on health]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2003;27(6):365-75.
115. Zauli Sajani S, Hanninen O, Marchesi S, Lauriola P. Comparison of different exposure settings in a case--crossover study on air pollution and daily mortality: counterintuitive results. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*. 2011;21(4):385-94.
116. Zeger SL, Thomas D, Dominici F, Samet JM, Schwartz J, Dockery D, et al. Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: concepts and consequences. *Environmental health perspectives*. 2000;108(5):419-26.
117. Galassi C, Faustini A, Colais P, Stafoggia M, Berti G, Biggeri A, et al. [EpiAir health data]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2009;33(6 Suppl 1):43-51.
118. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention*. 2011.

119. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2011.
120. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2012;14(8):803-69.
121. Baccini M, Biggeri A, Lagazio C, Lertxundi A, Saez M. Parametric and semi-parametric approaches in the analysis of short-term effects of air pollution on health. *Comput Stat Data Anal*. 2007;51(9):4324-36.
122. Dominici F, McDermott A, Zeger SL, Samet JM. On the use of generalized additive models in time-series studies of air pollution and health. *American journal of epidemiology*. 2002;156(3):193-203.
123. Dominici F, Sheppard L, Clyde M. Health effects of air pollution: a statistical review. *International Statistical Review*. 2003;71(2):243-76.
124. Dominici F, McDermott A, Hastie TJ. Improved Semiparametric Time Series Models of Air Pollution and Mortality. *Journal of the American Statistical Association*. 2004;99(468):938-48.
125. Peng RD, Dominici F, Louis TA. Model choice in time series studies of air pollution and mortality. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*. 2006;169(2):179-203.
126. Eilers PHC, Marx BD. Flexible smoothing with B-splines and penalties. *Statistical Science*. 1996;11(2):89-102.
127. Marx BD, Eilers PHC. Direct generalized additive modeling with penalized likelihood. *Computational statistics & data analysis*. 1998;28(2):193-209.
128. Wood S. *Generalized Additive Models: an introduction with R*: Taylor & Francis; 2006.
129. Wood SN. On confidence intervals for generalized additive models based on penalized regression splines. *Australian & New Zealand Journal of Statistics*. 2006;48(4):445-64.
130. Wood SN. Stable and efficient multiple smoothing parameter estimation for Generalized Additive Models. *Journal of the American Statistical Association*. 2004;99(467):673-86.
131. Wood SN. Fast stable direct fitting and smoothness selection for generalized additive models. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*. 2008;70(3):495-518.
132. Craven P, Wahba G. Smoothing noisy data with spline functions. *Numer Math*. 1978;31(4):377-403.
133. Stasinopoulos DM, Rigby RA. Generalized additive models for location scale and shape (GAMLSS) in R. *Journal of Statistical Software*. 2007;23(7):1-46.
134. Mittleman MA, Maclure M, Robins JM. Control sampling strategies for case-crossover studies: an assessment of relative efficiency. *American journal of epidemiology*. 1995;142(1):91-8.
135. Navidi W. Bidirectional case-crossover designs for exposures with time trends. *Biometrics*. 1998;54(2):596-605.

136. Marshall RJ, Jackson RT. Analysis of case-crossover designs. *Statistics in medicine*. 1993;12(24):2333-41.
137. Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research: Volume 1 - the analysis of case-control studies*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1980. 5-338 p.
138. Hunova I, Maly M, Rezacova J, Branis M. Association between ambient ozone and health outcomes in Prague. *International archives of occupational and environmental health*. 2013;86(1):89-97.
139. Bateson TF, Schwartz J. Selection bias and confounding in case-crossover analyses of environmental time-series data. *Epidemiology*. 2001;12(6):654-61.
140. Lu Y, Zeger SL. On the equivalence of case-crossover and time series methods in environmental epidemiology. *Biostatistics*. 2007;8(2):337-44.
141. Lumley T, Levy D. Bias in the case – crossover design: implications for studies of air pollution. *Environmetrics*. 2000;11(6):689-704.
142. Stafoggia M, Colais P, Serinelli M. [Methods of statistical analysis to evaluate the short term effects of air pollution in the EpiAir Project]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2009;33(6 Suppl 1):53-63.
143. Bell ML, Samet JM, Dominici F. Time-series studies of particulate matter. *Annual review of public health*. 2004;25:247-80.
144. Chiusolo M, Cadum E, Stafoggia M, Galassi C, Berti G, Faustini A, et al. Short term effects of nitrogen dioxide on mortality and susceptibility factors in ten Italian cities: the EpiAir study. *Environmental health perspectives*. 2011.
145. Bateson TF, Schwartz J. Who is sensitive to the effects of particulate air pollution on mortality? A case-crossover analysis of effect modifiers. *Epidemiology*. 2004;15(2):143-9.
146. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
147. Perrone MG, Gualtieri M, Consonni V, Ferrero L, Sangiorgi G, Longhin E, et al. Particle size, chemical composition, seasons of the year and urban, rural or remote site origins as determinants of biological effects of particulate matter on pulmonary cells. *Environmental pollution*. 2013;176:215-27.
148. Faustini A, Stafoggia M, Cappai G, Forastiere F. Short-term effects of air pollution in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Epidemiology*. 2012;23(6):861-79.
149. Hong Y-C, Lee J-T, Kim H, Kwon H-J. Air pollution: a new risk factor in ischemic stroke mortality. *Stroke*. 2002;33(9):2165-9.
150. Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA. Air Pollution and Hospital Admissions for Ischemic and Hemorrhagic Stroke Among Medicare Beneficiaries. *Stroke*. 2005;36(12):2549-53.
151. Villeneuve P, Chen L, Stieb D, Rowe B. Associations between outdoor air pollution and emergency department visits for stroke in Edmonton, Canada. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(9):689-700.
152. Members C, Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, et al. ACC/AHA

Guidelines for the management of patients with unstable angina and non–ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation*. 2000;102(10):1193-209.

153. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC task force on the management of arterial hypertension. *Journal of hypertension*. 2007;25(9):1751-62.
154. Mills NL, Donaldson K, Hadoke PW, Boon NA, MacNee W, Cassee FR, et al. Adverse cardiovascular effects of air pollution. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*. 2009;6(1):36-44.
155. Brook RD, Rajagopalan S. Particulate matter, air pollution, and blood pressure. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2009;3(5):332-50.
156. Psaty BM, Koepsell TD, Lin D, Weiss NS, Siscovick DS, Rosendaal FR, et al. Assessment and control for confounding by indication in observational studies. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999;47(6):749-54.

## Tabelle

**Tabella 1.** Stima della copertura garantita dalle centraline complete almeno per il 70% del periodo.

	Zona						
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano
<b>Superficie</b>	4458	7482	8033	2062	288	397	1143
<b>Popolazione media</b>							
Periodo 2000 - 2008	2692691	1366343	727948	327317	399748	380453	3509457
Periodo 2001 - 2008	2704330	1371434	730066	327958	401177	382615	3514580
Periodo 2002 - 2008	2701905	1373673	729146	327702	399754	379067	3476893
Periodo 2003 - 2008	2717763	1382008	732738	328808	402181	380344	3481821
Periodo 2004 - 2008	2738699	1393283	737220	330179	405187	383587	3506584
Periodo 2005 - 2008	2760797	1404133	741337	331337	409162	385613	3535507
Periodo 2006 - 2008	2775968	1413117	743986	332149	410967	386090	3546663
Periodo 2007 - 2008	2791963	1423033	746220	332802	412640	386875	3550528
<b>Coverage buffer 10 km*</b>							
<i>Periodo 2000 - 2008</i>							
% Superficie coperta	49	15	9	26	86	100	98
% Popolazione coperta	59	20	14	34	91	100	99
<i>Periodo 2001 - 2008</i>							
% Superficie coperta	58	12	9	26	86	100	98
% Popolazione coperta	64	13	14	34	91	100	99
<i>Periodo 2002 - 2008</i>							
% Superficie coperta	65	15	12	26	86	100	98
% Popolazione coperta	75	16	21	34	91	100	99
<i>Periodo 2003 - 2008</i>							
% Superficie coperta	67	15	12	26	86	100	100
% Popolazione coperta	77	16	21	34	91	100	100
<i>Periodo 2004 - 2008</i>							
% Superficie coperta	68	18	12	26	86	100	99
% Popolazione coperta	78	22	21	34	91	100	98
<i>Periodo 2005 - 2008</i>							
% Superficie coperta	71	18	12	26	86	100	100
% Popolazione coperta	79	22	21	34	91	100	100
<i>Periodo 2006 - 2008</i>							
% Superficie coperta	77	23	14	26	86	100	100
% Popolazione coperta	83	28	27	34	91	100	100
<i>Periodo 2007 - 2008</i>							
% Superficie coperta	77	33	14	26	86	100	100
% Popolazione coperta	83	34	27	34	91	100	100

\*Comuni coperti da buffer per almeno il 50% della superficie.



**Tabella 2.** Sintesi dell'estensione spaziale e temporale dello studio nelle diverse aree secondo i quattro metodi di analisi.

	Zona						
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano
<b>Metodo A</b>							
Periodo di studio	2002 - 2008	2004 - 2008	2004 - 2008	2000 - 2008	2000 - 2008	2000 - 2008	2000 - 2008
% Superficie coperta	100	100	100	100	100	100	100
% Popolazione coperta	100	100	100	100	100	100	100
<b>Metodo B</b>							
Periodo di studio	2002 - 2008	2004 - 2008	2004 - 2008	2000 - 2008	2000 - 2008	2000 - 2008	2000 - 2008
% Superficie coperta	65	18	12	26	86	100	98
% Popolazione coperta	75	22	21	34	91	100	99
<b>Metodo C</b>							
Periodo di studio	2002 - 2008	2000 - 2008	2000 - 2008	2000 - 2008	2004 - 2008	2004 - 2008	2000 - 2008
% Superficie coperta	48	19	24	53	98	100	74
% Popolazione coperta	57	23	25	47	98	100	82
<b>Metodo D</b>							
Periodo di studio	2007 - 2008	2007 - 2008	2007 - 2008	2007 - 2008	2007 - 2008	2007 - 2008	2007 - 2008
% Superficie coperta	85	77	91	100	100	100	77
% Popolazione coperta	83	83	89	100	100	100	83

**Tabella 3.** Statistiche descrittive dei valori medi giornalieri di concentrazione di PM<sub>10</sub> (in µg/m<sup>3</sup>) e temperatura (in °C) ed umidità relativa (in %).

	Zona						
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano
<b>Metodi A e B</b>							
<b>PM<sub>10</sub> (µg/m<sup>3</sup>)</b>							
<i>Complessivo</i>							
N missing (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	85 (4,88)	19 (0,58) <sup>f</sup>	1 (0,03)	2 (0,06)	0 (0,00)
Media (DS)	46,0 (26,2)	46,2 (25,3)	32,2 (17,6) <sup>ab</sup>	36,5 (23,2) <sup>abc</sup>	46,5 (28,1) <sup>cd</sup>	46,0 (28,2) <sup>cd</sup>	50,0 (31,3) <sup>acdef</sup>
Mediana (IQR)	39,1 (26,8 ; 58,7)	39,5 (27,8 ; 60,1)	28,0 (19,0 ; 42,2)	30,3 (19,2 ; 48,5)	39,0 (26,6 ; 58,7)	38,7 (25,9 ; 59,3)	40,5 (27,9 ; 63,8)
<i>Stagione fredda</i>							
Media (DS)	60,2 (28,7)	60,2 (27,1)	42,1 (18,3) <sup>ab</sup>	49,4 (24,8) <sup>abc</sup>	61,0 (31,5) <sup>cd</sup>	60,9 (31,1) <sup>cd</sup>	67,8 (34,4) <sup>abcdef</sup>
Mediana (IQR)	56,8 (38,3 ; 77,3)	57,7 (39,7 ; 74,8)	40,1 (28,0 ; 53,5)	45,7 (30,4 ; 64,6)	55,5 (37,2 ; 79,4)	56,4 (37,5 ; 77,8)	62,4 (41,6 ; 87,4)
<i>Stagione calda</i>							
Media (DS)	31,9 (12,3)	32,3 (12,5)	22,4 (9,6) <sup>ab</sup>	23,8 (11,9) <sup>ab</sup>	32,1 (13,0) <sup>cd</sup>	31,1 (13,5) <sup>cd</sup>	32,3 (12,5) <sup>cd</sup>
Mediana (IQR)	29,6 (22,8 ; 39,5)	30,9 (23,6 ; 39,4)	20,8 (15,0 ; 28,2)	21,6 (14,8 ; 30,3)	30,2 (22,7 ; 39,7)	29,3 (21,4 ; 39,4)	30,3 (23,5 ; 39,7)
<b>Temperatura (°C)</b>							
<i>Complessivo</i>							
N missing (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	68 (3,87)	119 (3,76)	0 (0,00)	12 (0,37)	0 (0,00)
Media (DS)	13,2 (8,1)	13,5 (8,2)	9,3 (7,2) <sup>ab</sup>	11,8 (7,8) <sup>abc</sup>	13,0 (8,0) <sup>cd</sup>	13,9 (8,4) <sup>acde</sup>	13,8 (8,0) <sup>cde</sup>
Mediana (IQR)	13,3 (6,1 ; 20,2)	13,9 (6,0 ; 20,6)	9,4 (3,2 ; 15,2)	12,3 (5,2 ; 18,4)	13,1 (6,0 ; 19,8)	13,9 (6,5 ; 21,2)	13,7 (6,9 ; 20,7)
<i>Stagione fredda</i>							
Media (DS)	6,7 (4,8)	6,9 (5,1)	3,8 (4,7) <sup>ab</sup>	5,4 (4,9) <sup>abc</sup>	6,6 (4,8) <sup>cd</sup>	7,1 (5,1) <sup>cd</sup>	7,4 (4,7) <sup>abcde</sup>
Mediana (IQR)	6,1 (2,9 ; 10,4)	6,0 (2,7 ; 10,8)	3,3 (0,3 ; 7,2)	4,9 (1,6 ; 9,2)	6,0 (3,0 ; 10,2)	6,5 (3,2 ; 11,0)	6,9 (3,7 ; 10,8)
<i>Stagione calda</i>							
Media (DS)	19,7 (4,8)	20,2 (4,6)	14,8 (4,5) <sup>ab</sup>	17,8 (4,5) <sup>abc</sup>	19,4 (4,9) <sup>bcd</sup>	20,7 (5,0) <sup>acde</sup>	20,2 (4,9) <sup>cde</sup>
Mediana (IQR)	20,2 (16,6 ; 23,5)	20,6 (17,4 ; 23,9)	15,2 (11,9 ; 18,3)	18,1 (14,9 ; 21,2)	19,8 (16,3 ; 23,1)	21,2 (17,5 ; 24,6)	20,7 (17,2 ; 23,9)

(continua nella pag. successiva)

(prosegue dalla pag. precedente)

	Zona						
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano
<b>Metodo C</b>							
<b>PM<sub>10</sub> (µg/m<sup>3</sup>)</b>							
<i>Complessivo</i>							
N missing (%)	835 (0,13)	0 (0,00)	618 (0,41)	2406 (1,49)	0 (0,00)	14 (0,02)	167 (0,07)
Media (DS)	46,1 (29,4)	46,5 (28,4) <sup>a</sup>	36,9 (24,8) <sup>ab</sup>	37,4 (26,5) <sup>abc</sup>	46,3 (28,6) <sup>abcd</sup>	46,4 (29,4) <sup>abcd</sup>	50,3 (32,7) <sup>abcdef</sup>
Mediana (IQR)	38,0 (25,4 ; 58,7)	39,0 (26,0 ; 60,0)	30,0 (19,0 ; 48,0)	30,0 (18,0 ; 49,2)	38,5 (26,0 ; 58,5)	38,9 (25,9 ; 59,8)	40,4 (27,5 ; 64,0)
<i>Stagione fredda</i>							
Media (DS)	60,8 (33,3)	61,1 (31,5) <sup>a</sup>	49,0 (27,8) <sup>ab</sup>	50,2 (29,7) <sup>abc</sup>	61,0 (32,1) <sup>acd</sup>	61,4 (32,7) <sup>acd</sup>	68,1 (36,5) <sup>abcdef</sup>
Mediana (IQR)	55,1 (36,0 ; 79,0)	57,0 (37,8 ; 79,0)	45,0 (28,3 ; 64,2)	45,0 (28,0 ; 67,0)	55,2 (37,1 ; 79,2)	56,3 (37,0 ; 79,0)	62,0 (41,0 ; 88,9)
<i>Stagione calda</i>							
Media (DS)	31,4 (13,8)	32,0 (14,1) <sup>a</sup>	24,8 (12,9) <sup>ab</sup>	24,6 (14,0) <sup>abc</sup>	31,8 (13,4) <sup>acd</sup>	31,4 (14,3) <sup>bcd</sup>	32,6 (13,3) <sup>abcdef</sup>
Mediana (IQR)	29,0 (21,7 ; 39,0)	30,0 (22,0 ; 40,0)	23,0 (15,0 ; 32,0)	22,0 (14,0 ; 32,0)	29,8 (22,1 ; 39,4)	29,0 (21,0 ; 39,8)	30,5 (23,2 ; 40,0)
<b>Temperatura (°C)</b>							
<i>Complessivo</i>							
N missing (%)	381 (0,06)	0 (0,00)	146 (0,10)	18355 (12,57)	738 (0,65)	233 (0,36)	59 (0,02)
Media (DS)	13,1 (8,1)	13,6 (8,3) <sup>a</sup>	10,8 (7,8) <sup>ab</sup>	10,5 (8,0) <sup>abc</sup>	13,2 (7,9) <sup>abcd</sup>	13,6 (8,1) <sup>acde</sup>	13,3 (8,0) <sup>abcdef</sup>
Mediana (IQR)	13,1 (6,2 ; 20,0)	13,9 (6,2 ; 20,7)	11,0 (4,5 ; 17,2)	10,7 (4,0 ; 17,0)	13,3 (6,3 ; 20,0)	13,6 (6,5 ; 20,5)	13,3 (6,5 ; 20,2)
<i>Stagione fredda</i>							
Media (DS)	6,7 (4,8)	6,9 (5,1) <sup>a</sup>	5,1 (5,2) <sup>ab</sup>	4,4 (5,3) <sup>abc</sup>	6,9 (4,8) <sup>abcd</sup>	7,1 (4,9) <sup>abcde</sup>	6,9 (4,8) <sup>abcdef</sup>
Mediana (IQR)	6,2 (2,9 ; 10,3)	6,2 (2,7 ; 10,9)	4,7 (1,4 ; 8,8)	4,2 (0,7 ; 8,2)	6,3 (3,3 ; 10,5)	6,5 (3,4 ; 10,8)	6,5 (3,2 ; 10,4)
<i>Stagione calda</i>							
Media (DS)	19,5 (4,9)	20,2 (4,7) <sup>a</sup>	16,6 (5,3) <sup>ab</sup>	16,5 (5,3) <sup>abc</sup>	19,5 (4,9) <sup>bcd</sup>	20,0 (5,0) <sup>abcde</sup>	19,7 (4,9) <sup>abcdef</sup>
Mediana (IQR)	19,9 (16,4 ; 23,3)	20,7 (17,3 ; 23,9)	17,1 (13,2 ; 20,5)	16,9 (13,1 ; 20,3)	20,0 (16,5 ; 23,2)	20,4 (16,8 ; 23,9)	20,2 (16,6 ; 23,4)
<b>Metodo D</b>							
<b>PM<sub>10</sub> (µg/m<sup>3</sup>)</b>							
<i>Complessivo</i>							
N missing (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Media (DS)	36,8 (23,3)	37,0 (21,4) <sup>a</sup>	20,2 (15,1) <sup>ab</sup>	19,3 (14,6) <sup>abc</sup>	37,8 (23,5) <sup>acd</sup>	37,5 (24,6) <sup>bcd</sup>	39,9 (26,5) <sup>abcdef</sup>
Mediana (IQR)	29,8 (20,4 ; 46,8)	30,9 (21,9 ; 46,3)	16,3 (9,6 ; 26,2)	15,3 (9,2 ; 24,7)	30,7 (21,5 ; 48,1)	29,9 (20,5 ; 47,0)	31,2 (21,2 ; 51,6)
<i>Stagione fredda</i>							
Media (DS)	48,4 (26,2)	46,8 (24,5) <sup>a</sup>	23,9 (18,1) <sup>ab</sup>	22,7 (17,4) <sup>abc</sup>	49,3 (26,3) <sup>abcd</sup>	49,1 (28,3) <sup>bcd</sup>	53,6 (29,7) <sup>abcdef</sup>
Mediana (IQR)	43,6 (27,5 ; 64,5)	42,7 (27,9 ; 60,8)	19,2 (10,3 ; 32,5)	17,6 (10,1 ; 30,1)	44,3 (28,4 ; 66,0)	42,9 (27,4 ; 66,3)	48,1 (29,4 ; 73,2)
<i>Stagione calda</i>							
Media (DS)	25,3 (11,5)	27,1 (11,2) <sup>a</sup>	16,5 (10,0) <sup>ab</sup>	16,0 (9,9) <sup>abc</sup>	26,3 (11,9) <sup>abcd</sup>	25,9 (12,0) <sup>abcde</sup>	26,3 (12,3) <sup>abcd</sup>
Mediana (IQR)	23,7 (17,3 ; 31,1)	25,4 (19,3 ; 32,8)	14,4 (9,1 ; 21,6)	13,7 (8,6 ; 20,9)	24,9 (18,2 ; 31,8)	24,1 (17,8 ; 31,5)	24,6 (17,8 ; 32,1)
<b>Temperatura (°C)</b>							
<i>Complessivo</i>							
N missing (%)	43 (0,02)	1904 (0,76)	363 (0,13)	180 (0,24)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Media (DS)	13,4 (7,5)	13,8 (7,9) <sup>a</sup>	11,3 (7,3) <sup>ab</sup>	11,0 (7,2) <sup>abc</sup>	13,8 (7,4) <sup>acd</sup>	13,9 (7,7) <sup>acd</sup>	13,6 (7,5) <sup>abcdef</sup>
Mediana (IQR)	13,4 (6,9 ; 19,9)	13,9 (7,0 ; 20,8)	11,2 (5,5 ; 17,3)	11,0 (5,0 ; 17,0)	13,7 (7,2 ; 20,2)	13,7 (7,0 ; 20,5)	13,5 (7,2 ; 20,2)
<i>Stagione fredda</i>							
Media (DS)	7,4 (4,4)	7,4 (4,6)	5,9 (4,7) <sup>ab</sup>	5,5 (4,6) <sup>abc</sup>	7,8 (4,3) <sup>abcd</sup>	7,7 (4,4) <sup>abcd</sup>	7,5 (4,4) <sup>acde</sup>
Mediana (IQR)	6,9 (4,1 ; 10,5)	7,0 (4,0 ; 10,7)	5,7 (2,7 ; 9,2)	5,2 (2,4 ; 8,7)	7,2 (4,6 ; 10,8)	7,0 (4,5 ; 10,6)	7,2 (4,2 ; 10,7)
<i>Stagione calda</i>							
Media (DS)	19,5 (4,5)	20,2 (4,5) <sup>a</sup>	16,7 (5,1) <sup>ab</sup>	16,5 (4,8) <sup>abc</sup>	19,7 (4,4) <sup>abcd</sup>	20,0 (4,6) <sup>abcde</sup>	19,7 (4,5) <sup>abcdef</sup>
Mediana (IQR)	19,9 (16,3 ; 22,9)	20,8 (17,0 ; 23,9)	17,2 (13,4 ; 20,5)	17,0 (13,3 ; 20,0)	20,2 (16,6 ; 23,2)	20,5 (16,7 ; 23,8)	20,1 (16,5 ; 23,1)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Wilcoxon vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Wilcoxon vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Wilcoxon vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Wilcoxon vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Wilcoxon vs Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Wilcoxon vs Agglomerato di Brescia

**Tabella 4. Ricoveri respiratori selezionati.** Distribuzione stagionale, caratteristiche demografiche e condizione patologica dei pazienti al momento del ricovero.

**a. Metodo A**

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
<b>N</b>	116811	44848	24329	17743	17072	25374	194627	440804
<b>Stagione calda - N(%)</b>	47942 (41,04)	18210 (40,60)	10006 (41,13)	7286 (41,06)	7029 (41,17)	10666 (42,04) <sup>b</sup>	80378 (41,30)	181517 (41,18)
<b>Maschi - N(%)</b>	67100 (57,44)	25722 (57,35)	14369 (59,06) <sup>ab</sup>	10594 (59,71) <sup>ab</sup>	9787 (57,33) <sup>cd</sup>	13496 (53,19) <sup>abcde</sup>	109018 (56,01) <sup>abcdef</sup>	250086 (56,73)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a	ab	bc	abd	abd	abcdef	
0 - 14	30525 (26,13)	11426 (25,48)	5747 (23,62)	4625 (26,07)	4011 (23,49)	6129 (24,15)	46562 (23,92)	109025 (24,73)
15 - 64	22823 (19,54)	8257 (18,41)	4357 (17,91)	3618 (20,39)	3234 (18,94)	4569 (18,01)	39365 (20,23)	86223 (19,56)
≥ 65	63463 (54,33)	25165 (56,11)	14225 (58,47)	9500 (53,54)	9827 (57,56)	14676 (57,84)	108700 (55,85)	245556 (55,71)
<b>Indice di Comorbidità di Charlson - N(%)</b>		a	a	bc	abcd	abcde	abcdef	
0	67860 (58,09)	24424 (54,46)	13235 (54,40)	10347 (58,32)	10287 (60,26)	12999 (51,23)	110291 (56,67)	249443 (56,59)
1	28668 (24,54)	11477 (25,59)	6373 (26,20)	4402 (24,81)	4065 (23,81)	6347 (25,01)	48894 (25,12)	110226 (25,01)
≥2	20283 (17,36)	8947 (19,95)	4721 (19,40)	2994 (16,87)	2720 (15,93)	6028 (23,76)	35442 (18,21)	81135 (18,41)

**b. Metodo B**

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
<b>N</b>	98327	14328	8813	7794	16734	25374	194051	365421
<b>Stagione calda - N(%)</b>	40372 (41,06)	5824 (40,65)	3652 (41,44)	3238 (41,54)	6891 (41,18)	10666 (42,04)	80143 (41,30)	150786 (41,26)
<b>Maschi - N(%)</b>	56694 (57,66)	8083 (56,41)	5251 (59,58) <sup>ab</sup>	4678 (60,02) <sup>ab</sup>	9583 (57,27) <sup>cd</sup>	13496 (53,19) <sup>abcde</sup>	108672 (56,00) <sup>acdef</sup>	206457 (56,50)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a	ab	abc	abcd	abd	acef	
0 - 14	25947 (26,39)	3583 (25,01)	2255 (25,59)	1737 (22,29)	3896 (23,28)	6129 (24,15)	46378 (23,90)	89925 (24,61)
15 - 64	19334 (19,66)	2791 (19,48)	1540 (17,47)	1623 (20,82)	3151 (18,83)	4569 (18,01)	39249 (20,23)	72257 (19,77)
≥ 65	53046 (53,95)	7954 (55,51)	5018 (56,94)	4434 (56,89)	9687 (57,89)	14676 (57,84)	108424 (55,87)	203239 (55,62)
<b>Indice di Comorbidità di Charlson - N(%)</b>		a	a	bc	abc	abcde	abcef	
0	57403 (58,38)	7744 (54,05)	4857 (55,11)	4505 (57,80)	10047 (60,04)	12999 (51,23)	109962 (56,67)	207517 (56,79)
1	24118 (24,53)	3596 (25,10)	2220 (25,19)	1958 (25,12)	3999 (23,90)	6347 (25,01)	48758 (25,13)	90996 (24,90)
≥2	16806 (17,09)	2988 (20,85)	1736 (19,70)	1331 (17,08)	2688 (16,06)	6028 (23,76)	35331 (18,21)	66908 (18,31)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Agglomerato di Brescia

c. Metodo C

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
<b>N</b>	64135	10117	6217	7448	15775	24303	150480	278475
<b>Stagione calda - N(%)</b>	26752 (41,71)	4150 (41,02)	2575 (41,42)	3222 (43,26)	6794 (43,07) <sup>ab</sup>	10540 (43,37) <sup>ab</sup>	64862 (43,10) <sup>ab</sup>	118895 (42,70)
<b>Maschi - N(%)</b>	36873 (57,49)	5747 (56,81)	3698 (59,48) <sup>b</sup>	4471 (60,03) <sup>ab</sup>	9065 (57,46) <sup>d</sup>	12901 (53,08) <sup>abcde</sup>	83693 (55,62) <sup>acdef</sup>	156448 (56,18)
<b>Classi d'età - N(%)</b>			ab	abc	abcd	abcde	abcef	
0 - 14	15922 (24,83)	2530 (25,01)	1564 (25,16)	1530 (20,54)	3362 (21,31)	5507 (22,66)	32997 (21,93)	63412 (22,77)
15 - 64	13085 (20,40)	1988 (19,65)	1051 (16,91)	1592 (21,37)	3042 (19,28)	4427 (18,22)	30541 (20,30)	55726 (20,01)
≥ 65	35128 (54,77)	5599 (55,34)	3602 (57,94)	4326 (58,08)	9371 (59,40)	14369 (59,12)	86942 (57,78)	159337 (57,22)
<b>Indice di Comorbilità di Charlson - N(%)</b>		a	a	b	bc	abcde	abef	
0	37105 (57,85)	5402 (53,40)	3370 (54,21)	4226 (56,74)	9310 (59,02)	12174 (50,09)	83313 (55,36)	154900 (55,62)
1	16067 (25,05)	2568 (25,38)	1629 (26,20)	1898 (25,48)	3869 (24,53)	6186 (25,45)	38952 (25,89)	71169 (25,56)
≥2	10963 (17,09)	2147 (21,22)	1218 (19,59)	1324 (17,78)	2596 (16,46)	5943 (24,45)	28215 (18,75)	52406 (18,82)
<b>Trattamento progressivo - N(%)</b>								
Farmaci usati nel diabete	3402 (5,30)	571 (5,64)	339 (5,45)	348 (4,67)	861 (5,46)	1216 (5,00)	8164 (5,43)	14901 (5,35)
Antitrombotici	12929 (20,16)	2236 (22,10) <sup>a</sup>	1502 (24,16) <sup>a</sup>	1340 (17,99) <sup>abc</sup>	3327 (21,09) <sup>cd</sup>	5601 (23,05) <sup>ade</sup>	30012 (19,94) <sup>bdef</sup>	56947 (20,45)
Glicosidi cardiaci	3638 (5,67)	493 (4,87) <sup>a</sup>	335 (5,39)	386 (5,18)	994 (6,30) <sup>bd</sup>	1153 (4,74) <sup>ae</sup>	8477 (5,63) <sup>bef</sup>	15476 (5,56)
Antiarritmici, classe I e III	2938 (4,58)	455 (4,50)	302 (4,86)	249 (3,34) <sup>abc</sup>	700 (4,44) <sup>d</sup>	1413 (5,81) <sup>abde</sup>	7616 (5,06) <sup>def</sup>	13673 (4,91)
Vasodilatatori utilizzati nelle patologie cardiache	7351 (11,46)	1110 (10,97)	738 (11,87)	677 (9,09) <sup>abc</sup>	2120 (13,44) <sup>abcd</sup>	2970 (12,22) <sup>abde</sup>	18862 (12,53) <sup>abde</sup>	33828 (12,15)
Antipertensivi	1813 (2,83)	392 (3,87) <sup>a</sup>	156 (2,51) <sup>b</sup>	116 (1,56) <sup>abc</sup>	371 (2,35) <sup>abd</sup>	907 (3,73) <sup>acde</sup>	3310 (2,20) <sup>abdf</sup>	7065 (2,54)
Diuretici	12215 (19,05)	2063 (20,39) <sup>a</sup>	1331 (21,41) <sup>a</sup>	1304 (17,51) <sup>abc</sup>	3324 (21,07) <sup>ad</sup>	4825 (19,85) <sup>d</sup>	29636 (19,69) <sup>acde</sup>	54698 (19,64)
Betabloccanti	3506 (5,47)	852 (8,42) <sup>a</sup>	371 (5,97) <sup>b</sup>	282 (3,79) <sup>abc</sup>	836 (5,30) <sup>bd</sup>	1546 (6,36) <sup>abde</sup>	8051 (5,35) <sup>bdf</sup>	15444 (5,55)
Calcioantagonisti	7597 (11,85)	1387 (13,71) <sup>a</sup>	775 (12,47)	805 (10,81) <sup>b</sup>	2260 (14,33) <sup>acd</sup>	3918 (16,12) <sup>abcde</sup>	17180 (11,42) <sup>bef</sup>	33922 (12,18)
Ace inibitori	47481 (16,39)	8167 (17,91) <sup>a</sup>	4897 (17,51)	4310 (12,49) <sup>abc</sup>	11898 (16,19) <sup>bd</sup>	19605 (17,58) <sup>ade</sup>	110957 (15,90) <sup>bcd</sup>	207315 (16,19)
Antagonisti dell'angiotensina II	15664 (5,41)	3142 (6,89) <sup>a</sup>	2455 (8,78) <sup>ab</sup>	2226 (6,45) <sup>ac</sup>	3441 (4,68) <sup>abcd</sup>	6825 (6,12) <sup>ace</sup>	30940 (4,43) <sup>bcdf</sup>	64693 (5,05)
Inibitori della HGM COA reductasi	3381 (5,27)	629 (6,22) <sup>a</sup>	453 (7,29) <sup>a</sup>	354 (4,75) <sup>bc</sup>	878 (5,57) <sup>c</sup>	1668 (6,86) <sup>ade</sup>	7162 (4,76) <sup>abcef</sup>	14525 (5,22)
Glucocorticoidi sistemici	5960 (9,29)	931 (9,20)	593 (9,54)	823 (11,05) <sup>ab</sup>	1766 (11,19) <sup>abc</sup>	1700 (7,00) <sup>abcde</sup>	13444 (8,93) <sup>def</sup>	25217 (9,06)
Adrenergici inalatori	9729 (15,17)	1739 (17,19) <sup>a</sup>	1172 (18,85) <sup>a</sup>	1100 (14,77) <sup>bc</sup>	2215 (14,04) <sup>abc</sup>	4540 (18,68) <sup>abde</sup>	21685 (14,41) <sup>abcf</sup>	42180 (15,15)
Glucocorticoidi inalatori	6708 (10,46)	1531 (15,13) <sup>a</sup>	899 (14,46) <sup>a</sup>	761 (10,22) <sup>bc</sup>	1913 (12,13) <sup>abcd</sup>	4173 (17,17) <sup>abcde</sup>	15328 (10,19) <sup>bcef</sup>	31313 (11,24)
Anticolinergici inalatori	4513 (7,04)	898 (8,88) <sup>a</sup>	605 (9,73) <sup>a</sup>	685 (9,20) <sup>a</sup>	1189 (7,54) <sup>bcd</sup>	1752 (7,21) <sup>bcd</sup>	9982 (6,63) <sup>bcdef</sup>	19624 (7,05)
Teofillina	3406 (5,31)	361 (3,57) <sup>a</sup>	341 (5,48) <sup>b</sup>	356 (4,78) <sup>b</sup>	686 (4,35) <sup>abc</sup>	970 (3,99) <sup>ac</sup>	7093 (4,71) <sup>abdf</sup>	13213 (4,74)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Agglomerato di Brescia

d. Metodo D

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
<b>N</b>	26789	14463	8333	3709	3700	5338	35745	98077
<b>Stagione calda - N(%)</b>	11224 (41,90)	6019 (41,62)	3503 (42,04)	1585 (42,73)	1593 (43,05)	2270 (42,53)	15235 (42,62)	41429 (42,24)
<b>Maschi - N(%)</b>	15252 (56,93)	8380 (57,94)	4896 (58,75)	2172 (58,56)	2167 (58,57)	2726 (51,07) <sup>abcde</sup>	19806 (55,41) <sup>abcdef</sup>	55399 (56,49)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a	ab	b	ab	abcde	abf	
0 - 14	6354 (23,72)	3754 (25,96)	1819 (21,83)	834 (22,49)	781 (21,11)	999 (18,71)	7364 (20,60)	21905 (22,33)
15 - 64	5103 (19,05)	2575 (17,80)	1491 (17,89)	699 (18,85)	709 (19,16)	824 (15,44)	6429 (17,99)	17830 (18,18)
≥ 65	15332 (57,23)	8134 (56,24)	5023 (60,28)	2176 (58,67)	2210 (59,73)	3515 (65,85)	21952 (61,41)	58342 (59,49)
<b>Indice di Comorbilità di Charlson - N(%)</b>		a	ab	abc	abcd	abcde	abcdef	
0	15412 (57,53)	8103 (56,03)	4433 (53,20)	2275 (61,34)	2429 (65,65)	2477 (46,40)	19404 (54,28)	54533 (55,60)
1	6669 (24,89)	3530 (24,41)	2207 (26,49)	875 (23,59)	826 (22,32)	1347 (25,23)	9348 (26,15)	24802 (25,29)
≥2	4708 (17,57)	2830 (19,57)	1693 (20,32)	559 (15,07)	445 (12,03)	1514 (28,36)	6993 (19,56)	18742 (19,11)
<b>Trattamento progressivo - N(%)</b>								
Farmaci usati nel diabete	1732 (6,47)	913 (6,31)	516 (6,19)	202 (5,45)	248 (6,70)	383 (7,17) <sup>d</sup>	2478 (6,93) <sup>d</sup>	6472 (6,60)
Antitrombotici	6573 (24,54)	3513 (24,29)	2138 (25,66)	917 (24,72)	1019 (27,54) <sup>ab</sup>	1651 (30,93) <sup>abcde</sup>	8912 (24,93) <sup>ef</sup>	24723 (25,21)
Glicosidi cardiaci	1123 (4,19)	669 (4,63)	381 (4,57)	146 (3,94)	156 (4,22)	209 (3,92)	1630 (4,56)	4314 (4,40)
Antiarritmici, classe I e III	1278 (4,77)	694 (4,80)	427 (5,12)	191 (5,15)	180 (4,86)	341 (6,39) <sup>abce</sup>	1931 (5,40) <sup>a</sup>	5042 (5,14)
Vasodilatatori utilizzati nelle patologie cardiache	2938 (10,97)	1546 (10,69)	879 (10,55)	366 (9,87)	467 (12,62) <sup>bcd</sup>	719 (13,47) <sup>abcd</sup>	4335 (12,13) <sup>abcd</sup>	11250 (11,47)
Antipertensivi	761 (2,84)	541 (3,74) <sup>a</sup>	235 (2,82) <sup>b</sup>	80 (2,16) <sup>b</sup>	112 (3,03)	243 (4,55) <sup>acde</sup>	899 (2,52) <sup>bf</sup>	2871 (2,93)
Diuretici	5634 (21,03)	3129 (21,63)	1811 (21,73)	745 (20,09)	839 (22,68)	1316 (24,65) <sup>abcd</sup>	7751 (21,68) <sup>f</sup>	21225 (21,64)
Betabloccanti	2186 (8,16)	1413 (9,77) <sup>a</sup>	614 (7,37) <sup>b</sup>	246 (6,63) <sup>ab</sup>	285 (7,70) <sup>b</sup>	542 (10,15) <sup>acde</sup>	2946 (8,24) <sup>abdf</sup>	8232 (8,39)
Calcioantagonisti	3451 (12,88)	1970 (13,62)	1069 (12,83)	444 (11,97)	577 (15,59) <sup>abcd</sup>	934 (17,50) <sup>abcd</sup>	4468 (12,50) <sup>bef</sup>	12913 (13,17)
Ace inibitori	19884 (16,41)	11605 (17,75) <sup>a</sup>	6483 (17,25)	2711 (16,21)	2832 (16,89)	4571 (18,92) <sup>ad</sup>	27991 (17,28)	76077 (17,14)
Antagonisti dell'angiotensina II	9217 (7,61)	5403 (8,26)	3707 (9,86) <sup>ab</sup>	1546 (9,25) <sup>ab</sup>	1235 (7,37) <sup>cd</sup>	2395 (9,91) <sup>abe</sup>	11927 (7,36) <sup>bcd</sup>	35430 (7,98)
Inibitori della HGM COA reductasi	1914 (7,14)	1066 (7,37)	617 (7,40)	243 (6,55)	266 (7,19)	534 (10,00) <sup>abcde</sup>	2397 (6,71) <sup>f</sup>	7037 (7,17)
Glucocorticoidi sistemici	2836 (10,59)	1464 (10,12)	920 (11,04)	425 (11,46)	477 (12,89) <sup>ab</sup>	474 (8,88) <sup>acde</sup>	3813 (10,67) <sup>ef</sup>	10409 (10,61)
Adrenergici inalatori	4445 (16,59)	2492 (17,23)	1451 (17,41)	603 (16,26)	605 (16,35)	1077 (20,18) <sup>abcde</sup>	5699 (15,94) <sup>bef</sup>	16372 (16,69)
Glucocorticoidi inalatori	2815 (10,51)	2093 (14,47) <sup>a</sup>	928 (11,14) <sup>b</sup>	352 (9,49) <sup>b</sup>	460 (12,43) <sup>abd</sup>	874 (16,37) <sup>abcde</sup>	3452 (9,66) <sup>abcef</sup>	10974 (11,19)
Anticolinergici inalatori	2353 (8,78)	1304 (9,02)	781 (9,37)	307 (8,28)	363 (9,81)	483 (9,05)	3243 (9,07)	8834 (9,01)
Teofilina	924 (3,45)	436 (3,01)	315 (3,78) <sup>b</sup>	94 (2,53) <sup>c</sup>	81 (2,19) <sup>ac</sup>	116 (2,17) <sup>abc</sup>	936 (2,62) <sup>ac</sup>	2902 (2,96)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A  
<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C  
<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Agglomerato di Bergamo  
<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Agglomerato di Brescia

**Tabella 5.** Variazione percentuale del rischio di ricovero per cause respiratorie, per incrementi di 10 µg/m<sup>3</sup> nella concentrazione giornaliera di PM<sub>10</sub>. Risultati metanalitici dei modelli distributed lag sia complessivi che stratificati secondo i livelli dei modificatori d'effetto.

	Overall	Stagione		Sesso		Classi d'età			Classi Charlson Index		
		Fredda	Calda	Uomini	Donne	0-14	15-64	65+	0	1	≥2
<b>Metodo A</b>											
DL <sup>a</sup> 0-1	0,34 (0,15 ; 0,53)	0,11 (-0,10 ; 0,31)	4,07* (3,47 ; 4,67)	0,24 (0,00 ; 0,47)	0,53 (0,27 ; 0,79)	0,26 (-0,09 ; 0,61)	0,14 (-0,23 ; 0,52)	0,56 (0,32 ; 0,80)	0,27 (0,03 ; 0,50)	0,55 (0,22 ; 0,88)	0,61 (0,24 ; 0,99)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,65 (0,40 ; 0,91)	0,46 (0,20 ; 0,72)	5,88* (5,19 ; 6,57)	0,74 (0,43 ; 1,05)	0,76 (0,42 ; 1,10)	0,96 (0,49 ; 1,43)	0,43 (-0,05 ; 0,90)	0,81 (0,49 ; 1,12)	0,82 (0,51 ; 1,14)	0,79 (0,36 ; 1,23)	0,86 (0,38 ; 1,34)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,84 (0,55 ; 1,13)	0,55 (0,25 ; 0,84)	6,70* (5,93 ; 7,48)	0,88 (0,53 ; 1,23)	1,16 (0,78 ; 1,55)	1,22* (0,69 ; 1,76)	0,33 (-0,20 ; 0,87)	1,09° (0,73 ; 1,45)	0,95 (0,59 ; 1,31)	1,10 (0,61 ; 1,59)	1,26 (0,72 ; 1,80)
<b>Metodo B</b>											
DL <sup>a</sup> 0-1	0,29 (0,08 ; 0,49)	0,04 (-0,17 ; 0,26)	4,04* (3,39 ; 4,70)	0,17 (-0,08 ; 0,42)	0,53 (0,25 ; 0,81)	0,20 (-0,17 ; 0,57)	0,20 (-0,20 ; 0,60)	0,45 (0,19 ; 0,71)	0,19 (-0,07 ; 0,45)	0,46 (0,11 ; 0,82)	0,59 (0,18 ; 0,99)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,61 (0,34 ; 0,87)	0,36 (0,09 ; 0,64)	6,08* (5,33 ; 6,83)	0,68 (0,35 ; 1,01)	0,71 (0,35 ; 1,07)	0,89 (0,40 ; 1,39)	0,29 (-0,21 ; 0,80)	0,72 (0,38 ; 1,06)	0,76 (0,42 ; 1,10)	0,54 (0,07 ; 1,00)	0,78 (0,27 ; 1,30)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,73 (0,42 ; 1,03)	0,40 (0,09 ; 0,72)	6,80* (5,96 ; 7,65)	0,73 (0,36 ; 1,10)	1,04 (0,63 ; 1,45)	1,04* (0,47 ; 1,62)	0,22 (-0,36 ; 0,80)	0,92 (0,53 ; 1,30)	0,79 (0,41 ; 1,18)	0,81 (0,28 ; 1,34)	1,17 (0,59 ; 1,76)
<b>Metodo C</b>											
DL <sup>a</sup> 0-1	0,23 (0,04 ; 0,42)	0,04 (-0,16 ; 0,23)	2,92* (2,20 ; 3,64)	0,03 (-0,22 ; 0,28)	0,47* (0,20 ; 0,75)	-0,07 (-0,42 ; 0,28)	-0,17 (-0,60 ; 0,26)	0,52 (-0,04 ; 1,08)	0,06 (-0,18 ; 0,30)	0,40 (0,03 ; 0,78)	0,53 (-0,02 ; 1,08)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,62 (0,37 ; 0,86)	0,21 (-0,04 ; 0,46)	5,01* (4,15 ; 5,87)	0,66 (0,34 ; 0,98)	0,56 (0,21 ; 0,92)	0,60 (0,15 ; 1,05)	0,14 (-0,40 ; 0,69)	0,80 (0,09 ; 1,52)	0,76 (0,45 ; 1,08)	0,44 (-0,04 ; 0,91)	0,39 (-0,31 ; 1,09)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,68 (0,39 ; 0,96)	0,17 (-0,13 ; 0,47)	6,27* (5,24 ; 7,32)	0,51 (0,13 ; 0,89)	0,88 (0,45 ; 1,30)	0,52 (-0,01 ; 1,06)	-0,18 (-0,83 ; 0,47)	1,06° (0,21 ; 1,92)	0,68 (0,31 ; 1,05)	0,64 (0,07 ; 1,21)	0,72 (-0,12 ; 1,56)
<b>Metodo D</b>											
DL <sup>a</sup> 0-1	-0,37 (-1,17 ; 0,43)	-0,96 (-1,80 ; -0,11)	4,92* (2,42 ; 7,48)	-0,65 (-1,69 ; 0,41)	0,00 (-1,20 ; 1,21)	-0,12 (-1,55 ; 1,33)	-1,54 (-3,44 ; 0,41)	0,05 (-2,23 ; 2,38)	-0,49 (-1,50 ; 0,53)	0,30 (-1,37 ; 2,00)	-1,00 (-3,37 ; 1,43)
DL <sup>a</sup> 0-6	-0,13 (-0,99 ; 0,73)	-0,89 (-1,79 ; 0,02)	6,41* (3,72 ; 9,16)	-0,04 (-1,17 ; 1,10)	-0,27 (-1,55 ; 1,03)	-0,04 (-1,60 ; 1,55)	-1,00 (-3,04 ; 1,08)	0,31 (-2,18 ; 2,86)	-0,51 (-1,60 ; 0,59)	0,58 (-1,21 ; 2,40)	-0,22 (-2,77 ; 2,40)
DL <sup>a</sup> 2-6	-0,18 (-1,07 ; 0,71)	-1,01 (-1,95 ; -0,06)	6,47* (3,76 ; 9,25)	-0,35 (-1,52 ; 0,82)	0,03 (-1,31 ; 1,38)	-0,28 (-1,90 ; 1,36)	-0,85 (-2,97 ; 1,30)	0,27 (-2,31 ; 2,91)	-0,43 (-1,55 ; 0,71)	0,18 (-1,67 ; 2,07)	-0,36 (-2,99 ; 2,35)

<sup>a</sup> Distributed Lag

\* p-REM <0.05 vs categoria di riferimento

° p-REM <0.05 vs categoria 15-64 anni

**Tabella 6.** Variazione percentuale del rischio di ricovero per cause respiratorie, per incrementi di 10 µg/m<sup>3</sup> nella concentrazione giornaliera di PM<sub>10</sub>. Risultati metanalitici dei modelli distributed lag sia complessivi che entro i soggetti trattati con i farmaci di interesse.

	Metodo C			Metodo D		
	DL <sup>a</sup> 0-1	DL <sup>a</sup> 2-6	DL <sup>a</sup> 0-6	DL <sup>a</sup> 0-1	DL <sup>a</sup> 2-6	DL <sup>a</sup> 0-6
<b>Totale</b>	0,23 (0,04 ; 0,42)	0,62 (0,37 ; 0,86)	0,68 (0,39 ; 0,96)	-0,37 (-1,17 ; 0,43)	-0,13 (-0,99 ; 0,73)	-0,18 (-1,07 ; 0,71)
<b>In trattamento con:</b>						
Farmaci usati nel diabete	0,67 (-0,15 ; 1,49)	0,63 (-0,41 ; 1,69)	1,07 (-0,18 ; 2,34)	-2,20 (-5,24 ; 0,95)	-3,28 (-6,57 ; 0,12)	-3,35 (-6,75 ; 0,18)
Antitrombotici	0,37 (-0,06 ; 0,79)	0,79 (0,24 ; 1,33)	1,05 (0,41 ; 1,71)	0,03 (-1,59 ; 1,68)	0,33 (-1,40 ; 2,09)	0,32 (-1,48 ; 2,15)
Glicosidi cardiaci	1,03* (0,23 ; 1,84)	1,72* (0,68 ; 2,76)	2,36* (1,13 ; 3,61)	0,54 (-3,39 ; 4,62)	0,85 (-3,43 ; 5,32)	0,16 (-4,30 ; 4,84)
Antiarritmici, classe I e III	0,15 (-0,69 ; 1,00)	0,32 (-0,75 ; 1,41)	0,62 (-0,66 ; 1,92)	-1,57 (-5,09 ; 2,07)	-0,11 (-3,92 ; 3,85)	-0,19 (-4,12 ; 3,90)
Vasodilatatori utilizzati in patologie cardiache	0,77* (0,23 ; 1,31)	0,56 (-0,13 ; 1,25)	1,23 (0,40 ; 2,06)	-2,16 (-4,54 ; 0,28)	-1,62 (-4,14 ; 0,97)	-2,23 (-4,86 ; 0,46)
Antipertensivi	0,28 (-0,91 ; 1,48)	1,15 (-0,36 ; 2,68)	0,72 (-1,08 ; 2,55)	-1,00 (-5,65 ; 3,87)	-0,47 (-5,47 ; 4,78)	-0,32 (-5,56 ; 5,20)
Diuretici	0,69* (0,25 ; 1,12)	0,90 (0,34 ; 1,45)	1,35* (0,69 ; 2,01)	-0,85 (-2,60 ; 0,92)	-0,26 (-2,11 ; 1,63)	-0,36 (-2,28 ; 1,60)
Betabloccanti	0,18 (-0,62 ; 0,99)	0,42 (-0,61 ; 1,46)	0,33 (-0,89 ; 1,57)	-2,05 (-4,74 ; 0,71)	-2,66 (-5,57 ; 0,34)	-2,40 (-5,41 ; 0,71)
Calcioantagonisti	-0,27 (-0,81 ; 0,27)	-0,01 (-0,70 ; 0,69)	-0,20* (-1,02 ; 0,63)	-0,60 (-2,78 ; 1,62)	-0,53 (-2,87 ; 1,87)	-0,85 (-3,25 ; 1,62)
Ace inibitori	0,74* (0,27 ; 1,21)	0,41 (-0,18 ; 1,00)	0,68 (-0,02 ; 1,39)	0,19 (-1,75 ; 2,17)	0,05 (-2,01 ; 2,16)	-0,05 (-2,20 ; 2,14)
Antagonisti dell'angiotensina II	0,74 (-0,10 ; 1,58)	0,66 (-0,40 ; 1,74)	1,21 (-0,07 ; 2,51)	-2,77 (-5,50 ; 0,04)	-1,94 (-4,87 ; 1,09)	-2,35 (-5,37 ; 0,77)
Inibitori della HGM COA riduttasi	-0,48 (-1,31 ; 0,36)	-0,16 (-1,21 ; 0,91)	-0,66* (-1,91 ; 0,60)	-1,16 (-4,13 ; 1,89)	-0,94 (-4,19 ; 2,43)	-1,42 (-4,79 ; 2,07)
Glucocorticoidi sistemici	0,07 (-0,55 ; 0,70)	0,18 (-0,61 ; 0,99)	0,45 (-0,50 ; 1,40)	0,07 (-2,37 ; 2,56)	0,81 (-1,83 ; 3,52)	0,44 (-2,28 ; 3,23)
Adrenergici inalatori	0,38 (-0,09 ; 0,85)	0,86 (0,26 ; 1,47)	1,12 (0,41 ; 1,85)	-0,98 (-2,86 ; 0,93)	-1,00 (-3,01 ; 1,06)	-1,30 (-3,40 ; 0,84)
Glucocorticoidi inalatori	0,05 (-0,47 ; 0,57)	0,52 (-0,15 ; 1,20)	0,52 (-0,28 ; 1,33)	-0,64 (-2,74 ; 1,50)	-0,82 (-3,07 ; 1,49)	-1,20 (-3,54 ; 1,19)
Anticolinergici inalatori	-0,15 (-0,87 ; 0,58)	0,34 (-0,58 ; 1,28)	0,19 (-0,91 ; 1,30)	-1,07 (-3,84 ; 1,78)	1,13 (-1,90 ; 4,24)	0,04 (-3,05 ; 3,22)
Teofillina	0,40 (-0,45 ; 1,26)	1,02 (-0,08 ; 2,12)	1,29 (-0,02 ; 2,60)	-1,07 (-5,47 ; 3,54)	0,72 (-4,31 ; 6,02)	-0,42 (-5,57 ; 5,01)

<sup>a</sup> Distributed Lag

\* *p*-REM <0.05 vs soggetti non trattati

**Tabella 7. Ricoveri cardiovascolari selezionati. Distribuzione stagionale, caratteristiche demografiche e condizione patologica dei pazienti al momento del ricovero.**

**a. Metodo A**

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
N	186904	72144	36869	28801	37584	50005	333070	745377
Stagione calda - N(%)	87683 (46,91)	33870 (46,95)	17406 (47,21)	13468 (46,76)	17690 (47,07)	23845 (47,69) <sup>a</sup>	155623 (46,72) <sup>f</sup>	349585 (46,90)
Maschi - N(%)	105397 (56,39)	40184 (55,70) <sup>a</sup>	21297 (57,76) <sup>ab</sup>	16630 (57,74) <sup>ab</sup>	21280 (56,62) <sup>c</sup>	26640 (53,27) <sup>abcde</sup>	192154 (57,69) <sup>abef</sup>	423582 (56,83)
Classi d'età - N(%)		a	ab	abc	abc	ade	bcdef	
0 - 64	54828 (29,33)	18884 (26,18)	10052 (27,26)	9144 (31,75)	11537 (30,70)	13288 (26,57)	98296 (29,51)	216029 (28,98)
≥ 65	132076 (70,67)	53260 (73,82)	26817 (72,74)	19657 (68,25)	26047 (69,30)	36717 (73,43)	234774 (70,49)	529348 (71,02)
Indice di Comorbilità di Charlson - N(%)		a	ab	bc	abcd	abcde	abcdef	
0	103806 (55,54)	34151 (47,34)	19915 (54,02)	15966 (55,44)	23982 (63,81)	23658 (47,31)	188989 (56,74)	410467 (55,07)
1	48226 (25,80)	20731 (28,74)	9819 (26,63)	7587 (26,34)	8520 (22,67)	14897 (29,79)	85057 (25,54)	194837 (26,14)
≥2	34872 (18,66)	17262 (23,93)	7135 (19,35)	5248 (18,22)	5082 (13,52)	11450 (22,90)	59024 (17,72)	140073 (18,79)

**b. Metodo B**

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
N	157870	22861	13400	12416	37194	50005	332194	625940
Stagione calda - N(%)	74070 (46,92)	10767 (47,10)	6365 (47,50)	5887 (47,41)	17505 (47,06)	23845 (47,69)	155202 (46,72) <sup>f</sup>	293641 (46,91)
Maschi - N(%)	89493 (56,69)	12825 (56,10)	7834 (58,46) <sup>ab</sup>	7263 (58,50) <sup>ab</sup>	21071 (56,65) <sup>cd</sup>	26640 (53,27) <sup>abcde</sup>	191651 (57,69) <sup>abef</sup>	356777 (57,00)
Classi d'età - N(%)		a	a	abc	abc	abcde	cdef	
0 - 64	46811 (29,65)	6550 (28,65)	3788 (28,27)	3856 (31,06)	11377 (30,59)	13288 (26,57)	98012 (29,50)	183682 (29,34)
≥ 65	111059 (70,35)	16311 (71,35)	9612 (71,73)	8560 (68,94)	25817 (69,41)	36717 (73,43)	234182 (70,50)	442258 (70,66)
Indice di Comorbilità di Charlson - N(%)		a	ab	abc	abcd	abcde	abcef	
0	88568 (56,10)	11193 (48,96)	7102 (53,00)	7196 (57,96)	23731 (63,80)	23658 (47,31)	188526 (56,75)	349974 (55,91)
1	40170 (25,44)	6517 (28,51)	3505 (26,16)	3039 (24,48)	8433 (22,67)	14897 (29,79)	84810 (25,53)	161371 (25,78)
≥2	29132 (18,45)	5151 (22,53)	2793 (20,84)	2181 (17,57)	5030 (13,52)	11450 (22,90)	58858 (17,72)	114595 (18,31)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Agglomerato di Brescia



c. Metodo C

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
<b>N</b>	103728	16412	9449	12259	36378	49040	264782	492048
<b>Stagione calda - N(%)</b>	48698 (46,95)	7700 (46,92)	4519 (47,83)	5920 (48,29)	17470 (48,02) <sup>a</sup>	23794 (48,52) <sup>ab</sup>	126264 (47,69) <sup>af</sup>	234365 (47,63)
<b>Maschi - N(%)</b>	59424 (57,29)	9414 (57,36)	5478 (57,97)	7170 (58,49)	20642 (56,74) <sup>d</sup>	26154 (53,33) <sup>abcde</sup>	152816 (57,71) <sup>ef</sup>	281098 (57,13)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a	ab	bc	bc	abde	acdef	
0 - 64	31586 (30,45)	4771 (29,07)	2551 (27,00)	3797 (30,97)	11110 (30,54)	13000 (26,51)	76308 (28,82)	143123 (29,09)
≥ 65	72142 (69,55)	11641 (70,93)	6898 (73,00)	8462 (69,03)	25268 (69,46)	36040 (73,49)	188474 (71,18)	348925 (70,91)
<b>Indice di Comorbilità di Charlson - N(%)</b>		a	a	bc	abcd	acde	beef	
0	58958 (56,84)	7933 (48,34)	4721 (49,96)	7113 (58,02)	23263 (63,95)	23196 (47,30)	150762 (56,94)	275946 (56,08)
1	26224 (25,28)	4729 (28,81)	2623 (27,76)	2997 (24,45)	8219 (22,59)	14580 (29,73)	67186 (25,37)	126558 (25,72)
≥2	18546 (17,88)	3750 (22,85)	2105 (22,28)	2149 (17,53)	4896 (13,46)	11264 (22,97)	46834 (17,69)	89544 (18,20)
<b>Trattamento progressivo - N(%)</b>								
Farmaci usati nel diabete	9726 (9,38)	1689 (10,29) <sup>a</sup>	905 (9,58)	989 (8,07) <sup>abc</sup>	2926 (8,04) <sup>abc</sup>	3849 (7,85) <sup>abc</sup>	23594 (8,91) <sup>abdef</sup>	43678 (8,88)
Antitrombotici	40925 (39,45)	6766 (41,23) <sup>a</sup>	4183 (44,27) <sup>ab</sup>	4436 (36,19) <sup>abc</sup>	14393 (39,57) <sup>bcd</sup>	19410 (39,58) <sup>bcd</sup>	100593 (37,99) <sup>abcdef</sup>	190706 (38,76)
Glicosidi cardiaci	8565 (8,26)	1083 (6,60) <sup>a</sup>	743 (7,86) <sup>b</sup>	1016 (8,29) <sup>b</sup>	3023 (8,31) <sup>b</sup>	3588 (7,32) <sup>abde</sup>	20910 (7,90) <sup>abf</sup>	38928 (7,91)
Antiarritmici, classe I e III	10376 (10,00)	1782 (10,86) <sup>a</sup>	1053 (11,14) <sup>a</sup>	954 (7,78) <sup>abc</sup>	3285 (9,03) <sup>abcd</sup>	5832 (11,89) <sup>abde</sup>	27596 (10,42) <sup>adef</sup>	50878 (10,34)
Vasodilatatori utilizzati nelle patologie cardiache	26023 (25,09)	3904 (23,79) <sup>a</sup>	2456 (25,99) <sup>b</sup>	2888 (23,56) <sup>ac</sup>	9586 (26,35) <sup>abd</sup>	12454 (25,40) <sup>bde</sup>	66092 (24,96) <sup>bde</sup>	123403 (25,08)
Antipertensivi	4913 (4,74)	1035 (6,31) <sup>a</sup>	416 (4,40) <sup>b</sup>	358 (2,92) <sup>abc</sup>	1498 (4,12) <sup>abd</sup>	3354 (6,84) <sup>acde</sup>	10241 (3,87) <sup>abdf</sup>	21815 (4,43)
Diuretici	27491 (26,50)	4618 (28,14) <sup>a</sup>	2631 (27,84)	3064 (24,99) <sup>abc</sup>	9211 (25,32) <sup>abc</sup>	11996 (24,46) <sup>abc</sup>	67513 (25,50) <sup>abcf</sup>	126524 (25,71)
Betabloccanti	22527 (21,72)	4486 (27,33) <sup>a</sup>	2156 (22,82) <sup>b</sup>	2039 (16,63) <sup>abc</sup>	7159 (19,68) <sup>abcd</sup>	10664 (21,75) <sup>bde</sup>	52383 (19,78) <sup>abdef</sup>	101414 (20,61)
Calcioantagonisti	20270 (19,54)	3498 (21,31) <sup>a</sup>	1963 (20,77)	2716 (22,16) <sup>a</sup>	8000 (21,99) <sup>a</sup>	11658 (23,77) <sup>abcde</sup>	49642 (18,75) <sup>abcdef</sup>	97747 (19,87)
Ace inibitori	151581 (33,19)	25262 (34,93) <sup>a</sup>	13379 (32,08)	13518 (24,60) <sup>abc</sup>	48273 (29,56) <sup>abcd</sup>	67271 (30,64) <sup>abde</sup>	362970 (30,46) <sup>abcdef</sup>	682254 (31,01)
Antagonisti dell'angiotensina II	52242 (11,44)	11111 (15,36) <sup>a</sup>	6642 (15,93) <sup>ab</sup>	6483 (11,80) <sup>bc</sup>	16036 (9,82) <sup>abcd</sup>	28008 (12,76) <sup>abce</sup>	108255 (9,08) <sup>abcdef</sup>	228777 (10,40)
Inibitori della HGM COA reduttasi	19193 (18,50)	3510 (21,39) <sup>a</sup>	2121 (22,45) <sup>a</sup>	2161 (17,63) <sup>bc</sup>	6731 (18,50) <sup>bc</sup>	9616 (19,61) <sup>abcde</sup>	42988 (16,24) <sup>abcdef</sup>	86320 (17,54)
Glucocorticoidi sistemici	3051 (2,94)	542 (3,30)	306 (3,24)	340 (2,77)	1055 (2,90)	1090 (2,22) <sup>abcde</sup>	6752 (2,55) <sup>abcf</sup>	13136 (2,67)
Adrenergici inalatori	3659 (3,53)	793 (4,83) <sup>a</sup>	457 (4,84) <sup>a</sup>	429 (3,50) <sup>bc</sup>	1103 (3,03) <sup>abc</sup>	2166 (4,42) <sup>ade</sup>	8548 (3,23) <sup>abcf</sup>	17155 (3,49)
Glucocorticoidi inalatori	2678 (2,58)	679 (4,14) <sup>a</sup>	363 (3,84) <sup>a</sup>	314 (2,56) <sup>bc</sup>	929 (2,55) <sup>bc</sup>	2087 (4,26) <sup>ade</sup>	6310 (2,38) <sup>abcf</sup>	13360 (2,72)
Anticolinergici inalatori	1780 (1,72)	415 (2,53) <sup>a</sup>	228 (2,41) <sup>a</sup>	273 (2,23) <sup>a</sup>	554 (1,52) <sup>bcd</sup>	782 (1,59) <sup>bcd</sup>	4241 (1,60) <sup>bcd</sup>	8273 (1,68)
Teofillina	1370 (1,32)	203 (1,24)	135 (1,43)	171 (1,39)	469 (1,29)	556 (1,13) <sup>a</sup>	2923 (1,10) <sup>ae</sup>	5827 (1,18)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Agglomerato di Brescia

d. Metodo D

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
N	43982	23339	13097	6102	7915	10346	61458	166239
Stagione calda - N(%)	20670 (47,00)	10999 (47,13)	6324 (48,29)	2847 (46,66)	3734 (47,18)	4913 (47,49)	28792 (46,85)	78279 (47,09)
Maschi - N(%)	24956 (56,74)	13092 (56,09)	7640 (58,33) <sup>ab</sup>	3492 (57,23)	4575 (57,80)	5673 (54,83) <sup>ace</sup>	36459 (59,32) <sup>abdf</sup>	95887 (57,68)
Classi d'età - N(%)		a		b	bc	abcde	abef	
0 - 64	12139 (27,60)	5941 (25,46)	3472 (26,51)	1699 (27,84)	2311 (29,20)	2432 (23,51)	16313 (26,54)	44307 (26,65)
≥ 65	31843 (72,40)	17398 (74,54)	9625 (73,49)	4403 (72,16)	5604 (70,80)	7914 (76,49)	45145 (73,46)	121932 (73,35)
Indice di Comorbidità di Charlson - N(%)		a	ab	abc	abcd	acde	abcef	
0	25091 (57,05)	11399 (48,84)	7011 (53,53)	3577 (58,62)	5341 (67,48)	5019 (48,51)	36395 (59,22)	93833 (56,44)
1	10606 (24,11)	6484 (27,78)	3457 (26,40)	1519 (24,89)	1704 (21,53)	2868 (27,72)	14713 (23,94)	41351 (24,87)
≥2	8285 (18,84)	5456 (23,38)	2629 (20,07)	1006 (16,49)	870 (10,99)	2459 (23,77)	10350 (16,84)	31055 (18,68)
Trattamento progressivo - N(%)								
Farmaci usati nel diabete	4980 (11,32)	2686 (11,51)	1462 (11,16)	618 (10,13) <sup>b</sup>	815 (10,30)	1174 (11,35)	6996 (11,38)	18731 (11,27)
Antitrombotici	19686 (44,76)	10329 (44,26)	6037 (46,09) <sup>b</sup>	2679 (43,90)	3532 (44,62)	5003 (48,36) <sup>abcde</sup>	26996 (43,93) <sup>cf</sup>	74262 (44,67)
Glicosidi cardiaci	2872 (6,53)	1604 (6,87)	836 (6,38)	359 (5,88)	447 (5,65) <sup>b</sup>	539 (5,21) <sup>abc</sup>	3711 (6,04) <sup>abf</sup>	10368 (6,24)
Antiarritmici, classe I e III	4400 (10,00)	2442 (10,46)	1345 (10,27)	558 (9,14)	750 (9,48)	1275 (12,32) <sup>abcde</sup>	6324 (10,29) <sup>f</sup>	17094 (10,28)
Vasodilatatori utilizzati nelle patologie cardiache	10101 (22,97)	5183 (22,21)	3079 (23,51)	1394 (22,84)	1784 (22,54)	2391 (23,11)	13296 (21,63) <sup>acrf</sup>	37228 (22,39)
Antipertensivi	2190 (4,98)	1494 (6,40) <sup>a</sup>	533 (4,07) <sup>ab</sup>	222 (3,64) <sup>ab</sup>	359 (4,54) <sup>b</sup>	738 (7,13) <sup>acde</sup>	2631 (4,28) <sup>abf</sup>	8167 (4,91)
Diuretici	12822 (29,15)	7357 (31,52) <sup>a</sup>	3756 (28,68) <sup>b</sup>	1615 (26,47) <sup>abc</sup>	2115 (26,72) <sup>abc</sup>	2824 (27,30) <sup>ab</sup>	16323 (26,56) <sup>abc</sup>	46812 (28,16)
Betabloccanti	11958 (27,19)	6851 (29,35) <sup>a</sup>	3432 (26,20) <sup>b</sup>	1473 (24,14) <sup>abc</sup>	1901 (24,02) <sup>abc</sup>	2968 (28,69) <sup>acde</sup>	15919 (25,90) <sup>abef</sup>	44502 (26,77)
Calcioantagonisti	8838 (20,09)	4864 (20,84)	2558 (19,53)	1241 (20,34)	1633 (20,63)	2387 (23,07) <sup>abcde</sup>	11362 (18,49) <sup>abdef</sup>	32883 (19,78)
Ace inibitori	62963 (32,45)	34449 (33,47)	18917 (32,74)	7544 (28,06) <sup>ac</sup>	10202 (29,26) <sup>abc</sup>	13623 (29,87) <sup>abc</sup>	84478 (31,15) <sup>abcde</sup>	232176 (31,66)
Antagonisti dell'angiotensina II	30690 (15,82)	17856 (17,35) <sup>a</sup>	9630 (16,67)	4995 (18,58) <sup>abc</sup>	5300 (15,20) <sup>bd</sup>	8630 (18,92) <sup>abc</sup>	38328 (14,13) <sup>abcdf</sup>	115429 (15,74)
Inibitori della HGM COA riduttasi	9315 (21,18)	5050 (21,64)	2710 (20,69)	1315 (21,55)	1653 (20,88)	2397 (23,17) <sup>abce</sup>	12322 (20,05) <sup>abf</sup>	34762 (20,91)
Glucocorticoidi sistemici	1521 (3,46)	903 (3,87)	494 (3,77)	214 (3,51)	273 (3,45)	301 (2,91) <sup>bc</sup>	1852 (3,01) <sup>abc</sup>	5558 (3,34)
Adrenergici inalatori	1795 (4,08)	1132 (4,85) <sup>a</sup>	637 (4,86) <sup>a</sup>	274 (4,49)	296 (3,74) <sup>bc</sup>	515 (4,98) <sup>ae</sup>	2247 (3,66) <sup>abcdf</sup>	6896 (4,15)
Glucocorticoidi inalatori	1215 (2,76)	935 (4,01) <sup>a</sup>	422 (3,22) <sup>b</sup>	166 (2,72) <sup>b</sup>	215 (2,72) <sup>b</sup>	408 (3,94) <sup>ade</sup>	1501 (2,44) <sup>abcf</sup>	4862 (2,92)
Anticolinergici inalatori	1055 (2,40)	565 (2,42)	355 (2,71)	160 (2,62)	187 (2,36)	262 (2,53)	1443 (2,35)	4027 (2,42)
Teofillina	359 (0,82)	211 (0,90)	165 (1,26) <sup>ab</sup>	52 (0,85)	39 (0,49) <sup>bc</sup>	48 (0,46) <sup>abcd</sup>	354 (0,58) <sup>abc</sup>	1228 (0,74)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Agglomerato di Brescia

**Tabella 8.** Variazione percentuale del rischio di ricovero per cause cardiovascolari, per incrementi di 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione giornaliera di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati metanalitici dei modelli distributed lag sia complessivi che stratificati secondo i livelli dei modificatori d'effetto

	Overall	Stagione		Sesso		Classi d'età		Classi Charlson Index		
		Fredda	Calda	Uomini	Donne	0-64	65+	0	1	$\geq 2$
<b>Metodo A</b>										
DL <sup>a</sup> 0-1	0,33 (0,12 ; 0,53)	0,13 (-0,10 ; 0,36)	1,00* (0,47 ; 1,54)	0,38 (0,12 ; 0,63)	0,30 (0,03 ; 0,57)	0,42 (0,08 ; 0,75)	0,31 (0,08 ; 0,53)	0,35 (0,09 ; 0,61)	0,31 (-0,03 ; 0,65)	0,48 (0,09 ; 0,87)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,53 (0,28 ; 0,79)	0,09 (-0,19 ; 0,38)	1,72* (1,10 ; 2,34)	0,76 (0,46 ; 1,07)	0,26* (-0,09 ; 0,60)	0,90 (0,50 ; 1,30)	0,38 (0,10 ; 0,67)	0,64 (0,33 ; 0,96)	0,33 (-0,09 ; 0,74)	0,80 (0,31 ; 1,28)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,73 (0,44 ; 1,01)	0,24 (-0,08 ; 0,57)	1,90* (1,21 ; 2,59)	0,92 (0,57 ; 1,27)	0,47 (0,08 ; 0,86)	1,03 (0,58 ; 1,48)	0,58 (0,26 ; 0,90)	0,80 (0,44 ; 1,16)	0,60 (0,13 ; 1,08)	0,97 (0,42 ; 1,53)
<b>Metodo B</b>										
DL <sup>a</sup> 0-1	0,43 (0,21 ; 0,66)	0,22 (-0,03 ; 0,47)	1,07* (0,45 ; 1,69)	0,50 (0,21 ; 0,78)	0,35 (0,04 ; 0,65)	0,49 (0,12 ; 0,87)	0,42 (0,17 ; 0,67)	0,42 (0,13 ; 0,71)	0,43 (0,05 ; 0,81)	0,50 (0,06 ; 0,95)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,60 (0,32 ; 0,88)	0,14 (-0,18 ; 0,46)	1,78* (1,07 ; 2,49)	0,78 (0,44 ; 1,13)	0,31 (-0,07 ; 0,69)	0,95 (0,51 ; 1,40)	0,44 (0,13 ; 0,76)	0,66 (0,31 ; 1,02)	0,51 (0,04 ; 0,98)	0,58 (0,03 ; 1,14)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,85 (0,53 ; 1,18)	0,35 (-0,01 ; 0,71)	1,99* (1,20 ; 2,78)	1,03 (0,64 ; 1,43)	0,55 (0,12 ; 0,99)	1,12 (0,62 ; 1,62)	0,72 (0,36 ; 1,08)	0,89 (0,49 ; 1,30)	0,81 (0,28 ; 1,35)	0,82 (0,19 ; 1,45)
<b>Metodo C</b>										
DL <sup>a</sup> 0-1	0,12 (-0,03 ; 0,28)	0,04 (-0,11 ; 0,20)	1,05* (0,54 ; 1,57)	0,19 (-0,01 ; 0,39)	0,04 (-0,19 ; 0,26)	0,05 (-0,23 ; 0,33)	0,15 (-0,02 ; 0,33)	0,01 (-0,19 ; 0,22)	0,16 (-0,13 ; 0,45)	0,40 (-0,04 ; 0,85)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,09 (-0,10 ; 0,29)	-0,04 (-0,24 ; 0,17)	1,25* (0,64 ; 1,86)	0,31 (0,06 ; 0,57)	-0,20* (-0,49 ; 0,08)	0,23 (-0,12 ; 0,57)	0,04 (-0,19 ; 0,27)	-0,03 (-0,29 ; 0,22)	0,26 (-0,11 ; 0,63)	0,27 (-0,29 ; 0,84)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,28 (0,05 ; 0,51)	0,10 (-0,14 ; 0,34)	1,92* (1,20 ; 2,65)	0,51 (0,21 ; 0,80)	-0,02* (-0,36 ; 0,33)	0,37 (-0,05 ; 0,78)	0,25 (-0,02 ; 0,52)	0,13 (-0,17 ; 0,43)	0,50 (0,06 ; 0,94)	0,44 (-0,22 ; 1,12)
<b>Metodo D</b>										
DL <sup>a</sup> 0-1	0,44 (-0,21 ; 1,10)	0,13 (-0,57 ; 0,84)	2,84* (1,02 ; 4,70)	0,37 (-0,49 ; 1,23)	0,55 (-0,44 ; 1,54)	1,03 (-0,22 ; 2,29)	0,23 (-0,53 ; 0,99)	-0,36 (-1,22 ; 0,51)	1,74 (0,46 ; 3,03)	1,15 (-0,79 ; 3,14)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,17 (-0,52 ; 0,87)	-0,19 (-0,94 ; 0,55)	2,56* (0,65 ; 4,50)	0,21 (-0,70 ; 1,13)	0,10 (-0,94 ; 1,15)	0,35 (-0,97 ; 1,69)	0,10 (-0,70 ; 0,91)	-0,58 (-1,50 ; 0,34)	1,25 (-0,11 ; 2,62)	0,81 (-1,25 ; 2,90)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,20 (-0,52 ; 0,93)	-0,15 (-0,93 ; 0,63)	2,79* (0,85 ; 4,76)	0,37 (-0,57 ; 1,32)	-0,01 (-1,09 ; 1,07)	0,60 (-0,78 ; 1,99)	0,05 (-0,78 ; 0,89)	-0,49 (-1,44 ; 0,46)	1,47 (0,06 ; 2,89)	0,47 (-1,65 ; 2,64)

<sup>a</sup> Distributed Lag

\* p-REM <0.05 vs categoria di riferimento

° p-REM <0.05 vs categoria 15-64 anni

**Tabella 9.** Variazione percentuale del rischio di ricovero per cause cardiovascolari, per incrementi di 10 µg/m<sup>3</sup> nella concentrazione giornaliera di PM<sub>10</sub>. Risultati metanalitici dei modelli distributed lag sia complessivi che entro i soggetti trattati con i farmaci di interesse.

	Metodo C			Metodo D		
	DL <sup>a</sup> 0-1	DL <sup>a</sup> 2-6	DL <sup>a</sup> 0-6	DL <sup>a</sup> 0-1	DL <sup>a</sup> 2-6	DL <sup>a</sup> 0-6
<b>Totale</b>	0,12 (-0,03 ; 0,28)	0,09 (-0,10 ; 0,29)	0,28 (0,05 ; 0,51)	0,44 (-0,21 ; 1,10)	0,17 (-0,52 ; 0,87)	0,20 (-0,52 ; 0,93)
<b>In trattamento con:</b>						
Farmaci usati nel diabete	-0,09 (-0,59 ; 0,40)	0,35 (-0,28 ; 0,98)	0,23 (-0,52 ; 0,98)	0,43 (-1,47 ; 2,36)	0,54 (-1,50 ; 2,62)	0,24 (-1,87 ; 2,40)
Antitrombotici	0,27 (0,02 ; 0,51)	0,15 (-0,16 ; 0,45)	0,40 (0,04 ; 0,77)	0,30 (-0,66 ; 1,27)	0,27 (-0,75 ; 1,30)	0,13 (-0,92 ; 1,20)
Glicosidi cardiaci	0,61 (0,08 ; 1,14)	0,41 (-0,26 ; 1,09)	1,09* (0,30 ; 1,90)	0,72 (-1,80 ; 3,31)	1,29 (-1,40 ; 4,05)	1,63 (-1,19 ; 4,54)
Antiarritmici, classe I e III	0,07 (-0,40 ; 0,53)	0,09 (-0,50 ; 0,69)	0,32 (-0,37 ; 1,03)	-0,35 (-2,35 ; 1,70)	0,03 (-2,09 ; 2,20)	-0,61 (-2,82 ; 1,64)
Vasodilatatori utilizzati in patologie cardiache	0,34 (0,04 ; 0,63)	0,06 (-0,31 ; 0,43)	0,36 (-0,09 ; 0,80)	0,83 (-0,51 ; 2,19)	0,40 (-1,02 ; 1,83)	0,33 (-1,14 ; 1,82)
Antipertensivi	-0,30 (-0,99 ; 0,41)	0,22 (-0,67 ; 1,11)	-0,03 (-1,07 ; 1,03)	1,23 (-1,48 ; 4,02)	0,21 (-2,67 ; 3,18)	0,25 (-2,74 ; 3,34)
Diuretici	0,30 (0,01 ; 0,60)	0,31 (-0,06 ; 0,69)	0,58 (0,13 ; 1,02)	0,45 (-0,75 ; 1,65)	0,03 (-1,23 ; 1,30)	-0,07 (-1,37 ; 1,25)
Betabloccanti	0,03 (-0,30 ; 0,36)	-0,05 (-0,47 ; 0,37)	0,03 (-0,46 ; 0,54)	0,27 (-0,98 ; 1,54)	0,28 (-1,05 ; 1,62)	0,30 (-1,08 ; 1,69)
Calcioantagonisti	0,35 (0,01 ; 0,68)	0,36 (-0,06 ; 0,79)	0,66 (0,16 ; 1,17)	1,18 (-0,22 ; 2,60)	1,20 (-0,29 ; 2,71)	1,11 (-0,43 ; 2,67)
Ace inibitori	-0,02 (-0,29 ; 0,25)	0,14 (-0,20 ; 0,47)	0,23 (-0,17 ; 0,63)	0,35 (-0,78 ; 1,48)	0,45 (-0,74 ; 1,66)	0,70 (-0,55 ; 1,95)
Antagonisti dell'angiotensina II	-0,20 (-0,67 ; 0,27)	0,54 (-0,05 ; 1,14)	0,35 (-0,36 ; 1,06)	-0,53 (-2,11 ; 1,09)	-0,46 (-2,13 ; 1,25)	-0,49 (-2,24 ; 1,28)
Inibitori della HGM COA riduttasi	0,08 (-0,29 ; 0,44)	-0,20 (-0,66 ; 0,25)	-0,06 (-0,60 ; 0,48)	-0,86* (-2,23 ; 0,52)	-0,94 (-2,39 ; 0,54)	-0,97 (-2,47 ; 0,56)
Glucocorticoidi sistemici	0,09 (-0,81 ; 0,99)	0,30 (-0,86 ; 1,47)	0,84 (-0,54 ; 2,23)	-0,51 (-3,84 ; 2,93)	-0,24 (-3,89 ; 3,54)	-0,09 (-3,86 ; 3,83)
Adrenergici inalatori	-0,24 (-0,99 ; 0,51)	0,54 (-0,42 ; 1,51)	0,27 (-0,86 ; 1,41)	-2,16 (-5,04 ; 0,81)	-3,11* (-6,19 ; 0,07)	-4,13* (-7,34 ; -0,81)
Glucocorticoidi inalatori	0,90 (0,07 ; 1,73)	1,24* (0,18 ; 2,31)	1,65* (0,40 ; 2,93)	-0,74 (-3,99 ; 2,63)	-1,54 (-5,03 ; 2,08)	-2,06 (-5,70 ; 1,73)
Anticolinergici inalatori	-0,51 (-1,61 ; 0,61)	-0,01 (-1,43 ; 1,43)	-0,54 (-2,22 ; 1,17)	2,23 (-2,03 ; 6,68)	2,41 (-2,16 ; 7,19)	2,17 (-2,60 ; 7,18)
Teofillina	-0,52 (-1,80 ; 0,78)	-0,55 (-2,20 ; 1,13)	-0,66 (-2,60 ; 1,32)	-1,29 (-7,98 ; 5,89)	-2,19 (-9,72 ; 5,98)	-2,26 (-10,28 ; 6,48)

<sup>a</sup> Distributed Lag

\* *p*-REM <0.05 vs soggetti non trattati

**Tabella 10. Ricoveri cerebrovascolari selezionati. Distribuzione stagionale, caratteristiche demografiche e condizione patologica dei pazienti al momento del ricovero.**

**a. Metodo A**

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
<b>N</b>	63464	25686	12524	9324	11037	14940	106925	243900
<b>Stagione calda - N(%)</b>	30924 (48,73)	12752 (49,65)	6110 (48,79)	4606 (49,40)	5526 (50,07)	7330 (49,06)	51829 (48,47) <sup>be</sup>	119077 (48,82)
<b>Maschi - N(%)</b>	30897 (48,68)	12311 (47,93)	5905 (47,15) <sup>a</sup>	4438 (47,60)	5300 (48,02)	6731 (45,05) <sup>acde</sup>	52501 (49,10) <sup>bcf</sup>	118083 (48,41)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a	ab	bc	bc	abde	tdef	
0 - 64	12677 (19,98)	4425 (17,23)	2328 (18,59)	1975 (21,18)	2322 (21,04)	2737 (18,32)	20815 (19,47)	47279 (19,38)
≥ 65	50787 (80,02)	21261 (82,77)	10196 (81,41)	7349 (78,82)	8715 (78,96)	12203 (81,68)	86110 (80,53)	196621 (80,62)
<b>Indice di Comorbilità di Charlson - N(%)</b>		a	ab	bc	abcd	abcde	abcdef	
0	33943 (53,48)	12272 (47,78)	6332 (50,56)	4922 (52,79)	6861 (62,16)	6355 (42,54)	62298 (58,26)	132983 (54,52)
1	17403 (27,42)	8020 (31,22)	3503 (27,97)	2641 (28,32)	2806 (25,42)	4671 (31,27)	27736 (25,94)	66780 (27,38)
≥2	12118 (19,09)	5394 (21,00)	2689 (21,47)	1761 (18,89)	1370 (12,41)	3914 (26,20)	16891 (15,80)	44137 (18,10)

**b. Metodo B**

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
<b>N</b>	53439	7862	4344	4080	10911	14940	106648	202224
<b>Stagione calda - N(%)</b>	26113 (48,87)	3827 (48,68)	2110 (48,57)	2028 (49,71)	5463 (50,07)	7330 (49,06)	51698 (48,48) <sup>e</sup>	98569 (48,74)
<b>Maschi - N(%)</b>	26168 (48,97)	3836 (48,79)	2087 (48,04)	1960 (48,04)	5242 (48,04)	6731 (45,05) <sup>abcde</sup>	52368 (49,10) <sup>f</sup>	98392 (48,65)
<b>Classi d'età - N(%)</b>						abe	aef	
0 - 64	10773 (20,16)	1572 (19,99)	843 (19,41)	801 (19,63)	2280 (20,90)	2737 (18,32)	20768 (19,47)	39774 (19,67)
≥ 65	42666 (79,84)	6290 (80,01)	3501 (80,59)	3279 (80,37)	8631 (79,10)	12203 (81,68)	85880 (80,53)	162450 (80,33)
<b>Indice di Comorbilità di Charlson - N(%)</b>		a	a	abc	abc	abcde	abcdef	
0	28971 (54,21)	3923 (49,90)	2204 (50,74)	2558 (62,70)	6788 (62,21)	6355 (42,54)	62180 (58,30)	112979 (55,87)
1	14638 (27,39)	2334 (29,69)	1176 (27,07)	997 (24,44)	2767 (25,36)	4671 (31,27)	27626 (25,90)	54209 (26,81)
≥2	9830 (18,39)	1605 (20,41)	964 (22,19)	525 (12,87)	1356 (12,43)	3914 (26,20)	16842 (15,79)	35036 (17,33)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Agglomerato di Brescia

c. Metodo C

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
N	34186	5428	3073	4027	10662	14669	87544	159589
Stagione calda - N(%)	16687 (48,81)	2659 (48,99)	1511 (49,17)	2041 (50,68)	5454 (51,15) <sup>a</sup>	7323 (49,92)	43239 (49,39) <sup>e</sup>	78914 (49,45)
Maschi - N(%)	16828 (49,22)	2689 (49,54)	1469 (47,80)	1935 (48,05)	5123 (48,05)	6613 (45,08) <sup>abde</sup>	42782 (48,87) <sup>f</sup>	77439 (48,52)
Classi d'età - N(%)						abe	abe	
0 - 64	7198 (21,06)	1146 (21,11)	576 (18,74)	793 (19,69)	2219 (20,81)	2678 (18,26)	16739 (19,12)	31349 (19,64)
≥ 65	26988 (78,94)	4282 (78,89)	2497 (81,26)	3234 (80,31)	8443 (79,19)	11991 (81,74)	70805 (80,88)	128240 (80,36)
Indice di Comorbidità di Charlson - N(%)		a	a	abc	abc	abcde	abcdef	
0	18676 (54,63)	2765 (50,94)	1533 (49,89)	2525 (62,70)	6629 (62,17)	6235 (42,50)	51659 (59,01)	90022 (56,41)
1	9304 (27,22)	1577 (29,05)	857 (27,89)	980 (24,34)	2700 (25,32)	4583 (31,24)	22132 (25,28)	42133 (26,40)
≥2	6206 (18,15)	1086 (20,01)	683 (22,23)	522 (12,96)	1333 (12,50)	3851 (26,25)	13753 (15,71)	27434 (17,19)
Trattamento pregresso - N(%)								
Farmaci usati nel diabete	2800 (8,19)	493 (9,08)	249 (8,10)	246 (6,11) <sup>abc</sup>	764 (7,17) <sup>ab</sup>	909 (6,20) <sup>abce</sup>	6799 (7,77) <sup>bdf</sup>	12260 (7,68)
Antitrombotici	11455 (33,51)	1925 (35,46)	1195 (38,89) <sup>ab</sup>	1169 (29,03) <sup>abc</sup>	3443 (32,29) <sup>bcd</sup>	5385 (36,71) <sup>ade</sup>	28049 (32,04) <sup>abdef</sup>	52621 (32,97)
Glicosidi cardiaci	1897 (5,55)	246 (4,53) <sup>a</sup>	159 (5,17)	292 (7,25) <sup>abc</sup>	635 (5,96) <sup>b</sup>	704 (4,80) <sup>ade</sup>	4833 (5,52) <sup>bdf</sup>	8766 (5,49)
Antiarritmici, classe I e III	1384 (4,05)	233 (4,29)	131 (4,26)	132 (3,28)	415 (3,89)	837 (5,71) <sup>abcde</sup>	3723 (4,25) <sup>f</sup>	6855 (4,30)
Vasodilatatori utilizzati nelle patologie cardiache	4053 (11,86)	563 (10,37) <sup>a</sup>	394 (12,82) <sup>b</sup>	385 (9,56) <sup>ac</sup>	1420 (13,32) <sup>abd</sup>	1799 (12,26) <sup>bd</sup>	10411 (11,89) <sup>bde</sup>	19025 (11,92)
Antipertensivi	1705 (4,99)	344 (6,34) <sup>a</sup>	148 (4,82)	107 (2,66) <sup>abc</sup>	445 (4,17) <sup>abd</sup>	887 (6,05) <sup>ade</sup>	3292 (3,76) <sup>abdf</sup>	6928 (4,34)
Diuretici	5220 (15,27)	827 (15,24)	477 (15,52)	579 (14,38)	1660 (15,57)	2050 (13,98) <sup>ae</sup>	12954 (14,80)	23767 (14,89)
Betabloccanti	3911 (11,44)	846 (15,59) <sup>a</sup>	392 (12,76) <sup>b</sup>	356 (8,84) <sup>abc</sup>	1002 (9,40) <sup>abc</sup>	1700 (11,59) <sup>bde</sup>	8906 (10,17) <sup>abcf</sup>	17113 (10,72)
Calcioantagonisti	6282 (18,38)	1206 (22,22) <sup>a</sup>	600 (19,52)	699 (17,36) <sup>b</sup>	2146 (20,13) <sup>abd</sup>	3043 (20,74) <sup>ad</sup>	15362 (17,55) <sup>abef</sup>	29338 (18,38)
Ace inibitori	42993 (28,49)	7544 (31,57) <sup>a</sup>	3855 (28,44)	3624 (20,05) <sup>abc</sup>	12138 (25,31) <sup>abcd</sup>	17956 (27,35) <sup>bde</sup>	102552 (26,06) <sup>abdef</sup>	190662 (26,72)
Antagonisti dell'angiotensina II	14710 (9,75)	2864 (11,99) <sup>a</sup>	1643 (12,12) <sup>a</sup>	1884 (10,42)	3876 (8,08) <sup>abcd</sup>	6404 (9,76) <sup>bce</sup>	30416 (7,73) <sup>abdef</sup>	61797 (8,66)
Inibitori della HGM COA reduttasi	4087 (11,96)	743 (13,69) <sup>a</sup>	420 (13,67)	366 (9,09) <sup>abc</sup>	1257 (11,79) <sup>bd</sup>	1824 (12,43) <sup>d</sup>	8911 (10,18) <sup>abcef</sup>	17608 (11,03)
Glucocorticoidi sistemici	773 (2,26)	125 (2,30)	85 (2,77)	121 (3,00)	226 (2,12) <sup>d</sup>	273 (1,86) <sup>cd</sup>	1742 (1,99) <sup>d</sup>	3345 (2,10)
Adrenergici inalatori	638 (1,87)	116 (2,14)	85 (2,77) <sup>a</sup>	60 (1,49) <sup>c</sup>	186 (1,74) <sup>c</sup>	377 (2,57) <sup>ade</sup>	1654 (1,89) <sup>cf</sup>	3116 (1,95)
Glucocorticoidi inalatori	455 (1,33)	99 (1,82)	71 (2,31) <sup>a</sup>	44 (1,09) <sup>c</sup>	136 (1,28) <sup>c</sup>	331 (2,26) <sup>ade</sup>	1198 (1,37) <sup>cf</sup>	2334 (1,46)
Anticolinergici inalatori	323 (0,94)	44 (0,81)	30 (0,98)	36 (0,89)	83 (0,78)	125 (0,85)	651 (0,74) <sup>a</sup>	1292 (0,81)
Teofillina	371 (1,09)	48 (0,88)	32 (1,04)	36 (0,89)	94 (0,88)	120 (0,82)	736 (0,84) <sup>a</sup>	1437 (0,90)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Agglomerato di Brescia

d. Metodo D

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
N	14545	7742	4353	2050	2343	3083	19531	53647
Stagione calda - N(%)	7146 (49,13)	3876 (50,06)	2137 (49,09)	1034 (50,44)	1226 (52,33)	1520 (49,30)	9551 (48,90) <sup>e</sup>	26490 (49,38)
Maschi - N(%)	7113 (48,90)	3709 (47,91)	2071 (47,58)	966 (47,12)	1166 (49,77)	1365 (44,28) <sup>abc</sup>	9637 (49,34) <sup>f</sup>	26027 (48,52)
Classi d'età - N(%)		a				ad	a	
0 - 64	2910 (20,01)	1387 (17,92)	805 (18,49)	407 (19,85)	448 (19,12)	507 (16,45)	3638 (18,63)	10102 (18,83)
≥ 65	11635 (79,99)	6355 (82,08)	3548 (81,51)	1643 (80,15)	1895 (80,88)	2576 (83,55)	15893 (81,37)	43545 (81,17)
Indice di Comorbidità di Charlson - N(%)		a	a	abc	abcd	abcde	abcef	
0	8352 (57,42)	3919 (50,62)	2249 (51,67)	1225 (59,76)	1559 (66,54)	1313 (42,59)	12264 (62,79)	30881 (57,56)
1	3758 (25,84)	2231 (28,82)	1210 (27,80)	552 (26,93)	575 (24,54)	1073 (34,80)	4602 (23,56)	14001 (26,10)
≥2	2435 (16,74)	1592 (20,56)	894 (20,54)	273 (13,32)	209 (8,92)	697 (22,61)	2665 (13,64)	8765 (16,34)
Trattamento progressivo - N(%)								
Farmaci usati nel diabete	1345 (9,25)	706 (9,12)	401 (9,21)	163 (7,95)	216 (9,22)	251 (8,14)	1863 (9,54)	4945 (9,22)
Antitrombotici	5474 (37,63)	2946 (38,05)	1705 (39,17)	750 (36,59)	863 (36,83)	1344 (43,59) <sup>abcde</sup>	7251 (37,13) <sup>f</sup>	20333 (37,90)
Glicosidi cardiaci	584 (4,02)	356 (4,60)	200 (4,59)	102 (4,98)	99 (4,23)	89 (2,89) <sup>bcd</sup>	783 (4,01)	2213 (4,13)
Antiarritmici, classe I e III	632 (4,35)	340 (4,39)	185 (4,25)	107 (5,22)	92 (3,93)	183 (5,94) <sup>abce</sup>	819 (4,19) <sup>f</sup>	2358 (4,40)
Vasodilatatori utilizzati nelle patologie cardiache	1471 (10,11)	832 (10,75)	452 (10,38)	220 (10,73)	255 (10,88)	363 (11,77)	2023 (10,36)	5616 (10,47)
Antipertensivi	752 (5,17)	510 (6,59) <sup>a</sup>	197 (4,53) <sup>b</sup>	58 (2,83) <sup>abc</sup>	97 (4,14) <sup>b</sup>	170 (5,51) <sup>d</sup>	755 (3,87) <sup>abf</sup>	2539 (4,73)
Diuretici	2265 (15,57)	1408 (18,19) <sup>a</sup>	666 (15,30) <sup>b</sup>	317 (15,46)	368 (15,71)	484 (15,70) <sup>b</sup>	2949 (15,10) <sup>b</sup>	8457 (15,76)
Betabloccanti	2238 (15,39)	1352 (17,46) <sup>a</sup>	581 (13,35) <sup>ab</sup>	260 (12,68) <sup>ab</sup>	301 (12,85) <sup>ab</sup>	523 (16,96) <sup>cde</sup>	2939 (15,05) <sup>b</sup>	8194 (15,27)
Calcioantagonisti	2700 (18,56)	1620 (20,92) <sup>a</sup>	802 (18,42) <sup>b</sup>	408 (19,90)	467 (19,93)	635 (20,60)	3578 (18,32) <sup>b</sup>	10210 (19,03)
Ace inibitori	17774 (27,64)	10583 (31,02) <sup>a</sup>	5519 (28,80)	2312 (25,60) <sup>b</sup>	2786 (26,99) <sup>b</sup>	3673 (26,95) <sup>b</sup>	23124 (26,81) <sup>b</sup>	65771 (27,77)
Antagonisti dell'angiotensina II	8741 (13,59)	4908 (14,39)	2638 (13,77)	1422 (15,74)	1242 (12,03) <sup>d</sup>	2129 (15,62) <sup>e</sup>	10666 (12,37) <sup>abdf</sup>	31746 (13,41)
Inibitori della HGM COA reductasi	2039 (14,02)	1087 (14,04)	637 (14,63)	286 (13,95)	336 (14,34)	521 (16,90) <sup>ab</sup>	2690 (13,77) <sup>f</sup>	7596 (14,16)
Glucocorticoidi sistemici	410 (2,82)	221 (2,85)	113 (2,60)	76 (3,71)	54 (2,30)	71 (2,30)	464 (2,38) <sup>d</sup>	1409 (2,63)
Adrenergici inalatori	313 (2,15)	174 (2,25)	106 (2,44)	51 (2,49)	45 (1,92)	93 (3,02)	429 (2,20)	1211 (2,26)
Glucocorticoidi inalatori	196 (1,35)	129 (1,67)	80 (1,84)	21 (1,02)	22 (0,94)	63 (2,04) <sup>c</sup>	269 (1,38)	780 (1,45)
Anticolinergici inalatori	178 (1,22)	80 (1,03)	44 (1,01)	25 (1,22)	24 (1,02)	37 (1,20)	215 (1,10)	603 (1,12)
Teofillina	99 (0,68)	54 (0,70)	27 (0,62)	9 (0,44)	11 (0,47)	9 (0,29)	90 (0,46)	299 (0,56)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Agglomerato di Brescia

**Tabella 11.** Variazione percentuale del rischio di ricovero per cause cerebrovascolari, per incrementi di 10 µg/m<sup>3</sup> nella concentrazione giornaliera di PM<sub>10</sub>. Risultati metanalitici dei modelli distributed lag sia complessivi che stratificati secondo i livelli dei modificatori d'effetto.

	Overall	Stagione		Sesso		Classi d'età		Classi Charlson Index		
		Fredda	Calda	Uomini	Donne	0-64	65+	0	1	≥2
<b>Metodo A</b>										
DL <sup>a</sup> 0-1	-0,26 (-0,49 ; -0,03)	-0,33 (-0,58 ; -0,08)	-0,12 (-0,76 ; 0,52)	-0,28 (-0,59 ; 0,04)	-0,22 (-0,52 ; 0,08)	-0,18 (-0,66 ; 0,29)	-0,28 (-0,53 ; -0,03)	-0,22 (-0,51 ; 0,07)	-0,40 (-0,81 ; 0,01)	-0,31 (-0,81 ; 0,18)
DL <sup>a</sup> 2-6	-0,24 (-0,52 ; 0,04)	-0,46 (-0,77 ; -0,15)	0,20 (-0,52 ; 0,92)	-0,03 (-0,41 ; 0,36)	-0,44 (-0,81 ; -0,08)	0,02 (-0,55 ; 0,59)	-0,32 (-0,63 ; -0,01)	-0,28 (-0,62 ; 0,06)	-0,25 (-0,74 ; 0,25)	-0,40 (-0,98 ; 0,19)
DL <sup>a</sup> 0-6	-0,24 (-0,56 ; 0,08)	-0,49 (-0,84 ; -0,13)	0,32 (-0,48 ; 1,12)	-0,07 (-0,50 ; 0,37)	-0,38 (-0,79 ; 0,03)	0,01 (-0,62 ; 0,65)	-0,32 (-0,67 ; 0,03)	-0,25 (-0,63 ; 0,14)	-0,33 (-0,89 ; 0,23)	-0,37 (-1,03 ; 0,29)
<b>Metodo B</b>										
DL <sup>a</sup> 0-1	-0,28 (-0,52 ; -0,03)	-0,35 (-0,61 ; -0,08)	-0,22 (-0,92 ; 0,48)	-0,27 (-0,61 ; 0,06)	-0,25 (-0,57 ; 0,08)	-0,15 (-0,65 ; 0,36)	-0,30 (-0,57 ; -0,03)	-0,26 (-0,56 ; 0,05)	-0,42 (-0,86 ; 0,02)	-0,31 (-0,85 ; 0,22)
DL <sup>a</sup> 2-6	-0,19 (-0,49 ; 0,11)	-0,44 (-0,77 ; -0,11)	0,15 (-0,63 ; 0,94)	0,07 (-0,35 ; 0,48)	-0,45 (-0,84 ; -0,06)	0,02 (-0,58 ; 0,62)	-0,26 (-0,59 ; 0,07)	-0,27 (-0,63 ; 0,09)	-0,21 (-0,74 ; 0,32)	-0,46 (-1,09 ; 0,17)
DL <sup>a</sup> 0-6	-0,20 (-0,54 ; 0,15)	-0,48 (-0,86 ; -0,10)	0,30 (-0,56 ; 1,18)	-0,01 (-0,48 ; 0,46)	-0,38 (-0,83 ; 0,07)	0,03 (-0,64 ; 0,70)	-0,27 (-0,65 ; 0,11)	-0,26 (-0,66 ; 0,15)	-0,35 (-0,94 ; 0,25)	-0,39 (-1,08 ; 0,32)
<b>Metodo C</b>										
DL <sup>a</sup> 0-1	-0,43 (-0,70 ; -0,16)	-0,43 (-0,71 ; -0,14)	-0,38 (-1,26 ; 0,51)	-0,39 (-0,77 ; -0,01)	-0,47 (-0,84 ; -0,10)	-0,26 (-0,85 ; 0,34)	-0,47 (-0,77 ; -0,17)	-0,51 (-0,87 ; -0,16)	-0,38 (-0,89 ; 0,14)	-0,24 (-1,05 ; 0,58)
DL <sup>a</sup> 2-6	-0,49 (-0,84 ; -0,15)	-0,55 (-0,91 ; -0,18)	0,00 (-1,04 ; 1,05)	-0,33 (-0,81 ; 0,16)	-0,65 (-1,12 ; -0,17)	-0,59 (-1,33 ; 0,16)	-0,47 (-0,85 ; -0,08)	-0,47 (-0,92 ; -0,02)	-0,58 (-1,23 ; 0,07)	-0,55 (-1,58 ; 0,49)
DL <sup>a</sup> 0-6	-0,61 (-1,02 ; -0,20)	-0,74 (-1,17 ; -0,30)	0,32 (-0,92 ; 1,57)	-0,52 (-1,09 ; 0,06)	-0,70 (-1,26 ; -0,14)	-0,69 (-1,57 ; 0,20)	-0,59 (-1,04 ; -0,14)	-0,58 (-1,11 ; -0,04)	-0,78 (-1,55 ; -0,01)	-0,57 (-1,78 ; 0,67)
<b>Metodo D</b>										
DL <sup>a</sup> 0-1	0,07 (-1,10 ; 1,26)	-0,15 (-1,42 ; 1,13)	1,91 (-1,24 ; 5,16)	0,74 (-0,95 ; 2,46)	-0,52 (-2,11 ; 1,10)	-0,45 (-2,97 ; 2,13)	0,19 (-1,12 ; 1,52)	-0,31 (-1,85 ; 1,25)	0,65 (-1,59 ; 2,93)	0,50 (-3,09 ; 4,22)
DL <sup>a</sup> 2-6	-0,04 (-1,29 ; 1,22)	-0,27 (-1,61 ; 1,09)	1,61 (-1,70 ; 5,02)	0,96 (-0,84 ; 2,79)	-1,00 (-2,68 ; 0,71)	0,55 (-2,16 ; 3,33)	-0,23 (-1,62 ; 1,17)	-0,40 (-2,03 ; 1,27)	0,53 (-1,83 ; 2,95)	0,07 (-3,72 ; 4,02)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,34 (-0,95 ; 1,65)	0,20 (-1,20 ; 1,63)	1,88 (-1,47 ; 5,35)	1,25 (-0,60 ; 3,15)	-0,55 (-2,29 ; 1,22)	0,72 (-2,10 ; 3,62)	0,19 (-1,24 ; 1,64)	-0,08 (-1,77 ; 1,63)	0,96 (-1,49 ; 3,48)	0,74 (-3,21 ; 4,84)

<sup>a</sup> Distributed Lag



**Tabella 12.** Variazione percentuale del rischio di ricovero per cause cerebrovascolari, per incrementi di 10 µg/m<sup>3</sup> nella concentrazione giornaliera di PM<sub>10</sub>. Risultati metanalitici dei modelli distributed lag sia complessivi che entro i soggetti trattati con i farmaci di interesse.

	Metodo C			Metodo D		
	DL <sup>a</sup> 0-1	DL <sup>a</sup> 2-6	DL <sup>a</sup> 0-6	DL <sup>a</sup> 0-1	DL <sup>a</sup> 2-6	DL <sup>a</sup> 0-6
<b>Totale</b>	-0,43 (-0,70 ; -0,16)	-0,49 (-0,84 ; -0,15)	-0,61 (-1,02 ; -0,20)	0,07 (-1,10 ; 1,26)	-0,04 (-1,29 ; 1,22)	0,34 (-0,95 ; 1,65)
<b>In trattamento con:</b>						
Farmaci usati nel diabete	-1,12 (-2,07 ; -0,16)	-0,68 (-1,90 ; 0,55)	-0,92 (-2,35 ; 0,53)	0,86 (-3,14 ; 5,03)	0,37 (-3,92 ; 4,85)	1,39 (-3,08 ; 6,08)
Antitrombotici	-0,62 (-1,09 ; -0,15)	-0,06 (-0,66 ; 0,53)	-0,42 (-1,12 ; 0,29)	0,19 (-1,68 ; 2,09)	-0,27 (-2,26 ; 1,75)	0,36 (-1,69 ; 2,46)
Glicosidi cardiaci	-0,86 (-1,98 ; 0,26)	-0,53 (-1,96 ; 0,92)	-1,07 (-2,75 ; 0,63)	-3,17 (-8,79 ; 2,81)	-0,05 (-6,14 ; 6,44)	-0,05 (-6,41 ; 6,73)
Antiarritmici, classe I e III	-0,53 (-1,78 ; 0,74)	-1,49 (-3,09 ; 0,14)	-1,51 (-3,39 ; 0,41)	-1,08 (-6,64 ; 4,82)	-0,86 (-6,75 ; 5,41)	-1,30 (-7,44 ; 5,25)
Vasodilatatori utilizzati in patologie cardiache	-0,28 (-1,05 ; 0,48)	-0,06 (-1,03 ; 0,92)	-0,11 (-1,26 ; 1,05)	1,27 (-2,26 ; 4,93)	-0,03 (-3,74 ; 3,83)	0,70 (-3,16 ; 4,72)
Antipertensivi	-1,01 (-2,28 ; 0,27)	-1,27 (-2,89 ; 0,38)	-1,29 (-3,19 ; 0,65)	-3,13 (-8,10 ; 2,10)	-3,02 (-8,49 ; 2,79)	-2,90 (-8,54 ; 3,08)
Diuretici	-0,22 (-0,91 ; 0,47)	-0,48 (-1,36 ; 0,40)	-0,41 (-1,45 ; 0,63)	1,35 (-1,59 ; 4,37)	-0,45 (-3,51 ; 2,70)	0,08 (-3,07 ; 3,34)
Betabloccanti	-0,37 (-1,19 ; 0,46)	-0,29 (-1,33 ; 0,77)	-0,69 (-1,92 ; 0,56)	0,54 (-2,37 ; 3,55)	0,72 (-2,44 ; 3,98)	1,37 (-1,90 ; 4,74)
Calcioantagonisti	-0,59 (-1,21 ; 0,03)	0,14 (-0,65 ; 0,93)	-0,28 (-1,21 ; 0,66)	-1,90 (-4,48 ; 0,75)	-3,24* (-5,98 ; -0,42)	-2,71* (-5,55 ; 0,21)
Ace inibitori	-0,47 (-0,98 ; 0,04)	-0,36 (-1,01 ; 0,30)	-0,57 (-1,34 ; 0,20)	-1,07 (-3,22 ; 1,13)	-1,42 (-3,69 ; 0,91)	-1,08 (-3,43 ; 1,32)
Antagonisti dell'angiotensina II	-0,63 (-1,53 ; 0,28)	-0,64 (-1,80 ; 0,52)	-0,90 (-2,26 ; 0,48)	-0,17 (-3,28 ; 3,05)	-0,95 (-4,28 ; 2,49)	0,39 (-3,09 ; 3,99)
Inibitori della HGM COA riduttasi	-0,89 (-1,70 ; -0,08)	-0,95 (-1,97 ; 0,08)	-1,35 (-2,55 ; -0,12)	0,90 (-2,26 ; 4,16)	0,91 (-2,49 ; 4,44)	1,73 (-1,82 ; 5,41)
Glucocorticoidi sistemici	0,71 (-1,11 ; 2,56)	-0,50 (-2,83 ; 1,89)	-0,68 (-3,43 ; 2,15)	0,24 (-6,62 ; 7,60)	1,23 (-6,44 ; 9,53)	1,28 (-6,76 ; 10,01)
Adrenergici inalatori	-0,54 (-2,28 ; 1,23)	-0,70 (-2,95 ; 1,61)	-0,88 (-3,51 ; 1,81)	4,93 (-2,91 ; 13,41)	0,71 (-7,68 ; 9,86)	3,03 (-6,14 ; 13,10)
Glucocorticoidi inalatori	-0,82 (-2,80 ; 1,21)	-3,21* (-5,72 ; -0,63)	-3,31 (-6,26 ; -0,26)	5,05 (-3,96 ; 14,91)	-0,84 (-10,59 ; 9,97)	2,37 (-8,49 ; 14,51)
Anticolinergici inalatori	0,18 (-2,62 ; 3,05)	-0,87 (-4,51 ; 2,90)	0,13 (-4,18 ; 4,63)	2,58 (-8,36 ; 14,83)	0,47 (-11,82 ; 14,47)	0,69 (-12,54 ; 15,93)
Teofillina	-0,15 (-2,82 ; 2,60)	-0,21 (-3,65 ; 3,35)	-0,86 (-4,86 ; 3,31)	9,90 (-6,61 ; 29,32)	16,88 (-4,62 ; 43,23)	14,66 (-9,17 ; 44,74)

<sup>a</sup> Distributed Lag

\* *p*-REM <0.05 vs soggetti non trattati

**Tabella 13. Prescrizioni di glicosidi cardiaci (C01A) selezionate. Distribuzione stagionale e caratteristiche demografiche dei pazienti al momento della prescrizione.**

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
<b>Metodo C</b>								
<b>N</b>	435461	53048	40041	59945	103209	89316	745030	1526050
<b>Stagione calda - N(%)</b>	218393 (50,15)	26560 (50,07)	19956 (49,84)	30083 (50,18)	51527 (49,92)	45256 (50,67) e	371728 (49,89) f	763503 (50,03)
<b>Maschi - N(%)</b>	162729 (37,37)	20428 (38,51) <sup>a</sup>	15779 (39,41) <sup>a</sup>	23414 (39,06) <sup>a</sup>	36974 (35,82) <sup>abcd</sup>	34767 (38,93) <sup>ae</sup>	266320 (35,75) <sup>abdf</sup>	560411 (36,72)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a	a	bc	bc	abcde	abcef	
0 - 64	42758 (9,82)	4075 (7,68)	3163 (7,90)	5754 (9,60)	10343 (10,02)	9406 (10,53)	70562 (9,47)	146061 (9,57)
≥ 65	392703 (90,18)	48973 (92,32)	36878 (92,10)	54191 (90,40)	92866 (89,98)	79910 (89,47)	674468 (90,53)	1379989 (90,43)
<b>Metodo D</b>								
<b>N</b>	142097	80358	48943	20692	23509	20861	178760	515220
<b>Stagione calda - N(%)</b>	71220 (50,12)	40300 (50,15)	24514 (50,09)	10335 (49,95)	11736 (49,92)	10640 (51,00)	89252 (49,93)	257997 (50,08)
<b>Maschi - N(%)</b>	52673 (37,07)	31290 (38,94) <sup>a</sup>	17829 (36,43) <sup>b</sup>	7689 (37,16) <sup>b</sup>	8277 (35,21) <sup>abcd</sup>	8207 (39,34) <sup>acde</sup>	63972 (35,79) <sup>abdf</sup>	189937 (36,87)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a	a	bc	acd	abce	abcef	
0 - 64	11253 (7,92)	5392 (6,71)	3203 (6,54)	1684 (8,14)	1707 (7,26)	1827 (8,76)	13334 (7,46)	38400 (7,45)
≥ 65	130844 (92,08)	74966 (93,29)	45740 (93,46)	19008 (91,86)	21802 (92,74)	19034 (91,24)	165426 (92,54)	476820 (92,55)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Brescia

**Tabella 14.** Prescrizioni di antiaritmici, classe I e III (C01B) selezionate. Distribuzione stagionale e caratteristiche demografiche dei pazienti al momento della prescrizione.

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
<b>Metodo C</b>								
<b>N</b>	665932	123719	66821	67469	170527	254793	1496525	2845786
<b>Stagione calda - N(%)</b>	332320 (49,90)	61922 (50,05)	33650 (50,36)	33704 (49,95)	84973 (49,83)	127799 (50,16)	742333 (49,60) <sup>acf</sup>	1416701 (49,78)
<b>Maschi - N(%)</b>	337217 (50,64)	62318 (50,37)	34477 (51,60) <sup>ab</sup>	34377 (50,95)	83351 (48,88) <sup>abcd</sup>	120221 (47,18) <sup>abcde</sup>	743255 (49,67) <sup>abcdef</sup>	1415216 (49,73)
<b>Classi d'età - N(%)</b>			<sup>ab</sup>	<sup>abc</sup>	<sup>cd</sup>	<sup>abe</sup>	<sup>abcdef</sup>	
0 - 64	149506 (22,45)	27401 (22,15)	13358 (19,99)	13972 (20,71)	37841 (22,19)	51599 (20,25)	289962 (19,38)	583639 (20,51)
≥ 65	516426 (77,55)	96318 (77,85)	53463 (80,01)	53497 (79,29)	132686 (77,81)	203194 (79,75)	1206563 (80,62)	2262147 (79,49)
<b>Metodo D</b>								
<b>N</b>	308840	180414	90122	40913	53638	75193	464392	1213512
<b>Stagione calda - N(%)</b>	154460 (50,01)	90280 (50,04)	45280 (50,24)	20569 (50,27)	26751 (49,87)	37751 (50,21)	231285 (49,80)	606376 (49,97)
<b>Maschi - N(%)</b>	154090 (49,89)	89808 (49,78)	47119 (52,28) <sup>ab</sup>	21005 (51,34) <sup>abc</sup>	26626 (49,64) <sup>cd</sup>	35412 (47,09) <sup>abcde</sup>	230429 (49,62) <sup>cdf</sup>	604489 (49,81)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		<sup>a</sup>	<sup>ab</sup>	<sup>abc</sup>	<sup>cd</sup>	<sup>abce</sup>	<sup>abcdef</sup>	
0 - 64	63732 (20,64)	37903 (21,01)	17396 (19,30)	7451 (18,21)	11153 (20,79)	13664 (18,17)	80510 (17,34)	231809 (19,10)
≥ 65	245108 (79,36)	142511 (78,99)	72726 (80,70)	33462 (81,79)	42485 (79,21)	61529 (81,83)	383882 (82,66)	981703 (80,90)

<sup>a</sup>p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup>p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup>p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup>p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup>p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup>p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Brescia

**Tabella 15.** Prescrizioni di vasodilatatori usati nelle malattie cardiache (C01D) selezionate. Distribuzione stagionale e caratteristiche demografiche dei pazienti al momento della prescrizione.

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
<b>Metodo C</b>								
<b>N</b>	1450033	226579	142308	157339	409603	407901	2732928	5526691
<b>Stagione calda - N(%)</b>	721176 (49,74)	112784 (49,78)	71186 (50,02)	78440 (49,85)	203511 (49,68)	202977 (49,76)	1346825 (49,28) abcdef	2736899 (49,52)
<b>Maschi - N(%)</b>	727443 (50,17)	114685 (50,62) <sup>a</sup>	72099 (50,66) <sup>a</sup>	80773 (51,34) <sup>abc</sup>	201673 (49,24) <sup>abcd</sup>	209231 (51,29) <sup>abce</sup>	1342026 (49,11) <sup>abcdef</sup>	2747930 (49,72)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a	ab	ab	ab	abcde	abcdef	
0 - 64	195229 (13,46)	31140 (13,74)	17705 (12,44)	19260 (12,24)	50438 (12,31)	53685 (13,16)	302703 (11,08)	670160 (12,13)
≥ 65	1254804 (86,54)	195439 (86,26)	124603 (87,56)	138079 (87,76)	359165 (87,69)	354216 (86,84)	2430225 (88,92)	4856531 (87,87)
<b>Metodo D</b>								
<b>N</b>	546995	305623	181992	79174	109159	111186	715838	2049967
<b>Stagione calda - N(%)</b>	272476 (49,81)	152586 (49,93)	91337 (50,19)	39680 (50,12)	54337 (49,78)	55418 (49,84)	354040 (49,46) <sup>abcd</sup>	1019874 (49,75)
<b>Maschi - N(%)</b>	276756 (50,60)	153909 (50,36)	91631 (50,35)	39806 (50,28)	53716 (49,21) <sup>abcd</sup>	56308 (50,64) <sup>e</sup>	357040 (49,88) <sup>abcef</sup>	1029166 (50,20)
<b>Classi d'età - N(%)</b>				abc	abcd	ae	abcdef	
0 - 64	59794 (10,93)	33319 (10,90)	19700 (10,82)	8106 (10,24)	10505 (9,62)	11769 (10,58)	63948 (8,93)	207141 (10,10)
≥ 65	487201 (89,07)	272304 (89,10)	162292 (89,18)	71068 (89,76)	98654 (90,38)	99417 (89,42)	651890 (91,07)	1842826 (89,90)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Brescia

**Tabella 16. Prescrizioni di diuretici (C03) selezionate. Distribuzione stagionale e caratteristiche demografiche dei pazienti al momento della prescrizione.**

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
<b>Metodo C</b>								
N	2077078	334823	192385	232039	565396	506695	4198223	8106639
<b>Stagione calda - N(%)</b>	1048799 (50,49)	168860 (50,43)	97206 (50,53)	117043 (50,44)	283335 (50,11) <sup>ac</sup>	257651 (50,85) <sup>abde</sup>	2103817 (50,11) <sup>abcd</sup>	4076711 (50,29)
<b>Maschi - N(%)</b>	810909 (39,04)	137215 (40,98) <sup>a</sup>	80633 (41,91) <sup>ab</sup>	96715 (41,68) <sup>ab</sup>	218739 (38,69) <sup>abcd</sup>	196952 (38,87) <sup>bcd</sup>	1604261 (38,21) <sup>abcdef</sup>	3145424 (38,80)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a	ab	ab	abcd	acde	abcdef	
0 - 64	475283 (22,88)	73048 (21,82)	37065 (19,27)	45020 (19,40)	128193 (22,67)	109934 (21,70)	926184 (22,06)	1794727 (22,14)
≥ 65	1601795 (77,12)	261775 (78,18)	155320 (80,73)	187019 (80,60)	437203 (77,33)	396761 (78,30)	3272039 (77,94)	6311912 (77,86)
<b>Metodo D</b>								
N	942953	542575	276206	127138	172559	156974	1288831	3507236
<b>Stagione calda - N(%)</b>	475204 (50,40)	274059 (50,51)	140042 (50,70)	64084 (50,41)	86224 (49,97) <sup>abc</sup>	79501 (50,65) <sup>e</sup>	646161 (50,14) <sup>abcf</sup>	1765275 (50,33)
<b>Maschi - N(%)</b>	378821 (40,17)	224041 (41,29) <sup>a</sup>	116529 (42,19) <sup>ab</sup>	53473 (42,06) <sup>ab</sup>	68445 (39,66) <sup>abcd</sup>	63288 (40,32) <sup>bcde</sup>	511305 (39,67) <sup>abcdef</sup>	1415902 (40,37)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a	a	a	abcd	ae	abcdef	
0 - 64	191363 (20,29)	103536 (19,08)	52125 (18,87)	24256 (19,08)	34418 (19,95)	29705 (18,92)	255107 (19,79)	690510 (19,69)
≥ 65	751590 (79,71)	439039 (80,92)	224081 (81,13)	102882 (80,92)	138141 (80,05)	127269 (81,08)	1033724 (80,21)	2816726 (80,31)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Brescia

**Tabella 17. Prescrizioni di betabloccanti (C07) selezionate. Distribuzione stagionale e caratteristiche demografiche dei pazienti al momento della prescrizione.**

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
<b>Metodo C</b>								
<b>N</b>	2470785	528633	240985	240703	634597	782391	4888727	9786821
<b>Stagione calda - N(%)</b>	1226976 (49,66)	263645 (49,87)	120424 (49,97)	119421 (49,61)	314280 (49,52) <sup>bc</sup>	390252 (49,88) <sup>ae</sup>	2422162 (49,55) <sup>bcd</sup>	4857160 (49,63)
<b>Maschi - N(%)</b>	1129037 (45,70)	231754 (43,84) <sup>a</sup>	109830 (45,58) <sup>b</sup>	103878 (43,16) <sup>abc</sup>	286760 (45,19) <sup>abcd</sup>	360074 (46,02) <sup>abcde</sup>	2248631 (46,00) <sup>abcde</sup>	4469964 (45,67)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a	ab	abc	acd	abcde	abcdef	
0 - 64	1105770 (44,75)	231857 (43,86)	100154 (41,56)	110172 (45,77)	278528 (43,89)	319854 (40,88)	1954685 (39,98)	4101020 (41,90)
≥ 65	1365015 (55,25)	296776 (56,14)	140831 (58,44)	130531 (54,23)	356069 (56,11)	462537 (59,12)	2934042 (60,02)	5685801 (58,10)
<b>Metodo D</b>								
<b>N</b>	1336453	841145	369456	175431	229258	274226	1766776	4992745
<b>Stagione calda - N(%)</b>	665271 (49,78)	419590 (49,88)	184998 (50,07) <sup>a</sup>	87455 (49,85)	113568 (49,54) <sup>c</sup>	137316 (50,07) <sup>e</sup>	878117 (49,70) <sup>cf</sup>	2486315 (49,80)
<b>Maschi - N(%)</b>	610037 (45,65)	371714 (44,19) <sup>a</sup>	168406 (45,58) <sup>b</sup>	80838 (46,08) <sup>abc</sup>	105384 (45,97) <sup>b</sup>	127537 (46,51) <sup>abce</sup>	821401 (46,49) <sup>abcde</sup>	2285317 (45,77)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a	ab	abc	ad	abcde	abcdef	
0 - 64	541003 (40,48)	336669 (40,03)	145383 (39,35)	76206 (43,44)	91112 (39,74)	101638 (37,06)	635826 (35,99)	1927837 (38,61)
≥ 65	795450 (59,52)	504476 (59,97)	224073 (60,65)	99225 (56,56)	138146 (60,26)	172588 (62,94)	1130950 (64,01)	3064908 (61,39)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Brescia

**Tabella 18. Prescrizioni di calcioantagonisti (C08) selezionate. Distribuzione stagionale e caratteristiche demografiche dei pazienti al momento della prescrizione.**

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
<b>Metodo C</b>								
N	3586542	625499	326179	389349	944754	1054859	6826175	13753357
<b>Stagione calda - N(%)</b>	1765453 (49.22)	308567 (49.33)	161351 (49.47)	192332 (49.40)	464214 (49.14) <sup>c</sup>	521728 (49.46) <sup>ac</sup>	3346975 (49.03) <sup>abcd</sup>	6760620 (49.16)
<b>Maschi - N(%)</b>	1748247 (48.74)	306885 (49.06) <sup>a</sup>	162332 (49.77) <sup>ab</sup>	193868 (49.79) <sup>ab</sup>	451255 (47.76) <sup>abcd</sup>	515932 (48.91) <sup>cde</sup>	3378498 (49.49) <sup>abcdef</sup>	6757017 (49.13)
<b>Classi d'età - N(%)</b>								
0 - 64	1159794 (32.34)	194711 (31.13)	96157 (29.48)	109304 (28.07)	274900 (29.10)	314023 (29.77)	2020588 (29.60)	4169477 (30.32)
≥ 65	2426748 (67.66)	430788 (68.87)	230022 (70.52)	280045 (71.93)	669854 (70.90)	740836 (70.23)	4805587 (70.40)	9583880 (69.68)
<b>Metodo D</b>								
N	1574592	917025	461021	210846	287080	311712	2060504	5822780
<b>Stagione calda - N(%)</b>	776181 (49.29)	452299 (49.32)	228656 (49.60) <sup>ab</sup>	104482 (49.55)	141243 (49.20) <sup>c</sup>	154513 (49.57)	1012088 (49.12) <sup>abcd</sup>	2869462 (49.28)
<b>Maschi - N(%)</b>	778334 (49.43)	454868 (49.60)	225213 (48.85) <sup>ab</sup>	103553 (49.11) <sup>b</sup>	137703 (47.97) <sup>abcd</sup>	153328 (49.19) <sup>be</sup>	1029715 (49.97) <sup>abcdef</sup>	2882714 (49.51)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a	ab	abc	abcd	abde	abcef	
0 - 64	469682 (29.83)	265652 (28.97)	129166 (28.02)	57928 (27.47)	77435 (26.97)	86850 (27.86)	563939 (27.37)	1650652 (28.35)
≥ 65	1104910 (70.17)	651373 (71.03)	331855 (71.98)	152918 (72.53)	209645 (73.03)	224862 (72.14)	1496565 (72.63)	4172128 (71.65)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Brescia

**Tabella 19.** Prescrizioni di sostanze modificatrici dei lipidi (C10) selezionate. Distribuzione stagionale e caratteristiche demografiche dei pazienti al momento della prescrizione.

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
<b>Metodo C</b>								
<b>N</b>	3402628	553457	316669	371702	930678	1085002	6808324	13468460
<b>Stagione calda - N(%)</b>	1688428 (49,62)	275473 (49,77)	157777 (49,82)	184950 (49,76)	461089 (49,54) <sup>a</sup>	540911 (49,85) <sup>ae</sup>	3360915 (49,36) <sup>abcdef</sup>	6669543 (49,52)
<b>Maschi - N(%)</b>	1868489 (54,91)	313421 (56,63) <sup>a</sup>	179948 (56,83) <sup>a</sup>	195123 (52,49) <sup>abc</sup>	489393 (52,58) <sup>abc</sup>	581771 (53,62) <sup>abcde</sup>	3545478 (52,08) <sup>abcdef</sup>	7173623 (53,26)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a	ab	bc	acd	abcde	abcde	
0 - 64	1506382 (44,27)	232755 (42,05)	126324 (39,89)	163796 (44,07)	390365 (41,94)	428897 (39,53)	2694722 (39,58)	5543241 (41,16)
≥ 65	1896246 (55,73)	320702 (57,95)	190345 (60,11)	207906 (55,93)	540313 (58,06)	656105 (60,47)	4113602 (60,42)	7925219 (58,84)
<b>Metodo D</b>								
<b>N</b>	1491764	853734	452143	216426	274178	319933	2034203	5642381
<b>Stagione calda - N(%)</b>	744992 (49,94)	427075 (50,02)	226297 (50,05)	108246 (50,02)	136642 (49,84)	160763 (50,25) <sup>ae</sup>	1013552 (49,83) <sup>bf</sup>	2817567 (49,94)
<b>Maschi - N(%)</b>	853518 (57,22)	478705 (56,07) <sup>a</sup>	257153 (56,87) <sup>ab</sup>	121672 (56,22) <sup>ac</sup>	151371 (55,21) <sup>abcd</sup>	176856 (55,28) <sup>abcd</sup>	1109876 (54,56) <sup>abcdef</sup>	3149151 (55,81)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a		abc	abcd	abcde	abcde	
0 - 64	579386 (38,84)	327831 (38,40)	174720 (38,64)	87539 (40,45)	102072 (37,23)	112371 (35,12)	719493 (35,37)	2103412 (37,28)
≥ 65	912378 (61,16)	525903 (61,60)	277423 (61,36)	128887 (59,55)	172106 (62,77)	207562 (64,88)	1314710 (64,63)	3538969 (62,72)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Brescia



**Tabella 20.** Prescrizioni di glucocorticoidi sistemici (H02AB) selezionate. Distribuzione stagionale e caratteristiche demografiche dei pazienti al momento della prescrizione.

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
<b>Metodo C</b>								
<b>N</b>	861161	143142	84704	122662	241744	206839	1511067	3171319
<b>Stagione calda - N(%)</b>	421369 (48,93)	70225 (49,06)	41562 (49,07)	59284 (48,33) <sup>abc</sup>	117711 (48,69)	103346 (49,96) <sup>abcde</sup>	735677 (48,69) <sup>af</sup>	1549174 (48,85)
<b>Maschi - N(%)</b>	387863 (45,04)	64656 (45,17)	39439 (46,56) <sup>ab</sup>	56350 (45,94) <sup>ab</sup>	111641 (46,18) <sup>ab</sup>	89857 (43,44) <sup>abcde</sup>	655386 (43,37) <sup>abcde</sup>	1405192 (44,31)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a	ab	abc	abcd	abcde	abcdef	
0 - 64	43429 (5,04)	6465 (4,52)	3927 (4,64)	6453 (5,26)	19584 (8,10)	6824 (3,30)	56479 (3,74)	143161 (4,51)
≥ 65	444866 (51,66)	76243 (53,26)	41513 (49,01)	63839 (52,04)	121676 (50,33)	103719 (50,14)	716183 (47,40)	1568039 (49,44)
	372866 (43,30)	60434 (42,22)	39264 (46,35)	52370 (42,69)	100484 (41,57)	96296 (46,56)	738405 (48,87)	1460119 (46,04)
<b>Metodo D</b>								
<b>N</b>	437426	241728	138116	69569	86497	69211	527532	1570079
<b>Stagione calda - N(%)</b>	211086 (48,26)	116210 (48,07)	67500 (48,87) <sup>ab</sup>	33461 (48,10) <sup>c</sup>	41346 (47,80) <sup>c</sup>	34273 (49,52) <sup>abcde</sup>	254230 (48,19) <sup>cf</sup>	758106 (48,28)
<b>Maschi - N(%)</b>	195502 (44,69)	108329 (44,81)	64218 (46,50) <sup>ab</sup>	31687 (45,55) <sup>abc</sup>	39947 (46,18) <sup>ab</sup>	30434 (43,97) <sup>abcde</sup>	229154 (43,44) <sup>abcde</sup>	699271 (44,54)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a	ab	abc	abcd	abcde	abcdef	
0 - 64	34035 (7,78)	18207 (7,53)	9547 (6,91)	4649 (6,68)	10506 (12,15)	3362 (4,86)	31808 (6,03)	112114 (7,14)
≥ 65	212795 (48,65)	116821 (48,33)	63682 (46,11)	34738 (49,93)	41257 (47,70)	32838 (47,45)	236865 (44,90)	738996 (47,07)
<b>Metodo C</b>	190596 (43,57)	106700 (44,14)	64887 (46,98)	30182 (43,38)	34734 (40,16)	33011 (47,70)	258859 (49,07)	718969 (45,79)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Brescia

**Tabella 21. Prescrizioni di adrenergici inalatori (R03A) selezionate. Distribuzione stagionale e caratteristiche demografiche dei pazienti al momento della prescrizione.**

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
<b>Metodo C</b>								
<b>N</b>	1186319	203809	119099	133925	292223	366907	2261129	4563411
<b>Stagione calda - N(%)</b>	552155 (46,54)	92060 (45,17) <sup>a</sup>	54838 (46,04) <sup>ab</sup>	63413 (47,35) <sup>abc</sup>	139698 (47,81) <sup>abc</sup>	167396 (45,62) <sup>abde</sup>	1065781 (47,13) <sup>abcef</sup>	2135341 (46,79)
<b>Maschi - N(%)</b>	624867 (52,67)	109853 (53,90) <sup>a</sup>	64456 (54,12) <sup>a</sup>	73317 (54,74) <sup>abc</sup>	155926 (53,36) <sup>abcd</sup>	188497 (51,37) <sup>abcde</sup>	1133027 (50,11) <sup>abcdef</sup>	2349943 (51,50)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		<sup>a</sup>	<sup>ab</sup>	<sup>abc</sup>	<sup>abcd</sup>	<sup>abcde</sup>	<sup>abcdef</sup>	
0 - 14	210583 (17,75)	32962 (16,17)	21188 (17,79)	21042 (15,71)	48448 (16,58)	62309 (16,98)	276833 (12,24)	673365 (14,76)
15 - 64	535645 (45,15)	88096 (43,22)	45583 (38,27)	56599 (42,26)	131009 (44,83)	147601 (40,23)	999110 (44,19)	2003643 (43,91)
≥ 65	440091 (37,10)	82751 (40,60)	52328 (43,94)	56284 (42,03)	112766 (38,59)	156997 (42,79)	985186 (43,57)	1886403 (41,34)
<b>Metodo D</b>								
<b>N</b>	561089	318657	165352	78950	94432	113296	727806	2059582
<b>Stagione calda - N(%)</b>	260128 (46,36)	143416 (45,01) <sup>a</sup>	76710 (46,39) <sup>b</sup>	37417 (47,39) <sup>abc</sup>	45302 (47,97) <sup>abc</sup>	52445 (46,29) <sup>bde</sup>	344262 (47,30) <sup>abcef</sup>	959680 (46,60)
<b>Maschi - N(%)</b>	296065 (52,77)	172709 (54,20) <sup>a</sup>	89611 (54,19) <sup>a</sup>	42419 (53,73) <sup>a</sup>	50888 (53,89) <sup>a</sup>	58145 (51,32) <sup>abcde</sup>	366388 (50,34) <sup>abcdef</sup>	1076225 (52,25)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		<sup>a</sup>	<sup>ab</sup>	<sup>abc</sup>	<sup>abcd</sup>	<sup>abcde</sup>	<sup>abcdef</sup>	
0 - 14	102894 (18,34)	58241 (18,28)	28837 (17,44)	12458 (15,78)	15739 (16,67)	19837 (17,51)	95888 (13,17)	333894 (16,21)
15 - 64	243322 (43,37)	128741 (40,40)	61888 (37,43)	31646 (40,08)	41867 (44,34)	44461 (39,24)	311074 (42,74)	862999 (41,90)
≥ 65	214873 (38,30)	131675 (41,32)	74627 (45,13)	34846 (44,14)	36826 (39,00)	48998 (43,25)	320844 (44,08)	862689 (41,89)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Brescia

**Tabella 22. Prescrizioni di glucocorticoidi inalatori (R03BA) selezionate. Distribuzione stagionale e caratteristiche demografiche dei pazienti al momento della prescrizione.**

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
<b>Metodo C</b>								
<b>N</b>	1025264	191572	104465	128383	257972	336231	1729339	3773226
<b>Stagione calda - N(%)</b>	369356 (36,03)	69718 (36,39) <sup>a</sup>	39457 (37,77) <sup>ab</sup>	47545 (37,03) <sup>abc</sup>	94150 (36,50) <sup>acd</sup>	128420 (38,19) <sup>abcde</sup>	636078 (36,78) <sup>abcf</sup>	1384724 (36,70)
<b>Maschi - N(%)</b>	496883 (48,46)	97152 (50,71) <sup>a</sup>	52303 (50,07) <sup>ab</sup>	63851 (49,73) <sup>ab</sup>	126610 (49,08) <sup>abcd</sup>	166920 (49,64) <sup>abc</sup>	809643 (46,82) <sup>abcdef</sup>	1813362 (48,06)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a	ab	abc	abcd	abcde	abcdef	
0 - 14	326242 (31,82)	54616 (28,51)	34511 (33,04)	42834 (33,36)	81677 (31,66)	82648 (24,58)	425608 (24,61)	1048136 (27,78)
15 - 64	434816 (42,41)	74241 (38,75)	36281 (34,73)	49458 (38,52)	103306 (40,05)	128154 (38,11)	729718 (42,20)	1555974 (41,24)
≥ 65	264206 (25,77)	62715 (32,74)	33673 (32,23)	36091 (28,11)	72989 (28,29)	125429 (37,30)	574013 (33,19)	1169116 (30,98)
<b>Metodo D</b>								
<b>N</b>	440875	283477	130693	59283	73531	93134	501501	1582494
<b>Stagione calda - N(%)</b>	157212 (35,66)	100696 (35,52)	48026 (36,75) <sup>ab</sup>	21260 (35,86) <sup>c</sup>	26553 (36,11)	35373 (37,98) <sup>abcde</sup>	182919 (36,47) <sup>abf</sup>	572039 (36,15)
<b>Maschi - N(%)</b>	213420 (48,41)	143619 (50,66) <sup>a</sup>	64830 (49,60) <sup>ab</sup>	28705 (48,42) <sup>bc</sup>	36105 (49,10) <sup>ab</sup>	45825 (49,20) <sup>ab</sup>	234820 (46,82) <sup>abcdef</sup>	767324 (48,49)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a	ab	abc	abcd	abcde	abcdef	
0 - 14	149651 (33,94)	89723 (31,65)	46303 (35,43)	18851 (31,80)	24937 (33,91)	26062 (27,98)	135393 (27,00)	490920 (31,02)
15 - 64	175043 (39,70)	105161 (37,10)	45373 (34,72)	23110 (38,98)	27996 (38,07)	32894 (35,32)	200879 (40,06)	610456 (38,58)
≥ 65	116181 (26,35)	88593 (31,25)	39017 (29,85)	17322 (29,22)	20598 (28,01)	34178 (36,70)	165229 (32,95)	481118 (30,40)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Brescia

**Tabella 23. Prescrizioni di anticolinergici inalatori (R03BB) selezionate. Distribuzione stagionale e caratteristiche demografiche dei pazienti al momento della prescrizione.**

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
<b>Metodo C</b>								
<b>N</b>	228205	46797	29108	38285	67365	64658	499748	974166
<b>Stagione calda - N(%)</b>	108967 (47,75)	21983 (46,98) <sup>a</sup>	14031 (48,20) <sup>b</sup>	17990 (46,99) <sup>c</sup>	31058 (46,10) <sup>ac</sup>	30713 (47,50) <sup>c</sup>	238614 (47,75) <sup>be</sup>	463356 (47,56)
<b>Maschi - N(%)</b>	144355 (63,26)	29869 (63,83)	18540 (63,69)	24644 (64,37) <sup>a</sup>	40764 (60,51) <sup>abcd</sup>	37564 (58,10) <sup>abcde</sup>	296139 (59,26) <sup>abcdef</sup>	591875 (60,76)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		<sup>a</sup>	<sup>ab</sup>	<sup>bc</sup>	<sup>ac</sup>	<sup>abcde</sup>	<sup>abcdef</sup>	
0 - 64	53949 (23,64)	10516 (22,47)	5940 (20,41)	8983 (23,46)	15286 (22,69)	10787 (16,68)	103329 (20,68)	208790 (21,43)
≥ 65	174256 (76,36)	36281 (77,53)	23168 (79,59)	29302 (76,54)	52079 (77,31)	53871 (83,32)	396419 (79,32)	765376 (78,57)
<b>Metodo D</b>								
<b>N</b>	129514	75428	42013	21768	24586	23156	195640	512105
<b>Stagione calda - N(%)</b>	62207 (48,03)	35880 (47,57)	20574 (48,97) <sup>ab</sup>	10482 (48,15)	11552 (46,99) <sup>c</sup>	11190 (48,32)	94524 (48,32) <sup>be</sup>	246409 (48,12)
<b>Maschi - N(%)</b>	81553 (62,97)	48625 (64,47) <sup>a</sup>	27023 (64,32) <sup>a</sup>	13955 (64,11) <sup>a</sup>	14707 (59,82) <sup>abcd</sup>	13394 (57,84) <sup>abcde</sup>	116623 (59,61) <sup>abcdf</sup>	315880 (61,68)
<b>Classi d'età - N(%)</b>			<sup>ab</sup>	<sup>abc</sup>	<sup>abc</sup>	<sup>abcde</sup>	<sup>abcdef</sup>	
0 - 64	25861 (19,97)	15206 (20,16)	7851 (18,69)	4611 (21,18)	5242 (21,32)	3623 (15,65)	36368 (18,59)	98762 (19,29)
≥ 65	103653 (80,03)	60222 (79,84)	34162 (81,31)	17157 (78,82)	19344 (78,68)	19533 (84,35)	159272 (81,41)	413343 (80,71)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Brescia

**Tabella 24. Prescrizioni di teofillina (R03DA04) selezionate. Distribuzione stagionale e caratteristiche demografiche dei pazienti al momento della prescrizione.**

	Zona							Totale
	A	B	C	D	Agglomerato Bergamo	Agglomerato Brescia	Agglomerato Milano	
<b>Metodo C</b>								
<b>N</b>	192542	26521	16232	24989	37206	38207	312304	648001
<b>Stagione calda - N(%)</b>	93452 (48,54)	12844 (48,43)	7823 (48,19)	11962 (47,87)	18048 (48,51)	18596 (48,67)	150753 (48,27)	313478 (48,38)
<b>Maschi - N(%)</b>	115363 (59,92)	15845 (59,75)	9886 (60,90)	15659 (62,66) <sup>abc</sup>	20884 (56,13) <sup>abcd</sup>	21273 (55,68) <sup>abcd</sup>	176195 (56,42) <sup>abcd</sup>	375105 (57,89)
<b>Classi d'età - N(%)</b>		a	b	b	abcd	abcde	abcde	
0 - 64	31833 (16,53)	3496 (13,18)	2593 (15,97)	4102 (16,42)	5425 (14,58)	6746 (17,66)	56620 (18,13)	110815 (17,10)
≥ 65	160709 (83,47)	23025 (86,82)	13639 (84,03)	20887 (83,58)	31781 (85,42)	31461 (82,34)	255684 (81,87)	537186 (82,90)
<b>Metodo D</b>								
<b>N</b>	53483	30336	20386	7352	6909	6194	58123	182783
<b>Stagione calda - N(%)</b>	25724 (48,10)	14700 (48,46)	9884 (48,48)	3575 (48,63)	3385 (48,99)	3019 (48,74)	28369 (48,81)	88656 (48,50)
<b>Maschi - N(%)</b>	31641 (59,16)	18009 (59,37)	11707 (57,43) <sup>ab</sup>	4166 (56,66) <sup>ab</sup>	3725 (53,92) <sup>abcd</sup>	3308 (53,41) <sup>abcd</sup>	32209 (55,42) <sup>abc</sup>	104765 (57,32)
<b>Classi d'età - N(%)</b>			ab	c	abc	de	abde	
0 - 64	7283 (13,62)	3939 (12,98)	3142 (15,41)	920 (12,51)	803 (11,62)	888 (14,34)	9004 (15,49)	25979 (14,21)
≥ 65	46200 (86,38)	26397 (87,02)	17244 (84,59)	6432 (87,49)	6106 (88,38)	5306 (85,66)	49119 (84,51)	156804 (85,79)

<sup>a</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area A

<sup>b</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area B

<sup>c</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area C

<sup>d</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area D

<sup>e</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Bergamo

<sup>f</sup> p-value <0.05 Test Chi-quadrato vs Area Agglomerato di Brescia

**Tabella 25.** Variazione percentuale del rischio di prescrizione di farmaci di tipo cardiovascolare, per incrementi di 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione giornaliera di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati metanalitici dei modelli distributed lag sia complessivi che stratificati secondo i livelli dei modificatori d'effetto.

	Overall	Stagione		Sesso		Classi d'età	
		Fredda	Calda	Uomini	Donne	0-64	65+
<b>C01A - Glicosidi cardiaci</b>							
<b>Metodo C</b>							
DL <sup>a</sup> 0-1	0,02 (-0,07 ; 0,11)	0,08 (-0,02 ; 0,18)	-0,40* (-0,66 ; -0,14)	-0,05 (-0,19 ; 0,10)	0,06 (-0,05 ; 0,18)	0,10 (-0,18 ; 0,39)	0,02 (-0,08 ; 0,11)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,04 (-0,05 ; 0,14)	0,11 (0,01 ; 0,21)	-0,42* (-0,68 ; -0,15)	-0,02 (-0,17 ; 0,13)	0,08 (-0,04 ; 0,19)	0,26 (-0,03 ; 0,55)	0,02 (-0,08 ; 0,12)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,02 (-0,08 ; 0,12)	0,09 (-0,02 ; 0,19)	-0,47* (-0,75 ; -0,19)	-0,05 (-0,21 ; 0,11)	0,06 (-0,07 ; 0,18)	0,23 (-0,08 ; 0,54)	0,00 (-0,11 ; 0,10)
<b>Metodo D</b>							
DL <sup>a</sup> 0-1	-0,13 (-0,35 ; 0,09)	-0,09 (-0,32 ; 0,15)	-0,45 (-1,07 ; 0,17)	-0,16 (-0,52 ; 0,19)	-0,11 (-0,39 ; 0,16)	-0,17 (-0,96 ; 0,63)	-0,13 (-0,36 ; 0,10)
DL <sup>a</sup> 2-6	-0,10 (-0,34 ; 0,13)	-0,05 (-0,30 ; 0,20)	-0,46 (-1,09 ; 0,18)	-0,23 (-0,61 ; 0,14)	-0,03 (-0,32 ; 0,26)	-0,23 (-1,06 ; 0,60)	-0,09 (-0,33 ; 0,15)
DL <sup>a</sup> 0-6	-0,13 (-0,36 ; 0,11)	-0,07 (-0,32 ; 0,19)	-0,53 (-1,19 ; 0,13)	-0,23 (-0,61 ; 0,15)	-0,07 (-0,36 ; 0,23)	-0,24 (-1,09 ; 0,61)	-0,12 (-0,36 ; 0,13)
<b>C01B - Antiaritmici, classe I e III</b>							
<b>Metodo C</b>							
DL <sup>a</sup> 0-1	-0,03 (-0,09 ; 0,04)	0,03 (-0,04 ; 0,10)	-0,45* (-0,65 ; -0,25)	-0,11 (-0,21 ; -0,02)	0,06* (-0,03 ; 0,15)	-0,13 (-0,28 ; 0,01)	0,00 (-0,07 ; 0,08)
DL <sup>a</sup> 2-6	-0,03 (-0,10 ; 0,04)	0,03 (-0,05 ; 0,10)	-0,45* (-0,65 ; -0,26)	-0,11 (-0,21 ; -0,01)	0,06* (-0,04 ; 0,15)	-0,15 (-0,30 ; -0,01)	0,01 (-0,07 ; 0,08)
DL <sup>a</sup> 0-6	-0,04 (-0,11 ; 0,04)	0,03 (-0,05 ; 0,11)	-0,52* (-0,72 ; -0,31)	-0,13 (-0,23 ; -0,03)	0,06* (-0,04 ; 0,16)	-0,16 (-0,31 ; 0,00)	0,00 (-0,09 ; 0,08)
<b>Metodo D</b>							
DL <sup>a</sup> 0-1	0,08 (-0,06 ; 0,23)	0,13 (-0,02 ; 0,29)	-0,28 (-0,69 ; 0,14)	-0,05 (-0,25 ; 0,16)	0,21 (0,01 ; 0,42)	0,12 (-0,19 ; 0,44)	0,07 (-0,09 ; 0,24)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,14 (-0,01 ; 0,30)	0,21 (0,04 ; 0,37)	-0,28 (-0,70 ; 0,15)	0,01 (-0,20 ; 0,23)	0,27 (0,05 ; 0,49)	0,24 (-0,10 ; 0,58)	0,12 (-0,05 ; 0,29)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,13 (-0,03 ; 0,29)	0,20 (0,03 ; 0,37)	-0,31 (-0,76 ; 0,13)	-0,01 (-0,23 ; 0,21)	0,27 (0,05 ; 0,50)	0,22 (-0,13 ; 0,56)	0,11 (-0,07 ; 0,29)
<b>C01D - Vasodilatatori utilizzati nelle patologie cardiache</b>							
<b>Metodo C</b>							
DL <sup>a</sup> 0-1	-0,05 (-0,10 ; 0,00)	-0,01 (-0,06 ; 0,04)	-0,36* (-0,50 ; -0,23)	-0,10 (-0,17 ; -0,03)	0,00* (-0,06 ; 0,07)	-0,19 (-0,32 ; -0,06)	-0,03* (-0,08 ; 0,02)
DL <sup>a</sup> 2-6	-0,02 (-0,07 ; 0,03)	0,01 (-0,04 ; 0,07)	-0,32* (-0,46 ; -0,18)	-0,09 (-0,16 ; -0,02)	0,04* (-0,03 ; 0,11)	-0,12 (-0,25 ; 0,02)	-0,01 (-0,06 ; 0,04)
DL <sup>a</sup> 0-6	-0,05 (-0,10 ; 0,00)	0,00 (-0,06 ; 0,05)	-0,37* (-0,52 ; -0,22)	-0,12 (-0,19 ; -0,05)	0,02* (-0,05 ; 0,09)	-0,15 (-0,29 ; 0,00)	-0,03 (-0,09 ; 0,02)
<b>Metodo D</b>							
DL <sup>a</sup> 0-1	-0,03 (-0,15 ; 0,08)	0,03 (-0,09 ; 0,15)	-0,47 (-0,78 ; -0,16)	-0,08 (-0,24 ; 0,07)	0,01 (-0,14 ; 0,17)	-0,15 (-0,48 ; 0,18)	-0,02 (-0,14 ; 0,10)
DL <sup>a</sup> 2-6	-0,01 (-0,13 ; 0,10)	0,04 (-0,09 ; 0,16)	-0,36 (-0,68 ; -0,04)	-0,06 (-0,23 ; 0,10)	0,03 (-0,13 ; 0,20)	-0,11 (-0,46 ; 0,24)	0,00 (-0,13 ; 0,12)
DL <sup>a</sup> 0-6	-0,02 (-0,14 ; 0,10)	0,04 (-0,09 ; 0,17)	-0,47 (-0,81 ; -0,13)	-0,08 (-0,25 ; 0,09)	0,03 (-0,13 ; 0,20)	-0,13 (-0,49 ; 0,23)	-0,01 (-0,14 ; 0,12)

(continua nella pag. successiva)

(prosegue dalla pag. precedente)

	Overall	Stagione		Sesso		Classi d'età	
		Fredda	Calda	Uomini	Donne	0-64	65+
<b>C03 - Diuretici</b>							
<b>Metodo C</b>							
DL <sup>a</sup> 0-1	-0,02 (-0,06 ; 0,02)	0,01 (-0,03 ; 0,05)	-0,24* (-0,36 ; -0,13)	-0,12 (-0,18 ; -0,06)	0,04* (-0,01 ; 0,09)	-0,06 (-0,14 ; 0,02)	-0,01 (-0,05 ; 0,04)
DL <sup>a</sup> 2-6	-0,01 (-0,05 ; 0,03)	0,02 (-0,03 ; 0,06)	-0,21* (-0,32 ; -0,09)	-0,14 (-0,20 ; -0,07)	0,07* (0,02 ; 0,12)	-0,07 (-0,15 ; 0,02)	0,01 (-0,04 ; 0,05)
DL <sup>a</sup> 0-6	-0,02 (-0,07 ; 0,02)	0,01 (-0,03 ; 0,06)	-0,25* (-0,38 ; -0,13)	-0,15 (-0,22 ; -0,08)	0,06* (0,00 ; 0,11)	-0,06 (-0,15 ; 0,03)	-0,01 (-0,06 ; 0,04)
<b>Metodo D</b>							
DL <sup>a</sup> 0-1	0,13 (0,04 ; 0,21)	0,19 (0,10 ; 0,28)	-0,30 (-0,54 ; -0,07)	-0,01 (-0,14 ; 0,12)	0,22* (0,11 ; 0,33)	0,15 (-0,04 ; 0,33)	0,12 (0,03 ; 0,22)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,15 (0,07 ; 0,24)	0,21 (0,11 ; 0,31)	-0,21 (-0,46 ; 0,03)	0,01 (-0,12 ; 0,15)	0,25* (0,13 ; 0,36)	0,21 (0,01 ; 0,41)	0,14 (0,04 ; 0,24)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,16 (0,07 ; 0,25)	0,22 (0,12 ; 0,32)	-0,29 (-0,55 ; -0,04)	0,01 (-0,13 ; 0,15)	0,26* (0,14 ; 0,38)	0,20 (0,00 ; 0,40)	0,15 (0,05 ; 0,25)
<b>C07- Betabloccanti</b>							
<b>Metodo C</b>							
DL <sup>a</sup> 0-1	0,04 (0,00 ; 0,07)	0,06 (0,02 ; 0,10)	-0,13* (-0,24 ; -0,02)	-0,04 (-0,10 ; 0,01)	0,10* (0,06 ; 0,15)	-0,02 (-0,07 ; 0,04)	0,08* (0,03 ; 0,12)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,06 (0,02 ; 0,10)	0,08 (0,04 ; 0,12)	-0,10* (-0,20 ; 0,01)	-0,06 (-0,11 ; 0,00)	0,16* (0,11 ; 0,21)	0,00 (-0,06 ; 0,05)	0,11* (0,06 ; 0,16)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,05 (0,01 ; 0,09)	0,08 (0,03 ; 0,12)	-0,12* (-0,24 ; -0,01)	-0,06 (-0,11 ; 0,00)	0,14* (0,09 ; 0,20)	0,00 (-0,06 ; 0,06)	0,09* (0,04 ; 0,14)
<b>Metodo D</b>							
DL <sup>a</sup> 0-1	0,16 (0,08 ; 0,23)	0,17 (0,09 ; 0,25)	0,07 (-0,13 ; 0,27)	0,09 (-0,02 ; 0,19)	0,21 (0,12 ; 0,31)	0,21 (0,10 ; 0,32)	0,12 (0,03 ; 0,21)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,18 (0,10 ; 0,25)	0,18 (0,10 ; 0,26)	0,16 (-0,04 ; 0,37)	0,09 (-0,02 ; 0,20)	0,25 (0,15 ; 0,35)	0,24 (0,12 ; 0,36)	0,14 (0,04 ; 0,23)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,19 (0,11 ; 0,26)	0,19 (0,11 ; 0,27)	0,14 (-0,08 ; 0,35)	0,10 (-0,01 ; 0,21)	0,26 (0,16 ; 0,36)	0,25 (0,13 ; 0,37)	0,14 (0,04 ; 0,24)
<b>C08 - Calcioantagonisti</b>							
<b>Metodo C</b>							
DL <sup>a</sup> 0-1	0,01 (-0,02 ; 0,04)	0,03 (0,00 ; 0,07)	-0,16* (-0,25 ; -0,07)	-0,07 (-0,11 ; -0,03)	0,09* (0,05 ; 0,14)	-0,07 (-0,12 ; -0,02)	0,05* (0,02 ; 0,09)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,02 (-0,01 ; 0,05)	0,05 (0,01 ; 0,08)	-0,17* (-0,26 ; -0,08)	-0,08 (-0,12 ; -0,03)	0,12* (0,07 ; 0,16)	-0,09 (-0,14 ; -0,03)	0,07* (0,03 ; 0,11)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,01 (-0,02 ; 0,05)	0,04 (0,00 ; 0,08)	-0,17* (-0,26 ; -0,07)	-0,08 (-0,13 ; -0,03)	0,11* (0,06 ; 0,15)	-0,07 (-0,13 ; -0,01)	0,05* (0,01 ; 0,09)
<b>Metodo D</b>							
DL <sup>a</sup> 0-1	0,08 (0,02 ; 0,15)	0,07 (0,00 ; 0,14)	0,16 (-0,03 ; 0,34)	0,01 (-0,08 ; 0,10)	0,15* (0,06 ; 0,24)	0,08 (-0,04 ; 0,20)	0,08 (0,00 ; 0,16)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,10 (0,03 ; 0,17)	0,09 (0,01 ; 0,16)	0,17 (-0,02 ; 0,36)	0,01 (-0,09 ; 0,11)	0,19* (0,09 ; 0,28)	0,09 (-0,03 ; 0,22)	0,10 (0,02 ; 0,18)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,10 (0,03 ; 0,17)	0,08 (0,01 ; 0,16)	0,18 (-0,02 ; 0,38)	0,01 (-0,09 ; 0,11)	0,19* (0,09 ; 0,29)	0,10 (-0,03 ; 0,22)	0,10 (0,01 ; 0,18)

<sup>a</sup> Distributed Lag

\* p-REM <0.05 vs categoria di riferimento

**Tabella 26.** Variazione percentuale del rischio di prescrizione di farmaci di tipo respiratorio, per incrementi di 10 µg/m<sup>3</sup> nella concentrazione giornaliera di PM<sub>10</sub>. Risultati metanalitici dei modelli distributed lag sia complessivi che stratificati secondo i livelli dei modificatori d'effetto.

*a. Trattamenti stratificati secondo tre classi d'età*

	Overall	Stagione		Sesso		Classi d'età		
		Fredda	Calda	Uomini	Donne	0-14	15-64	65+
<b>H02AB - Glucocorticoidi sistemici</b>								
<b>Metodo C</b>								
DL <sup>a</sup> 0-1	-0,05 (-0,11 ; 0,02)	-0,14 (-0,20 ; -0,07)	0,66* (0,47 ; 0,85)	-0,14 (-0,24 ; -0,05)	0,02* (-0,06 ; 0,11)	-0,12 (-0,40 ; 0,17)	-0,06 (-0,15 ; 0,03)	-0,06 (-0,47 ; 0,36)
DL <sup>a</sup> 2-6	-0,05 (-0,12 ; 0,02)	-0,15 (-0,22 ; -0,07)	0,65* (0,46 ; 0,84)	-0,18 (-0,28 ; -0,08)	0,05* (-0,03 ; 0,14)	-0,23 (-0,54 ; 0,07)	-0,08 (-0,18 ; 0,01)	-0,04 (-0,48 ; 0,40)
DL <sup>a</sup> 0-6	-0,03 (-0,10 ; 0,04)	-0,14 (-0,22 ; -0,07)	0,77* (0,56 ; 0,97)	-0,15 (-0,25 ; -0,04)	0,05* (-0,04 ; 0,15)	-0,27 (-0,58 ; 0,05)	-0,03 (-0,13 ; 0,06)	-0,05 (-0,51 ; 0,41)
<b>Metodo D</b>								
DL <sup>a</sup> 0-1	0,28 (0,16 ; 0,41)	0,21 (0,08 ; 0,35)	0,82* (0,46 ; 1,18)	0,28 (0,09 ; 0,46)	0,29 (0,12 ; 0,46)	1,03 (0,61 ; 1,46)	0,17* (-0,01 ; 0,35)	0,22* (-0,40 ; 0,84)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,34 (0,21 ; 0,47)	0,25 (0,11 ; 0,39)	0,95* (0,58 ; 1,31)	0,30 (0,11 ; 0,50)	0,37 (0,19 ; 0,54)	1,19 (0,73 ; 1,64)	0,26* (0,07 ; 0,44)	0,23* (-0,43 ; 0,90)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,34 (0,21 ; 0,48)	0,25 (0,11 ; 0,40)	1,00* (0,62 ; 1,39)	0,32 (0,12 ; 0,52)	0,37 (0,19 ; 0,55)	1,23 (0,76 ; 1,69)	0,25* (0,05 ; 0,44)	0,24* (-0,43 ; 0,93)
<b>R03A - Adrenergici inalatori</b>								
<b>Metodo C</b>								
DL <sup>a</sup> 0-1	0,07 (0,02 ; 0,12)	-0,07 (-0,12 ; -0,01)	1,22* (1,06 ; 1,37)	0,01 (-0,06 ; 0,08)	0,13* (0,06 ; 0,20)	-0,17 (-0,29 ; -0,04)	0,15* (0,07 ; 0,22)	0,07* (-0,12 ; 0,26)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,06 (0,01 ; 0,11)	-0,08 (-0,14 ; -0,02)	1,16* (1,00 ; 1,32)	0,00 (-0,08 ; 0,07)	0,12* (0,05 ; 0,20)	-0,27 (-0,40 ; -0,14)	0,12* (0,04 ; 0,20)	0,10* (-0,10 ; 0,30)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,09 (0,03 ; 0,15)	-0,08 (-0,14 ; -0,01)	1,38* (1,21 ; 1,55)	0,01 (-0,06 ; 0,09)	0,17* (0,09 ; 0,25)	-0,19 (-0,33 ; -0,06)	0,19* (0,10 ; 0,27)	0,08* (-0,13 ; 0,30)
<b>Metodo D</b>								
DL <sup>a</sup> 0-1	0,25 (0,15 ; 0,36)	0,11 (0,00 ; 0,22)	1,41* (1,10 ; 1,73)	0,25 (0,11 ; 0,40)	0,26 (0,10 ; 0,41)	0,04 (-0,19 ; 0,28)	0,41* (0,25 ; 0,58)	0,19 (-0,18 ; 0,56)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,28 (0,17 ; 0,40)	0,12 (0,00 ; 0,24)	1,48* (1,16 ; 1,81)	0,28 (0,13 ; 0,44)	0,29 (0,12 ; 0,45)	0,08 (-0,17 ; 0,33)	0,41* (0,23 ; 0,58)	0,26 (-0,13 ; 0,65)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,30 (0,18 ; 0,41)	0,13 (0,01 ; 0,25)	1,60* (1,27 ; 1,94)	0,29 (0,13 ; 0,45)	0,30 (0,14 ; 0,47)	0,08 (-0,17 ; 0,34)	0,44* (0,26 ; 0,62)	0,25 (-0,15 ; 0,66)
<b>R03BA - Glucocorticoidi inalatori</b>								
<b>Metodo C</b>								
DL <sup>a</sup> 0-1	0,15 (0,10 ; 0,20)	-0,05 (-0,11 ; 0,00)	2,71* (2,52 ; 2,90)	0,13 (0,06 ; 0,21)	0,17 (0,10 ; 0,24)	-0,13 (-0,23 ; -0,04)	0,20* (0,12 ; 0,28)	0,34* (0,17 ; 0,50)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,09 (0,03 ; 0,14)	-0,12 (-0,18 ; -0,07)	2,57* (2,38 ; 2,77)	0,06 (-0,02 ; 0,14)	0,11 (0,04 ; 0,19)	-0,24 (-0,34 ; -0,14)	0,14* (0,05 ; 0,22)	0,32* (0,14 ; 0,49)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,15 (0,09 ; 0,21)	-0,10 (-0,16 ; -0,03)	3,00* (2,80 ; 3,21)	0,13 (0,05 ; 0,21)	0,17 (0,09 ; 0,24)	-0,19 (-0,30 ; -0,09)	0,21* (0,12 ; 0,30)	0,37* (0,19 ; 0,55)
<b>Metodo D</b>								
DL <sup>a</sup> 0-1	0,40 (0,29 ; 0,51)	0,07 (-0,05 ; 0,18)	4,28* (3,89 ; 4,68)	0,41 (0,25 ; 0,56)	0,39 (0,24 ; 0,54)	0,30 (0,11 ; 0,48)	0,48 (0,31 ; 0,66)	0,38 (0,05 ; 0,72)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,38 (0,26 ; 0,50)	0,04 (-0,08 ; 0,16)	4,22* (3,81 ; 4,63)	0,38 (0,21 ; 0,55)	0,39 (0,22 ; 0,55)	0,25 (0,05 ; 0,45)	0,47 (0,29 ; 0,66)	0,41 (0,05 ; 0,76)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,42 (0,30 ; 0,54)	0,05 (-0,07 ; 0,18)	4,72* (4,29 ; 5,14)	0,41 (0,24 ; 0,59)	0,42 (0,26 ; 0,59)	0,29 (0,09 ; 0,50)	0,51 (0,32 ; 0,70)	0,44 (0,07 ; 0,80)

<sup>a</sup> Distributed Lag

\* p-REM <0.05 vs categoria di riferimento



*b. Farmaci stratificati secondo due classi d'età*

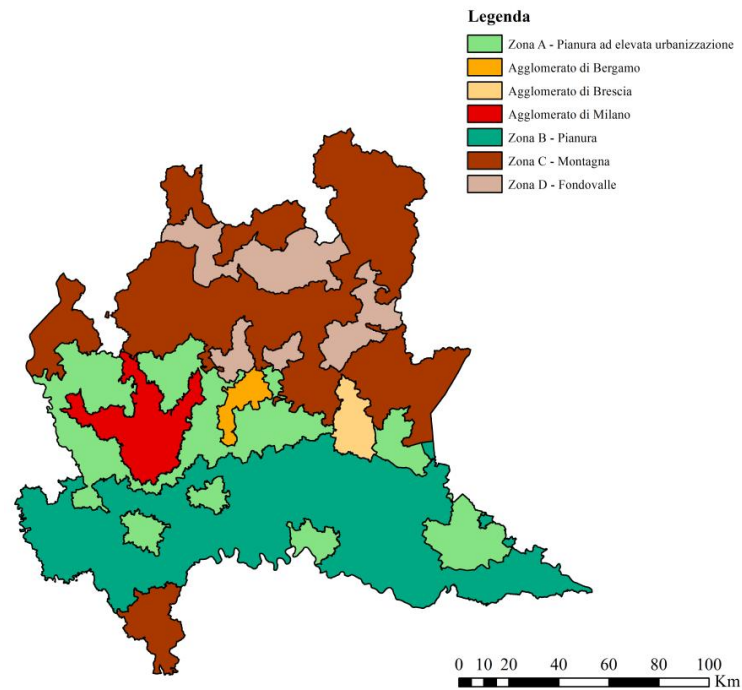
	Overall	Stagione		Sesso		Classi d'età	
		Fredda	Calda	Uomini	Donne	0-64	65+
<b>R03BB - Anticolinergici inalatori</b>							
<b>Metodo C</b>							
DL <sup>a</sup> 0-1	-0,06 (-0,18 ; 0,05)	-0,09 (-0,21 ; 0,03)	0,20 (-0,15 ; 0,56)	-0,13 (-0,28 ; 0,01)	0,04 (-0,14 ; 0,22)	-0,06 (-0,30 ; 0,18)	-0,07 (-0,19 ; 0,06)
DL <sup>a</sup> 2-6	-0,07 (-0,19 ; 0,05)	-0,10 (-0,22 ; 0,03)	0,15 (-0,20 ; 0,50)	-0,13 (-0,28 ; 0,02)	0,02 (-0,16 ; 0,21)	-0,16 (-0,41 ; 0,09)	-0,04 (-0,18 ; 0,09)
DL <sup>a</sup> 0-6	-0,08 (-0,21 ; 0,04)	-0,11 (-0,25 ; 0,02)	0,19 (-0,19 ; 0,57)	-0,16 (-0,33 ; 0,00)	0,03 (-0,17 ; 0,23)	-0,09 (-0,35 ; 0,18)	-0,08 (-0,23 ; 0,06)
<b>Metodo D</b>							
DL <sup>a</sup> 0-1	0,10 (-0,13 ; 0,33)	0,05 (-0,19 ; 0,30)	0,46 (-0,19 ; 1,12)	0,07 (-0,21 ; 0,36)	0,14 (-0,23 ; 0,51)	0,29 (-0,21 ; 0,78)	0,05 (-0,20 ; 0,30)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,11 (-0,13 ; 0,35)	0,08 (-0,18 ; 0,33)	0,32 (-0,35 ; 1,00)	0,09 (-0,21 ; 0,39)	0,13 (-0,25 ; 0,52)	0,36 (-0,16 ; 0,89)	0,05 (-0,22 ; 0,31)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,12 (-0,13 ; 0,37)	0,08 (-0,18 ; 0,35)	0,42 (-0,28 ; 1,13)	0,10 (-0,21 ; 0,40)	0,15 (-0,24 ; 0,55)	0,37 (-0,16 ; 0,91)	0,05 (-0,22 ; 0,33)
<b>R03DA04 - Teofillina</b>							
<b>Metodo C</b>							
DL <sup>a</sup> 0-1	-0,06 (-0,19 ; 0,08)	-0,08 (-0,23 ; 0,06)	0,12 (-0,28 ; 0,52)	-0,25 (-0,42 ; -0,07)	0,20* (-0,01 ; 0,40)	-0,13 (-0,45 ; 0,19)	-0,04 (-0,19 ; 0,10)
DL <sup>a</sup> 2-6	-0,05 (-0,19 ; 0,09)	-0,08 (-0,23 ; 0,07)	0,16 (-0,24 ; 0,57)	-0,20 (-0,38 ; -0,01)	0,14* (-0,07 ; 0,36)	-0,10 (-0,43 ; 0,23)	-0,04 (-0,20 ; 0,11)
DL <sup>a</sup> 0-6	-0,09 (-0,24 ; 0,06)	-0,13 (-0,29 ; 0,03)	0,16 (-0,26 ; 0,59)	-0,27 (-0,46 ; -0,08)	0,16* (-0,06 ; 0,38)	-0,18 (-0,52 ; 0,17)	-0,07 (-0,23 ; 0,09)
<b>Metodo D</b>							
DL <sup>a</sup> 0-1	0,08 (-0,28 ; 0,44)	0,10 (-0,28 ; 0,49)	-0,10 (-1,12 ; 0,94)	0,07 (-0,40 ; 0,54)	0,10 (-0,44 ; 0,64)	-0,16 (-1,10 ; 0,79)	0,12 (-0,26 ; 0,51)
DL <sup>a</sup> 2-6	0,15 (-0,23 ; 0,52)	0,16 (-0,24 ; 0,57)	0,03 (-1,03 ; 1,11)	0,13 (-0,36 ; 0,62)	0,17 (-0,40 ; 0,74)	-0,19 (-1,18 ; 0,81)	0,20 (-0,20 ; 0,61)
DL <sup>a</sup> 0-6	0,13 (-0,26 ; 0,51)	0,15 (-0,27 ; 0,56)	-0,04 (-1,15 ; 1,08)	0,10 (-0,40 ; 0,61)	0,16 (-0,42 ; 0,74)	-0,20 (-1,21 ; 0,82)	0,18 (-0,24 ; 0,59)

<sup>a</sup> Distributed Lag

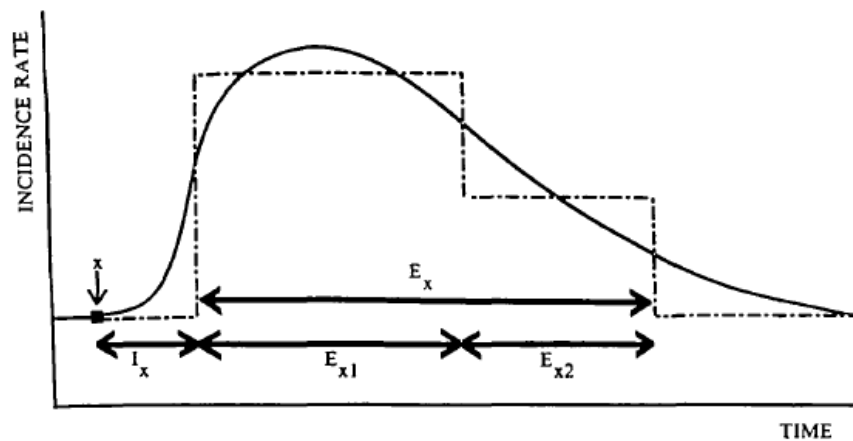
\* p-REM <0.05 vs categoria di riferimento

## Figure

**Figura I.** Zonizzazione della Lombardia, come da D.G.R. n 2605 del 30 novembre 2011



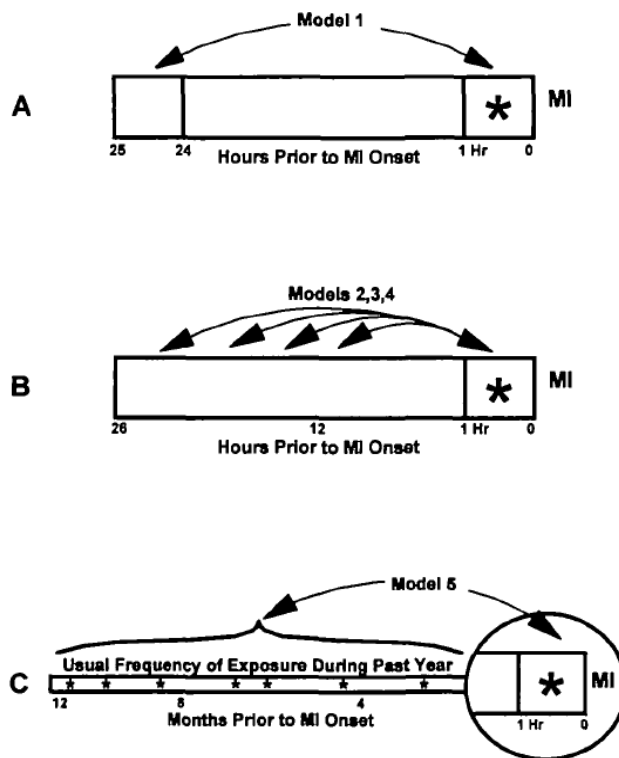
**Figura II.** Curva epidemica di malattia con onset acuto, a seguito di un'esposizione puntuale con un effetto transitorio



**FIGURE 1.** An epidemic curve (solid line) for acute-onset disease following a point exposure ( $x$ ) with a transient effect. The step-function (dotted line) is a simplification of the curve showing an estimate of the population induction time ( $I_x$ ) and the effect-period ( $E_x$ ), comprising a high-risk effect-period ( $E_{x1}$ ) and a moderate-risk effect-period ( $E_{x2}$ ).

Da Maclure M, Am. J. Epidemiol. (1991) 133(2): 144-153

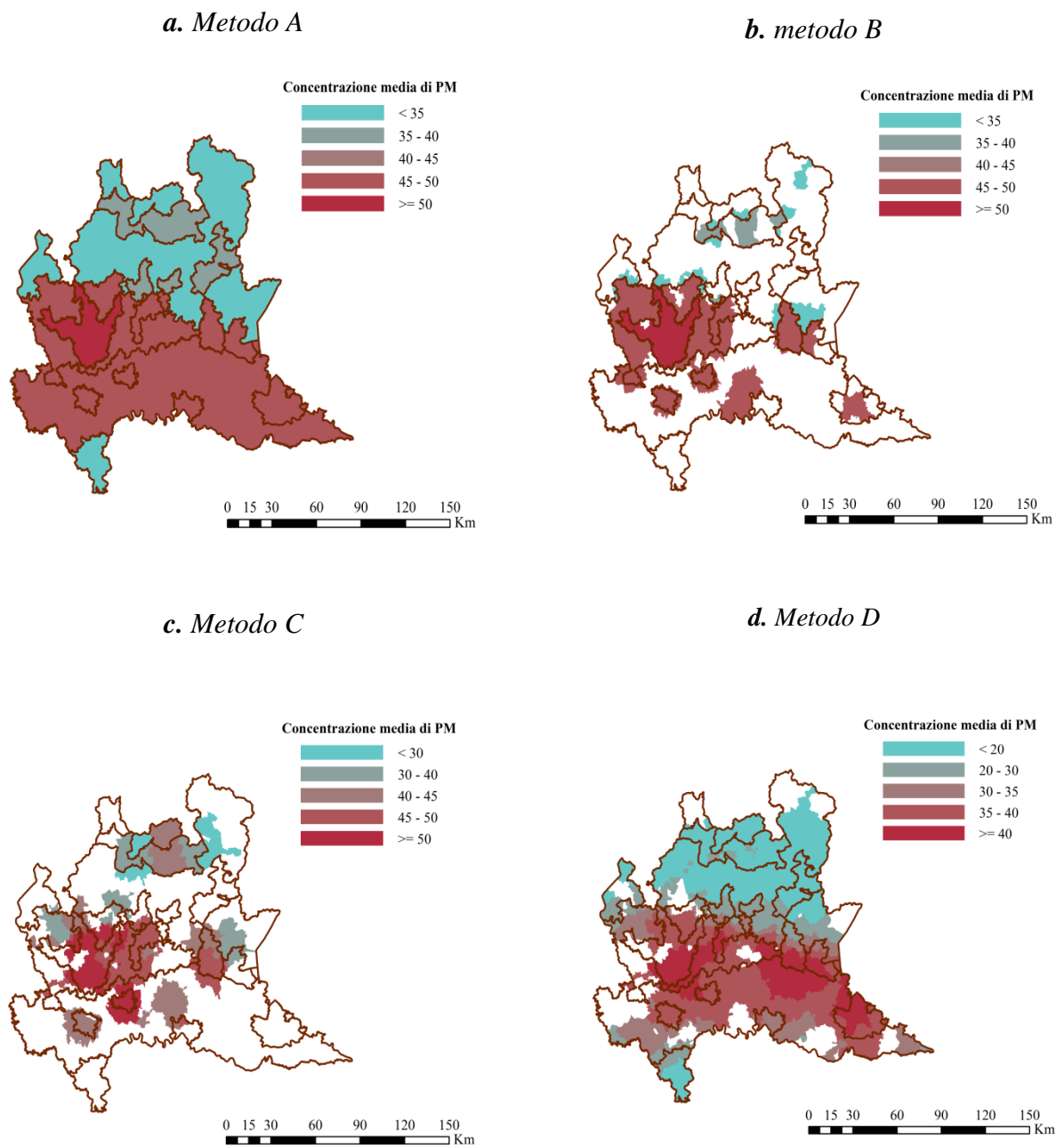
**Figura III.** Rappresentazione grafica di diversi approcci al campionamento dei controlli in uno studio case-crossover



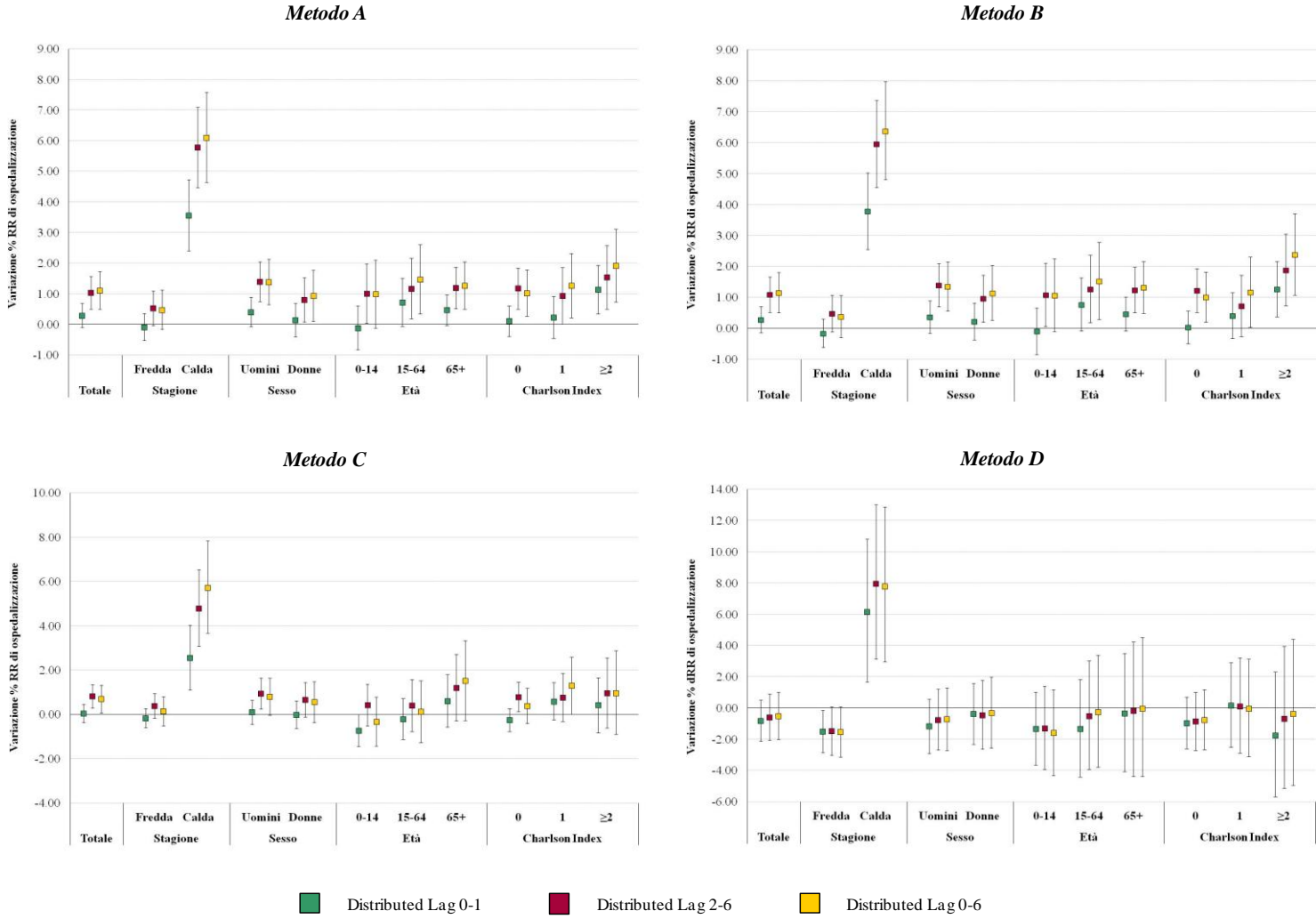
**FIGURE 1.** Schematic representation of five modeling approaches to data arising in case-crossover studies: A, Pair-matched Interval Approach; B, Multiple Intervals Approach; C, Usual Frequency Approach. MI, myocardial infarction. See the text for a full description of each approach.

Da Mittleman MA, Maclure M and Robins JM, Am J Epidemiol, 1995 Jul 1, 142(1), 91-8

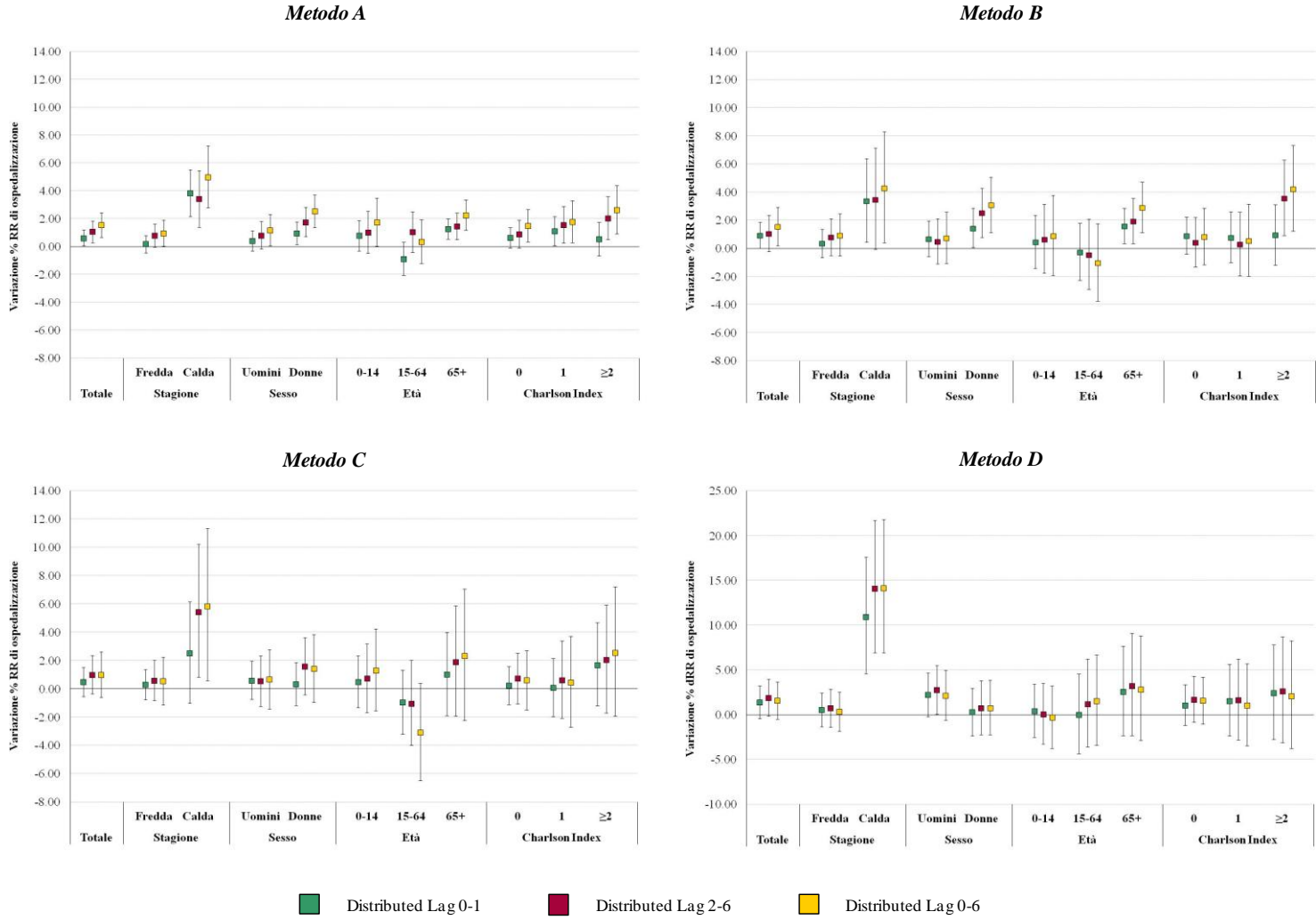
**Figura 1.** Concentrazione media di PM<sub>10</sub> (in  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) nelle aree selezionate per lo studio



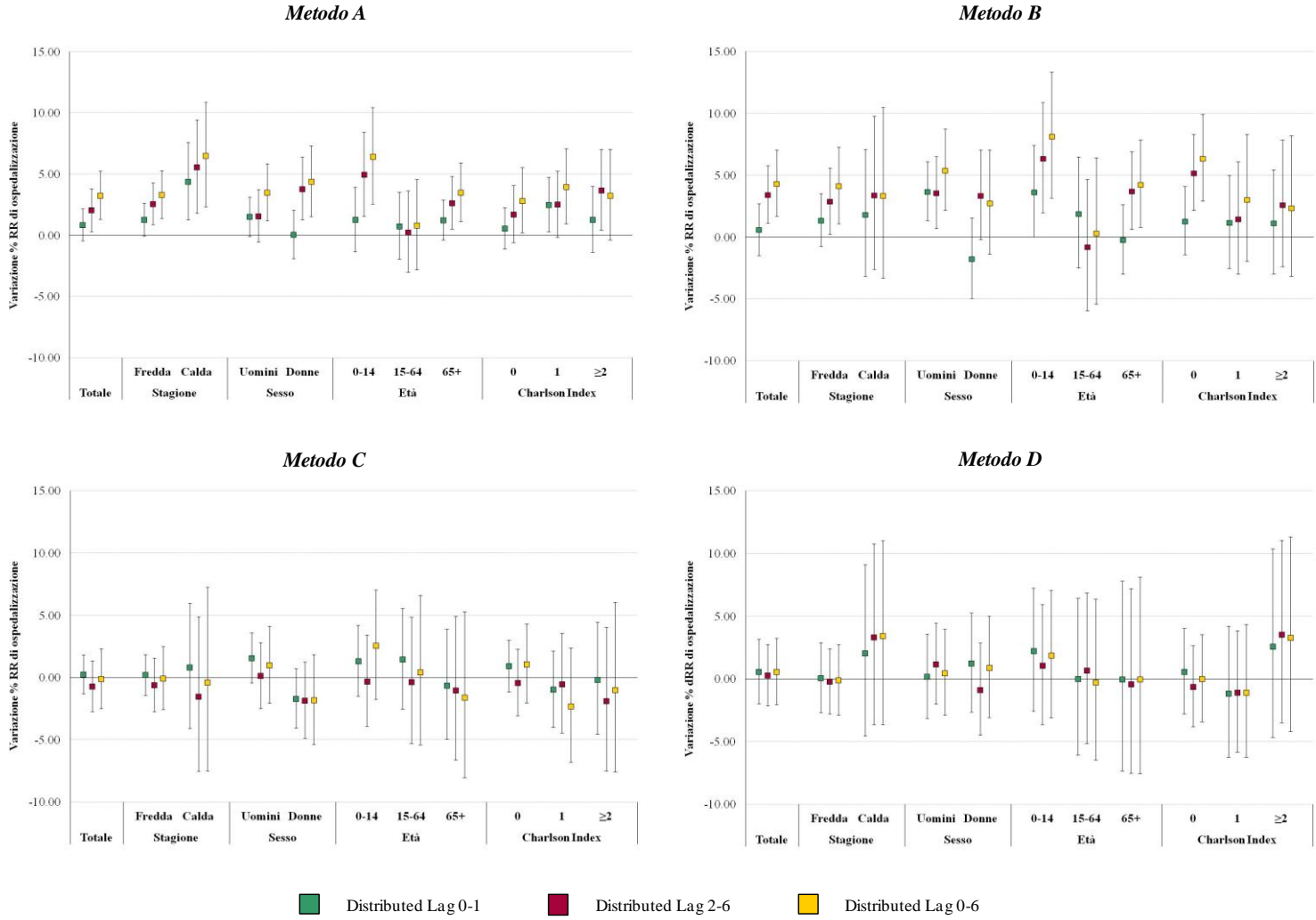
**Figura 2.** Zona A -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero respiratorio (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.



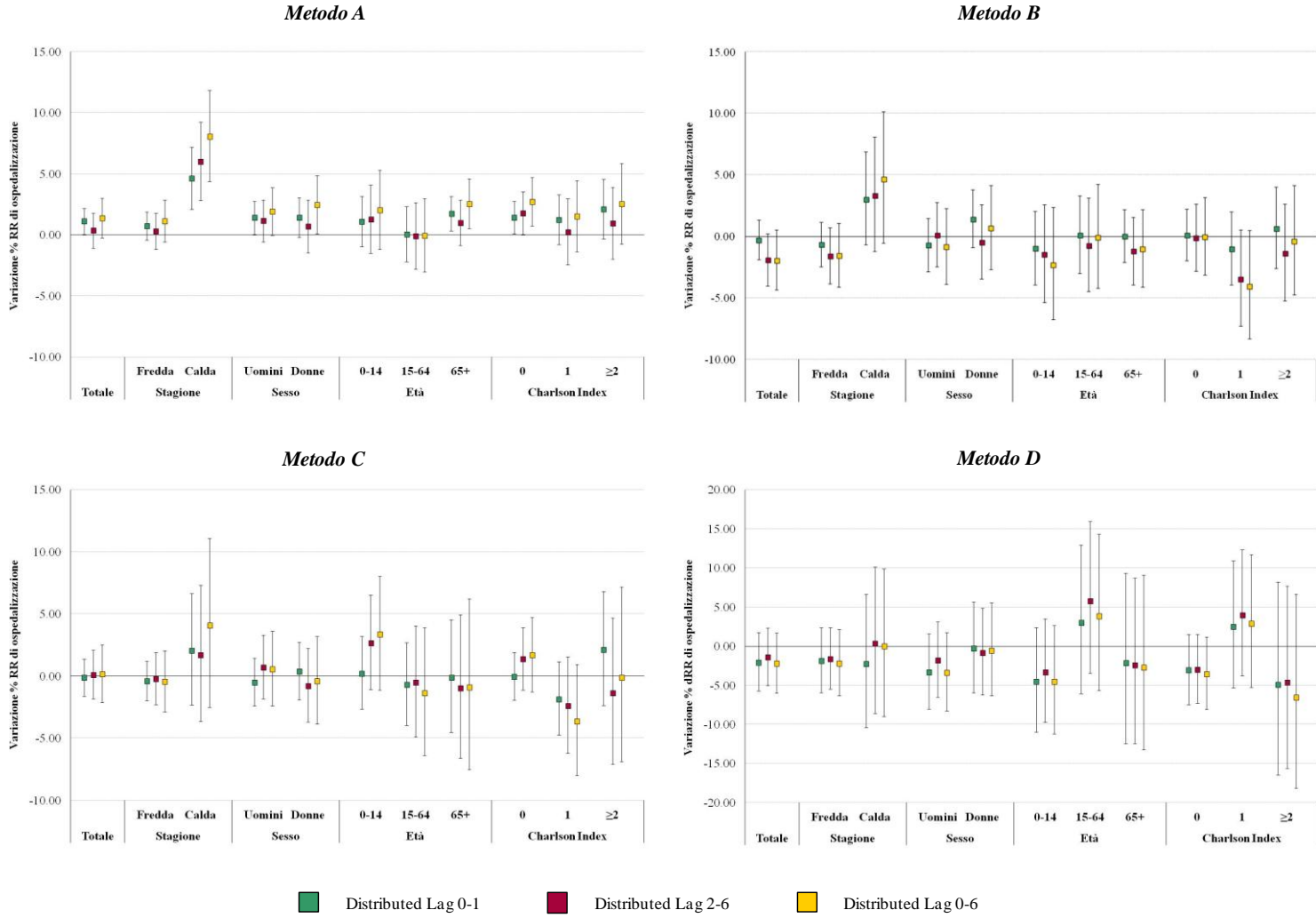
**Figura 3. Zona B** -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero respiratorio (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.



**Figura 4.** Zona C -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero respiratorio (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.

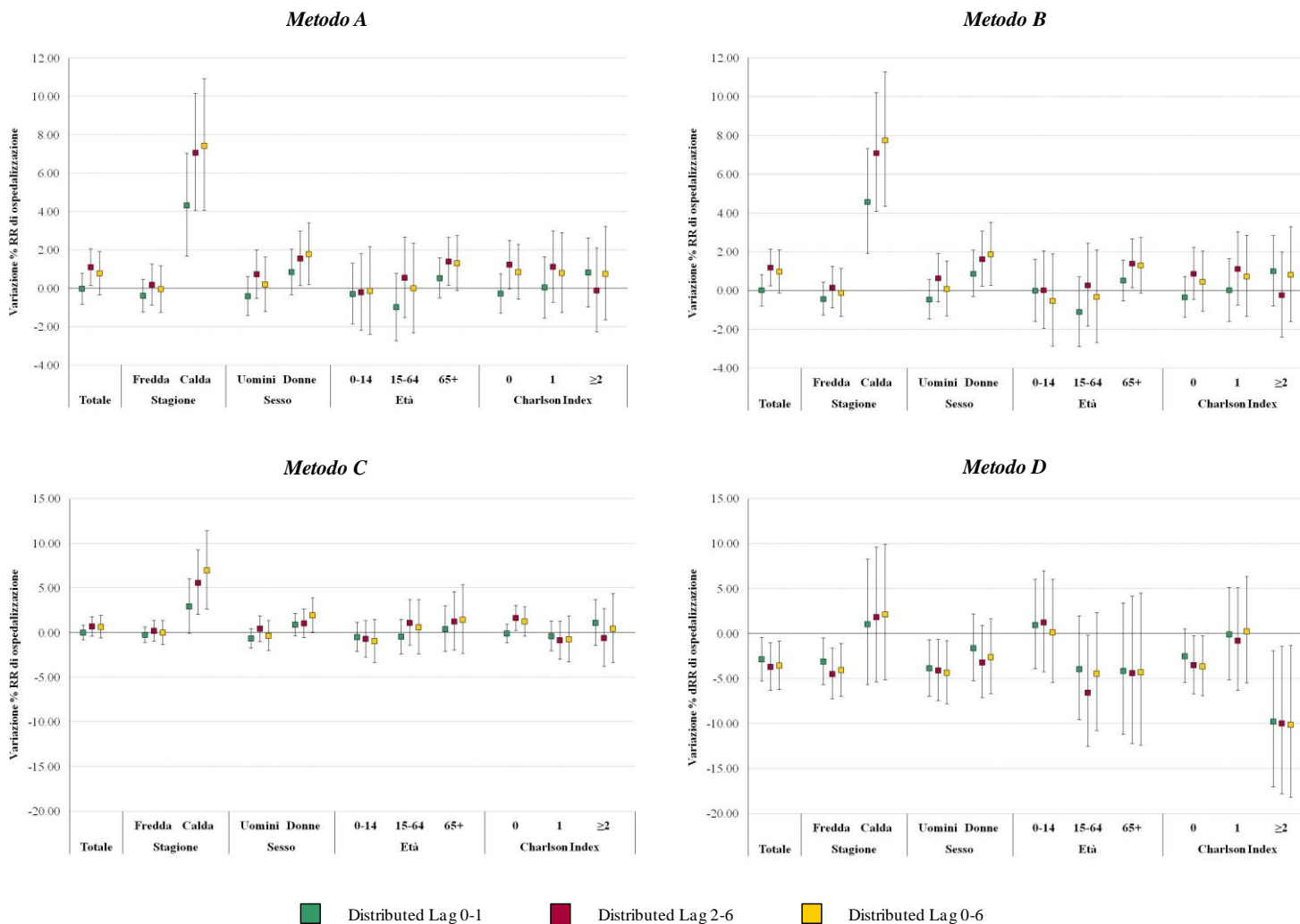


**Figura 5.** Zona D -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero respiratorio (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.

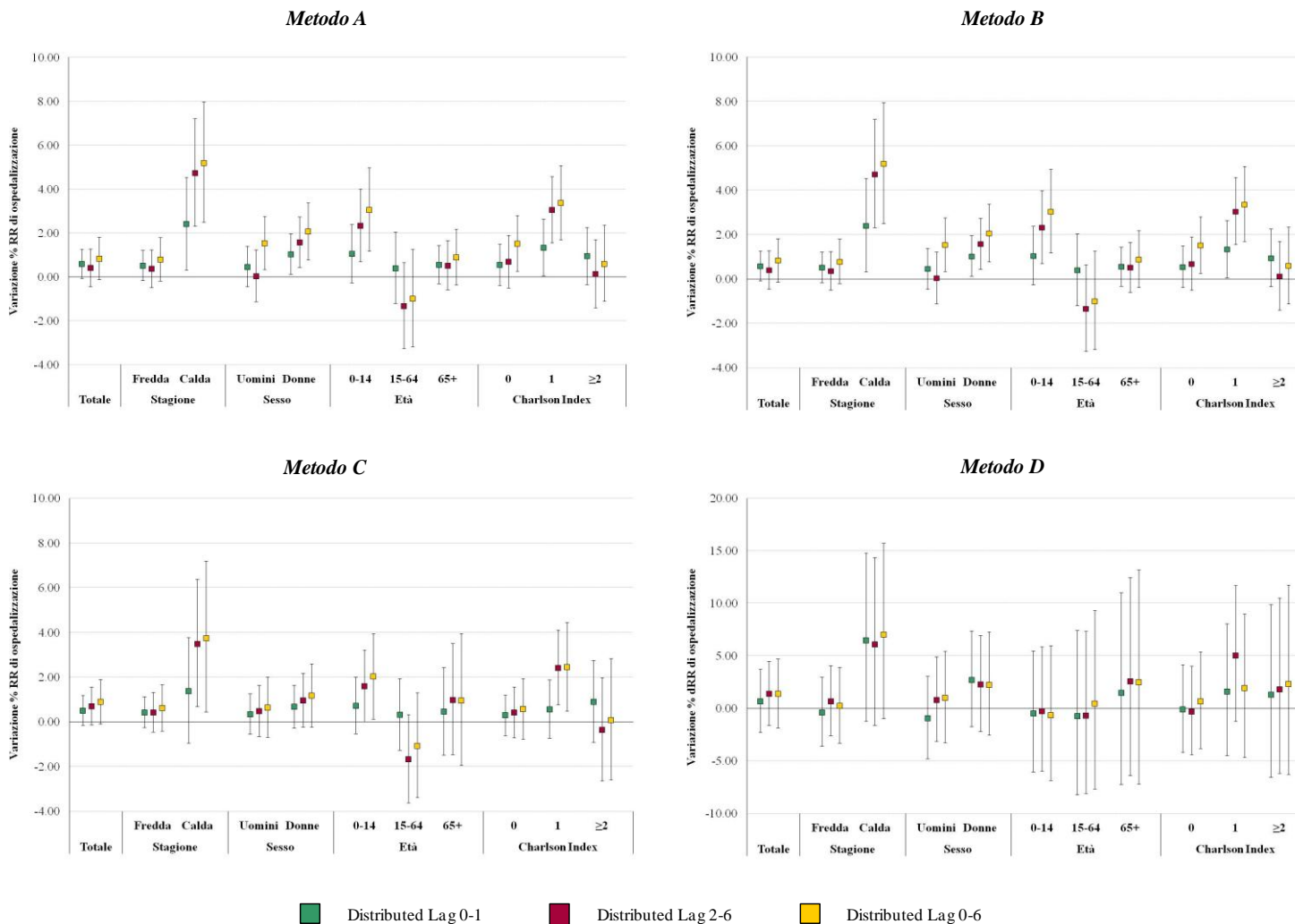




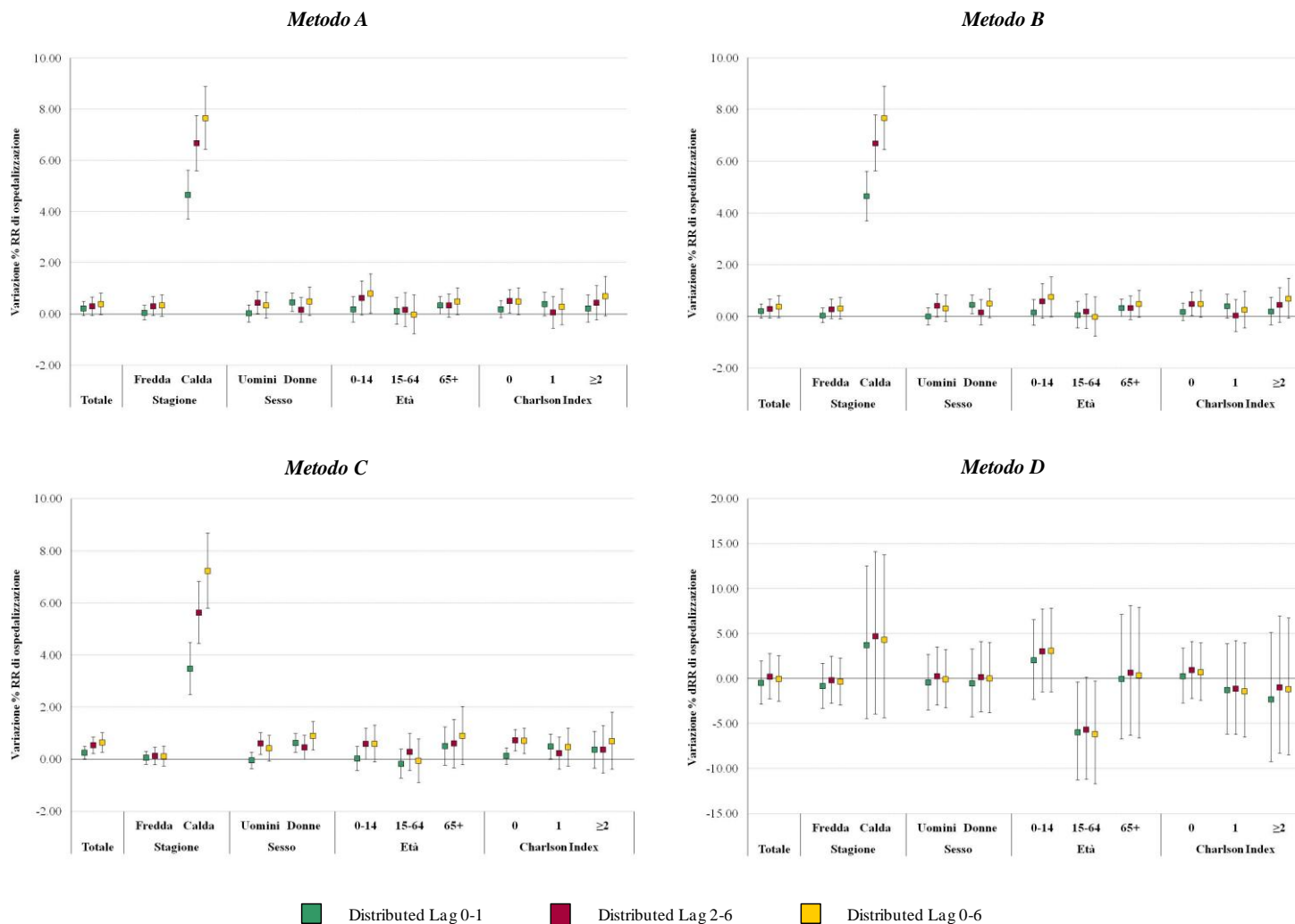
**Figura 6.** Agglomerato di Bergamo - Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero respiratorio (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.



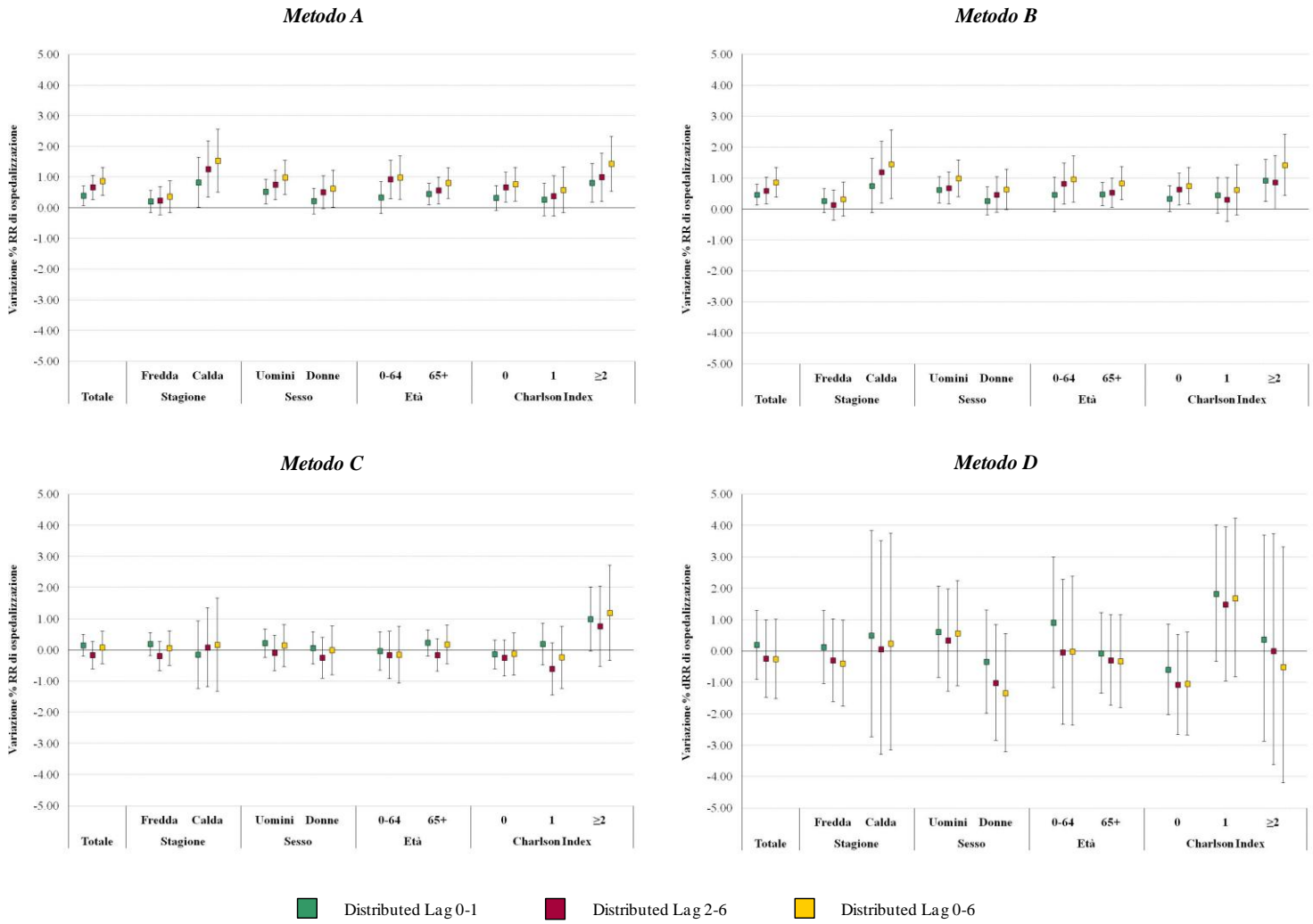
**Figura 7.** Agglomerato di Brescia -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero respiratorio (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.



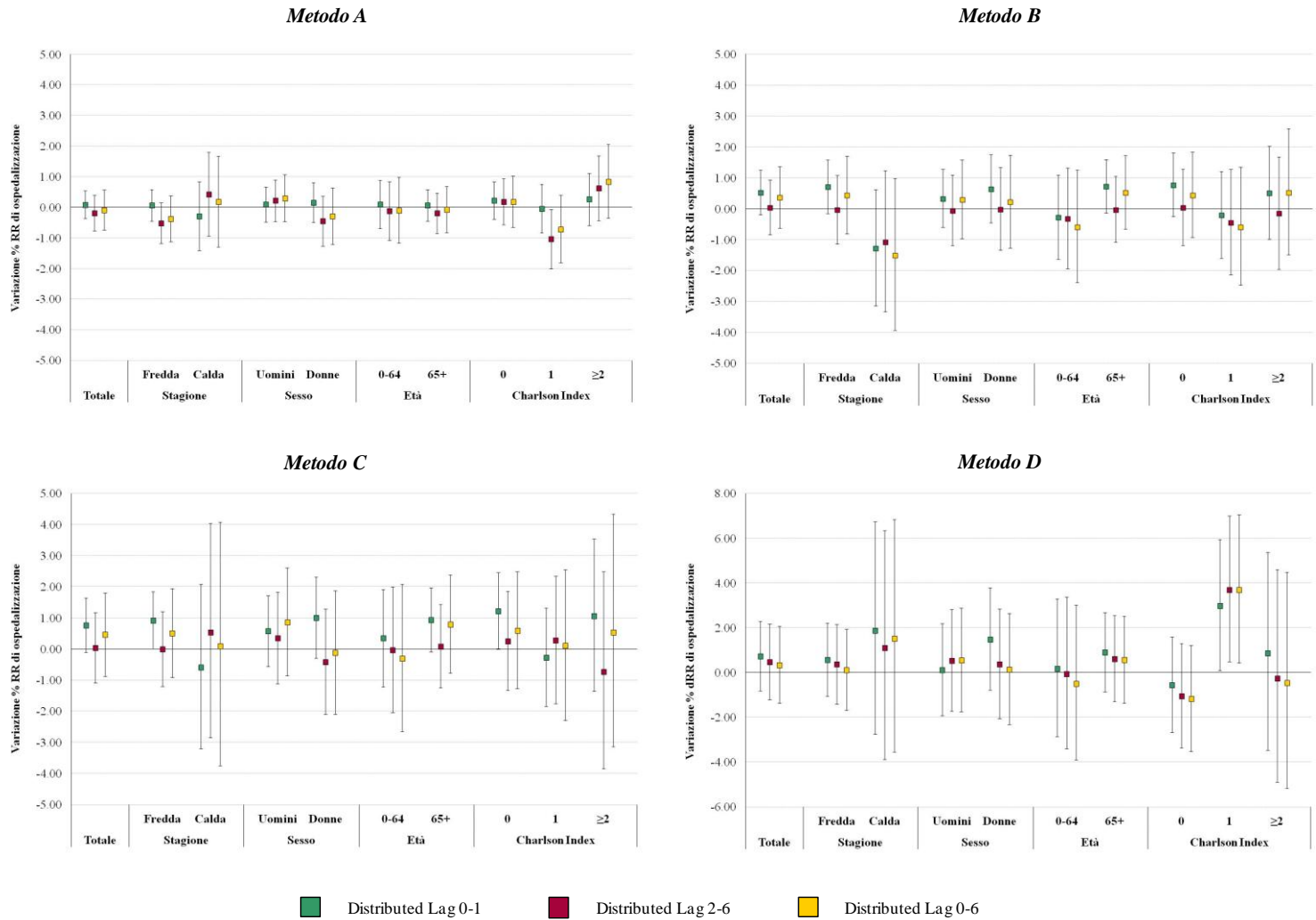
**Figura 8.** Agglomerato di Milano -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero respiratorio (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.



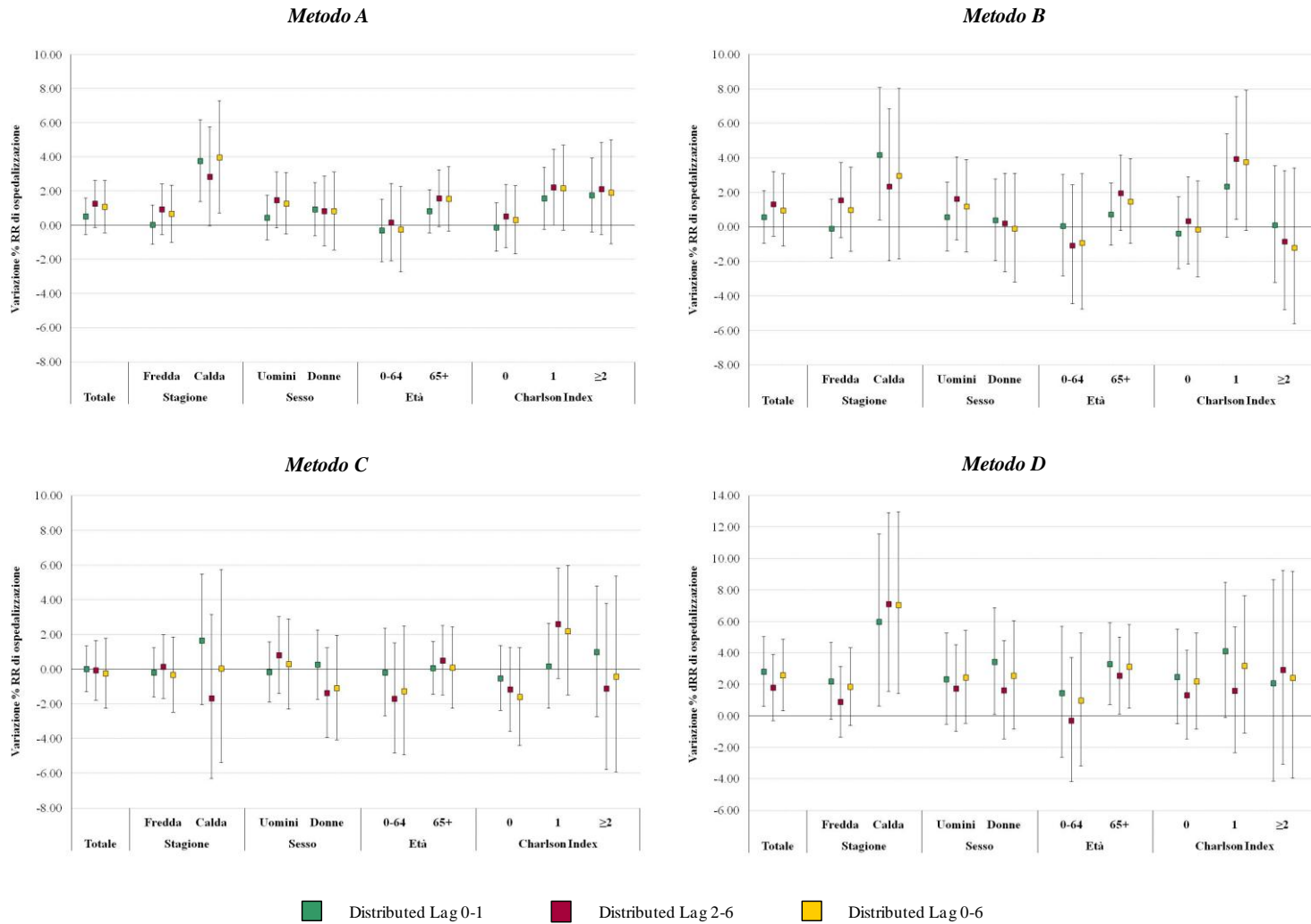
**Figura 9. Zona A** -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero cardiovascolare (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.



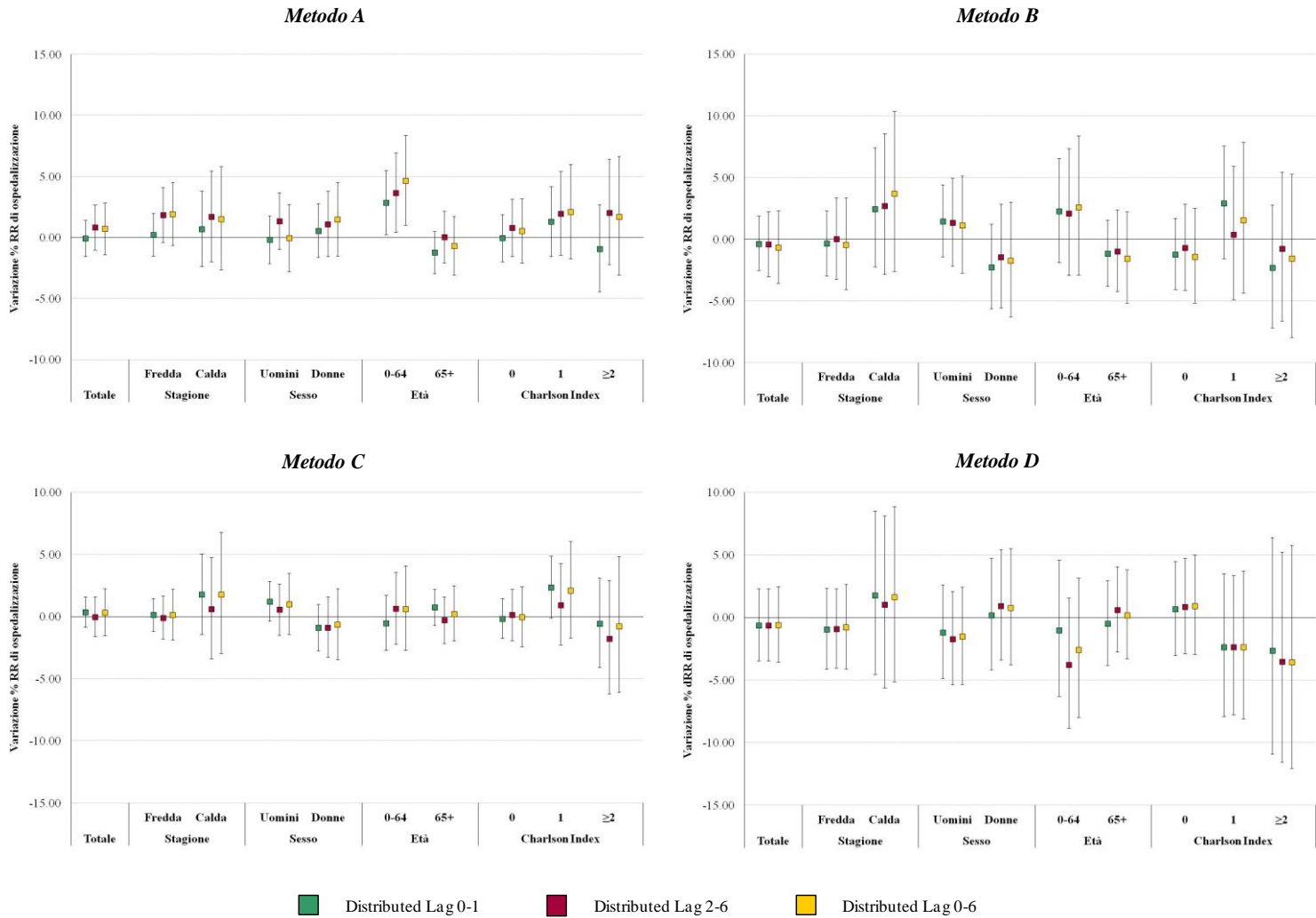
**Figura 10.** Zona B -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero cardiovascolare (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.



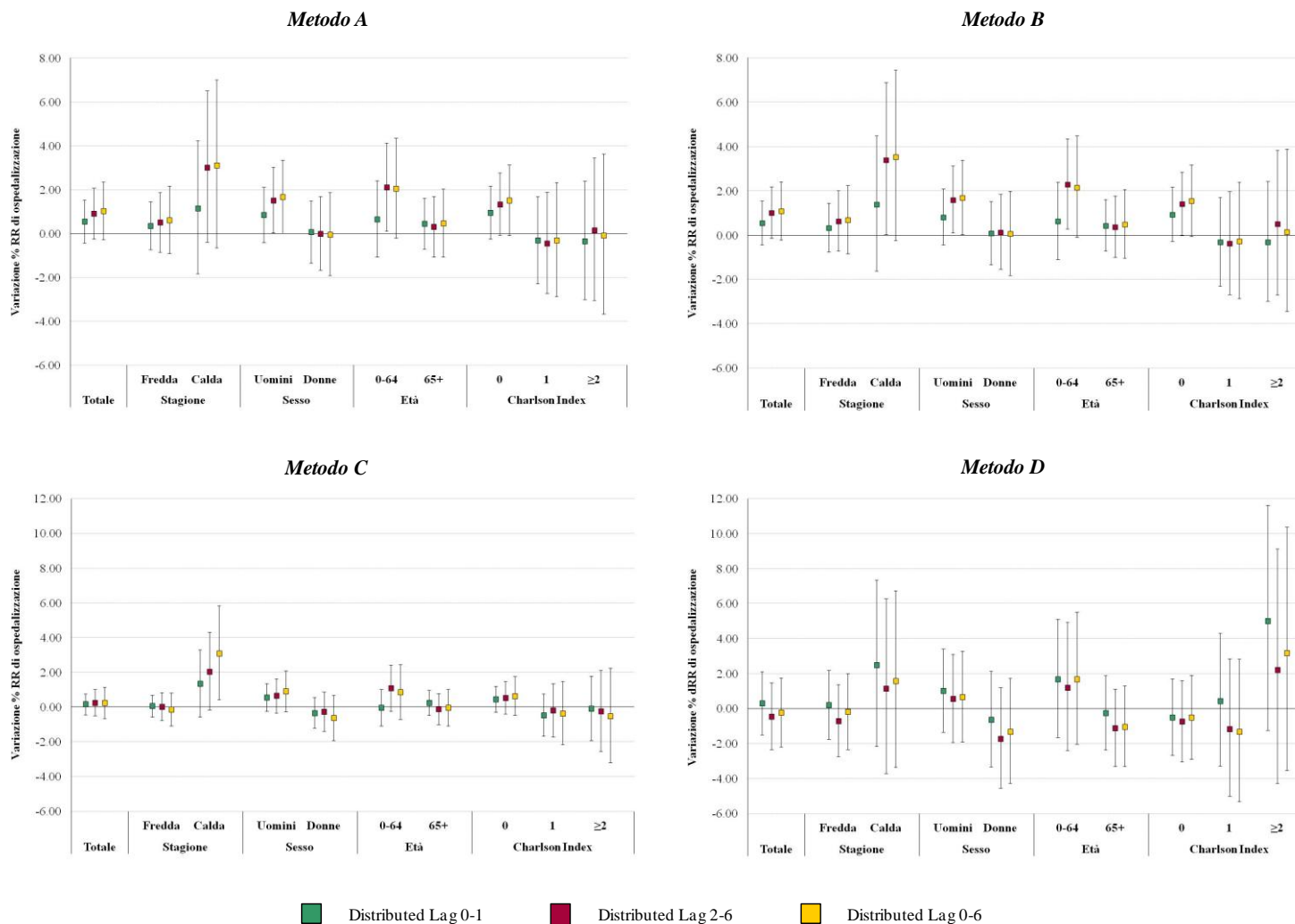
**Figura 11. Zona C** -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero cardiovascolare (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.



**Figura 12.** Zona D -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero cardiovascolare (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.

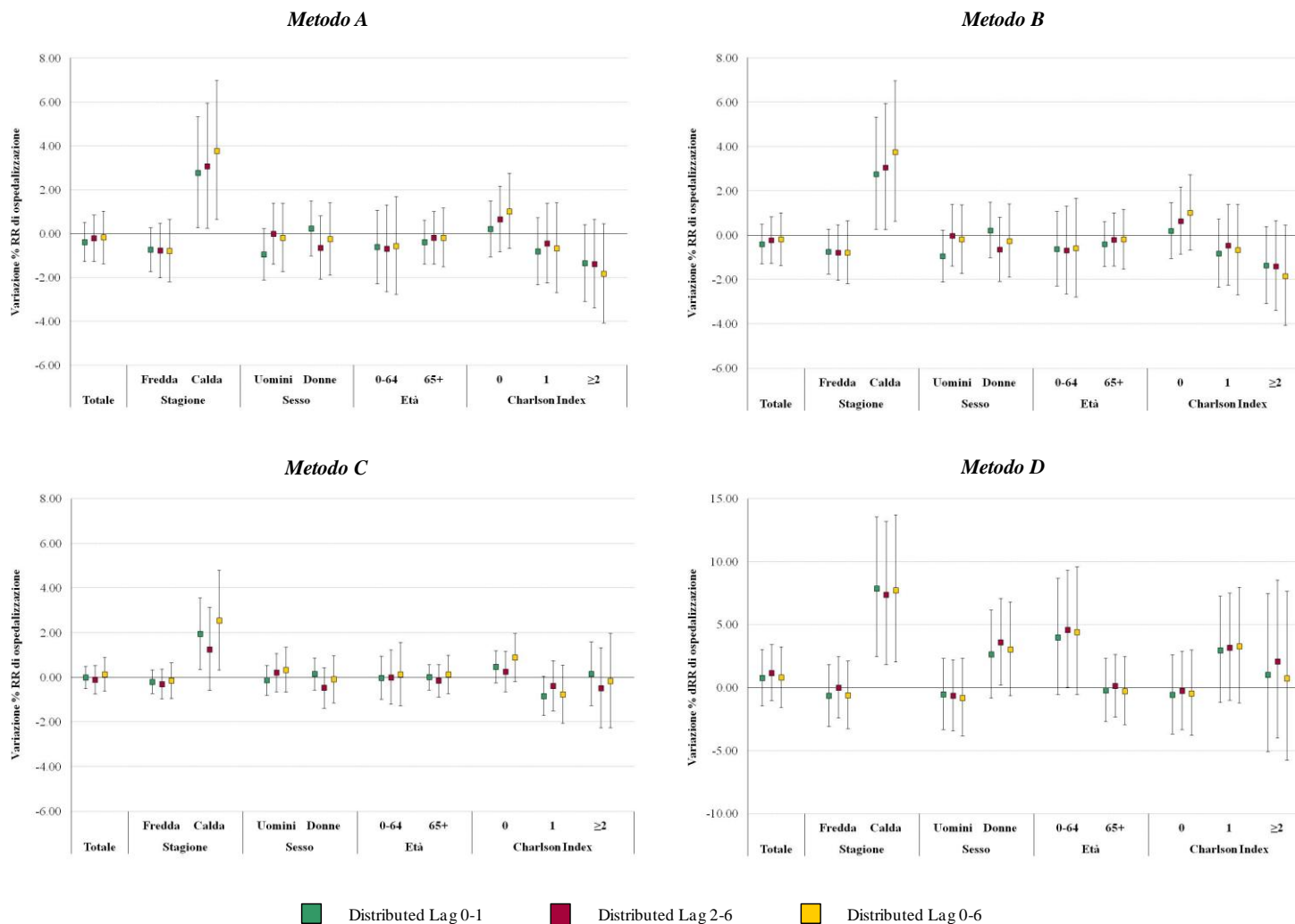


**Figura 13.** Agglomerato di Bergamo -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero cardiovascolare (e IC 95%) per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.

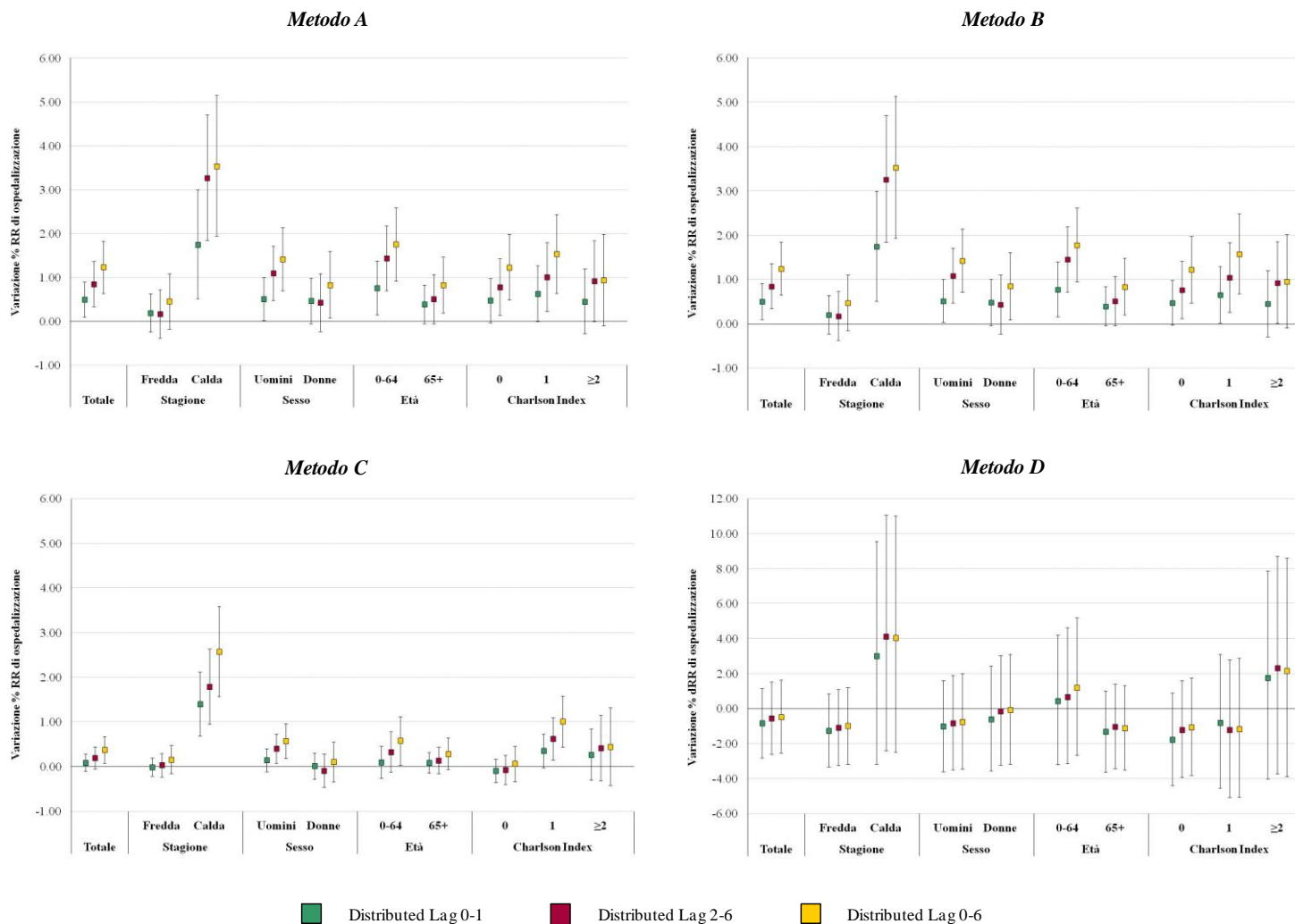




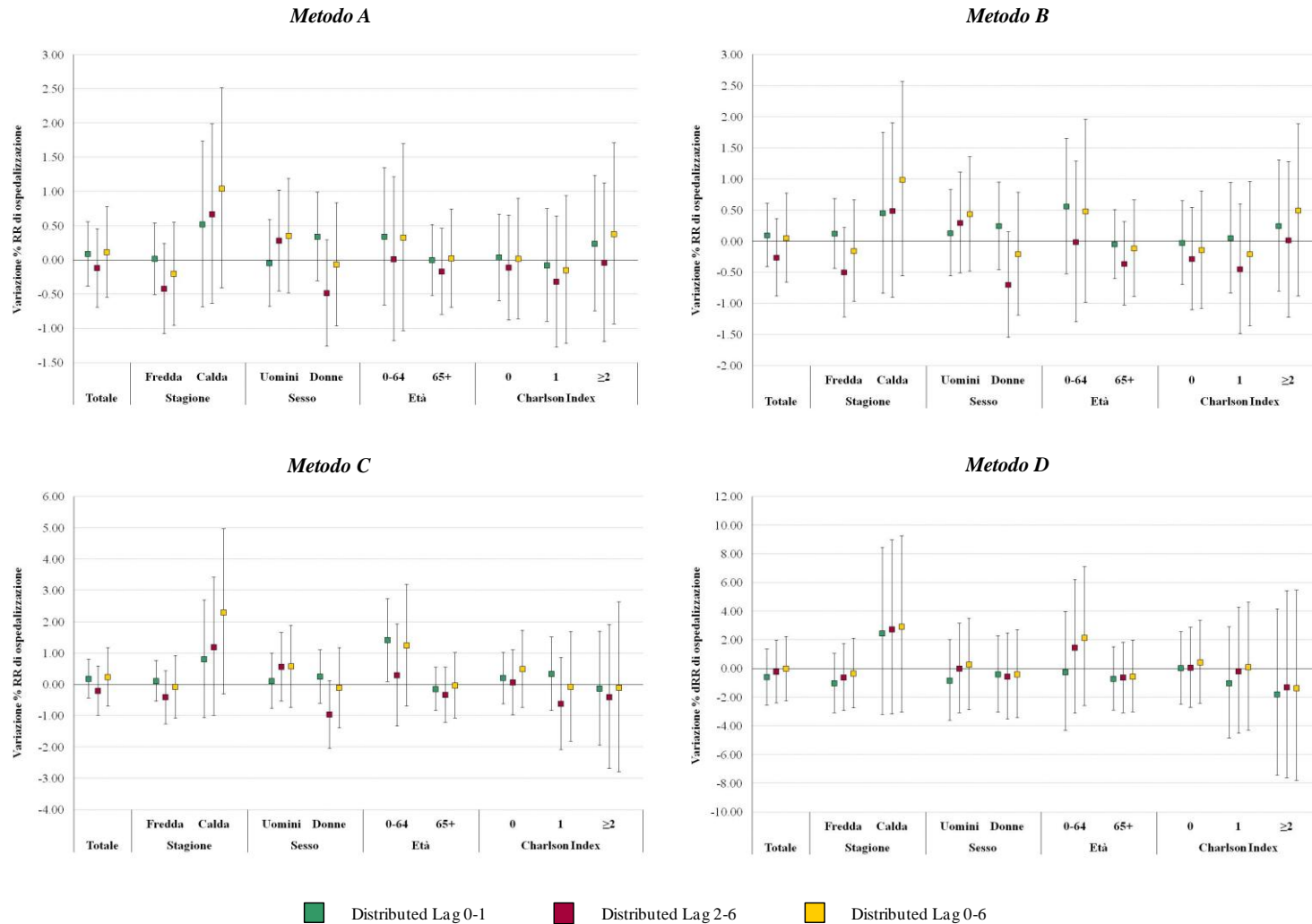
**Figura 14.** Agglomerato di Brescia -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero cardiovascolare (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.



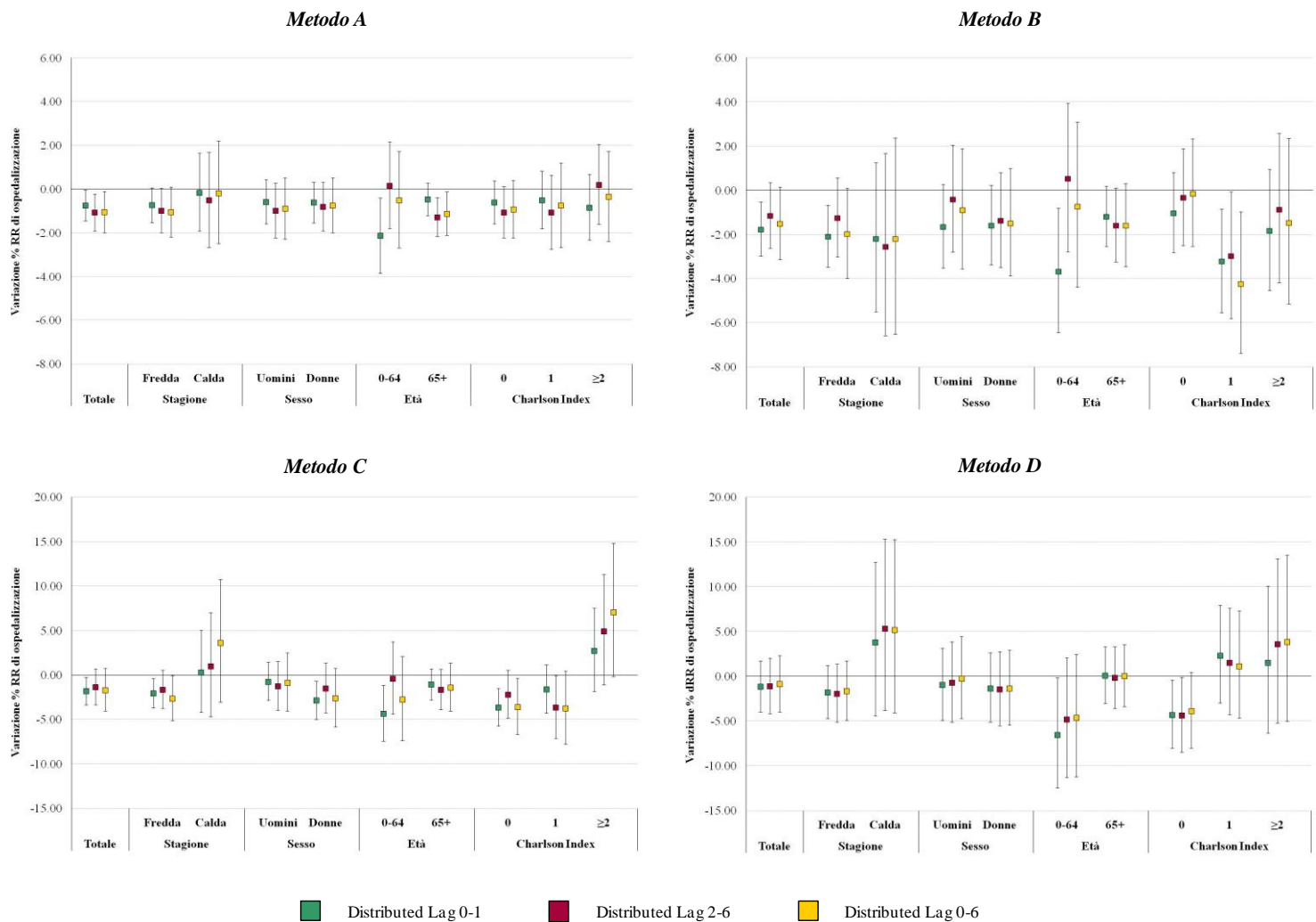
**Figura 15.** Agglomerato di Milano -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero cardiovascolare (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.



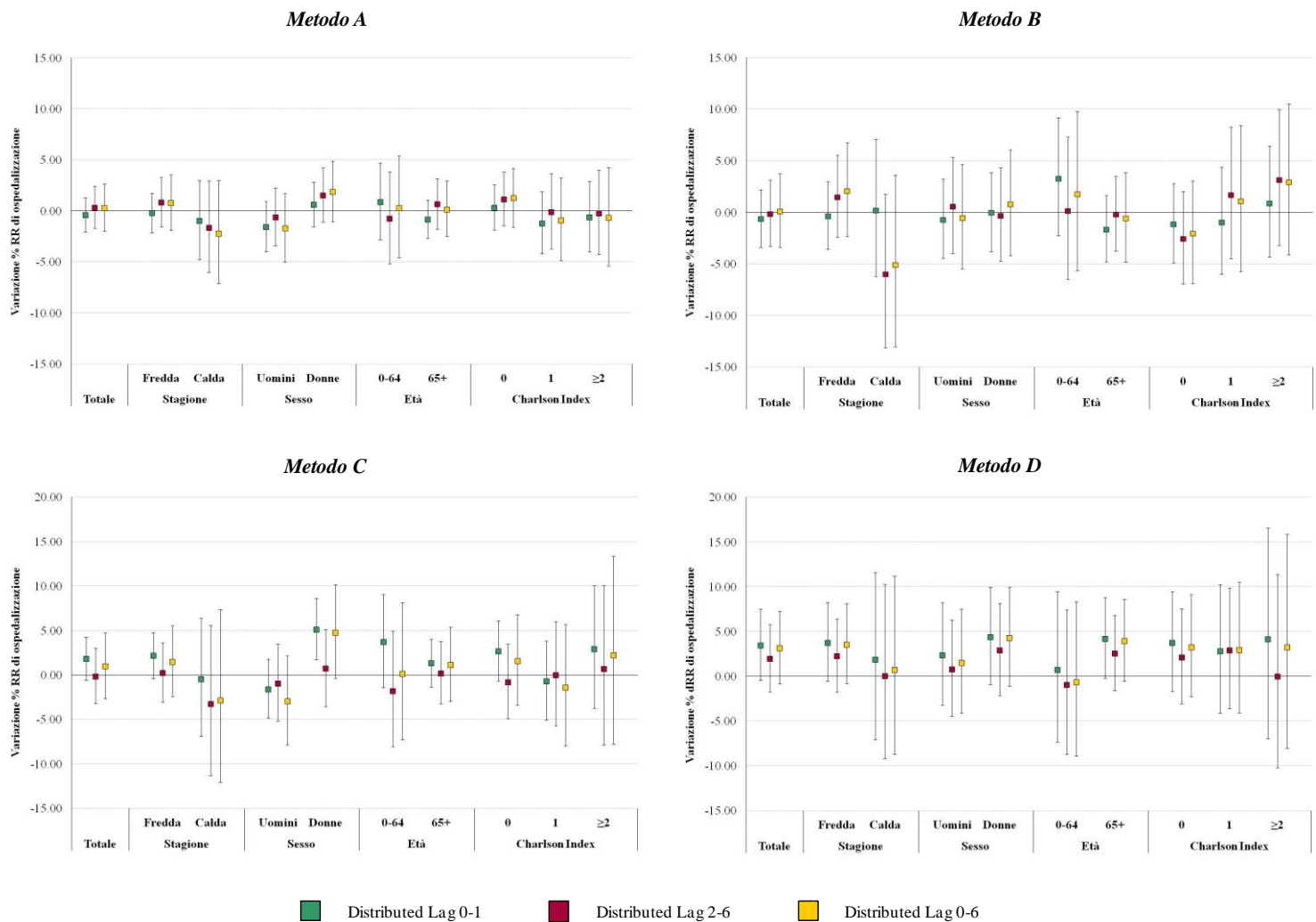
**Figura 16.** Zona A -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero cerebrovascolare (e IC 95%), per incrementi di 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.



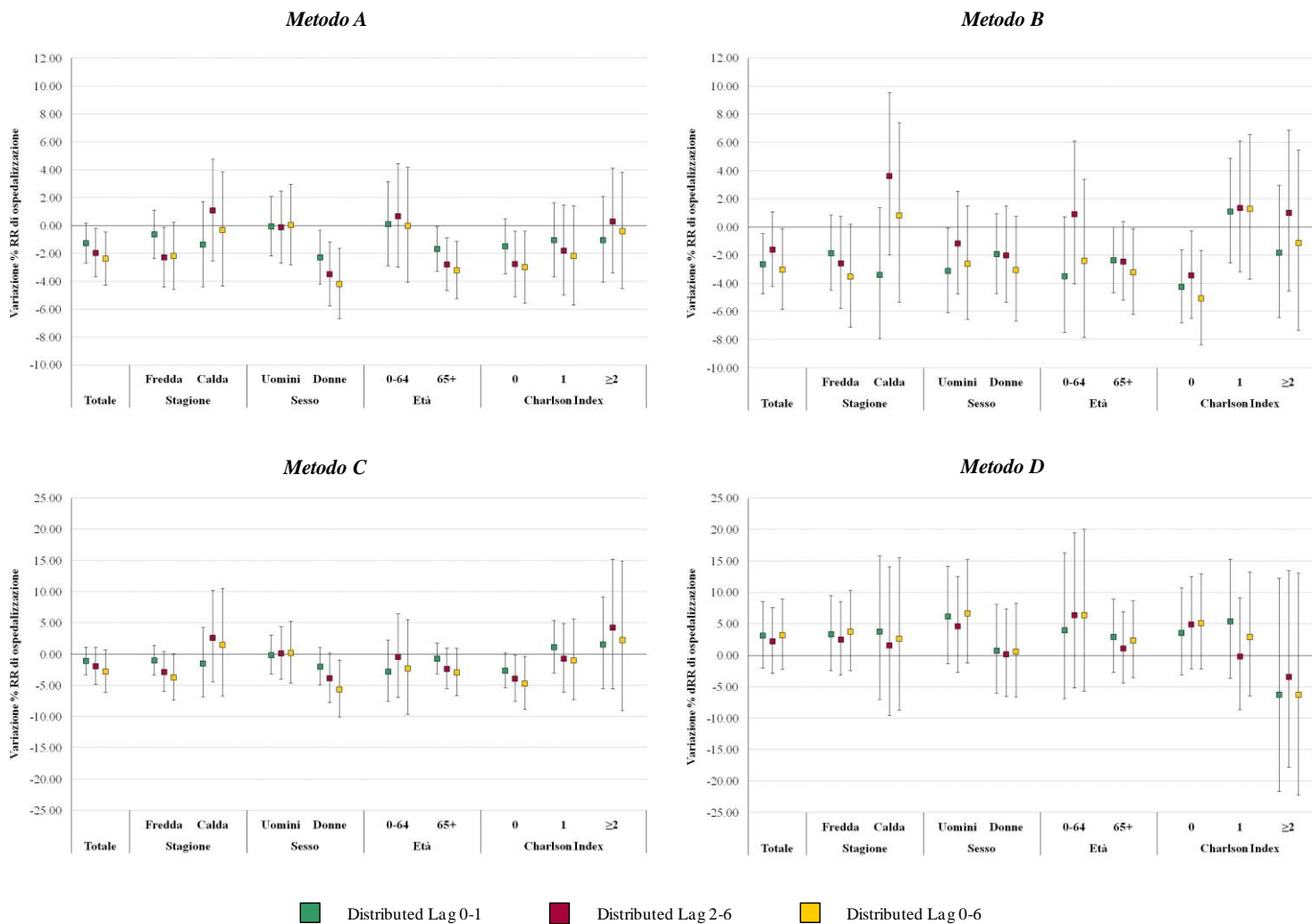
**Figura 17. Zona B** -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero cerebrovascolare (e IC 95%), per incrementi di 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.



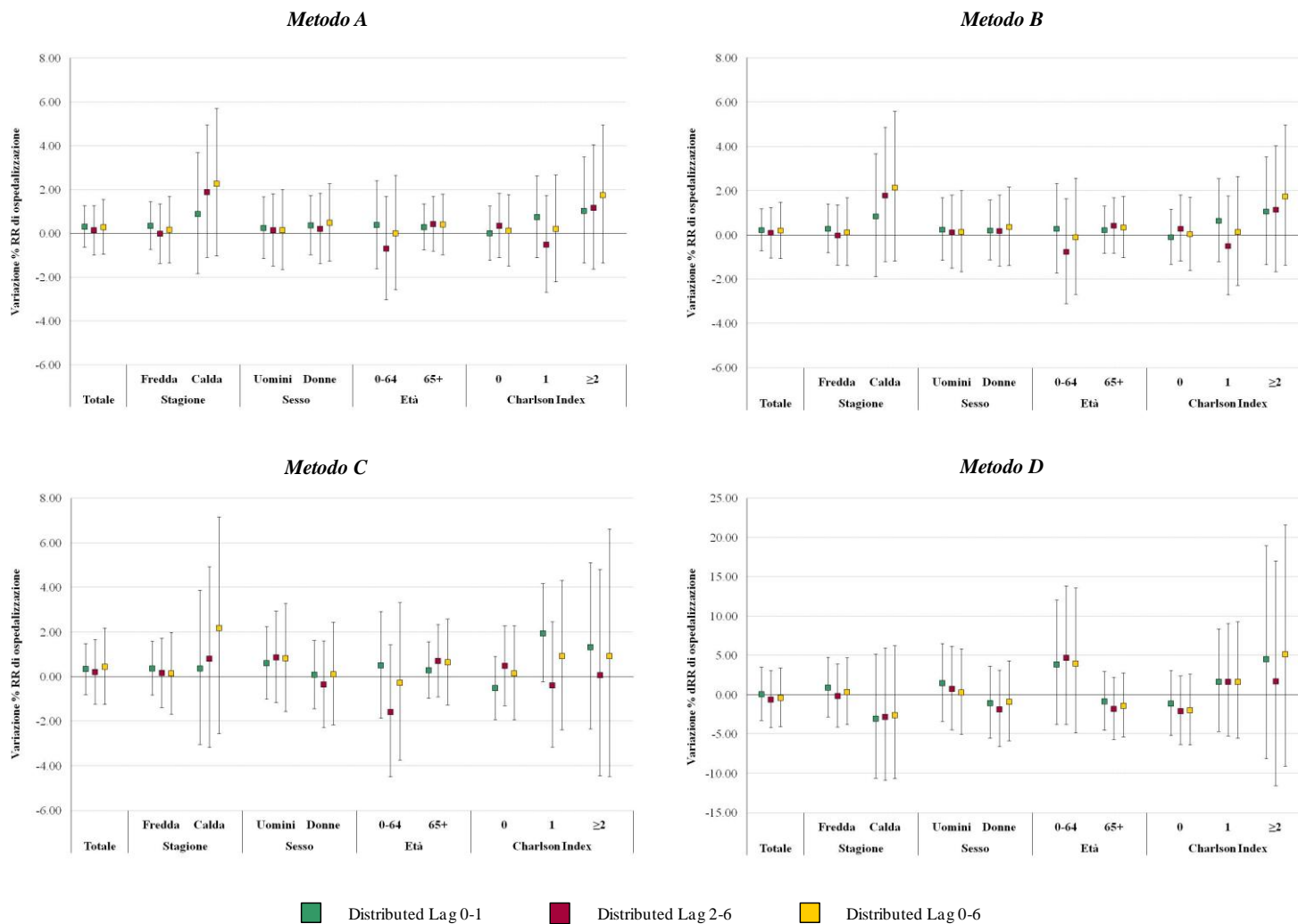
**Figura 18.** Zona C -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero cerebrovascolare (e IC 95%), per incrementi di 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.



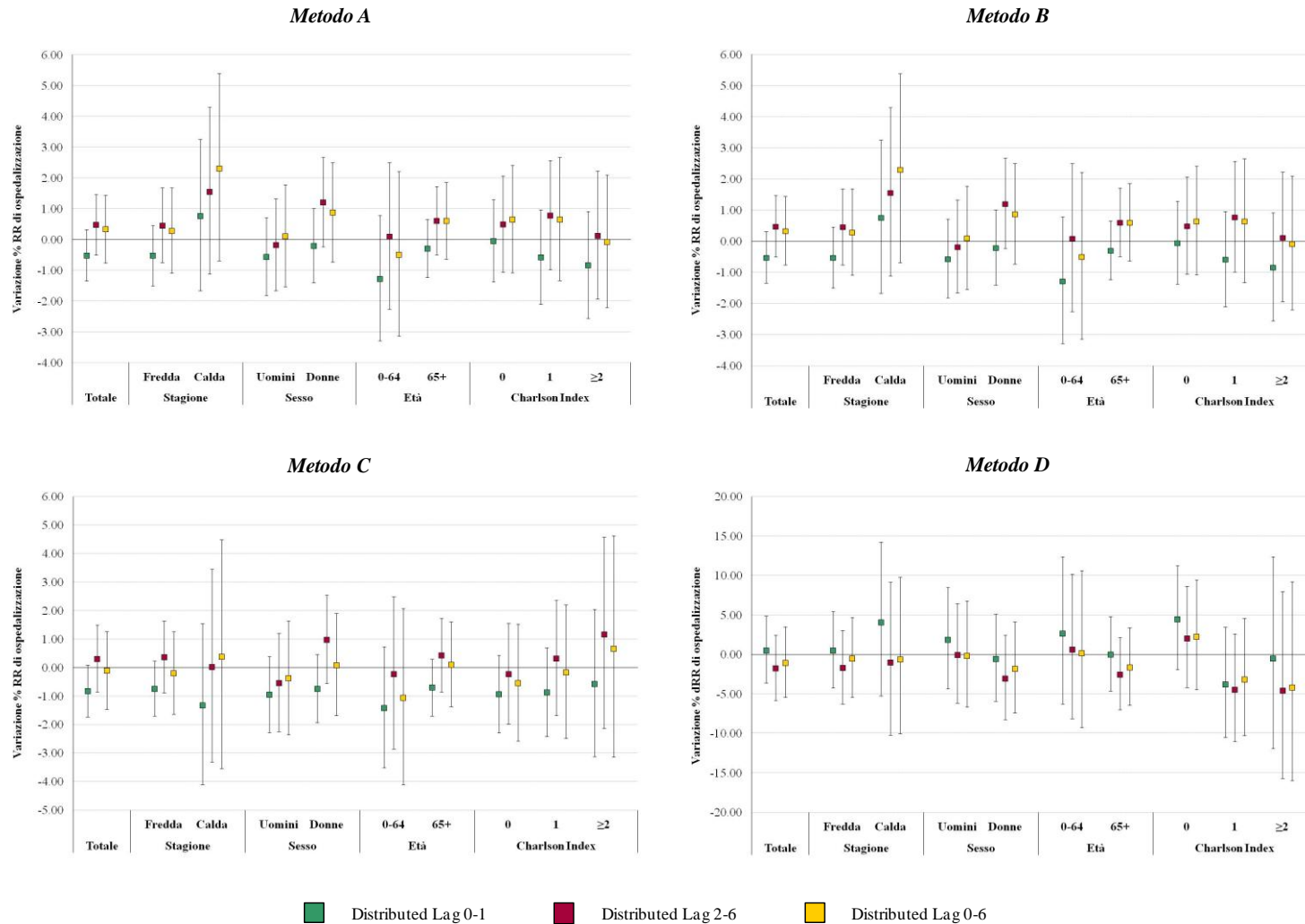
**Figura 19.** Zona D -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero cerebrovascolare (e IC 95%), per incrementi di 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.



**Figura 20.** Agglomerato di Bergamo -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero cerebrovascolare (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.

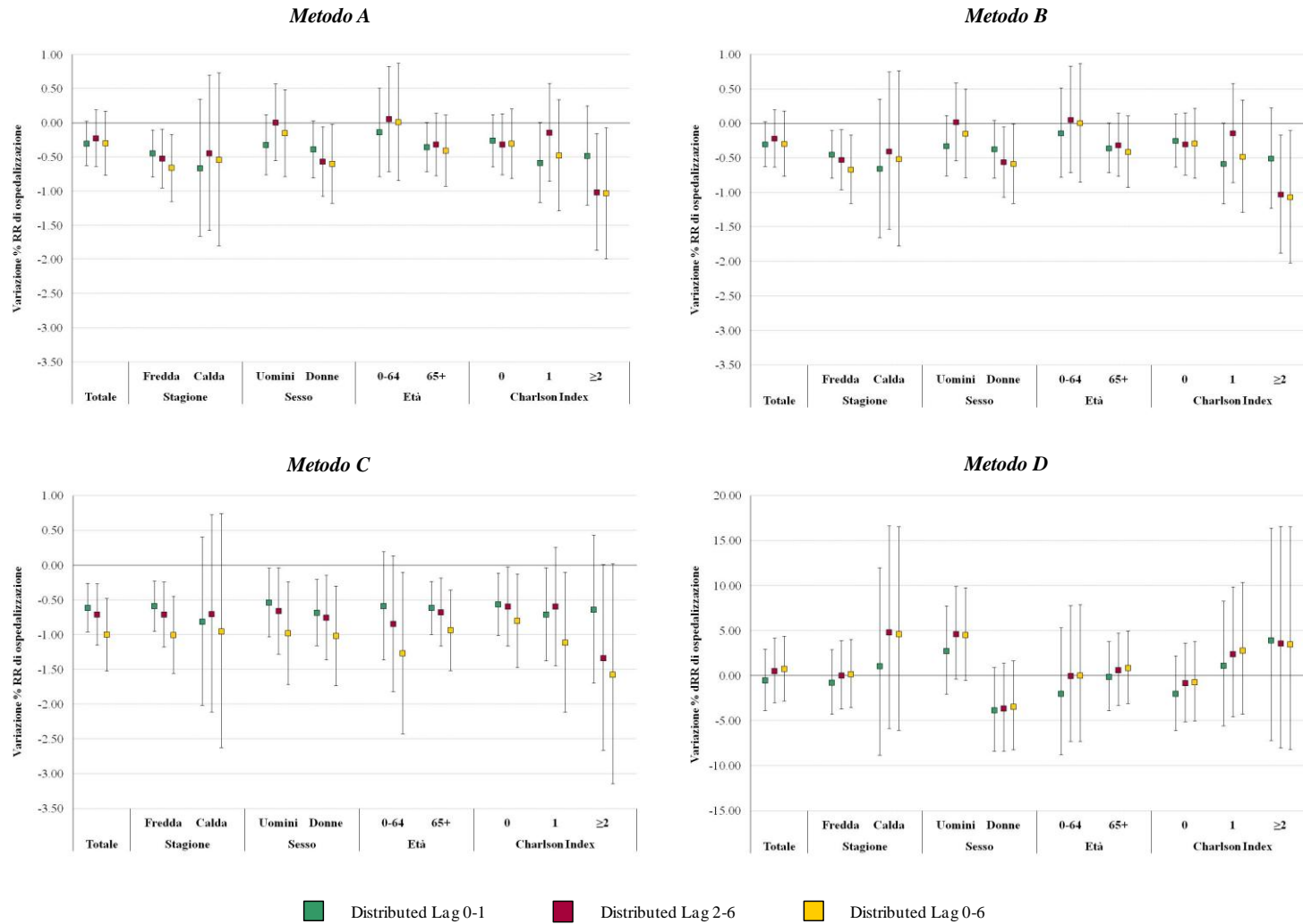


**Figura 21.** Agglomerato di Brescia -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero cerebrovascolare (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.



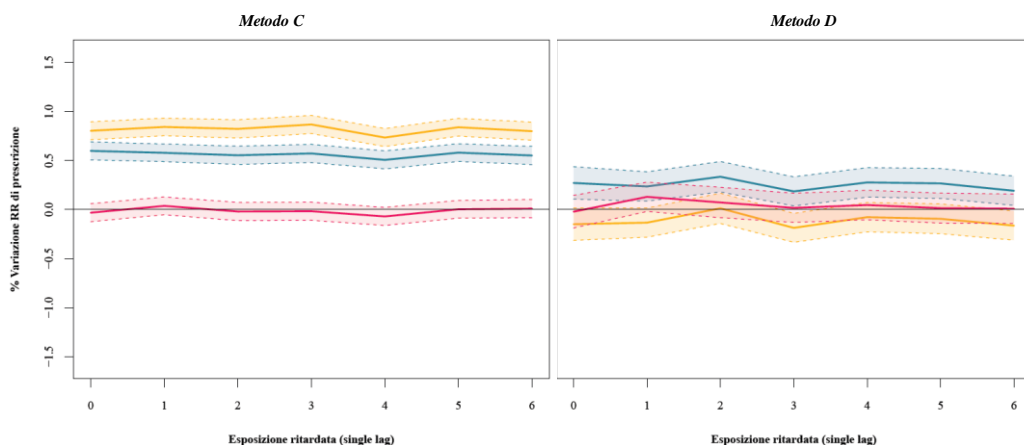


**Figura 22.** Agglomerato di Milano -Variazione percentuale del rischio relativo di ricovero cerebrovascolare (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso, età e indice di Charlson.

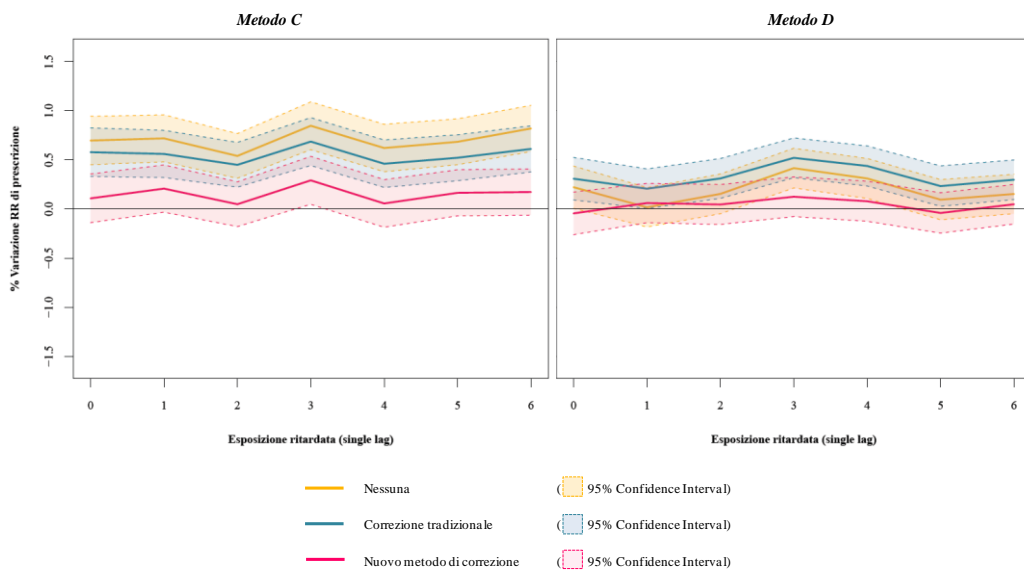


**Figura 23.** Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di sostanze modificatori dei lipidi (e IC 95%), per incrementi di 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli single lag grezzi, con l'applicazione del tradizionale metodo di controllo del confondimento e con l'applicazione del nuovo metodo di controllo del confondimento basato sulla serie storica del consumo di farmaci A10.

*a. Zona A*



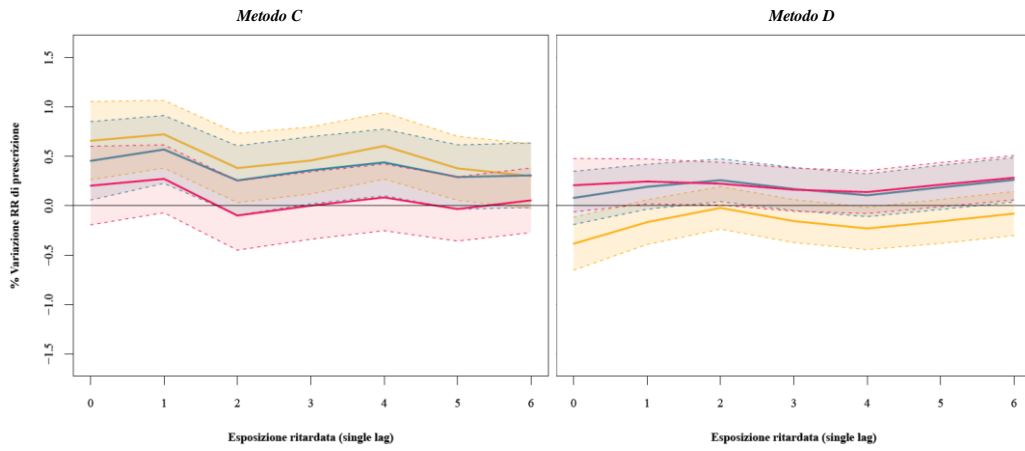
*b. Zona B*



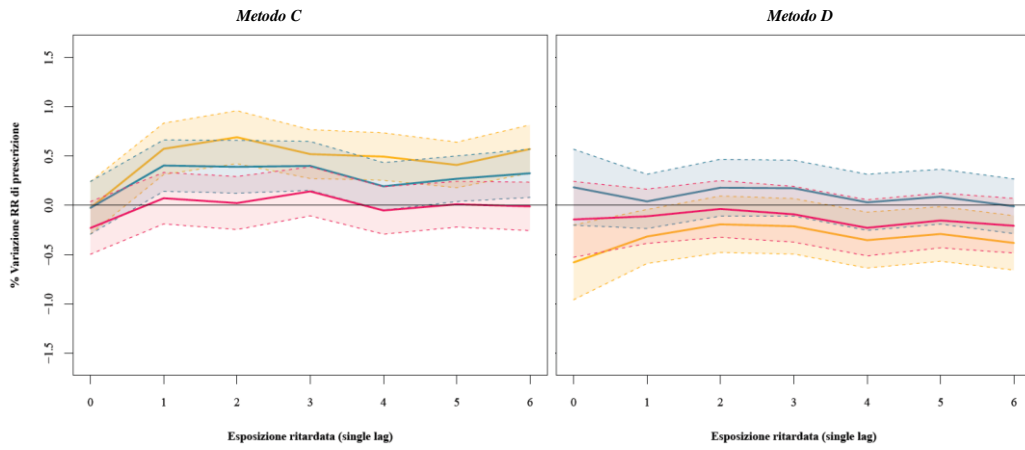
(continua nella pag. successiva)

(prosegue dalla pag. precedente)

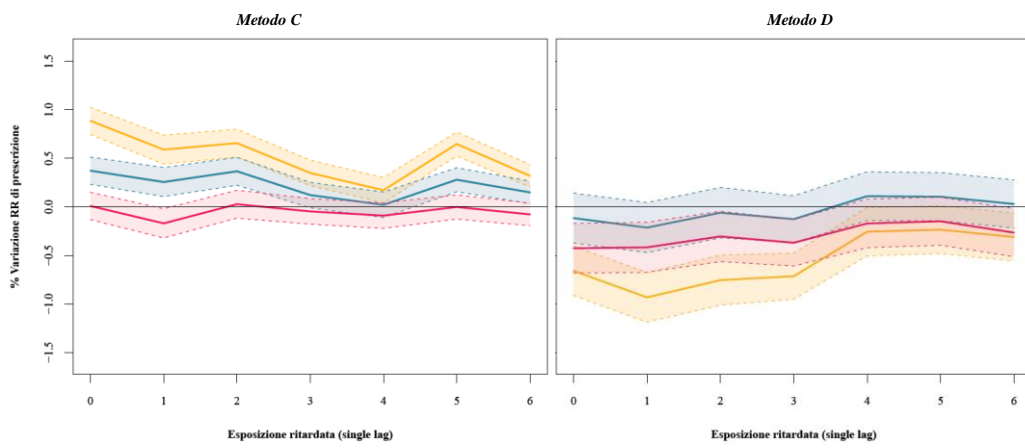
### c. Zona C



### d. Zona D



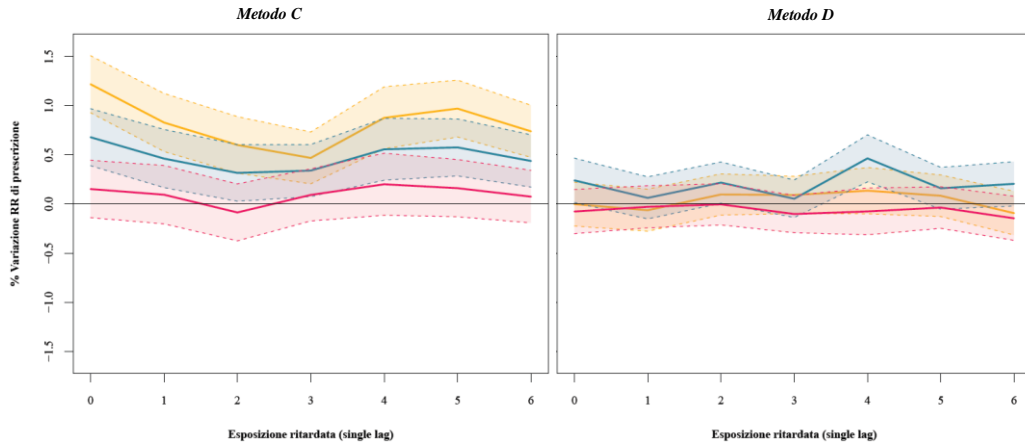
### e. Agglomerato di Bergamo



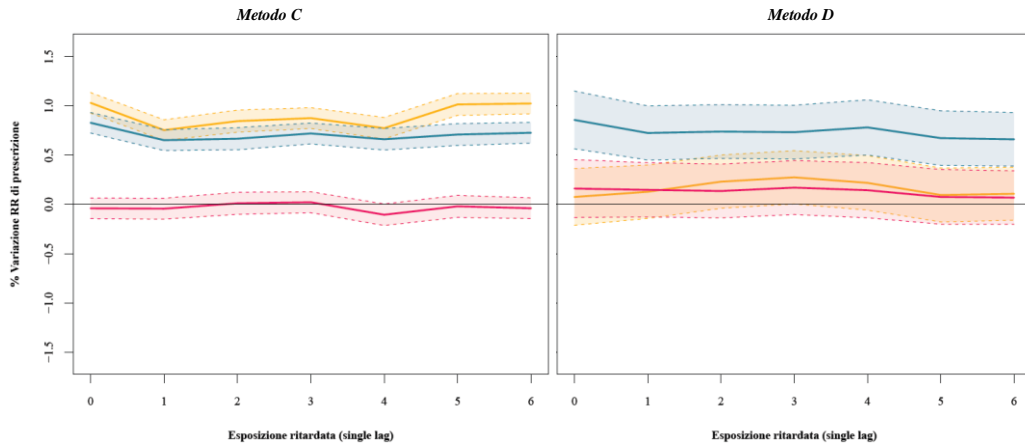
(continua nella pag. successiva)

(prosegue dalla pag. precedente)

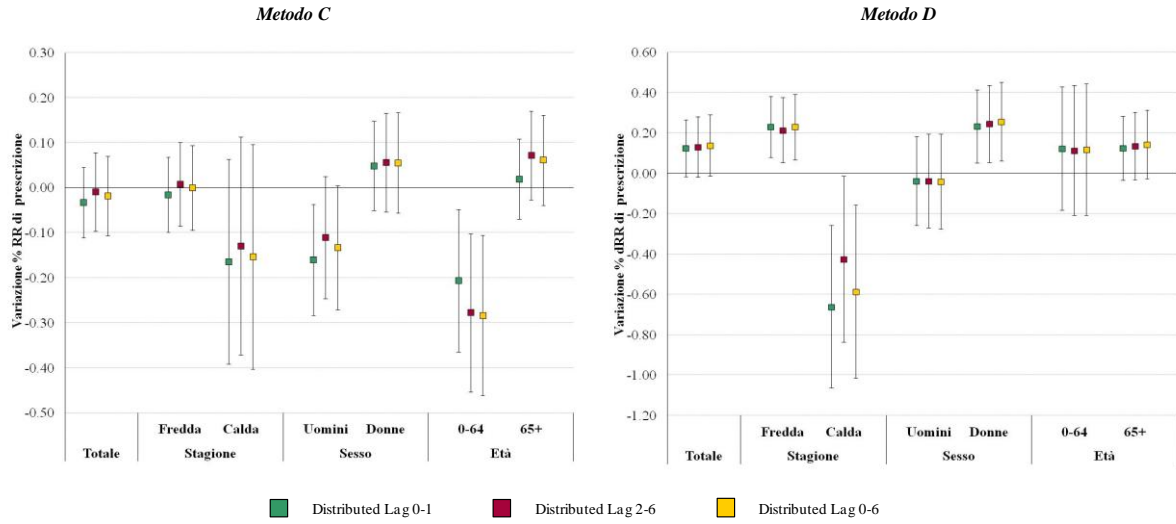
### f. Agglomerato di Brescia



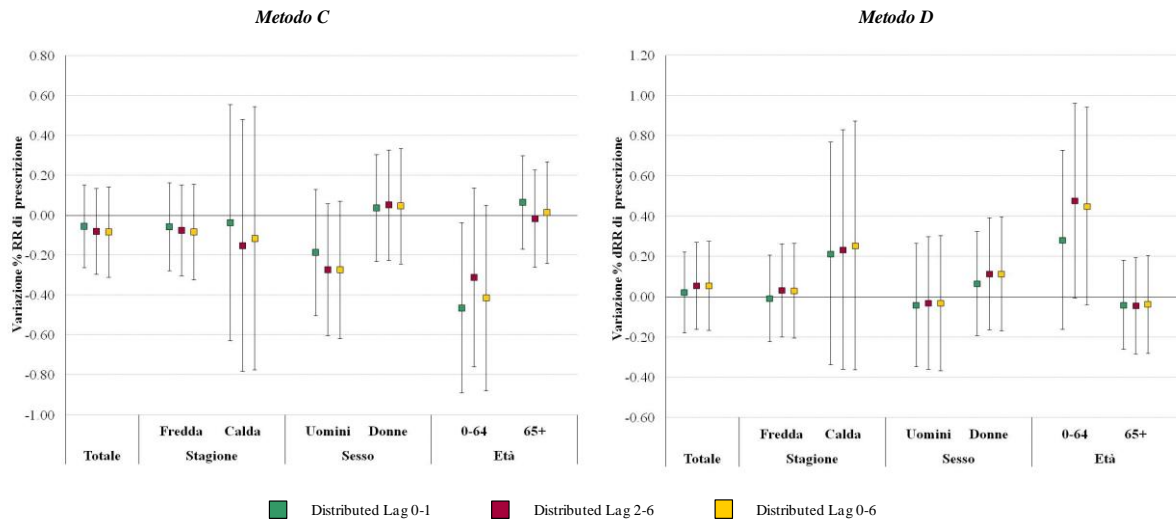
### g. Agglomerato di Milano



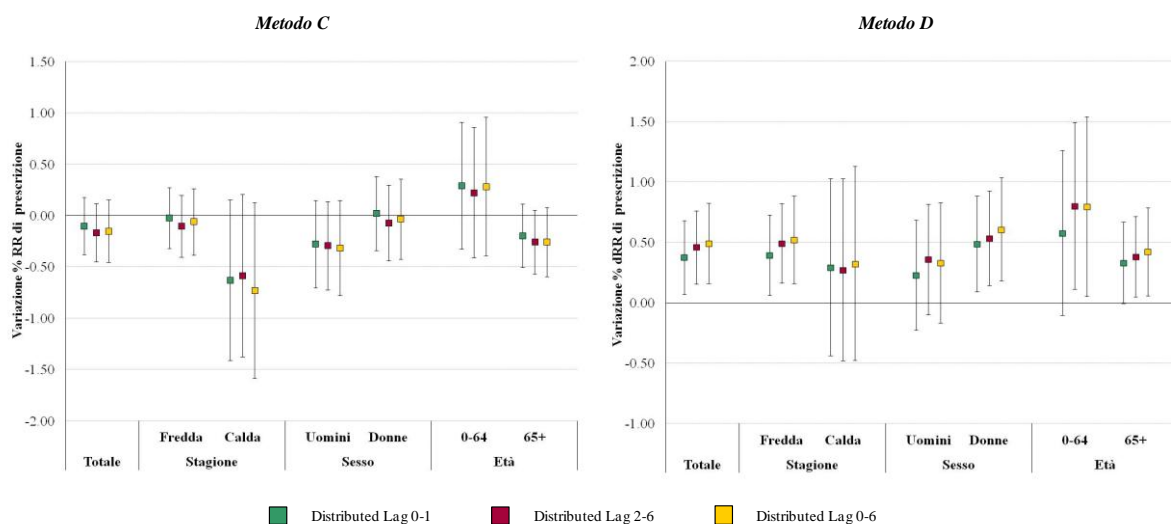
**Figura 24. Zona A** - Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di diuretici (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



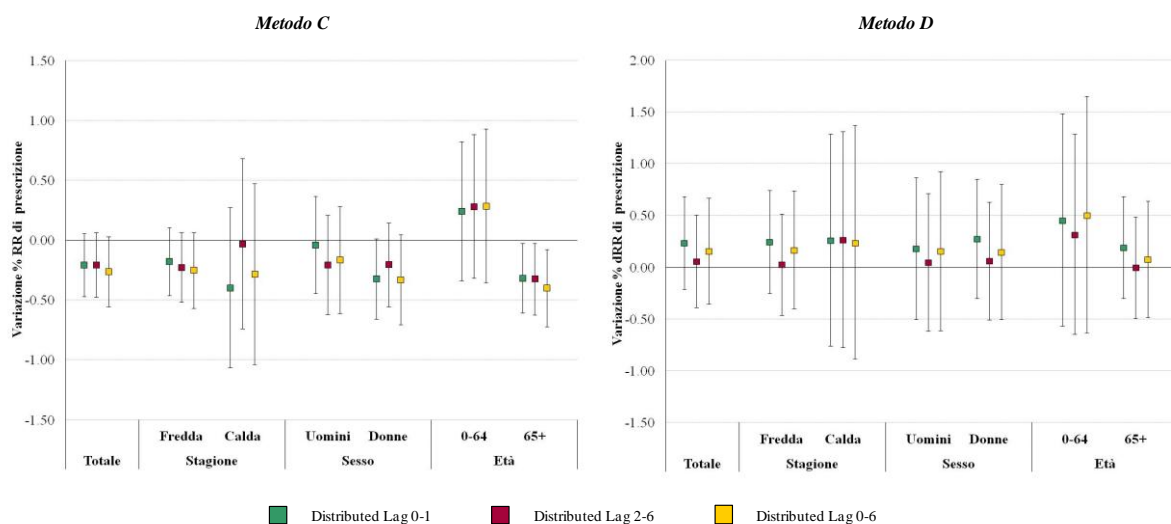
**Figura 25. Zona B** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di diuretici (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



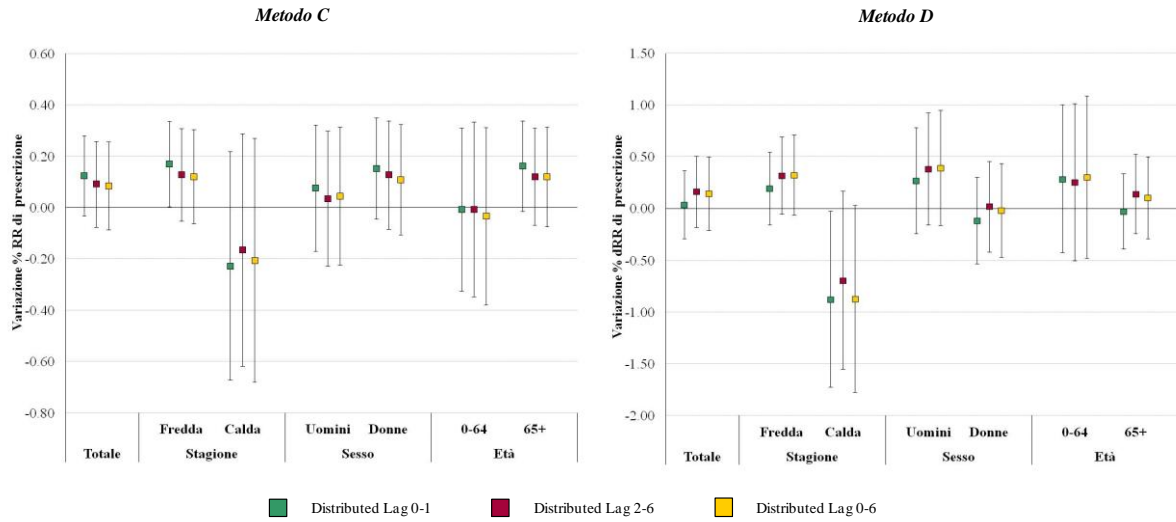
**Figura 26. Zona C** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di diuretici (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



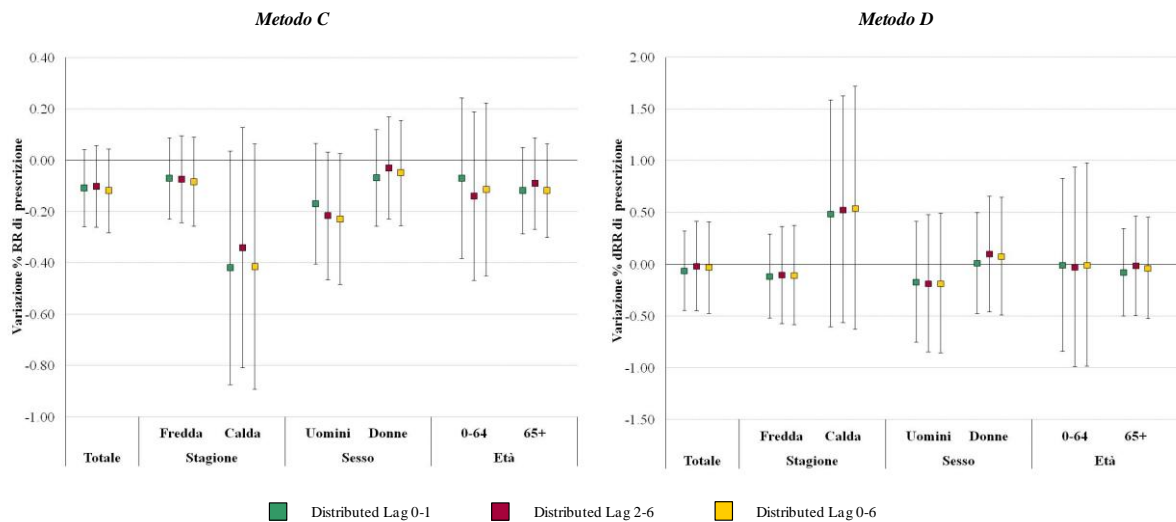
**Figura 27. Zona D** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di diuretici (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



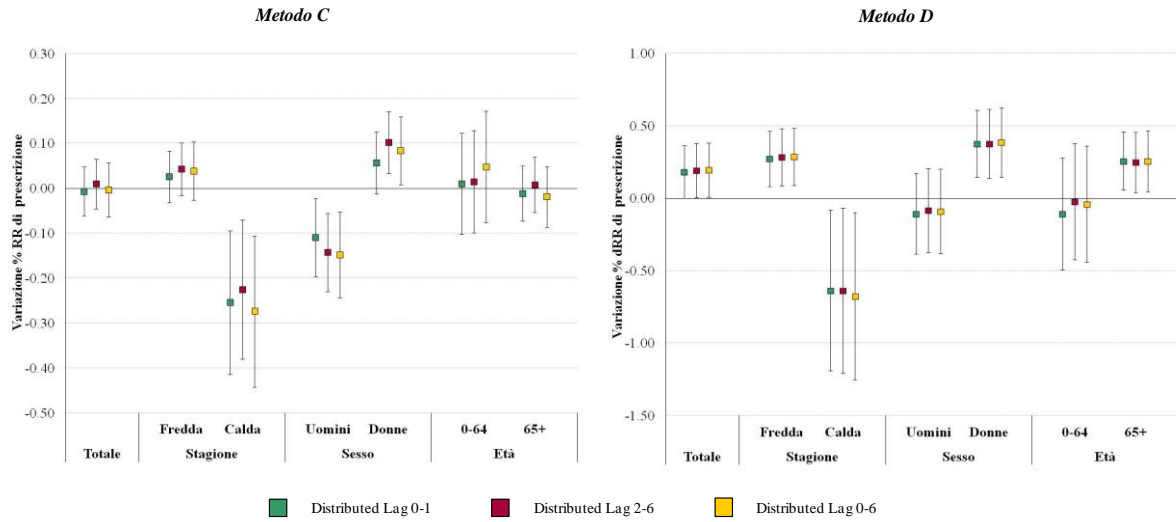
**Figura 28. Agglomerato di Bergamo** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di diuretici (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



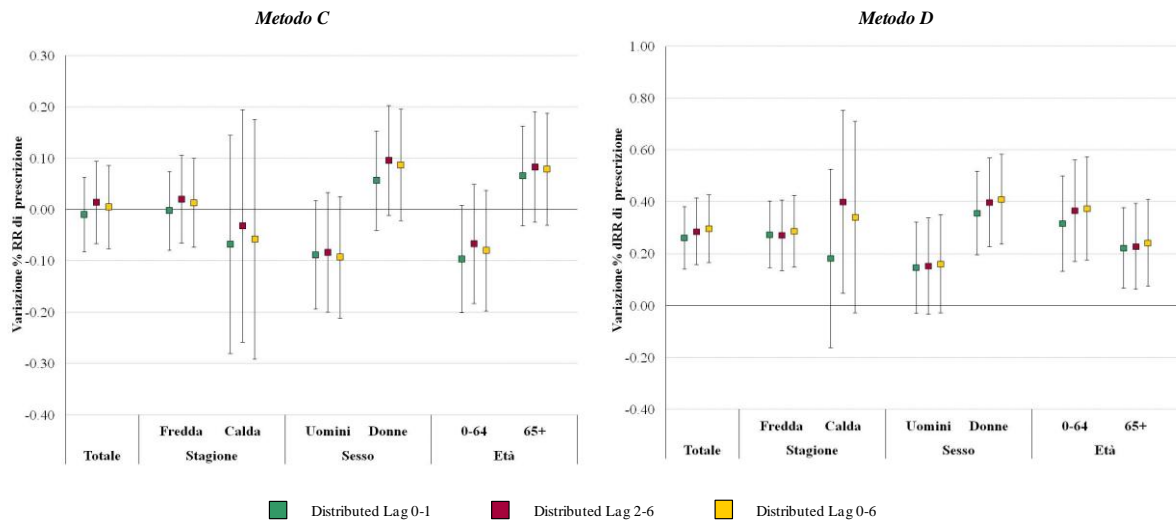
**Figura 29. Agglomerato di Brescia** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di diuretici (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



**Figura 30.** Agglomerato di Milano -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di diuretici (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.

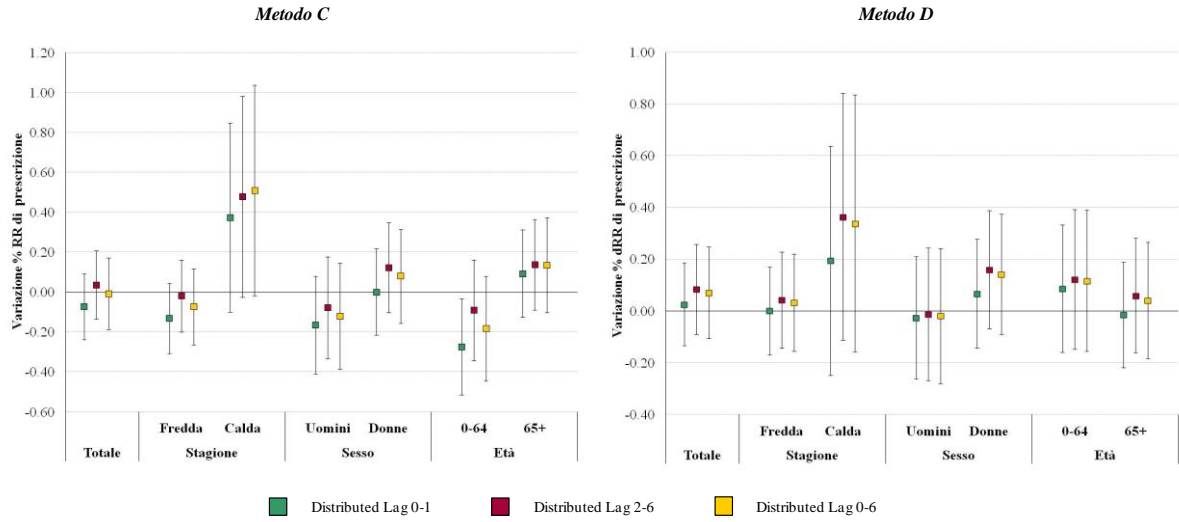


**Figura 31.** Zona A -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di betabloccanti (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.

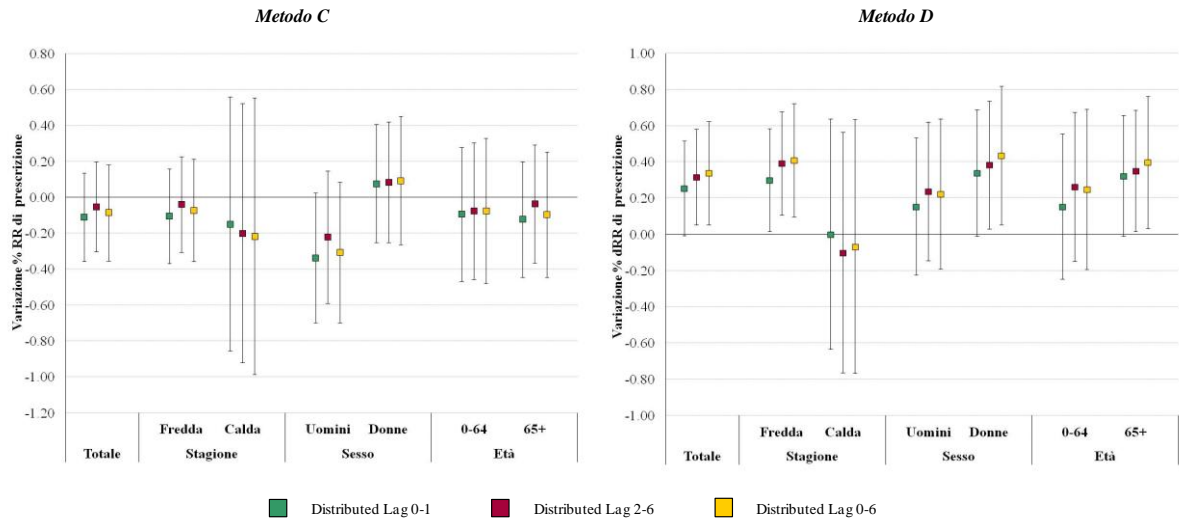




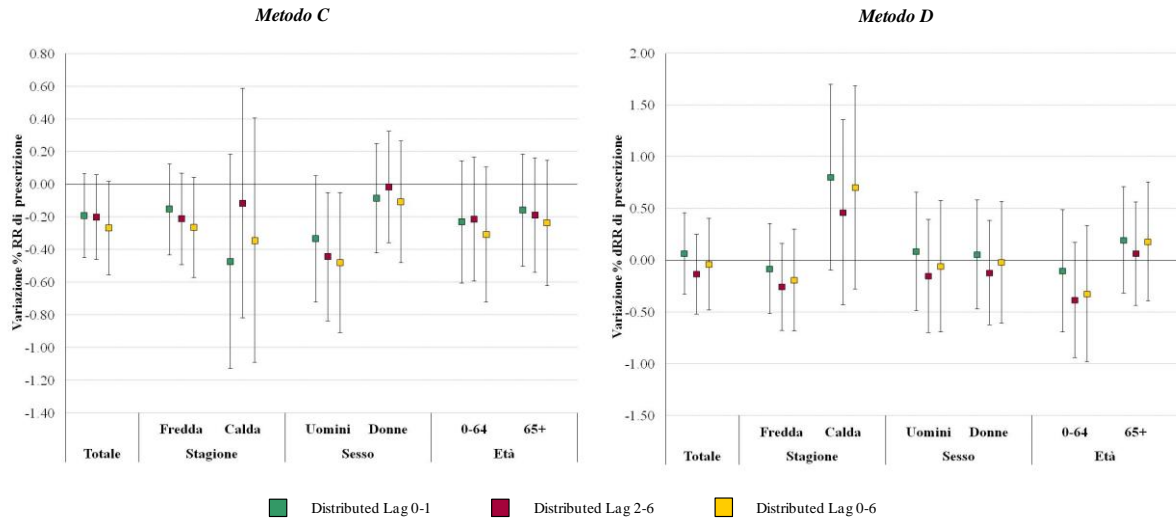
**Figura 32. Zona B** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di betabloccanti (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



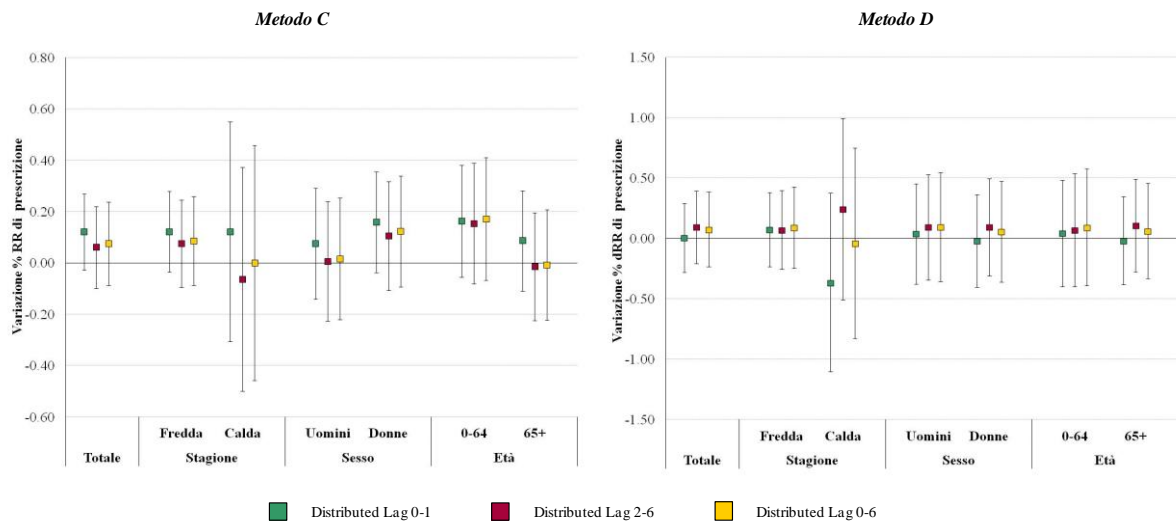
**Figura 33. Zona C** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di betabloccanti (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



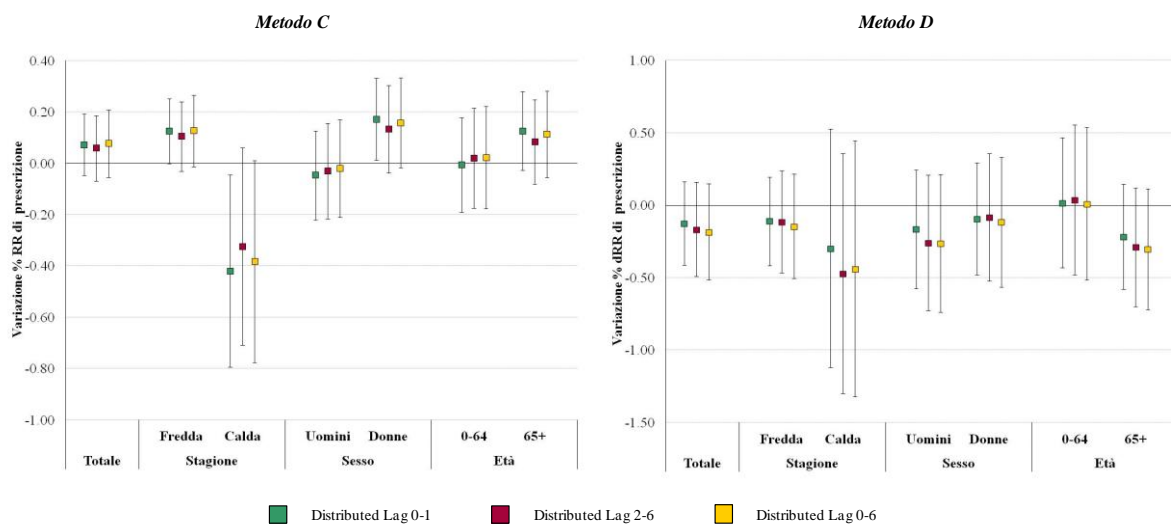
**Figura 34. Zona D** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di betabloccanti (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag, sia complessivi che stratificati per i modificatori d'effetto



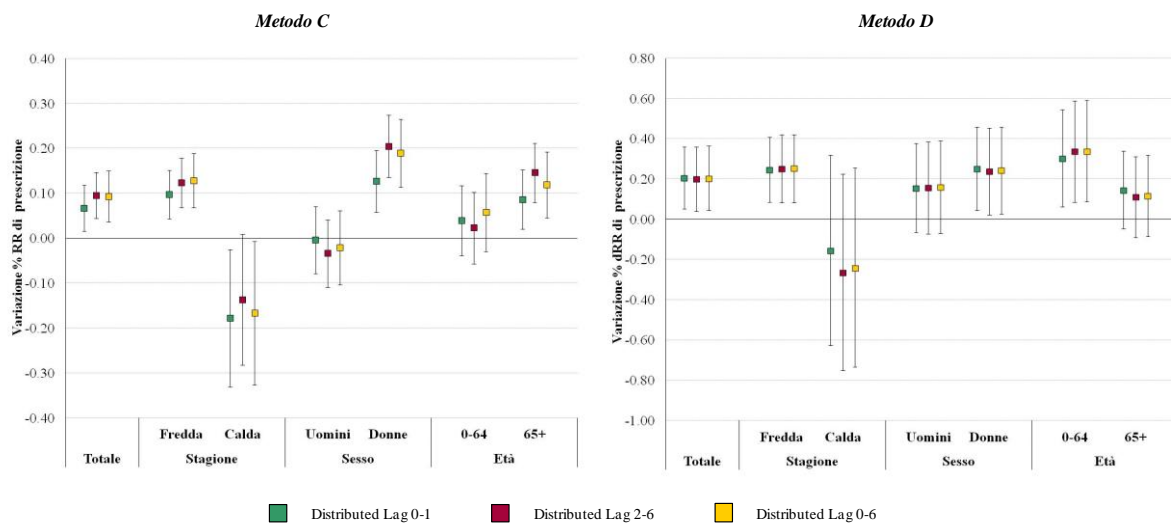
**Figura 35. Agglomerato di Bergamo** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di betabloccanti (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



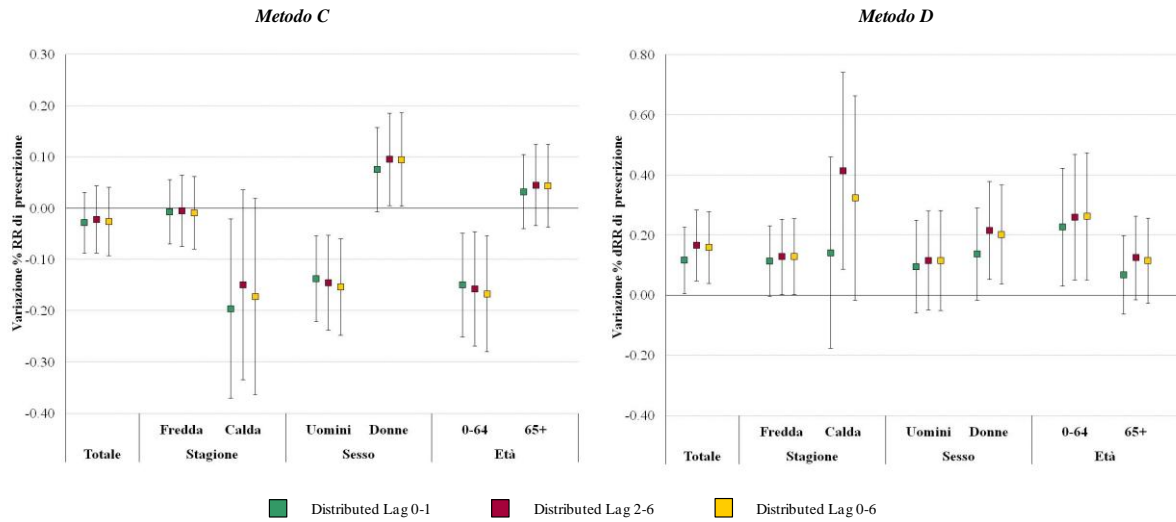
**Figura 36. Agglomerato di Brescia** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di betabloccanti (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



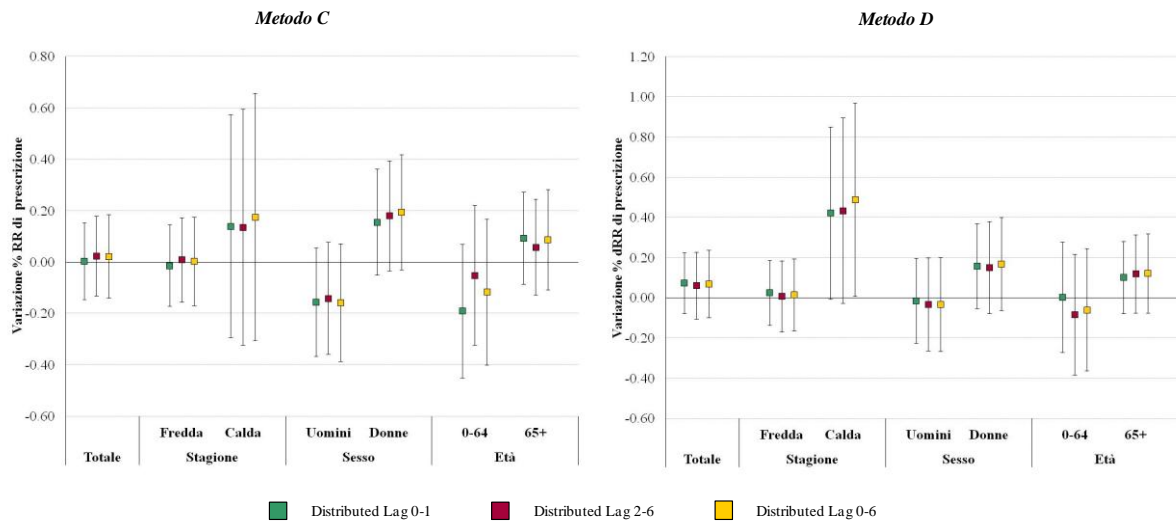
**Figura 37. Agglomerato di Milano** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di betabloccanti (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



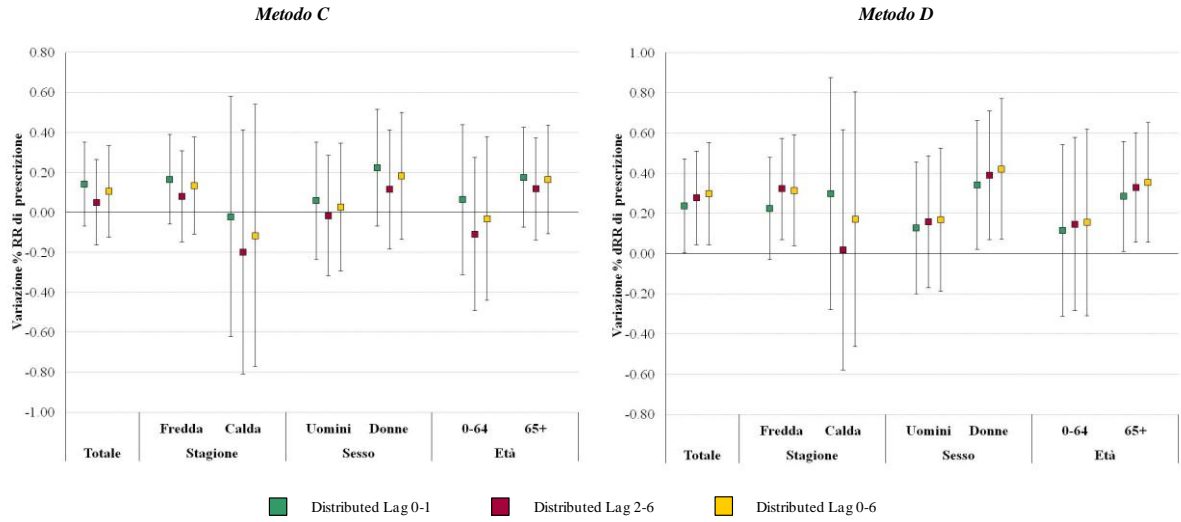
**Figura 38. Zona A** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di calcioantagonisti (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



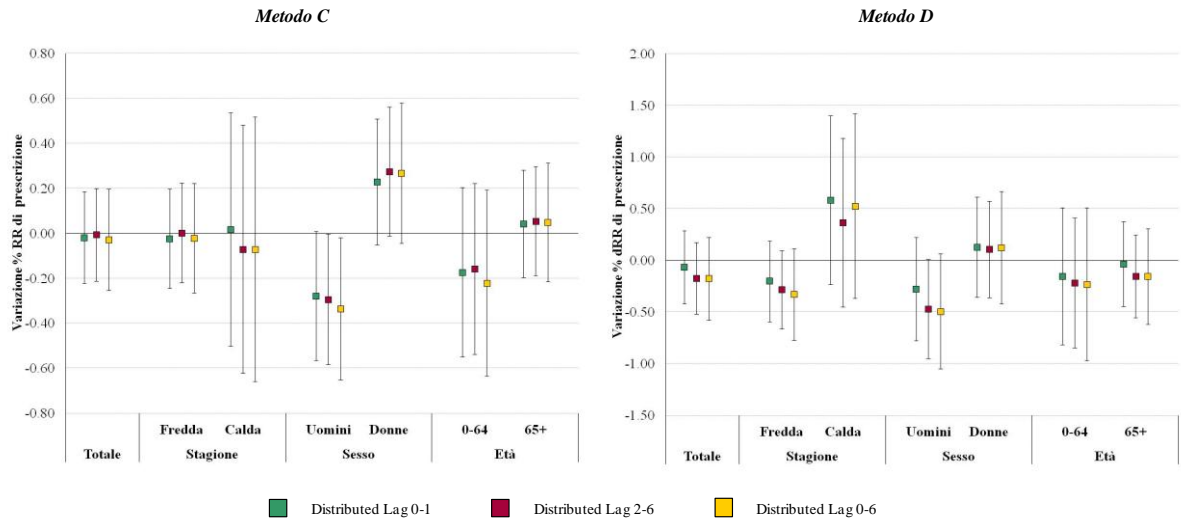
**Figura 39. Zona B** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di calcioantagonisti (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



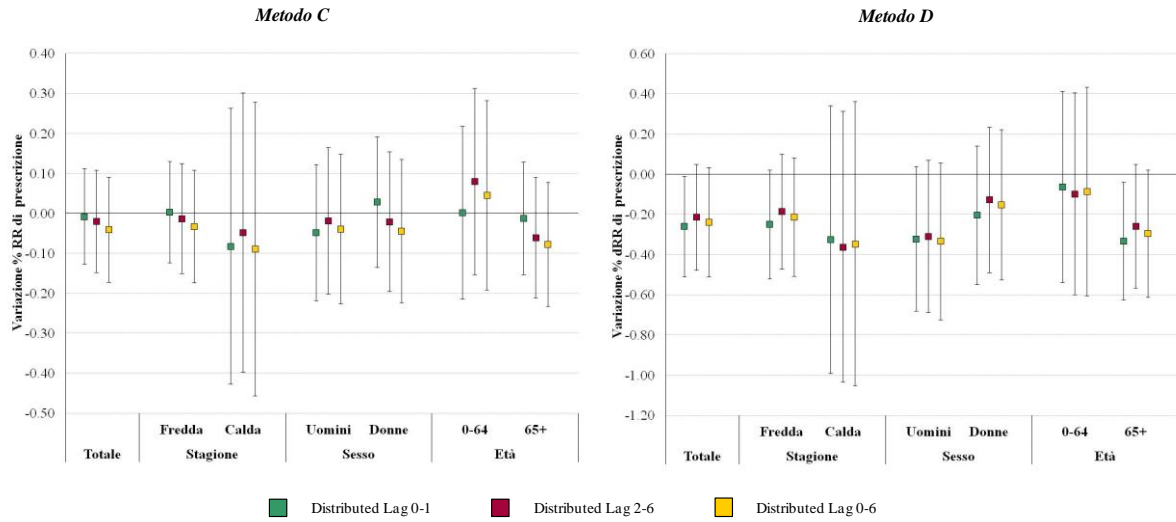
**Figura 40. Zona C** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di calcioantagonisti (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



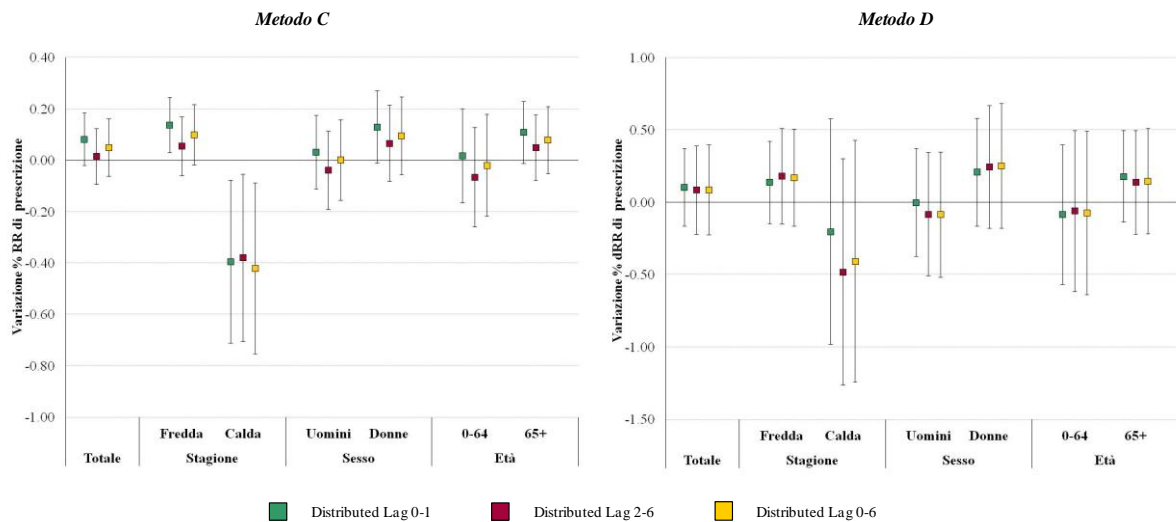
**Figura 41. Zona D** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di calcioantagonisti (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



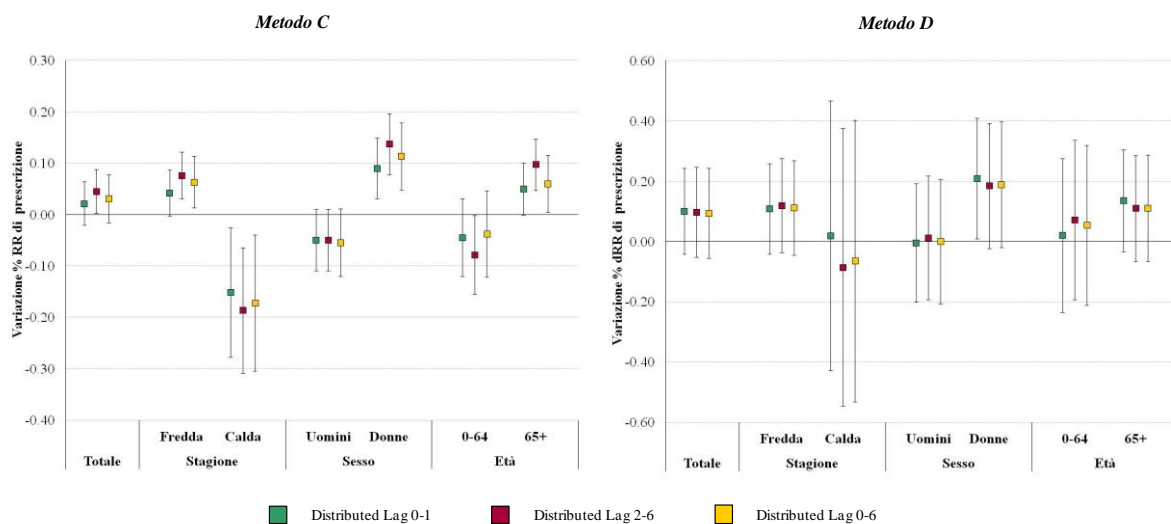
**Figura 42. Agglomerato di Bergamo** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di calcioantagonisti (e IC 95%), per incrementi di 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



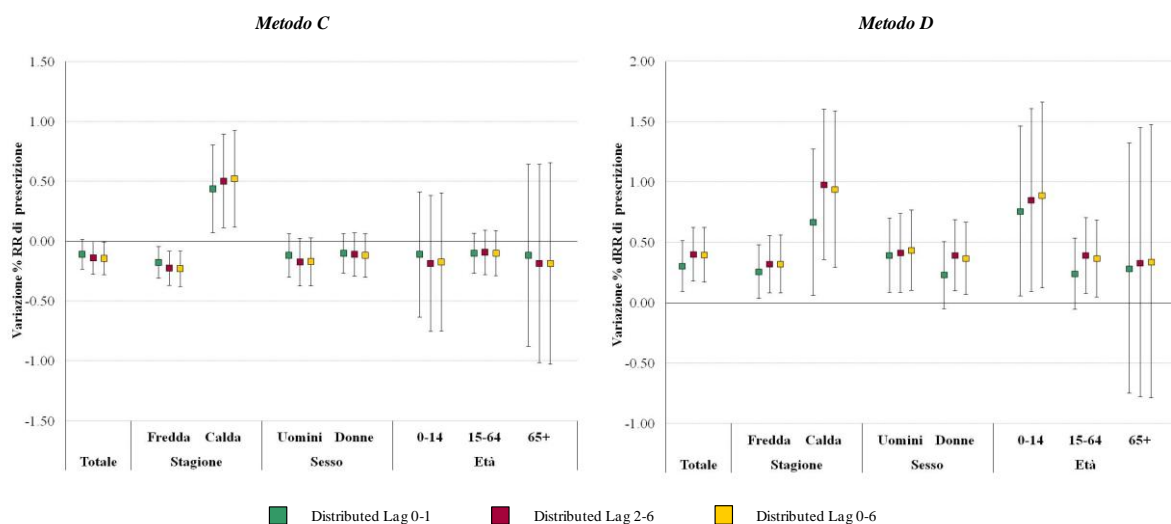
**Figura 43. Agglomerato di Brescia** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di calcioantagonisti (e IC 95%), per incrementi di 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



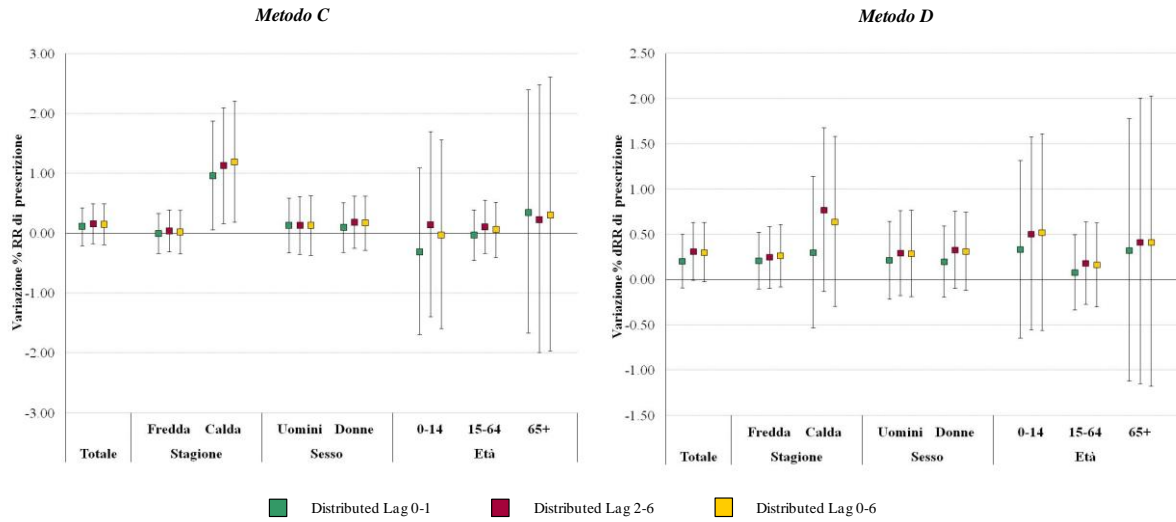
**Figura 44.** Agglomerato di Milano -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di calcioantagonisti (e IC 95%), per incrementi di 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



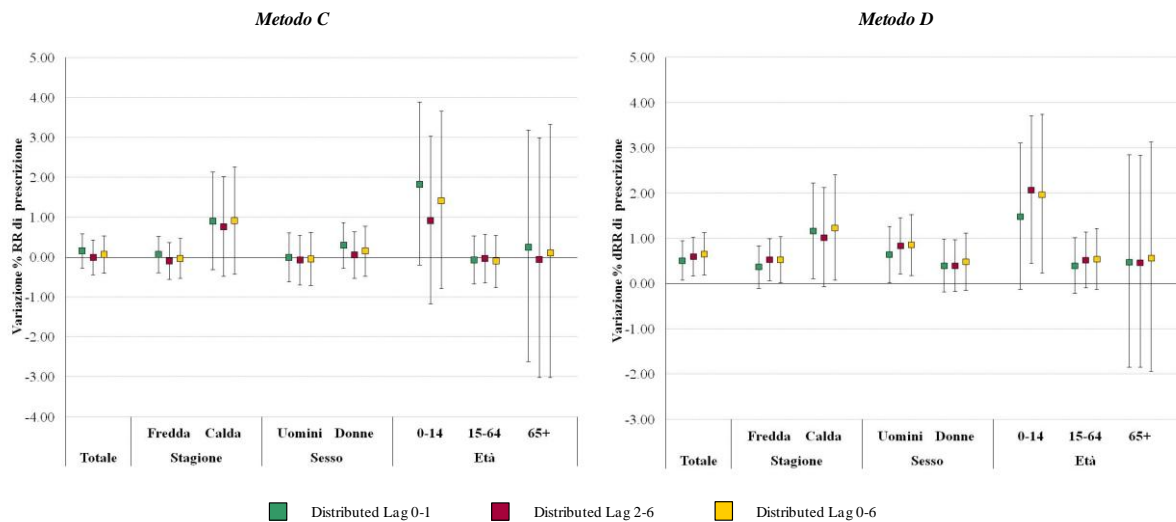
**Figura 45.** Zona A -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di glicocorticoidi sistemici (e IC 95%), per incrementi di 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



**Figura 46. Zona B** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di glicocorticoidi sistemici (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.

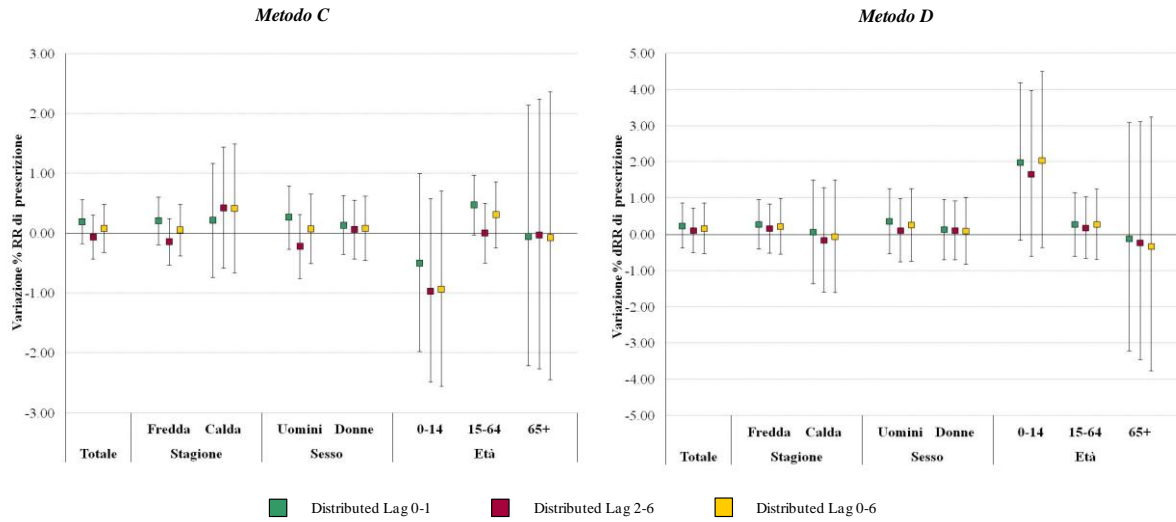


**Figura 47. Zona C** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di glicocorticoidi sistemici (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.

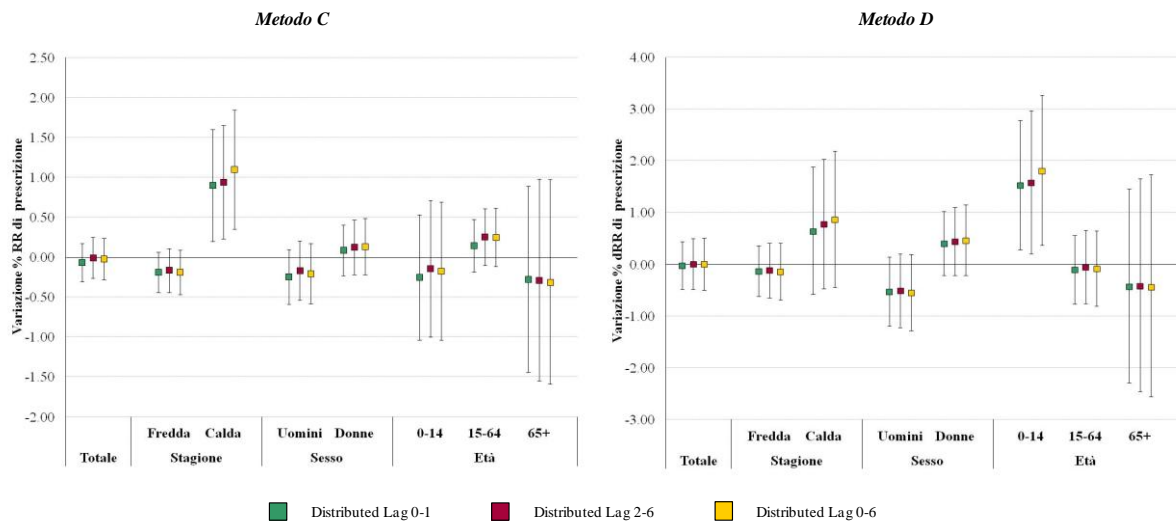




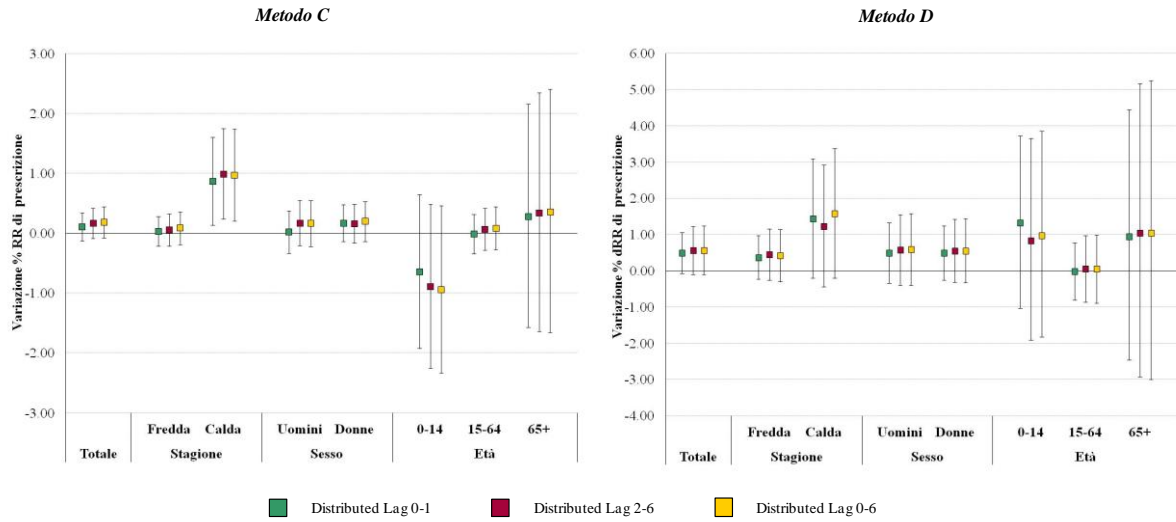
**Figura 48. Zona D** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di glicocorticoidi sistemici (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



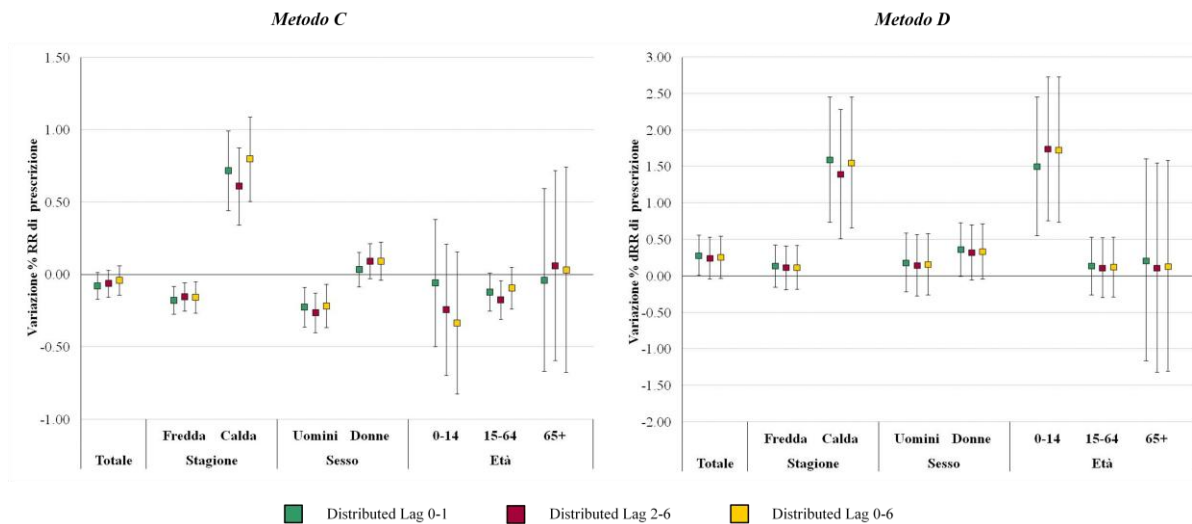
**Figura 49. Agglomerato di Bergamo** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di glicocorticoidi sistemici (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



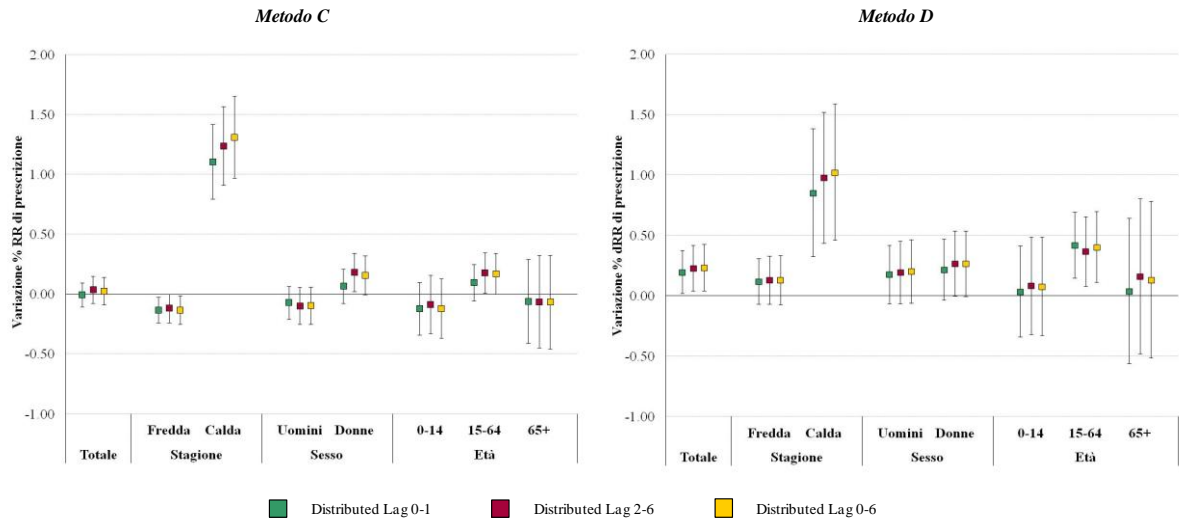
**Figura 50. Agglomerato di Brescia** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di glicocorticoidi sistemici (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



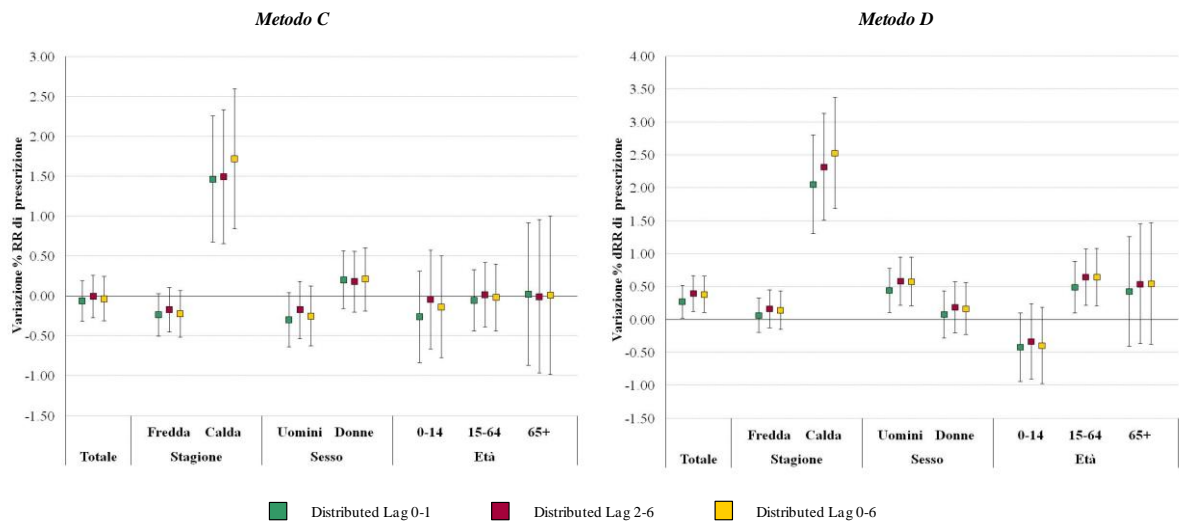
**Figura 51. Agglomerato di Milano** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di glicocorticoidi sistemici (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



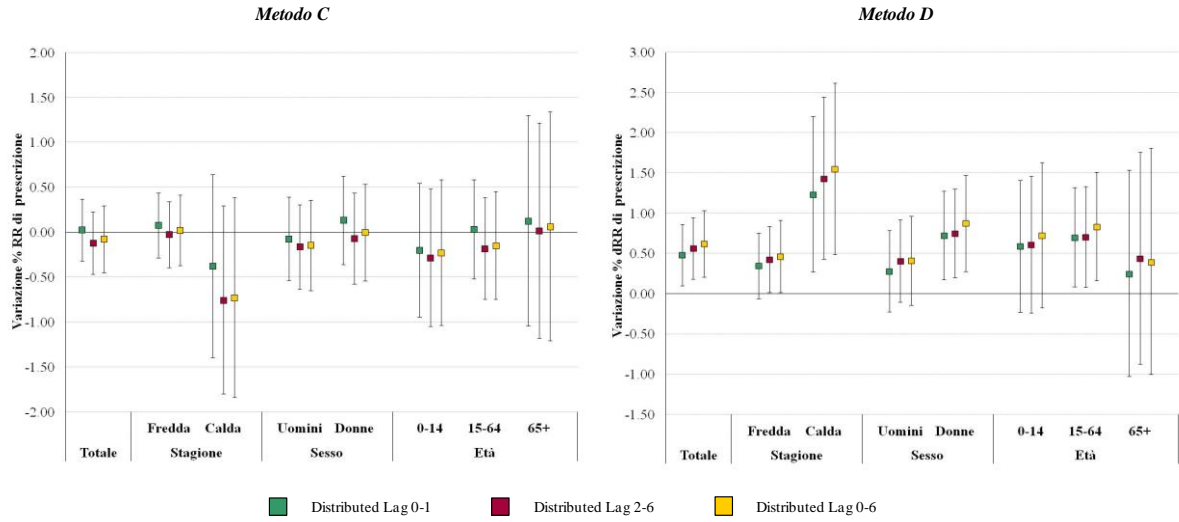
**Figura 52. Zona A** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di adrenergici inalatori (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



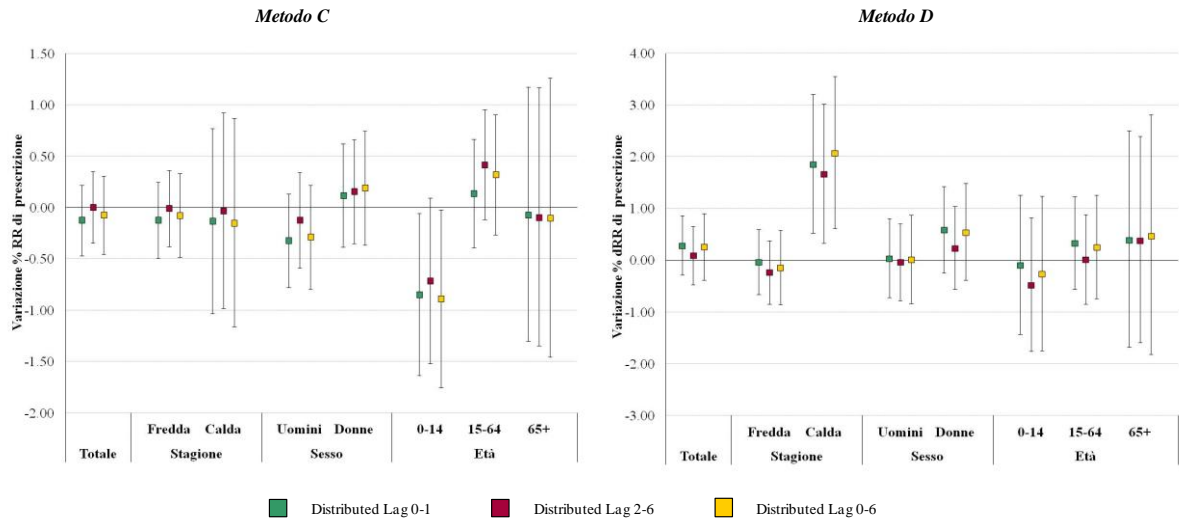
**Figura 53. Zona B** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di adrenergici inalatori (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



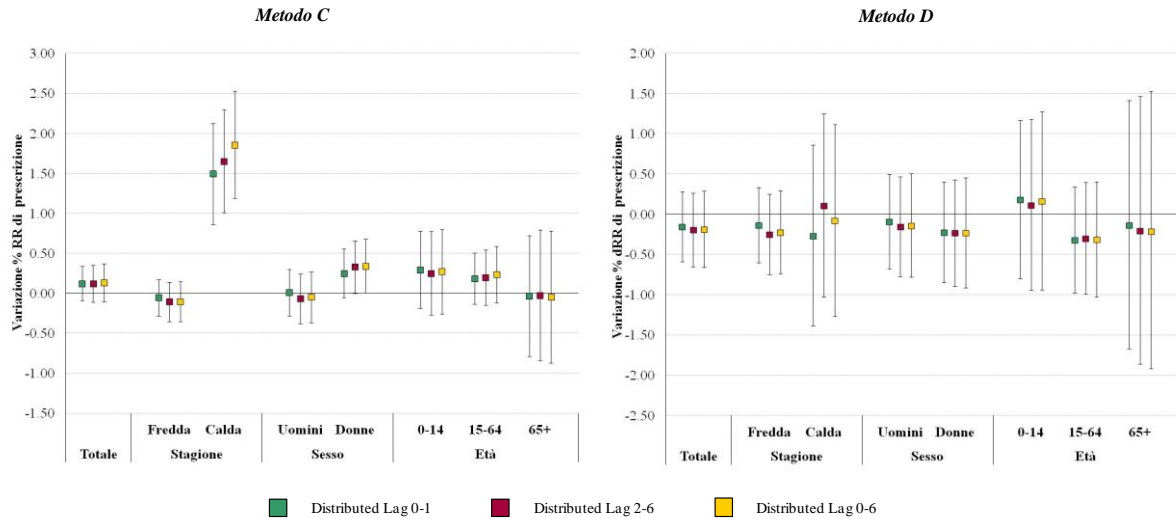
**Figura 54. Zona C** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di adrenergici inalatori (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



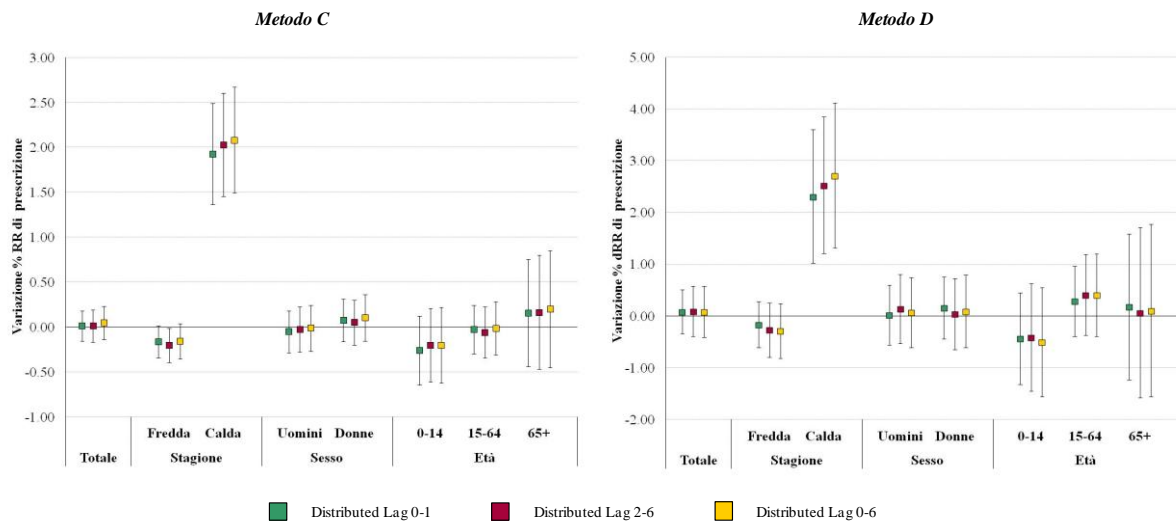
**Figura 55. Zona D** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di adrenergici inalatori (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



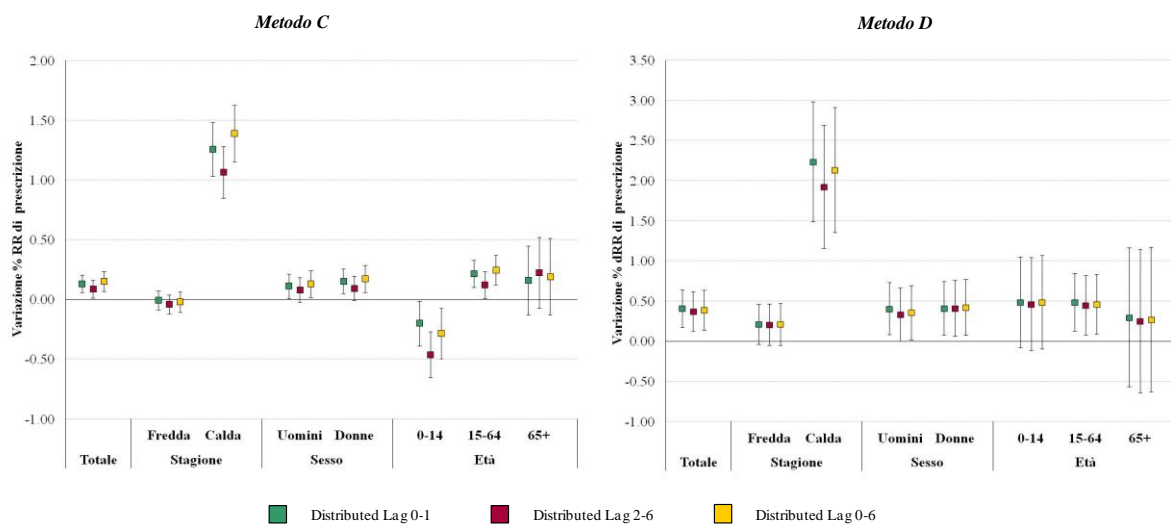
**Figura 56. Agglomerato di Bergamo** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di adrenergici inalatori (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



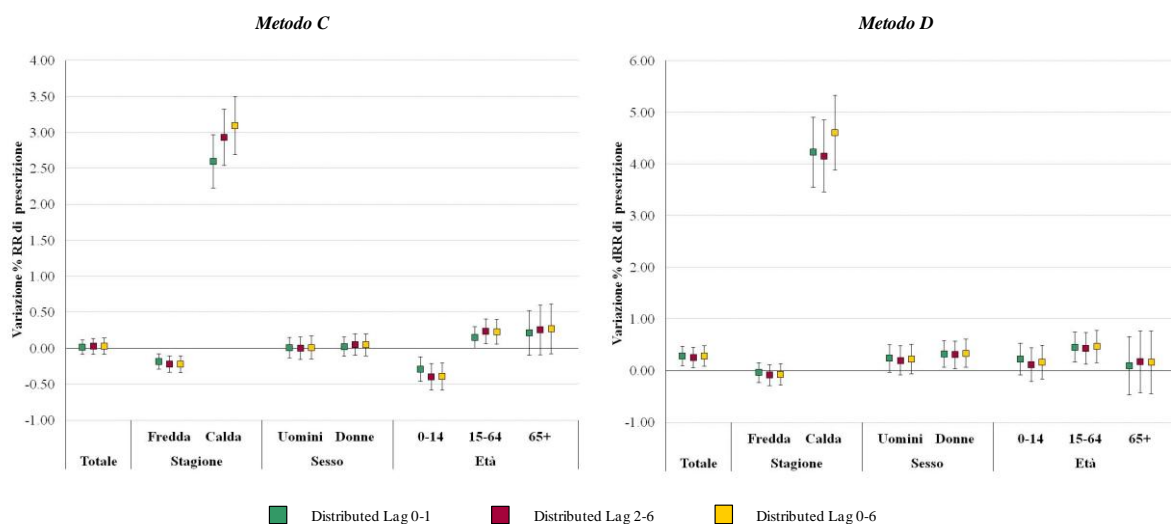
**Figura 57. Agglomerato di Brescia** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di adrenergici inalatori (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



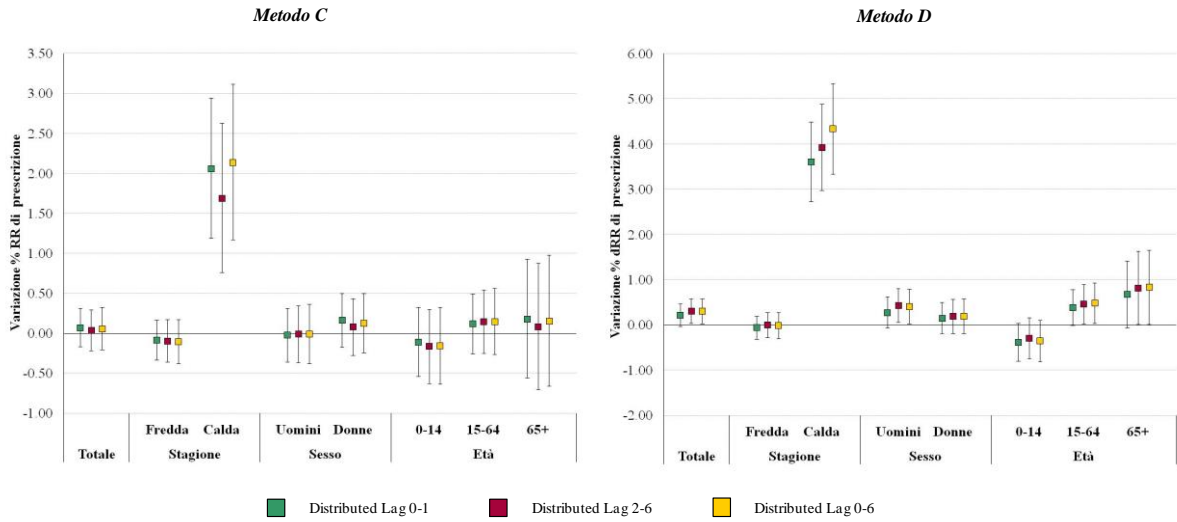
**Figura 58.** Agglomerato di Milano -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di adrenergici inalatori (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



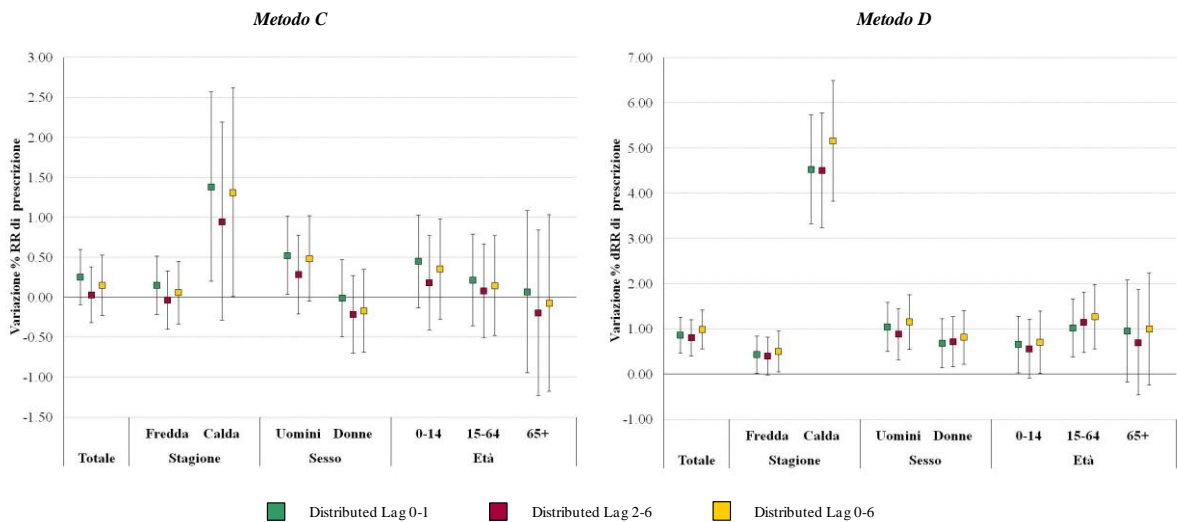
**Figura 59.** Zona A -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di glicocorticoidi inalatori (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



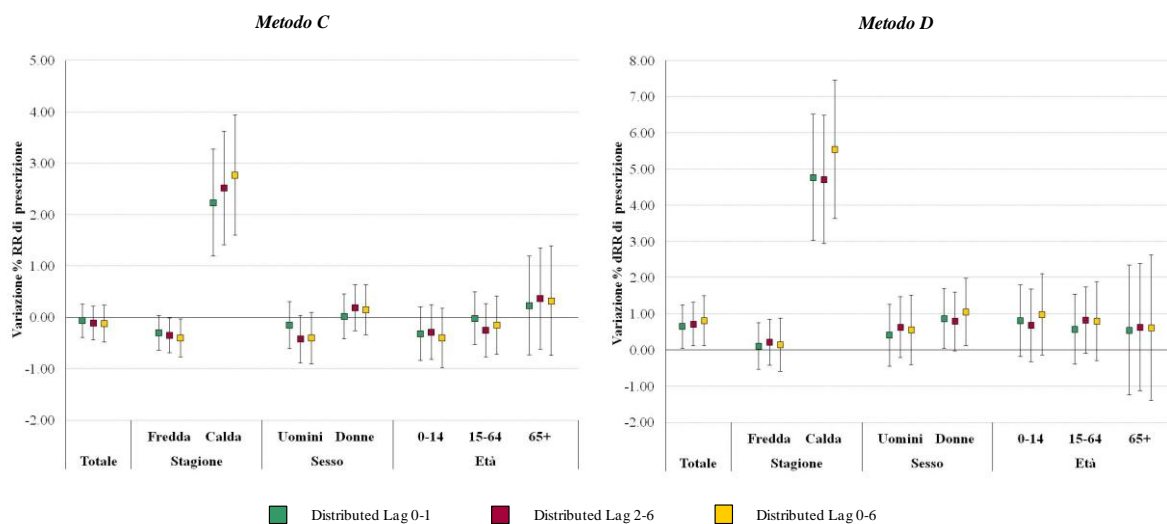
**Figura 60. Zona B** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di glicocorticoidi inalatori (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



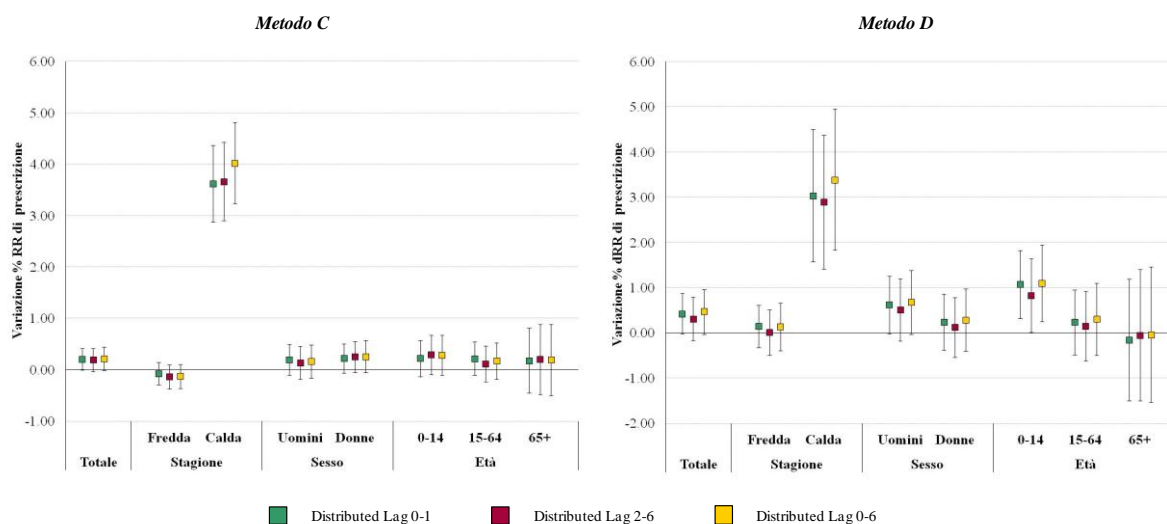
**Figura 61. Zona C** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di glicocorticoidi inalatori (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



**Figura 62. Zona D** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di glicocorticoidi inalatori (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.

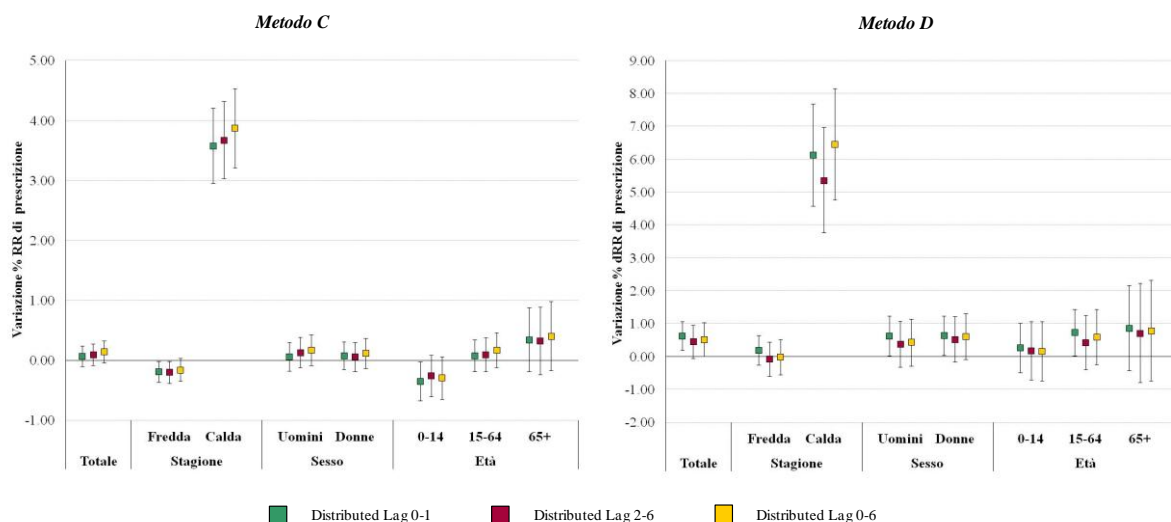


**Figura 63. Agglomerato di Bergamo** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di glicocorticoidi inalatori (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.

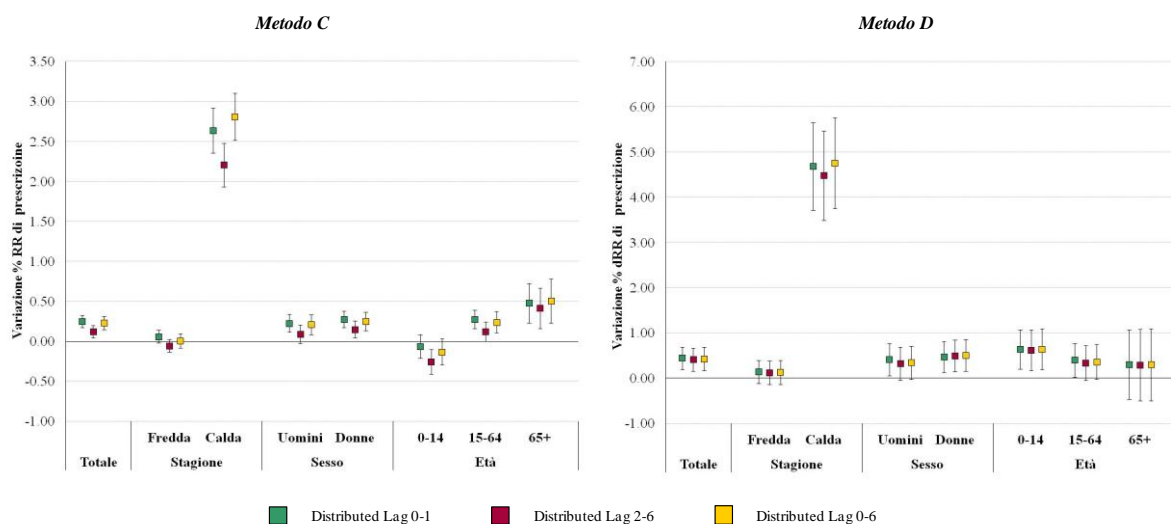




**Figura 64. Agglomerato di Brescia** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di glicocorticoidi inalatori (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



**Figura 65. Agglomerato di Milano** -Variazione percentuale del rischio relativo di prescrizione di glicocorticoidi inalatori (e IC 95%), per incrementi di  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  nella concentrazione di  $\text{PM}_{10}$ . Risultati dei modelli distributed lag complessivi e stratificati per stagione, sesso ed età.



## APPENDICE A – Descrizione delle sottocategorie di outcome selezionate

**Tabella A1.** Descrizione delle categorie diagnostiche utilizzate nella selezione dei ricoveri

Tipologia di ricovero	Patologia che determina la selezione	Codice ICD-9*
<i>Cardiovascolare</i>	Reumatismo articolare acuto	390 – 392
	Cardiopatie reumatiche croniche	393 – 398
	Ipertensione arteriosa	401 – 405
	Malattie ischemiche del cuore	410 – 414
	<i>Infarto miocardico acuto</i>	410
	Malattie del circolo polmonare	415 – 417
	Altre malattie del cuore	420 – 429
	<i>Insufficienza cardiaca</i>	428
<i>Cerebrovascolare</i>	Malattie cerebrovascolari (stroke)	430 – 438
<i>Diabetologico</i>	Diabete	250
<i>Respiratorio</i>	Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)	490 – 492, 494 – 496
	Asma	493
	Infezioni acute delle vie respiratorie	460 – 466
	Polmonite e influenza	480 – 487
	Ascesso del polmone	5130
	Altre malattie del polmone	5188

\* *International Classification of Diseases, 9th Revision (WHO 2002)*

**Tabella A2.** Descrizione delle categorie farmacologiche utilizzate nella selezione delle prescrizioni.

Tipologia di prescrizione	Tipologia di farmaco che determina la selezione	Codice ATC*
<i>Farmaci usati nel diabete</i>		A10 (primi 3 caratteri)
<i>Antitrombotici</i>		B01 (primi 3 caratteri)
<i>Farmaci per il sistema cardiovascolare</i>	Terapia cardiaca	C01 (primi 3 caratteri)
	<i>Glicosidi digitalici</i>	<i>C01A</i> (primi 4 caratteri)
	<i>Antiarritmici, classe I e III</i>	<i>C01B</i> (primi 4 caratteri)
	<i>Vasodilatatori utilizzati nelle patologie cardiache</i>	<i>C01D</i> (primi 4 caratteri)
	Antipertensivi	C02 (primi 3 caratteri)
	Diuretici	C03 (primi 3 caratteri)
	Vasodilatatori periferici	C04 (primi 3 caratteri)
	Vasoprotettori	C05 (primi 3 caratteri)
	Betabloccanti	C07 (primi 3 caratteri)
	Calcioantagonisti	C08 (primi 3 caratteri)
	Sostanze con azione sul sistema renina-angiotensina	C09 (primi 3 caratteri)
	<i>Ace inibitori</i>	<i>C09A / C09B</i> (primi 4 caratteri)
	<i>Antagonisti dell'angiotensina II</i>	<i>C09C / C09D</i> (primi 4 caratteri)
	Sostanze modificatori dei lipidi	C10 (primi 3 caratteri)
<i>Inibitori della HGM COA riduttasi</i>	<i>C10AA</i> (primi 5 caratteri)	
<i>Farmaci per il sistema respiratorio</i>	Glucocorticoidi sistemici	H02AB (primi 5 caratteri)
	Adrenergici inalatori	R03A (primi 4 caratteri)
	Glucocorticoidi inalatori	R03BA (primi 5 caratteri)
	Anticolinergici inalatori	R03BB (primi 5 caratteri)
	Teofillina	R03DA04

\* *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*

## APPENDICE B – Descrizione della patologie coinvolte nel calcolo dell'indice di comorbilità di Charlson

**Tabella B1.** Descrizione delle categorie diagnostiche selezionate per il calcolo dell'indice di Charlson

Comorbilità	Codice ICD-9*
Infarto miocardico	410.x, 412.x
Scompenso cardiaco	398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93, 425.4--425.9, 428.x
Malattie vascolari periferiche	093.0, 437.3, 440.x, 441.x, 443.1--443.9, 447.1, 557.1, 557.9, V43.4
Malattie cerebrovascolari	362.34, 430.x--438.x
Emiplegia o paraplegia	334.1, 342.x, 343.x, 344.0--344.6, 344.9
Demenza	290.x, 294.1, 331.2
Malattie croniche polmonari	416.8, 416.9, 490.x--505.x, 506.4, 508.1, 508.8
Malattie reumatiche	446.5, 710.0--710.4, 714.0--714.2, 714.8, 725.x
Ulcera peptica	531.x--534.x
Malattie del fegato lievi	070.22, 070.23, 070.32, 070.33, 070.44, 070.54, 070.6, 070.9, 570.x, 571.x, 573.3, 573.4, 573.8, 573.9, V42.7
Malattie del fegato moderate/severe	456.0--456.2, 572.2--572.8
Diabete senza complicazioni	250.0--250.3, 250.8, 250.9
Diabete con complicazioni	250.4--250.7
Malattie renali	403.01, 403.11, 403.91, 404.02, 404.03, 404.12, 404.13, 404.92, 404.93, 582.x, 583.0--583.7, 585.x, 586.x, 588.0, V42.0, V45.1, V56.x
Tumori primitivi, leucemie e linfomi	140.x--172.x, 174.x--195.8, 200.x--208.x, 238.6
Tumori solidi metastatici	196.x--199.x
AIDS/HIV	042.x--044.x

\* *International Classification of Diseases, 9th Revision (WHO 2002)*