

Inquinamento atmosferico e salute

Francesco Forastiere,

Dipartimento di Epidemiologia, ASL Roma E

Negli ultimi anni la ricerca epidemiologica e tossicologica ha fatto notevoli passi in avanti nel dimostrare quali siano le conseguenze a lungo termine dell'esposizione alla miscela di polveri e gas che penetra quotidianamente nei polmoni di chi abita in città. Già negli anni Cinquanta si sospettava che l'inquinamento atmosferico potesse avere un effetto cancerogeno, ma solo nel 2002 se ne avuta la conferma grazie ai risultati di un grande studio [1], che ha coinvolto più di 500.000 persone negli Stati Uniti, in cui è risultata chiara l'associazione tra la concentrazione di polveri sottili nell'aria e l'aumento del rischio di cancro polmonare. Lo stesso studio dimostrava un aumento della mortalità per malattie cardiovascolari e respiratorie per effetto della esposizione a polveri aereodisperse. Accertato l'effetto, si tenta oggi di capire, tra le tante componenti dell'aria di città, quale sia quella realmente responsabile degli effetti nocivi: i metalli veicolati dalle polveri, le polveri stesse di dimensione molto piccola, i gas. Se l'epidemiologia non può certo fornire una risposta definitiva a riguardo, la ricerca tossicologica ha prodotto dati che sembrano propendere per un effetto autonomo delle polveri. Uno studio recente [2], per esempio, ha fornito informazioni utili su questo versante perché ha dimostrato che in topolini esposti ad aria inquinata si osservano segni precoci di aterosclerosi. Un dato, questo, che potrebbe spiegare gli eccessi di mortalità per cause cardiovascolari riscontrati negli studi americani.

Ma gli effetti delle polveri non sono solo cronici e a lungo termine: si sono infatti osservati effetti acuti con una risposta di ore o di giorni ai picchi di inquinamento. Nei grandi centri urbani di molti paesi industrializzati di quasi tutti i continenti, in modo ripetuto e coerente, è stata osservata anche un'associazione tra fluttuazioni giornaliere della mortalità per cause cardiorespiratorie e concentrazioni atmosferiche di materiale particolato di granulometria inferiore ai 10 μm (PM10) [3] o ai 2.5 μm (PM2.5) [4]. Questi studi costituiscono una parte dell'evidenza scientifica sugli eccessi di rischio per la salute legati all'esposizione a concentrazioni di particolato atmosferico come quelli che si registrano nei centri urbani. Altri elementi che contribuiscono all'evidenza sono i risultati degli studi prospettici americani [1, 5-7] ed europei [8-13] e le serie temporali relative ai ricoveri ospedalieri per malattie respiratorie e cardiovascolari [14-15]. In questo senso, gli Stati Uniti hanno adottato standard di qualità dell'aria più restrittivi che in passato [16] mentre l'Organizzazione Mondiale della Sanità nella sua revisione delle linee guida per la qualità dell'aria in Europa non ha più indicato un valore unico per il materiale particolato in atmosfera, in quanto la relazione esposizione-effetto è di tipo lineare senza soglia, vale a dire che non è possibile individuare un limite per l'esposizione al di sotto del quale non vi sono conseguenze per la salute [17].

E' ovvio che molti temi sono ancora oggetto di ricerca [18-19]. Non è ancora ben chiaro, per esempio, quali siano i gruppi più suscettibili a tale effetto "letale" dell'inquinamento, né quali fattori di rischio (a livello di popolazione e di individuo) modifichino la relazione tra inquinamento e mortalità. Da questo punto di vista, è stata evidenziata l'importanza di pregresse sfavorevoli condizioni di salute [20], in particolare per i portatori di broncopneumopatie croniche [21-23], coronaropatie, malattie ischemiche del miocardio [22] e asma bronchiale [22]. Il sesso, l'etnia e lo stato socioeconomico non sembrano, invece, forti modificatori dell'effetto del materiale particolato atmosferico sulla mortalità giornaliera [24]. Non sono definitivamente chiari, infine, i meccanismi d'azione attraverso i quali l'esposizione acuta a livelli crescenti di materiale particolato atmosferico determina, in individui già affetti da forme più o meno gravi di patologia respiratoria o cardiaca, una caduta fatale dei meccanismi fisiologici di compensazione.

Per quanto riguarda il ruolo dell'inquinamento atmosferico sull'esacerbazione del decorso di

varie malattie dell'apparato respiratorio e sulla precipitazione di attacchi d'asma, è probabile che l'effetto sia mediato da meccanismi multipli, di tipo indiretto e diretto [25-26]. L'esposizione a inquinanti atmosferici potrebbe modulare gli effetti dell'esposizione ad allergeni aerodispersi o ad agenti biologici patogeni. Vi sono evidenze empiriche e supporto sperimentale, inoltre, per effetti dannosi sulle cellule epiteliali della mucosa respiratoria (aumentata permeabilità e riduzione dell'attività mucociliare), per danni di tipo ossidativo e per effetti tossici secondari mediati da citochine pro-infiammatorie [27]. Nello sviluppo di danni cellulari di tipo ossidativo e nell'innescare di sintesi biochimiche di mediatori chimici pro-infiammatori, potrebbero aver un ruolo i metalli di transizione quali vanadio, rame, ferro, platino e manganese [28] e/o le particelle ultrafini [26, 29]. Le particelle ultrafini di biossido di titanio o di *carbon black* (1) spesso hanno mostrato effetti biologici più intensi di masse equivalenti di particelle di diametro maggiore [28]. In un *panel* di asmatici, il numero giornaliero di particelle ultrafini prediceva decrementi nel Picco Espiratorio di Flusso (PEF) in modo più efficace della concentrazione di PM10 [30]. Nel loro insieme, gli studi tossicologici di inalazione di particolato concentrato in modelli sperimentali di malattie respiratorie (quali i ratti bronchitici e con vasculite cardiopolmonare da monocrotalina) e di patologia ipertensiva (ratti con ipertensione indotta o spontanea) hanno prodotto risultati in qualche modo discordanti; è possibile che ciò dipenda dalle complesse interazioni tra sistema cardiaco e respiratorio nell'esacerbare le risposte all'esposizione a particolato aerodisperso [31]. L'eccesso del rischio di mortalità per cause cardiovascolari in relazione all'esposizione al particolato atmosferico è più difficile da spiegare in termini di possibili meccanismi d'azione di quanto non sia l'analogo eccesso per cause di morte respiratorie. Allo stesso tempo, data l'alta prevalenza di patologie cardiovascolari nei paesi industrializzati, in termini assoluti il maggior numero di decessi o di ricoveri ospedalieri attribuibili all'esposizione si conta proprio tra queste cause [32-33].

Inquinamento e cuore

Come già indicato, gli studi epidemiologici condotti negli ultimi dieci anni indicano un effetto sia a breve termine [34, 35] sia a lungo termine [36] del particolato presente nell'atmosfera sulla mortalità cardiovascolare. I decessi per malattie coronariche rappresentano la maggioranza delle morti totali per malattie cardiovascolari [37]. Ma le evidenze disponibili sulla relazione di causa-effetto fra l'aumento di morbosità e di mortalità per infarto e inquinamento sono poche e non raccolte sistematicamente. Inoltre, l'associazione fra ospedalizzazione d'urgenza e inquinamento atmosferico non è stata stabilita in maniera specifica in gruppi di persone vulnerabili, per esempio, tra i sopravvissuti ad attacco cardiaco. Per questo è stato ideato il progetto Health Effects of Particles on Susceptible Subpopulations Study (HEAPSS), uno studio che ha seguito coorti di persone colpite da infarto del miocardio in cinque città europee: Augburg in Germania, Barcellona in Spagna, Helsinki in Finlandia, Roma in Italia e Stoccolma in Svezia. Contemporaneamente al *follow up* dei pazienti sono state rilevate le concentrazioni di inquinanti legati alla combustione, tra cui le particelle inferiori ai 10 µm (PM10), il biossido di azoto (NO₂), il monossido di carbonio (CO). Sono state, inoltre, monitorate le particelle ultrafini (il cui diametro è inferiore a 0,1 µm) e la concentrazione numerica di particelle (PNC) derivanti dal processo di combustione che possono essere particolarmente pericolose dal punto di vista biologico. La dimensione, infatti, permette loro di penetrare negli interstizi polmonari, causando infiammazione e un significativo stress ossidativo, e attraverso la barriera alveolo capillare possono quindi passare nella circolazione sanguigna e favorire la formazione dei trombi. Infine, è stato considerato anche l'ozono, inquinante secondario. Il tutto al fine di poter stabilire un'associazione significativa fra la riammissione in ospedale per motivi cardiaci e l'inquinamento urbano in questa speciale sottopopolazione. I partecipanti allo studio sono stati reclutati nelle cinque città coinvolte, sulla base dei registri di dimissione ospedaliera o di speciali registri degli infartuati, fra quanti erano sopravvissuti a un infarto del miocardio fra il 1992 e il 2000. I pazienti dovevano avere 35-84 anni. In particolare, è stato monitorato un nuovo ricovero ospedaliero per un re-infarto o per altre cause cardiache acute, evento che si è considerato rilevante ai fini dello studio se è accaduto dopo il 29° giorno dalla prima dimissione. I dati relativi all'inquinamento sono stati ricavati grazie a rilevatori fissi durante il

periodo di reclutamento e nel follow-up. La media quotidiana delle concentrazioni di CO, NO₂ e PM₁₀ e il picco massimo di ozono su una media di otto ore sono state calcolate da ogni postazione, quando almeno il 75 per cento delle osservazioni erano disponibili. Sono state misurate anche delle variabili meteorologiche come la temperatura media, la pressione barometrica media al livello del mare e il relativo tasso di umidità.

A studio concluso, i maggiori livelli di PNC sono stati rilevati a Barcellona e a Roma, che sono quindi risultate le due città più inquinate fra quelle prese in considerazione. La concentrazione di PM₁₀ e CO sono state in media più elevate in queste due città rispetto a Helsinki e Stoccolma, mentre Augburg ha mostrato un valore intermedio. I livelli di NO₂ si sono rilevati comparabili ad Augburg, Roma e Barcellona, attestandosi su valori alti. Infine i valori di ozono, nei mesi caldi, sono apparsi simili in tutte e cinque i centri.

Nell'arco di tempo considerato, il 10 per cento dei 22 mila arruolati, tutti reduci da un precedente attacco di cuore, è stato ricoverato in ospedale per un re-infarto, circa il 16 per cento per angina e più del 30 per cento per un evento cardiovascolare di altro genere. L'analisi dei dati ha mostrato un effetto immediato di tutti gli inquinanti atmosferici sulla riammissione per cause cardiache. Non sembra quindi che gli effetti possano accumularsi nel tempo o possano comparire dopo diverse settimane. I livelli di inquinamento riscontrati il giorno stesso sono invece risultati strettamente associati con la riammissione ospedaliera. Facciamo qualche esempio: con un aumento di smog pari a 10mila particelle/cm³ le recidive crescono del 3,9 per cento, con un aumento di 20-30 mila particelle/cm³ si passa a un +6-10 per cento e con un aumento di 60-70 mila/cm³ si arriva a un +10-20 per cento. Gli effetti si possono considerare omogenei dal punto di vista statistico nelle varie città. Gli effetti combinati stimati per la riammissione per infarto del miocardio sono stati più elevati per PNC, PM₁₀ e CO, l'associazione fra la riospedalizzazione per angina pectoris e livelli di PM₁₀ e CO sono risultati considerevolmente più bassi rispetto a quelli evidenziati per cause cardiache o infarto del miocardio.

Lo studio HEAPSS ha quindi fornito dati che dimostrano un aumento del rischio di riammissione per cause cardiache durante i giorni nei quali le concentrazioni di diversi marker dell'inquinamento atmosferico urbano sono elevati. Esso dimostra un effetto più ampio su un particolare sottogruppo della popolazione generale. Se ne conclude che i sopravvissuti da infarto del miocardio debbano essere considerati una sottopopolazione suscettibile all'inquinamento atmosferico.

I meccanismi biologici alla base dell'associazione fra inquinamento ed eventi coronarici possono essere diversi. Supponiamo che si tratti di meccanismi collegati al cambiamento nella vulnerabilità delle placche e alla reologia sanguigna (la deformazione del flusso sanguigno). È stato osservato come il traslocare rapido delle particelle o di componenti dei PM possa indurre una disfunzione a livello dell'endotelio che contribuisce all'instabilità delle placche [38]. L'inalazione di particelle presenti nell'aria può indurre stress ossidativo e risposte infiammatorie che possono a loro volta promuovere instabilità delle placche, una trombosi e un cambio repentino della circolazione nei vasi arteriosi. In più, l'equilibrio del sistema neurovegetativo di regolazione del ritmo cardiaco può essere disturbato dalle componenti del PM con conseguenti fenomeni aritmici. I risultati dello studio HEAPSS suggeriscono come gli effetti si verificano in un tempo molto breve, almeno fra i sopravvissuti a infarto del miocardio.

Roma, come detto, insieme a Barcellona è risultata la città più inquinata delle cinque prese in considerazione. La disponibilità dei dati ha permesso la valutazione degli effetti dell'inquinamento sulla frequenza di crisi cardiache nella popolazione generale. Un 'ramo' di HEAPSS ha indagato a Roma la relazione tra smog e attacchi coronarici immediatamente fatali in soggetti senza precedenti eventi cardiovascolari. Tra il 1998 e il 2000 nella capitale si sono registrati seimila decessi per morte improvvisa, e risalendo al giorno in cui erano avvenuti è stato possibile valutare l'effetto dell'inquinamento. E in effetti, quando nella città il livello medio delle particelle ultrafini (40 mila-50 mila per cm cubo d'aria in media) aumenta di 10 mila particelle per cm cubo, gli infarti letali

crescono del 3 per cento. Lo stesso tipo di indagine è in corso nelle altri centri urbani europei.

NOTE

(1) Il carbon black o nerofumo, nero di carbonio, è formato da polvere finissima di carbone costituita al 95-99% da carbonio in varie strutture allotropiche (grafite, fullereni) e molecole aromatiche. Prodotto da idrocarburi parzialmente combustibili, è usato come pigmento (inchiostri, colori) e impiegato in grandi quantità nella produzione di pneumatici e gomma vulcanizzata.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Pope CA III, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002; 287 (9) 1132-1141.
- [2] Sun Q, Wang A, Jin X, Natanzon A, Duquaine D, Brook RD, Aguinaldo JG, Fayad ZA, Fuster V, Lippmann M, Chen LC, Rajagopalan S. Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. *JAMA*. 2005 Dec 21;294(23):3003-10.
- [3] Thurston DA. Critical review of PM10-mortality time-series studies. *J Expo Analysis Environ Epidemiol* 1996; 6 [1]: 3-21.
- [4] Schwartz J, Dockery DW, Neas LM. Is daily mortality associated specifically with fine particles? *J. Air & Waste Manage Assoc* 1996; 46: 927-939.
- [5] Dockery DW, Pope CA III, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG, Speizer FE. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993; 329: 1753-1759.
- [6] Pope CA III, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE, Heath CW. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of US adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 669-674.
- [7] Abbey DE, Nishino N, McDonnell WF, Burchette RJ, Knutsen SF, Beeson WL, Yang JX. Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 373-382.
- [8] Brauer M, Hoek G, Van Vliet P, Meliefste K, Fischer PH, Wijga A, et al. Air pollution from traffic and the development of respiratory infections and asthmatic and allergic symptoms in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1092-8.
- [9] Filleul L, Rondeau V, Vandentorren S, Le Moual N, Cantagrel A, Annesi-Maesano I, et al. Twenty five year mortality and air pollution: results from the French PAARC survey. *Occup Environ Med* 2005; 62: 453-60.
- [10] Gehring U, Cyrys J, Sedlmeir G, Brunekreef B, Bellander T, Fischer P, et al. Traffic-related air pollution and respiratory health during the first 2 yrs of life. *Eur Respir J* 2002; 19: 690-8. Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S, Fischer P and van den Brandt PA. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 2002; 360: 1203-9.
- [11] Nafstad P, Haheim LL, Oftedal B, Gram F, Holme I, Hjerlmann I, et al. Lung cancer and air pollution: a 27 year follow up of 16 209 Norwegian men. *Thorax* 2003; 58: 1071-6.
- [12] Nafstad P, Haheim LL, Wisloff T, Gram F, Oftedal B, Holme I, et al. Urban air pollution and mortality in a cohort of Norwegian men. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 610-5.
- [13] Nyberg F, Gustavsson P, Jarup L, Bellander T, Berglind N, Jakobsson R, et al. Urban air pollution and lung cancer in Stockholm. *Epidemiology* 2000; 11: 487-95.
- [14] Wilson R., Spengler D. *Particles in our air: concentrations and health effects*. Boston: Harvard University Press, 1996.
- [15] Holgate S, Samet J, Koren H, Maynard R. *Air pollution and health*. San Diego / London:

Academic Press, 1999.

- [16] U.S. Environmental Protection Agency. National ambient air quality standards for particulate matter. *Federal Register* 1997, 62 [38].
- [17] World Health Organization [WHO]. *Update and revision of WHO air quality guidelines for Europe*. Geneva: WHO, 1997.
- [18] Lagorio S. Problemi interpretativi delle analisi di serie temporali su inquinamento atmosferico e salute. Parte I: le stime di esposizione. *Epidemiol Prev* 2001; 25: 181-190.
- [19] Lagorio S. Problemi interpretativi delle analisi di serie temporali su inquinamento atmosferico e salute. Parte II: significato delle variabili di outcome, forma delle relazioni, modificatori d'effetto e meccanismi d'azione. *Epidemiol Prev* 2001; 25: 256-265.
- [20] Forastiere F, D'Ippoliti D, Pistelli R. Airborne particles are associated with increased mortality and hospital admissions for heart and lung diseases. *Eur Respir Mon* 2002; 20: 1-15.
- [21] Dockery DW, Pope CA III. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu Rev Public Health* 1994; 15: 107-132.
- [22] Utell M, Samet J. Airborne particles and respiratory disease: clinical and pathogenetic considerations. In: *Particles in our air: concentrations and health effects*. R. Wilson & J.D. Spengler [Eds]. Boston: Harvard University Press, 1996, pp. 169-188.
- [23] Sunyer J, Schwartz J, Tobias A, Macfarlane D, Garcia J, Antò JM. Patients with chronic obstructive pulmonary disease are at increased risk of death associated with urban particle air pollution: a case-crossover analysis. *Am J Epidemiol* 2000; 151 [1]: 50-56.
- [24] Zanobetti A, Schwartz J. Race, gender and social status as modifiers of the effect of PM10 on mortality. *J Occup Environ Med* 2000; 2 (5): 469-474.
- [25] Rusznak C, Devalia JL, Wang J, Davies RJ. Pollution-induced airway disease and the putative underlying mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997; 15: 205-217.
- [26] Oberdörster G. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particulate. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 1-8.
- [27] MacNee W, Donaldson K. Exacerbations of COPD – environmental mechanisms. *Chest* 2000; 117: 390S-397S.
- [28] Lighty JS, Veranth JM, Sarofim AF. Combustion aerosols: factors governing their size and composition and implications to human health. *J Air & Waste Manage Assoc* 2000; 50: 1565-1618.
- [29] Donaldson K, Li XY, MacNee W. Ultrafine [nanometre] particle mediated lung injury. *J Aerosol Sci* 1998; 29 [5/6]: 553-560.
- [30] Peters A, Wichmann HE, Tuch T, Heinrich J, Heyder J. Respiratory effects are associated with the number of ultrafine particles. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155: 1376-1383.
- [31] Costa DL. Particulate matter and cardiopulmonary health: a perspective. *Inhal Toxicol* 2000; 12 (Suppl. 3): 35-44.
- [32] Künzli N, Kaiser R, Medina S, Studnicka M, Chanel O, Filliger P, Herry M, Horak FJr, Puybonnieux-Textier V, Quénel P, Schneider J, Seethaler R, Vergnaud J-C, Sommer H. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet* 2000; 356: 795- 801.
- [33] Galassi C, Ostro B, Forastiere F, Cattani S, Martuzzi M, Bertollini R. Exposure to PM10 in the eight major Italian cities and quantification of the health effects. Poster presented at the ISEE 2000 Meeting, Buffalo, NY, USA, August 19-22, 2000 [www.who.it/docs/Ehi/pm10.pdf].
- [34] Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, Gryparis A, Le Tertre A, Monopoli S, Rossi G, Zmirou D, Ballester F, Boumghar A, 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: 521-531.
- [35] Samet JM, Zeger SL, Dominici F, Currier I, Coursac I, Dockery DW, Schwartz J, Zanobetti A. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part II: morbidity and mortality from air pollution in the United States. *Res Rep Health Eff Inst* 2000; 94: 5-70.
- [36] Pope CA III, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Godleski JJ. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation* 2004; 109: 71-77.
- [37] Goraya TY, Jacobsen SJ, Kottke TE, Frye RL, Weston SA, Roger VL. Coronary heart disease

death and sudden cardiac death: a 20-year population-based study. *Am J Epidemiol* 2003;157:763–770.

[38] Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, Luepker R, Mittleman M, Samet J, Smith SC Jr, Tager I. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation*. 2004;109:2655–2671.