

# Andamento di malattie attribuibili all'inquinamento dell'aria, un'analisi dal "Global Burden of Disease Study 2015"

Laura Todesco, Laura Reali, Giacomo Toffol  
Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

L'esposizione all'inquinamento atmosferico aumenta morbilità e mortalità e riduce l'attesa di vita. Presentiamo in questo articolo una sintesi del *Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factor Study 2015 (GBD 2015)*, analisi che si propone di stimare il peso di malattia attribuibile a 79 fattori di rischio in 195 paesi, dal 1990 al 2015 [1]. Questo studio identifica l'inquinamento dell'aria come una delle cause più importanti del peso globale di malattia, specialmente nei paesi a basso e medio reddito. Lo studio valuta l'andamento spaziale e temporale, dal 1990 al 2015, di mortalità e morbilità attribuibili all'inquinamento dell'aria ambientale a livello globale, continentale e nazionale. L'obiettivo, che riteniamo condivisibile, è quello di utilizzare queste conoscenze per promuovere a livello politico una riduzione delle emissioni che agiscono sul clima, favorendo i relativi potenziali sostanziali benefici per la salute.

## Metodo

Il GBD 2015 ha esteso i metodi e le serie di dati utilizzati nel GBD 2013, per stimare il peso di malattia attribuibile all'inquinamento dell'aria ambientale per il periodo 1990-2015. Le stime dell'esposizione all'inquinamento dell'aria sono state aggiornate, si sono arricchite di ulteriori indicatori e i metodi di stima sono stati migliorati. Attribuire all'inquinamento dell'aria mortalità e anni di vita trascorsi con disabilità (DALYs) richiede l'individuazione di specifici indicatori di stretta competenza statistico-epidemiologica descritti dagli Autori nel supplemento liberamente consultabile all'indirizzo (<http://www.thelancet.com/cms/attachment/2095258845/2077467781/mmc1.pdf>). In questo contesto ci accontentiamo di nominare gli indicatori utilizzati e di dare una definizione sintetica di quelli fondamentali: stime spaziali e temporali di esposizione pesata sulla popolazione, la definizione di un rischio di esposizione teorico minimo (TMREL), la stima dei rischi relativi della gamma di distribuzione dell'esposizione, la stima delle morti e dei DALYs per le malattie associate all'inquinamento dell'aria, la frazione attribuibile alla popolazione (PAF), la proporzione di morti e i DALYs attribuibili al di sopra di TMREL, il peso attribuibile all'esposizione (**Glossario**). Le particelle con diametro aerodinamico inferiore a  $2.5\mu$  ( $PM_{2.5}$ ) e l'ozono sono i due indicatori normalmente usati per quantificare l'esposizione all'inquinamento dell'aria, perché  $PM_{2.5}$  è l'indicatore più consistente e robusto della mortalità negli studi di esposizione a lungo termine e l'ozono è l'indicatore più consistente associato a malattie respiratorie, in modo indipendente dall'esposizione a  $PM_{2.5}$ . Pertanto, utilizzando informazioni satellitari, modelli di trasporto chimico, misurazioni a livello del terreno e dati geografici per quantificare l'esposizione all'inquinamento dell'aria, è stata stimata la concentrazione media, pesata sulla popolazione globale, della massa

di particelle con diametro aerodinamico inferiore a  $2.5\mu$ . È stato poi stimato il peso di malattia attribuibile a  $PM_{2.5}$  per: cardiopatia ischemica, malattia cerebrovascolare, malattia cronica ostruttiva polmonare (BPCO), cancro del polmone, infezioni delle basse vie respiratorie e il peso di malattia attribuibile all'ozono per BPCO. È stato quindi stimato il rischio relativo di mortalità attraverso l'utilizzo di stime di rischio prese da studi epidemiologici riguardanti l'inquinamento dell'aria ambientale, l'inquinamento domestico e l'esposizione a fumo passivo e attivo, e attraverso la costruzione di funzioni integrate esposizione - risposta (IER), per ogni causa di morte e per i diversi valori di esposizione.

## Risultati

Le funzioni "esposizione - risposta" non sono lineari, il rischio relativo varia maggiormente per le concentrazioni più basse di inquinanti rispetto ai valori di concentrazione più alti. Inoltre le funzioni IER per cardiopatia ischemica e danno cerebrovascolare sono "età - specifiche", infatti il rischio di sviluppare queste patologie aumenta con l'avanzare dell'età, quindi, poiché si tratta di patologie multifattoriali, la stima del rischio relativo associato all'inquinamento dell'aria si riduce all'aumentare dell'età, dai 25 agli 80 anni. Dal 1990 al 2015 la concentrazione di  $PM_{2.5}$ , pesata sulla popolazione globale, è aumentata dell'11% (dal  $39.7\mu\text{g}/\text{m}^3$  nel 1990 al  $44.2\mu\text{g}/\text{m}^3$  nel 2015). Fra i 10 paesi più popolosi l'esposizione è aumentata in Bangladesh e in India ed è rimasta stabilmente elevata in Pakistan e in Cina. L'esposizione si è invece ridotta in modo sostanziale in Nigeria, mentre è rimasta bassa o si è ridotta di poco negli USA, in Brasile e in Russia. Le concentrazioni pesate sulla popolazione sono rimaste basse o stabili in Giappone e in Indonesia. Nel 2015 le stime più alte delle medie delle concentrazioni pesate sulla popolazione riguardavano: Qatar ( $107.3\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), Arabia Saudita ( $106.2\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) ed Egitto ( $104.7\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). La media della concentrazione pesata di  $PM_{2.5}$  in Cina è stata  $58.4\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Le stime più basse delle medie delle concentrazioni pesate sulla popolazione sono state rilevate su isole e territori del Pacifico (Kiribati, Samoa Americana, Samoa, Tonga, Isole Salomone), Brunei (Borneo), Svezia, Groenlandia, Nuova Zelanda, Australia, Finlandia, Islanda, Liberia e Canada (tutti  $< 8.0\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). I livelli di ozono pesati sulla popolazione sono aumentati globalmente del 7.2% dal 1990 (56.8 parti per miliardo [ppb]) al 2015 (60.9 ppb). Fra i 10 paesi più popolosi del mondo è stato registrato un aumento di concentrazione del 14-25% in: Cina, India, Pakistan, Bangladesh e Brasile. È stata registrata invece una riduzione delle concentrazioni pesate sulla popolazione in USA (5.2%; da 70.2 ppb a 66.5 ppb) e Indonesia (12.9%; da 50.2 ppb a 43.7 ppb). Nel 2015 il  $PM_{2.5}$  ambientale costituiva il quinto fattore di rischio di mortalità e il sesto fattore di rischio

per DALYs. L'esposizione a lungo termine a  $PM_{2.5}$  ha causato 4.2 milioni di morti (95% intervallo di incertezza [UI] 3.7-4.8 milioni) e una perdita di 103.1 milioni di DALYs (UI 95%: 90.8-115.1 milioni), che rappresentano il 7.6% del totale delle morti e il 4.2% del totale dei DALYs rispettivamente; il 59% di questi si sono verificati nell'Est e nel Sud Asia. Le morti attribuibili a  $PM_{2.5}$  ambientale sono aumentate da 3.5 milioni (UI 95% 3.0 - 4.0 milioni) nel 1990 a 4.2 milioni (UI 95%: 3.7 - 4.8 milioni) nel 2015. L'esposizione all'ozono inoltre ha causato 254.000 morti (UI 95% 97.000 - 422.000) e 4.1 milioni di DALYs (UI 95%: 1.6 - 6.8 milioni) dovuti a BPCO nel 2015. Le malattie cardiovascolari e cerebrovascolari rappresentano le maggiori cause di morte dovute a inquinamento da  $PM_{2.5}$ . Nel 2015 l'inquinamento ambientale da  $PM_{2.5}$  ha contribuito alla mortalità per malattie cardiovascolari per il 17.1%, per malattie cerebrovascolari per il 14.2%, per i tumori polmonari per il 16.5%, per le infezioni delle basse vie respiratorie per il 24.7%, per BPCO per il 27.1%. Nei bambini di età inferiore a 5 anni il  $PM_{2.5}$  ha contribuito a determinare 202.000 morti (UI 95% 152.700-254.600) e 17.4 milioni di DALYs (UI 95% 13.1 - 21.9 milioni) per infezioni delle basse vie respiratorie (Figura 1).

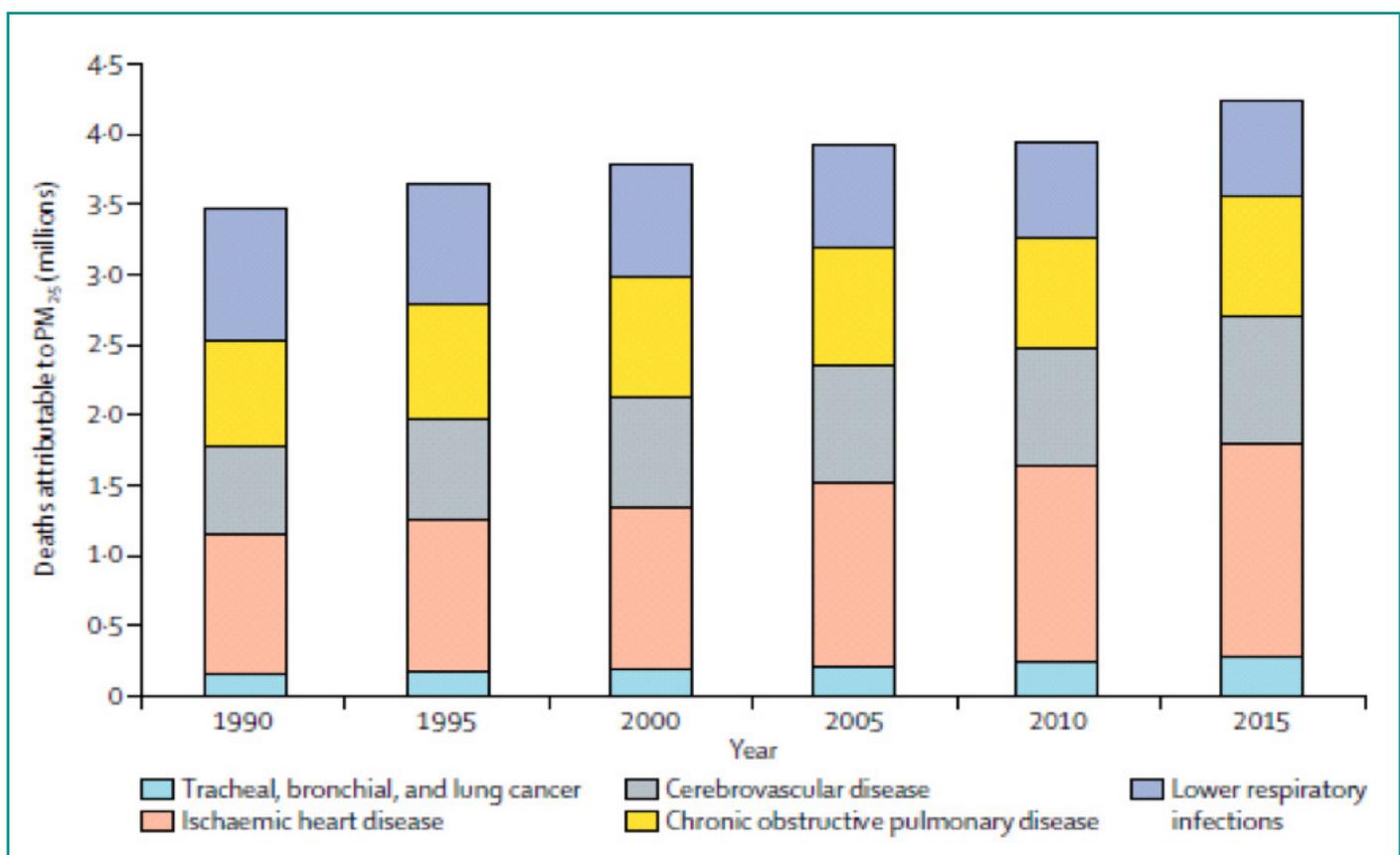
Nel 2015 la mortalità da esposizione a lungo termine a  $PM_{2.5}$  ha grande variabilità nei diversi paesi. Al Sud Est asiatico è attribuito il 59% dei 4.2 milioni di morti dovuti a  $PM_{2.5}$ . Nei paesi ad alto reddito  $PM_{2.5}$  ha contribuito al 4.3% del totale delle morti, versus il 9.0% nei paesi a reddito medio alto, 8.7% a reddito medio-basso e 4.9% a reddito basso rispettivamente. Va sottolineato che queste differenze di mortalità attribuita riflettono in particolare la frazione del totale delle morti da malattie cardiovascolari fra i diversi paesi. La mortalità globale dovuta a  $PM_{2.5}$  ambien-

tale aumenta dal 1990 al 2015. Il trend di mortalità attribuibile  $PM_{2.5}$ , globale e fra i diversi paesi, riflette non solo l'influenza dei cambiamenti della qualità dell'aria ma anche dei tassi demografici e di mortalità. Per i 10 paesi più popolosi è stato calcolato il contributo dei 4 fattori per il cambiamento: crescita della popolazione, invecchiamento della popolazione, tassi di mortalità per età, per le specifiche patologie considerate, ed esposizione a  $PM_{2.5}$ , fra il 1990 ed il 2015. La mortalità standard per l'età si è ridotta in tutti e 10 i paesi e in Nigeria, Russia, Brasile, Indonesia, Pakistan e USA è diminuita l'esposizione. In molti paesi la diminuzione è stata compensata dall'incremento della popolazione totale e dall'invecchiamento. Un netto incremento della mortalità attribuibile è stato rilevato in tutti i paesi fuorché in Nigeria e USA. In Cina, India, Bangladesh e Giappone l'incremento dell'esposizione, combinato con l'aumento e l'invecchiamento della popolazione, ha comportato un netto aumento della mortalità attribuibile. In Brasile, Russia, Indonesia e Pakistan nonostante la riduzione dell'esposizione, la crescita (eccetto per la Russia) e l'invecchiamento della popolazione ha portato a un netto incremento della mortalità attribuibile. In USA la riduzione dell'esposizione compensa l'incremento e l'invecchiamento della popolazione, portando ad una netta riduzione del peso attribuibile. Nel 2015 l'esposizione all'ozono ha contribuito a determinare globalmente 250.000 morti (UI 95% 97.000- 422.000) e la perdita di 4.1 milioni di DALYs (UI 95% 1.6 - 6.8 milioni) per BPCO. Si stima che nel 2015 l'esposizione all'ozono ha contribuito all'8.0% della mortalità totale per BPCO.

## Discussione

Questo articolo valuta il peso di malattia dovuto all'inquinamen-

Figura 1. Morti attribuibili all'inquinamento da  $PM_{2.5}$  per anno e causa (da voce bibliografica 1, modificato)

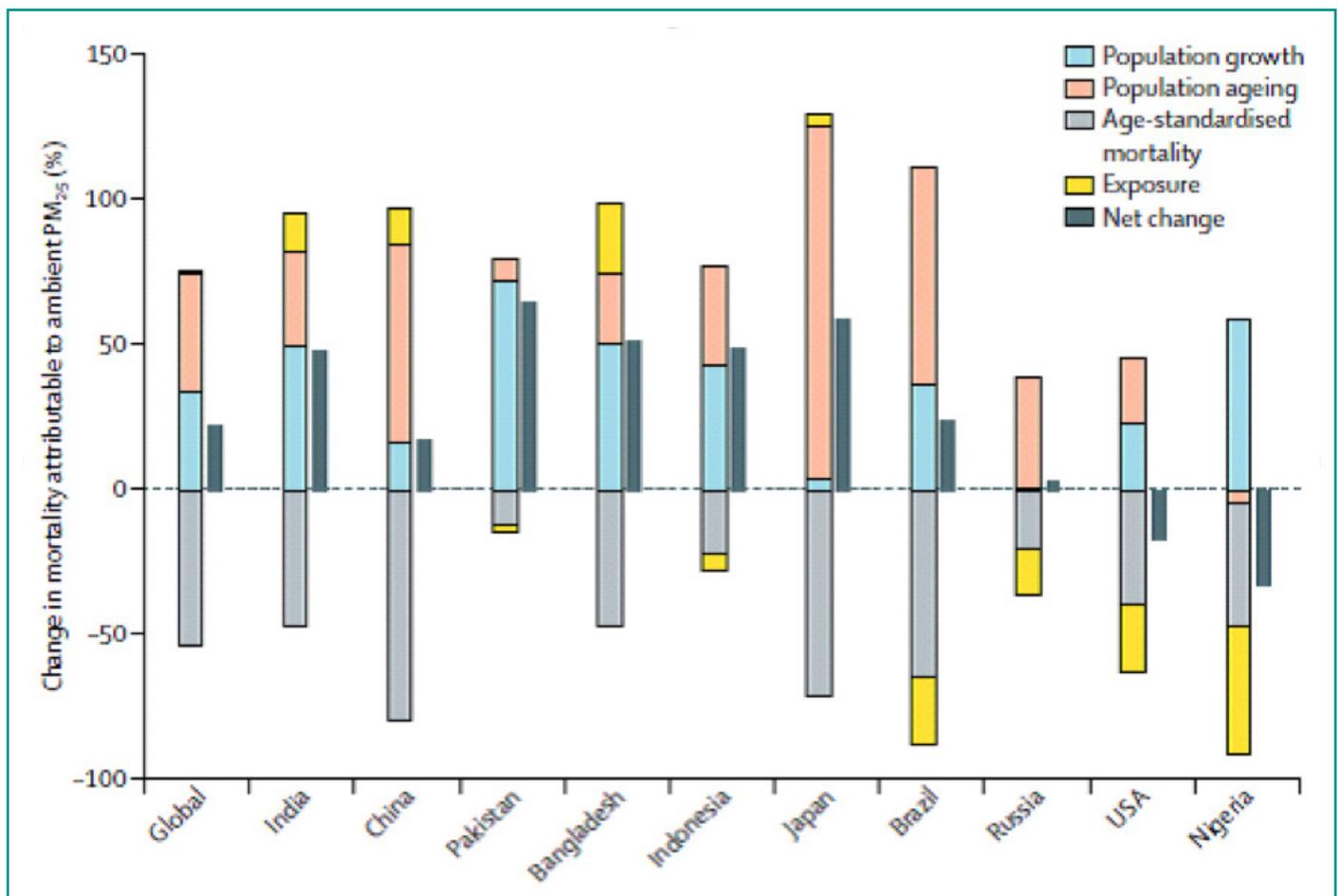


to dell'aria ed evidenzia il ruolo sostenuto anche dai trend demografico ed epidemiologico. La possibilità di evidenziare il peso di ciascun indicatore, consente di individuare più facilmente politiche e priorità utili per ridurre gli effetti dell'inquinamento dell'aria sulla salute. Sebbene i tassi globali di mortalità dovuti all'esposizione a  $PM_{2.5}$  dal 1990 al 2015 (Lancet 10 aprile 2017) siano diminuiti, come risultato di una migliore qualità dell'aria nei paesi ad alto reddito e di una riduzione dei tassi di mortalità per le malattie cardiovascolari, il numero assoluto di morti attribuibili e i DALYs sono aumentati a causa dell'aumento dell'inquinamento e del numero assoluto di morti da malattie non trasmissibili, in particolare in Cina e in India, dove le popolazioni aumentano e invecchiano. Il numero assoluto di decessi attribuibili e i DALYs sono stati superiori nel GBD 2015 rispetto a quanto stimato nel GBD 2013. Tali differenze sono principalmente dovute a variazioni delle stime del peso di malattia attribuibile e agli aggiornamenti dell'IER (in base alla revisione sistematica della letteratura scientifica nel frattempo prodotta), che ha stimato rischi relativi più alti nel 2015, rispetto al 2013 per: cardiopatia ischemica, malattia cerebrovascolare, infezioni delle basse vie respiratorie, BPCO e cancro del polmone. Le stime di esposizione popolazione ponderate a livello nazionale sono aumentate da GBD 2013 a GBD 2015. Gli aggiornamenti dei dati e dei metodi comportano maggior accuratezza delle stime correnti, rispetto alle valutazioni precedenti (Figura 2).

I risultati della ricerca presumono che la tossicità da  $PM_{2.5}$  ambientale dipenda solo dai livelli di concentrazione e non dalla

fonte di emissione, come la combustione del carbone o le emissioni dei veicoli o la composizione chimica stessa del  $PM_{2.5}$ , tutti fattori che variano fra i diversi paesi e anche all'interno dei singoli paesi. Tuttavia, nessuna ricerca epidemiologica né tossicologica ha individuato fonti o componenti particolari che determinano in modo univoco la tossicità della miscela  $PM_{2.5}$  e pertanto, per la stima del peso di malattia, l'evidenza non supporta lo sviluppo e l'applicazione di funzioni di rischio specifiche. Questa rimane comunque un'attiva area di ricerca ed è una fonte di incertezza nelle stime di questo lavoro. Negli ultimi anni altre ricerche hanno stimato il peso di malattia dovuto all'inquinamento dell'aria usando metodi e dati diversi. Le stime recenti calcolate da WHO di 3.0 milioni di morti nel 2012 si basano sulle stesse stime di esposizione presentate in questo lavoro, ma hanno utilizzato una precedente versione di IER (GBD 2013), che dà una stima lievemente diversa delle condizioni di malattia di base. Lelieveld e colleghi hanno analizzato i contributi della sorgente di emissione dell'inquinamento dell'aria e il peso di malattia conseguente per l'anno 2010 e hanno stimato il peso per il 2050. Queste stime hanno utilizzato un IER più vecchio (GBD 2010). Inoltre una risoluzione spaziale più grossolana delle stime dell'esposizione ha introdotto errori attraverso disallineamenti spaziali tra esposizione e densità di popolazione, rispetto alle stime di questo lavoro. Come in ogni valutazione in questo ambito, questo studio ha alcuni limiti. Probabilmente è stato sottovalutato soprattutto il peso totale della malattia attribuibile all'inquinamento dell'aria. Poiché il GBD verrà aggiornato regolarmente, si prevedono ulteriori miglioramenti della metodologia. Sebbe-

Figura 2. Variazione della mortalità attribuibile all'inquinamento da particolato in relazione al trend demografico tra il 1990 ed il 2015 (da voce bibliografica 1, modificato)



ne le cause di morte considerate in questo lavoro rappresentino quattro delle cinque principali cause globali di morte nel 2015, i risultati ottenuti da revisioni sistematiche negli ultimi 10 anni hanno dimostrato che l'esposizione a  $PM_{2.5}$  è associata anche a basso peso alla nascita, a nascita pretermine, ad asma e a diabete tipo 2. Gli aggiornamenti futuri delle stime GBD considereranno anche queste altre cause di mortalità e morbilità per soddisfare i criteri di inclusione di GBD. Le stime della mortalità associata a  $PM_{2.5}$  ambientale, presuppongono che l'esposizione a tale inquinante non influisca sulla prevalenza di fattori di rischio di mortalità diversi da quelli considerati. Tuttavia, se l'esposizione a lungo termine a  $PM_{2.5}$  provoca ipertensione, allora una certa quantità di peso di  $PM_{2.5}$  potrebbe essere mediata dal suo effetto sull'ipertensione. Nel GBD 2015 è stata analizzato il peso attribuibile ad altri fattori di rischio, come la dieta e l'ipertensione, per ripartirlo in modo più preciso, ma l'assenza di studi longitudinali per  $PM_{2.5}$  preclude l'analisi di mediazione, secondo cui la variabile  $PM_{2.5}$  interviene sull'effetto malattia (es. cancro) in maniera mediata da ipertensione o obesità.

Poiché negli Stati più inquinati non sono presenti studi su vasta scala su  $PM_{2.5}$  e mortalità, gli IER sono stati sviluppati per stimare gli effetti dell'esposizione a livelli superiori a quelli osservati negli studi di coorte per inquinamento dell'aria realizzati negli Stati Uniti, in Canada e in Europa Occidentale, ma l'incidenza dell'eccesso di rischio relativo, rispetto all'esposizione ad alti livelli di  $PM_{2.5}$  rimane incerta. Negli studi di coorte cinesi degli ultimi 5 anni sono stati utilizzati altri indicatori, come le particelle sospese totali e i  $PM_{10}$ . I risultati di alcune analisi che hanno convertito questi indicatori a  $PM_{2.5}$  suggeriscono che gli IER forniscano stime ragionevoli degli effetti per livelli elevati di inquinamento ambientale. Sebbene siano state incluse stime dell'effetto della esposizione stagionale all'ozono per mortalità da BPCO, per questa relazione sono disponibili meno prove di quelle che collegano il  $PM_{2.5}$  con la BPCO o altre cause di mortalità. Tuttavia un nesso causale tra una maggiore mortalità per BPCO e un'esposizione a lungo termine all'ozono è supportata da un ampio numero di prove che collegano la mortalità dell'esposizione all'ozono a effetti negativi sul sistema respiratorio, come ad esempio i cambiamenti cronici della struttura e della funzione polmonare di esseri umani e primati non umani e una maggiore morbilità e mortalità da BPCO per esposizione a breve e lungo termine, soprattutto nelle stagioni più calde.

In conclusione, l'inquinamento dell'aria dell'ambiente contribuisce sostanzialmente al peso globale delle malattie, che è aumentato negli ultimi 25 anni, sia a causa delle tendenze demografiche e epidemiologiche (aumento della popolazione e suo invecchiamento), sia a causa dell'incremento dell'inquinamento dell'aria nei paesi a basso e a medio reddito. Se queste tendenze continueranno, saranno necessarie maggiori riduzioni dei livelli di inquinamento per evitare l'aumento del peso di malattia. Inoltre, gli IER non lineari implicano modeste riduzioni del peso di malattia nei paesi più inquinati, a meno che le concentrazioni di  $PM_{2.5}$  non si abbassino notevolmente. Di conseguenza è sostanziale la sfida per una futura riduzione del peso di malattia attribuibile all'inquinamento dell'aria. Ad esempio: utilizzando le stime precedenti di peso di malattia attribuibile e le previsioni di mortalità futura, Apte e colleghi hanno stimato che per mantenere la mor-

talità per persona ai livelli del 2010, nel 2030 i livelli di inquinamento dell'aria in Cina dovrebbero diminuire del 29% e in India del 20%. Attraverso azioni politiche a livello nazionale e locale è possibile ridurre, potenzialmente in tutte le popolazioni, l'esposizione all'inquinamento dell'aria ambientale e il relativo peso di malattia. Come suggerisce l'esperienza degli Stati Uniti, i cambiamenti della concentrazione di  $PM_{2.5}$  nell'ambiente associati a programmi aggressivi di gestione della qualità dell'aria, incentrati sulle principali fonti di inquinamento atmosferico, come la combustione del carbone, l'uso domestico dei combustibili solidi e il trasporto su strada, possono portare in tempi brevi ad una maggiore speranza di vita.

## Interpretazione

Nel 2015 l'inquinamento dell'aria ha contribuito in modo sostanziale allo sviluppo di malattie, con un incremento negli ultimi 25 anni dovuto all'invecchiamento della popolazione, all'incremento dei tassi di malattie non trasmissibili e all'incremento dell'inquinamento atmosferico nei paesi a basso e medio reddito. Nei paesi più inquinati, con la riduzione dei livelli di inquinamento, ci sarà una lieve riduzione del peso di malattia a meno che i valori di  $PM_{2.5}$  non diminuiscano drasticamente, con sostanziale beneficio per la salute da riduzione dell'esposizione. A commento di questo studio possiamo ribadire che l'inquinamento dell'aria rappresenta una delle cause più importanti del peso globale di malattia, anche se dobbiamo ricordare che anche il trend demografico ed epidemiologico giocano in questo una parte cruciale.

---

1. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R. et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015 *The Lancet*, 2017, 389.10082: 1907-191

---

## Pediatri per Un Mondo Possibile

Gruppo di studio sulle patologie correlate all'inquinamento ambientale dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP)  
mail: [pump@acp.it](mailto:pump@acp.it)

## Glossario

### Complessità delle funzioni in ordine crescente

(Ringraziamo il dott. Roberto Buzzetti per la consulenza)

- <http://www.thelancet.com/cms/attachment/2095258845/2077467781/mmc1.pdf>

- <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1201534> (GBD 2013)

- Tamburlini G, Monasta L. Il Global Burden of Disease Study 2010: stime e previsioni su malattie, lesioni e fattori di rischio. *Medico e Bambino* 2013;32:29-34

### Variabili semplici che riguardano persone

**Rischio:** è una probabilità semplice, ha il numero di persone sia al numeratore che al denominatore; è diverso dall'incidenza, che al denominatore ha la massa tempo x le persone a rischio.

**Concetto di esposizione o non esposizione:** esistono fattori di rischio ambientale per la salute umana, che possono essere misurati a fini epidemiologici, un soggetto può essere esposto a un fattore di rischio (ad es. la presenza di PM<sub>2.5</sub> nell'aria) oppure no.

**Rischio assoluto (RA):** probabilità di ammalarsi di una certa malattia (in una certa popolazione, in un certo periodo di tempo) = persone che si ammalano / persone esposte al rischio all'inizio del periodo.

**Rischio relativo:** rapporto tra due rischi assoluti = rischio negli esposti / rischio nei non esposti a un certo fattore.

**Rischio attribuibile nella popolazione (PAF% o RAP%):** quota di malattia all'interno di una popolazione, che viene attribuita al fattore di rischio in esame e che può teoricamente essere rimossa dalla popolazione rimuovendo il fattore di rischio ( $R_p - R_{ne}$ ) /  $R_p$ . Può essere espresso anche in funzione della prevalenza del fattore (f) nella popolazione e del rischio relativo (RR).

### Variabili complesse

**Global Burden of Disease (GBD):** una stima comparata della dimensione dei diversi problemi di salute della popolazione, che tiene conto anche della dimensione "disabilità" e non solo degli indicatori di mortalità o di incidenza e prevalenza. Si calcola pesando ogni morte per il numero di anni di vita persi: lost life years, LLY. Introduce un concetto nuovo: la morte di un bambino o di un giovane non è la stessa cosa della morte di un ottantenne.

Ad esempio: prevenire la SIDS comporta lo stesso numero di vite salvate rispetto a prevenire una malattia di pari incidenza che colpisca i sessantenni; ma ovviamente il numero di anni di vita guadagnati è molto superiore.

**Quality (oppure Disability) Adjusted Life Years (QALYs oppure DALYs):** gli anni non sono tutti uguali, vengono aggiustati per la qualità della vita. Per fare questo bisogna introdurre il concetto di utilità: massima utilità/efficienza = 1 (perfetta salute); minima utilità/efficienza = 0 (morte). Quindi i DALYs (Disability Adjusted Life Years), sono gli anni di vita trascorsi con disabilità: sono una nuova misura del "peso" di ciascuna specifica condizione e fattore di rischio, nata per combinare l'effetto degli anni persi per morte prematura (Years of Life Lost, YLL), rispetto all'aspettativa di vita, con quello degli anni vissuti con disabilità (Years Lived with Disability, YLD), attribuendo agli anni passati in condizioni fisiche non ottimali un quoziente di disabilità compreso tra 0 e 1. DALYs, QALYs, YLL, YLD, cioè la somma dei morti totali o degli anni persi, più o meno corretti, sono varie modalità di misurare l'impatto di una patologia in una popolazione in un periodo di tempo: il peso della malattia, per quella popolazione, nel tempo dato.

**Peso di malattia attribuibile:** E' la valutazione numerica del tempo vissuto in una condizione di salute non fatale, è il peso della disabilità e quantifica la perdita di efficienza (functioning) su una scala in cui 1 rappresenta la perfetta salute e 0 rappresenta uno stato equivalente alla morte. Il peso di ogni patologia viene espresso in termini di DALYs, QALYs, YLL e YLD. L'aggiunta del concetto di "attribuibile" quantifica la frazione di sofferenza (= di outcome: malattia, morte, ecc) o PAF, che può essere imputata a un fattore di rischio, e che dunque potrebbe essere risparmiata rimuovendo il fattore stesso.

**Funzioni integrate esposizione - risposta (IER):** funzioni che correlano l'entità delle esposizioni alla risposta, realizzate attraverso una revisione sistematica della letteratura.

**Esposizione teorica minima del rischio (TMREL):** è la funzione di concentrazione-risposta al di sotto del 5° percentile delle distribuzioni di esposizione rilevate per il PM<sub>2.5</sub> (in questo studio). Partendo dall'ipotesi che le prove scientifiche attuali non sono sufficienti per caratterizzare precisamente la forma della funzione di concentrazione-risposta, il TMREL è una distribuzione uniforme piuttosto che un valore fisso, per rappresentare l'incertezza del livello al quale le prove scientifiche sono coerenti con gli effetti negativi dell'esposizione (Lim et al., 2012 Tabella 1, GBD 2015 Factors Collaborators Factors 2016).

**Analisi di mediazione:** parliamo di mediazione quando ipotizziamo che l'effetto della variabile indipendente (VI) sulla variabile dipendente (VD) non sia diretto, ma sia legato all'effetto di una terza variabile che interviene nella relazione tra la VI e la VD.