

Documento del Gruppo di Lavoro SIPREC



**SIPREC**  
società italiana  
per la prevenzione  
cardiovascolare

# INQUINAMENTO ATMOSFERICO E MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Documento del Gruppo di Lavoro SIPREC



**SIPREC**  
società italiana  
per la prevenzione  
cardiovascolare

## INQUINAMENTO ATMOSFERICO E MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Documento del Gruppo di Lavoro SIPREC



**SIPREC**  
società italiana  
per la prevenzione  
cardiovascolare

## INQUINAMENTO ATMOSFERICO E MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Documento del Gruppo di Lavoro SIPREC



## INQUINAMENTO ATMOSFERICO E MALATTIA CARDIOVASCOLARE

**Coordinamento Scientifico**

Angelo Avogaro

**Comitato di Esperti**

Fabio Bellotto, Marcello Lotti, Pier Mannuccio Mannucci,  
Maria Grazia Modena, Pietro Amedeo Modesti, Oliviero Olivieri



### Consiglio Direttivo

Bruno TRIMARCO	<i>Presidente</i>
Massimo VOLPE	<i>Past President</i>
Gaetano GREPALDI	<i>Presidente Onorario</i>

Maurizio Averna  
Angelo Avogaro  
Paolo Bellotti  
Claudio Borghi  
Graziella Bruno  
Francesco Cosentino  
Cristina Giannattasio  
Ornella Guardamagna  
Maria Grazia Modena  
Pietro Amedeo Modesti  
Giulio Nati  
Roberto Volpe

---

---

Documento del Gruppo di Lavoro SIPREC



## INQUINAMENTO ATMOSFERICO E MALATTIA CARDIOVASCOLARE

### Coordinamento Scientifico

---

Angelo Avogaro *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,  
Università degli Studi di Padova*

### Comitato di Esperti

---

Fabio Bellotto *Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari,  
Università di Padova*

Marcello Lotti *Dipartimento di Medicina Ambientale e Sanità Pubblica,  
Università degli Studi di Padova*

Pier Mannuccio Mannucci *Direzione Scientifica Fondazione IRCCS Ca' Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico, Milano*

Maria Grazia Modena *Dipartimento di Cardiologia, Università degli Studi di Modena*

Pietro Amedeo Modesti *Dipartimento di Area Critica Medico Chirurgica,  
Università degli Studi di Firenze*

Oliviero Olivieri *Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Verona*

### Hanno contribuito alla stesura del documento

---

Ylenia Bartolacelli *Dipartimento di Cardiologia, Università degli Studi di Modena*

Nicola Martinelli *Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Verona*

---

---

## Indice

Introduzione .....	pag.	9
Inquinamento da particolato urbano e diabete di tipo 2 .....	pag.	11
Inquinanti atmosferici ed epidemiologia delle malattie cardiovascolari .....	pag.	15
Potenziati meccanismi Eziologici di danno metabolico e pro-infiammatorio .....	pag.	23
Inquinamento atmosferico e alterazioni emocoagulative .....	pag.	29
Effetti del Clima sulla Malattia Cardiovascolare .....	pag.	33
Inquinamenti atmosferici e fumo di sigaretta: loro ruolo nella riabilitazione cardiovascolare .....	pag.	37
Costruire una Consensus: cosa manca e cosa fare .....	pag.	43

---

## Introduzione

Nell'ultimo decennio, un numero crescente di evidenze epidemiologiche e cliniche ha dimostrato il ruolo dell'inquinamento atmosferico come fattore di rischio cardiovascolare di primaria importanza. Di particolare interesse è il ruolo svolto dai diversi inquinanti ambientali che includono monossido di carbonio, ossido di azoto, anidride solforosa, ozono, piombo e il particolato. Questi inquinanti sono associati a maggiore ospedalizzazione e mortalità a causa di malattie cardiovascolari, soprattutto nelle persone con insufficienza cardiaca congestizia, aritmie frequenti o entrambi. L'associazione causale fra fumo attivo e passivo con la malattia cardiovascolare sostiene ancora di più la plausibilità di un effetto avverso dei vari inquinanti sul sistema cardiovascolare. Su questo tema di grande attualità la SIPREC ha voluto quest'anno preparare il documento del suo Gruppo di Lavoro. Il documento, alla cui stesura hanno partecipato autorevoli colleghi afferenti a discipline diverse, affronta vari argomenti quali l'inquinamento da particolato urbano e diabete di tipo 2, il rapporto tra inquinanti atmosferici ed epidemiologia delle emergenze cardiovascolari, i potenziali meccanismi biologici, il ruolo dell'inquinamento atmosferico sulle alterazioni emocoagulative, gli effetti del clima sulla malattia cardiovascolare, il rapporto tra inquinanti atmosferici e fumo di sigaretta nel contesto della riabilitazione cardiovascolare. Infine il documento si propone di dare delle indicazioni per la stesura di una Consensus evidenziando cosa manca e cosa in realtà rimane ancora (molto) da fare per limitare il crescente ruolo di questo fattore di rischio cardiovascolare emergente. A questo punto non mi rimane che augurare buona lettura auspicando che le informazioni contenute nel documento siano utili per un'ulteriore crescita professionale per coloro che hanno a cuore la prevenzione cardiovascolare.

## Inquinamento da particolato urbano e diabete di tipo 2

<Numerosi studi epidemiologici hanno mostrato coerentemente associazioni tra esposizione a particolato urbano (PM) ed effetti cardiovascolari acuti e cronici [1]. I rapporti tra diabete di tipo 2 come fattore di rischio di malattia cardiovascolare ed esposizione a PM sono stati affrontati sotto due aspetti: la ricerca di un'associazione causale tra esposizione a PM e diabete di tipo 2 e la verifica dell'ipotesi per la quale i soggetti diabetici sono particolarmente

suscettibili agli effetti acuti cardiovascolari dell'esposizione a PM. Riguardo quest'ultimo aspetto, nelle ore/giorni successivi ad incrementi della concentrazione di PM nell'aria urbana sono stati osservati sia eccessi di morbilità e mortalità per infarto del miocardio che alterazioni dei fattori di rischio di malattia coronarica, quali la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) e la funzione endoteliale oltre che gli effetti pro-infiammatori e pro-coagulativi del PM.

### *Esposizione a PM e insorgenza del diabete di tipo 2*

Gli studi che hanno valutato l'eventuale ruolo causale dell'esposizione a PM nell'insorgenza del diabete di tipo 2 hanno portato a risultati inconclusivi.

Una correlazione positiva tra esposizione media a PM<sub>2.5</sub> nell'arco di tre anni e la prevalenza delle diagnosi di diabete è stata osservata nella popolazione adulta degli Stati Uniti, per cui ad un incremento di 10µ/m<sup>3</sup> di PM<sub>2.5</sub> ha corrisposto un aumento di prevalenza pari all' 1% [2]. Analoga correlazione è stata riscontrata tra ricoveri ospedalieri per diabete ed esposizioni sia a lungo sia a breve termine a PM<sub>2.5</sub>, con un maggior aumento di ricoveri in seguito ad esposizioni a lungo termine [3]. In uno studio su 1023 soggetti anziani è stata osservata un'associazione tra medie annuali di PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub> ed altri inquinanti gassosi e iperglicemia, emoglobina A1c e marker di infiammazione [4]. Al contrario, un follow up di 12- 21 anni su 1775 donne non dia-

betiche all'inizio e di età compresa tra 54 e 55 anni ha riscontrato una dubbia associazione positiva tra incidenza di diabete ed esposizione a PM<sub>10</sub> nelle donne che all'inizio dello studio avevano elevati livelli plasmatici del fattore C3 del complemento [5]. Analogamente uno studio prospettico durato dal 1995 al 2005 su 4204 donne afroamericane di Los Angeles riporta un'associazione non significativa tra aumenti di 10µ/m<sup>3</sup> di PM<sub>2.5</sub> ed incidenza di diabete di tipo 2 [6]. Infine, non è stata riscontrata alcuna associazione tra esposizione nei 12 mesi antecedenti a PM<sub>2.5</sub> e PM<sub>10</sub> ed incidenza di diabete in due coorti di 74412 donne e 15048 uomini, anche se nelle donne è stata osservata una associazione quando l'esposizione fu valutata sulla base alla distanza di residenza dalle strade con traffico automobilistico [7]. Un unico studio ha studiato gli effetti a breve termine dell'esposizione subacuta a PM<sub>2.5</sub> (4-5 ore al di' per 5 gior-

ni) in 25 soggetti sani sull'indice di rischio nel modello omeostatico di valutazione dell'insulino resistenza (HOMA-IR) e sulla HRV [8]. All'aumento di  $10 \mu\text{g m}^{-3}$  di PM<sub>2.5</sub> è stata osservata una correlazione positiva con l'HOMA-IR (+ 0.7) e negativa con la HRV (SDNN - 13.1 ms). Questo studio potrebbe suggerire un ruolo causale di esposizioni prolungate a PM<sub>2.5</sub> nello sviluppo del diabete di tipo 2 che però non trova corrispondenza con gli studi epidemiologici sulle esposizioni a lungo termine. L'influenza dell'esposizione a lungo termine a PM<sub>2.5</sub> sul metabolismo glucidico è stata invece dimostrata in alcuni studi sperimentali sul topo. Questa esposizione causa intolleranza glucidica e aumento del HOMA-IR [9] mentre un'esposizione più elevata e più breve, inizia-

### **Diabete e suscettibilità agli effetti acuti del PM**

In uno studio di mortalità è stata osservata un'associazione positiva tra numerosi inquinanti (tra i quali PM<sub>10</sub> e PM<sub>2.5</sub>) e la mortalità giornaliera per diabete, esclusivamente in diabetici già affetti da malattie cardiovascolari [12]. Zanobetti e Schwartz [13] hanno invece osservato che i ricoveri ospedalieri per malattie cardiovascolari correlabili al PM<sub>10</sub> sono più frequenti nei diabetici rispetto agli individui senza la malattia diabetica. Inoltre, la percentuale di aumento dei ricoveri all'aumento di  $10 \mu\text{g m}^{-3}$  di PM<sub>10</sub> era maggiore nei pazienti diabetici con più di 75 anni. Uno studio di follow-up di 9 anni ha confrontato su 4295 donne americane le correlazioni inverse tra PM<sub>10</sub> e HRV in donne diabetiche, con intolleranza glucidica e normali [14]. Nelle donne diabetiche con valori più elevati di insulina o di HOMA-IR vi era la corre-

ta a 3 settimane di età, causa insulino resistenza e infiammazione sui topi wild type che però si attenuano in quelli knock-out per NADPH P47phox<sup>-/-</sup>, suggerendo che gli effetti del PM possano essere mediati dalla NADPH ossidasi [10]. Infine in un altro studio l'esposizione per 10 settimane ad elevate concentrazioni di PM<sub>2.5</sub> aggrava l'insulino resistenza e l'infiammazione viscerale indotte dall'obesità [11]. In conclusione, gli studi epidemiologici sulle associazioni causali tra esposizione prolungata al particolato, specialmente al PM<sub>2.5</sub>, e insorgenza del diabete di tipo 2 hanno dato risultati incoerenti e difficilmente confrontabili. Più convincenti sono invece i risultati sugli animali che indicano il PM come causa di infiammazione e di insulino resistenza.

lazione inversa più marcata tra PM<sub>10</sub> e HRV. Di rilievo l'osservazione che questa associazione persisteva forte anche nelle donne con intolleranza glucidica ed invece si riduceva drasticamente nelle donne senza alterazioni del metabolismo glucidico. Risultati simili sono stati riportati in uno studio su 497 maschi anziani in cui l'associazione inversa tra PM<sub>2.5</sub> e HRV è risultata più forte nei soggetti affetti da diabete di tipo 2 [15]. In uno studio su 61 pazienti con diabete di tipo 2 o intolleranza glucidica è stato evidenziato un maggior effetto acuto dell'inquinamento da PM<sub>10</sub> e PM<sub>2.5</sub> e particelle ultrafini sulla HRV nei soggetti con polimorfismo di singoli nucleotidi che sono stati correlati negli studi di associazione genome-wide alle alterazioni del ritmo cardiaco. [16]. Uno studio su 22 pazienti diabetici ha eviden-

ziato una ridotta funzione endoteliale, valutata mediante ecografia dell'arteria brachiale, nelle 24 ore successive agli aumenti di PM<sub>2.5</sub> [17]. Infine, uno studio su 137 pazienti diabetici riporta un aumento dell'attivazione piastrinica e dei leucociti, 2 ore dopo un significativo aumento della concentrazione di PM<sub>10</sub>. La risposta proinfiammatoria è stata associata anche all'esposizione cronica, valutata dal carico di par-

### **Le ipotesi sui meccanismi**

Effetti infiammatori, protrombotici e di stress ossidativo sono stati associati all'esposizione a PM in numerosi studi e rappresentano i meccanismi sinora più esplorati per spiegare una relazione causale tra esposizione a PM e insorgenza/aggravamento di malattie cardiovascolari [19]. Ciononostante i risultati sugli effetti infiammatori a breve termine dell'esposizione a PM sono contrastanti, probabilmente a causa della difficoltà di distinguere l'infiammazione legata al PM da quella che caratterizza le malattie che vengono esacerbate [20]. Analoga incoerenza è rilevabile negli studi che ipotizzano i meccanismi con i quali si manifestano gli effetti del PM negli individui diabetici. L'esposizione personale di 24 ore a PM<sub>10</sub> in 25 diabetici è stata correlata positivamente con marker di infiammazione e stress ossidativo e alterazioni della funzione cardiovascolare [21] e l'esposizione a PM<sub>2.5</sub> nei 6 gior-

### **Conclusioni**

Non vi è evidenza che il diabete di tipo 2 sia causato dall'esposizione al PM. La suscettibilità del diabetico agli effetti acuti cardiovascolari del PM non

ticelle di carbonio nei macrofagi alveolari [18]. L'insieme dell'evidenza descritta porta a concludere che i pazienti affetti da diabete di tipo 2 sono più suscettibili agli effetti cardiovascolari del particolato urbano. Rimane da chiarire quale sia il significato clinico delle alterazioni fisiologiche osservate dopo esposizione al PM, cioè se e come siano correlate alla morbilità e mortalità per eventi acuti cardiovascolari.

ni antecedenti è stata associata positivamente in 92 pazienti diabetici con marker di infiammazione quali sICAM, VCAM, vWH [22] anche se non sempre con significatività statistica. Al contrario, in uno studio longitudinale su 809 soggetti maschi di razza bianca l'esposizione a carbon black nei due giorni precedenti il prelievo, ma non quella al PM<sub>2.5</sub>, correla con le concentrazioni nel siero della molecola di adesione intercellulare (sICAM-1). Un effetto più pronunciato è stato osservato nei soggetti obesi ma non nei diabetici [23].

Rimane incerto il significato dell'associazione coerentemente osservata tra la riduzione della HRV ed intolleranza glucidica. Un rapido effetto di disequilibrio autonomico potrebbe essere la causa dell'alterata sensibilità all'insulina [24], anche se non si può escludere che i due effetti siano indipendenti.

sembra legata preesistenti lesioni coronariche [25], contrariamente a quanto si osserva in soggetti senza diabete [26]. Convincente è invece l'ipotesi che

il diabete di tipo 2 rappresenti una condizione di ipersuscettibilità agli effetti pro-infiammatori del PM, considerando che si tratta di una malattia caratterizzata da un sostenuto basso livello di infiammazione e da una sproporzionata formazione di specie reattive dell'ossigeno [27].

Rimangono però numerose incertezze: queste sono dovute alla notevole diversità dei protocolli di studio impiegati, incluse, ad esempio, le modalità di misura dell'esposizione (individuale, da centraline fisse, derivazioni modellistiche), la presenza di altri inquinanti anch'essi significativamente associati agli effetti acuti cardiovascolari e non sempre valutata [28], e i diversi lag impiegati. Inoltre, manca spesso negli studi time-

series la valutazione di un possibile effetto harvesting [29]. Infine, sono necessarie informazioni quali potrebbero derivare, ad esempio, da studi di correlazione dose-risposta in seguito ad esposizioni controllate al PM e da studi sugli effetti del PM in rapporto alla gravità della malattia diabetica. Pertanto non vi è ancora un'adeguata comprensione di quale possa essere il peso relativo del PM e delle sue interazioni con altri fattori di rischio nell'insorgenza e nella storia naturale del diabete di tipo 2, ma certamente questo inquinante rappresenta un altro fattore modificabile che contribuisce alla morbilità e alla mortalità per le malattie cardiovascolari associate al diabete di tipo 2.

## BIBLIOGRAFIA

1. Brook et al. 2010 *Circulation* 121: 2331-2378
2. Pearson et al. 2010 *Diabetes Care* 33: 2196-2201
3. Kloog et al. 2012 *Plos ONE* 7(4): e34664. doi: 10.1371/journal.pone.0034664
4. Chuang et al. 2011 *Occup Environ Med* 68: 64-68
5. Krämer et al. 2010 *Environ Health Perspect* 118: 1273-1279
6. Coogan et al. 2012 *Circulation* 125: 767-772
7. Puett et al. 2011 *Environ Health Perspect* 119: 384-389
8. Brook et al. 2012 *Sci Total Environ* <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.07.03>
9. Xu et al. 2011 *Toxicol Sci* 124: 88-98
10. Xu et al. 2010 *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30: 2518-2527
11. Xu et al. 2010 *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30: 2518-2527 (Sun et al. 2009 *Circulation* 119: 538-546)
12. Goldberg et al. 2006 *Environ Research* 100: 255-267
13. 2001 *Am J Respir Crit Care Med* 164: 831-833; 2002 *Epidemiology* 13: 588-592
14. Whitsel et al. 2009 *Am J Epidemiol* 169: 693-703
15. Park et al. 2005 *Environ Health Perspect* 113: 304-309
16. Hampel et al. 2012 *Environ Research* 112: 177-185
17. Schneider et al. 2008 *Environ Health Perspect* 116: 1666-1674
18. Jacobs et al. 2010 *Environ Health Perspect* 118: 191-196
19. Brook et al. 2010 *Circulation* 121: 2331-2378
20. Scapellato e Lotti *Crit Rev Toxicol* 2007 37: 461-487
21. Liu et al. 2007 *J Occup Environ Med* 49: 258-265
22. O'Neill et al. 2007 *Occup Environ Med* 64: 373-379
23. Madrigano et al. 2010 *Occup Environ Med* 67: 312-317
24. Cornier et al. 2008 *Endocr Rev* 29:777-822)
25. Zanobetti e Schwartz 2001 *Am J Respir Crit Care Med* 164: 831-833
26. Pope et al. 2006 *Circulation* 114: 2443-2448
27. Maritim et al. 2003 *J Biochem Mol Toxicol* 17: 24-38
28. Mustafic et al. 2012 *JAMA* 307: 713-721)
29. Bhaskaran et al. 2011 *BMJ* doi:10.1136/bmj.d5531

## Inquinanti atmosferici ed epidemiologia delle malattie cardiovascolari

La malattia cardiovascolare è la principale causa di mortalità e morbidità nei paesi industrializzati del mondo occidentale. Questi stessi paesi presentano spesso anche elevati livelli di inquinamento atmosferico e, proprio per tale motivo, da alcuni anni si sono moltiplicati gli studi che hanno cercato di chiarire un possibile nesso causale tra questi due fenomeni. Già nel 2004, l'American Heart Association (AHA) pubblicava un primo documento ufficiale nel tentativo di fornire al mondo scientifico e sanitario, nonché agli Enti Regolatori Pubblici, una revisione globale delle evidenze disponibili sul problema [1]. A tale primo intervento ne seguiva un secondo nel 2010, in cui veniva chiaramente riconosciuto l'effetto dannoso dell'inquinamento atmosferico sul sistema cardiovascolare con conseguenze pari se non peggiori di quelle ben note sul sistema respiratorio [2]. Tali evidenze si sono soprattutto concentrate sul cosiddetto particolato atmosferico - "particulate matter" (PM), mentre altri inquinanti gassosi (quali monossido di carbonio, biossido d'azoto ed ozono), seppur talora associati alla patologia cardiovascolare, non hanno ottenuto lo stesso grado di rilevanza. La presente relazione è pertanto focalizzata sugli effetti dell'inalazione di PM. Ad ogni modo, appare sempre più chiaro e consolidato da risultati scientifici come l'esposizione agli inquinanti atmosferici rappresenti un vero e proprio "fattore di rischio cardiovascolare" acquisito. Tale esposizione peraltro si declina in modo peculiare rispetto ai tradizionali fattori di rischio in quanto sembra agire soprattutto come "trigger", ovvero come causa scate-

nante di nuovi eventi patologici (che possono insorgere anche acutamente pochi giorni dopo l'esposizione all'inquinante) [3]. Così comparare ed analizzare il grado di inquinamento atmosferico e la frequenza di situazioni di emergenza cardiovascolare ha un particolare ed importante significato se si ammette che l'esposizione al PM è condizione ubiquitaria ed involontaria, in grado di elevare stocasticamente il livello di rischio oltre una soglia di pericolo in un'estesa moltitudine di soggetti predisposti.

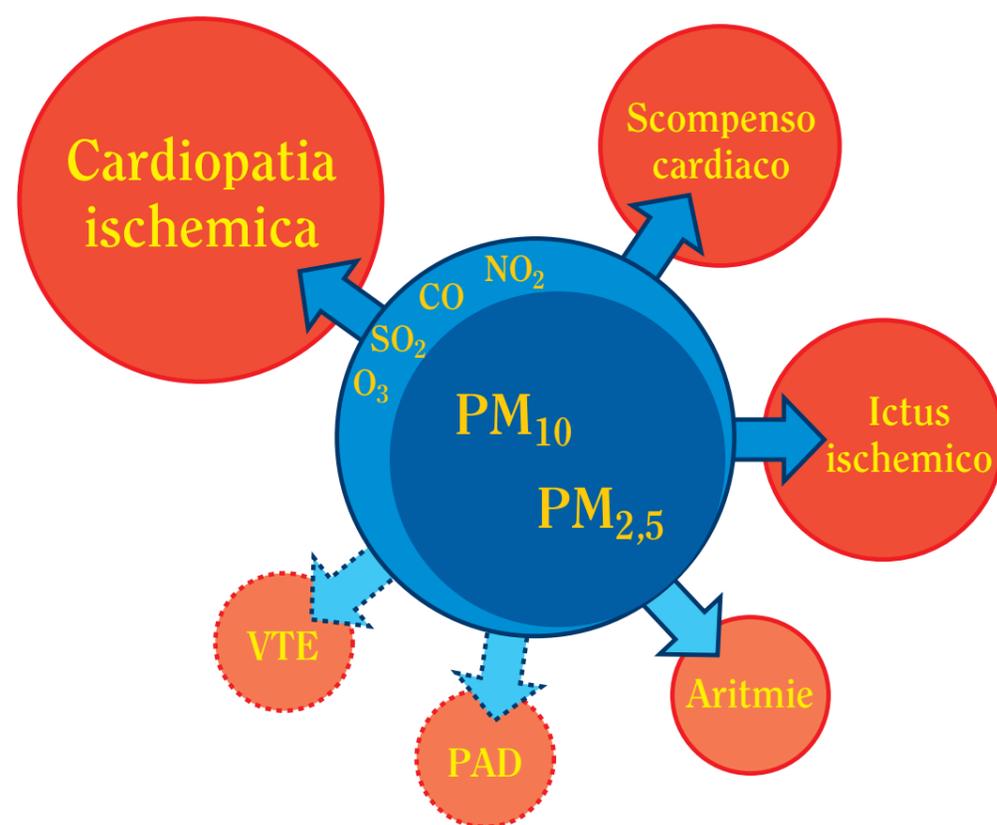
In tal senso, è necessario precisare che il rischio connesso con l'inquinamento appare più importante in rapporto alla popolazione generale piuttosto che su base individuale. La forza di associazione di un fattore di rischio con una malattia nella popolazione dipende appunto dall'entità intrinseca del rischio e dal grado di prevalenza di esso nella popolazione stessa e viene generalmente misurata mediante la cosiddetta "population attributable fraction" (PAF). Per quanto riguarda l'inquinamento atmosferico, il valore stimato di PAF è superiore ai tradizionali fattori di rischio (come diabete, ipertensione, dislipidemia, etc.) che pure su base individuale connotano un rischio relativo quantitativamente più elevato. Infatti, benché molto più modesto in termini di rischio relativo individuale, il rischio connesso all'esposizione da inquinanti atmosferici è esteso a tutta la popolazione e ha quindi un peso assai elevato in termini di sanità pubblica [4].

Le variazioni giornaliere dei livelli degli inquinanti atmosferici e, in modo preminente, del PM sono state associate ad un eccesso di

mortalità ed un aumentata percentuale di ospedalizzazione per le seguenti patologie cardiovascolari:

- cardiopatia ischemica;
- scompenso cardiaco;
- cerebropatia ischemica;
- aritmie;
- arteriopatia periferica;
- tromboembolismo venoso.

La forza e l'evidenza di tali associazioni varia a seconda dello specifico gruppo di malattie. I risultati più consistenti riguardano infatti la componente del particolato atmosferico PM10 e PM2,5 e la sua associazione con la mortalità cardiovascolare e la cardiopatia ischemica (Figura 1). A seguire si propone un rapido riassunto dei risultati degli studi epidemiologici che hanno indagato l'impatto degli inquinanti atmosferici sulla salute cardiovascolare.



**Figura 1:** Rappresentazione grafica schematica delle associazioni epidemiologiche fra gli inquinanti atmosferici e le malattie cardiovascolari. I risultati più consistenti riguardano la componente del particolato atmosferico (PM<sub>10</sub> e PM<sub>2,5</sub>) rispetto agli inquinanti gassosi, che pure sono stati talora messi in relazione alla patologia cardiovascolare. Le associazioni più forti (cerchi più ampi) sono con la cardiopatia ischemica, seguita poi dallo scompenso cardiaco e ictus ischemico. Meno robusta è la relazione con la patologia aritmica, mentre solo pochi studi hanno riguardato l'associazione con la l'arteriopatia periferica (peripheral artery disease – PAD) o con il tromboembolismo venoso (venous thromboembolism – VTE).

### **Mortalità cardiovascolare**

Innanzitutto è importante ricordare come più studi abbiano dimostrato in maniera consistente un aumento della mortalità cardiovascolare in seguito all'elevazione per pochi giorni (da 1 a 5 giorni) dei livelli sia di PM10 (+ 0,6-1,8% per incrementi di 20 mcg/m<sup>3</sup>) che di PM2,5 (+0,6-1,3% per incrementi di 10 mcg/m<sup>3</sup>) [2]. La quota di PM2,5 presentava un impatto maggiore sulla mortalità cardiovascolare rispetto alla quota più grossolana del particolato atmosferico, il cosiddetto coarse PM o PM10-2,5, che tuttavia rimaneva esso stesso associato ad un aumento significativo della mortalità cardiovascolare (+ 0,30% per incrementi di 10 mcg/m<sup>3</sup>) [5]. Tale aumento della mortalità veni-

va poi osservato non solo per l'inquinamento da particolato atmosferico, ma anche per inquinanti gassosi come CO e NO<sub>2</sub>. Ancor più marcato risultava l'effetto sulla mortalità negli studi che indagavano l'esposizione a lungo termine ad inquinanti atmosferici. Nello storico studio epidemiologico Harvard Six Cities Study vivere nella città più inquinata dal punto di vista di particolato atmosferico aumentava di oltre il 30% il rischio di mortalità cardiovascolare [6] e nei successivi studi di coorte l'esposizione prolungata ad elevati livelli di PM2,5 portava per incrementi di 10 mcg/m<sup>3</sup> ad aumenti della mortalità cardiovascolare che quasi sempre superavano la soglia del +10% [2].

### **Ospedalizzazioni da causa cardiovascolare**

Coerentemente con i precedenti risultati variazioni quotidiane dei livelli di PM2,5 sono state associate a diversi tassi di ospedalizzazione per patologie cardiovascolari. L'analisi dei dati sanitari Medicare in 204 città statunitensi ha evidenziato come un incremento dei livelli PM2,5 di 10mcg/m<sup>3</sup> a breve termine fosse associato ad un significativo aumento delle ospedalizzazioni per patologia cerebrovascolare (+0,81%), arte-

riopatia periferica (+0,86%), cardiopatia ischemica (+0,44%), aritmie (+0,57%) e scompenso cardiaco (+1,28%) [7]. L'esposizione al PM2,5 presentava un rapido effetto su patologia cerebrovascolare, aritmia e scompenso cardiaco (aumento d'incidenza della patologia nello stesso giorno con elevati livelli di PM2,5), mentre l'effetto sulla cardiopatia ischemica si manifestava in modo maggiore a due giorni dall'esposizione.

### **Cardiopatia ischemica**

La cardiopatia ischemica è stata individuata come la principale responsabile della mortalità indotta dall'inquinamento atmosferico. L'esposizione al particolato atmosferico, sia a breve sia a lungo termine, è stata associata al-

l'infarto miocardico ed, in particolare, con le sindrome coronariche acute fatali [8]. In riferimento a tale aspetto alcuni studi, non sempre confermati, hanno proposto che la stessa esposizione al traffico urbano porti ad un rapido –

nell'arco di alcune ore – aumento del rischio d'infarto miocardico [9]. Inoltre, altre osservazioni supportano il concetto che il particolato atmosferico possa agire come fattore scatenante in soggetti maggiormente suscettibili o comunque già predisposti agli eventi cardiovascolari. In uno studio controllato angiografico, infatti, solamente i soggetti con documentata coronaropatia ostruttiva presentavano un'as-

### ***Scompenso cardiaco, aritmie e arteriopatia periferica***

L'inquinamento da PM risulta associato non solo alla mortalità per cardiopatia ischemica ma anche alla mortalità per scompenso cardiaco, aritmia ed arresto cardiaco, seppure con un peso minore rispetto alla cardiopatia ischemica (rischio relativo di 1,13 verso 1,18 nello studio ACS [12]). Diversi studi hanno evidenziato come un aumento dei livelli di PM10 e PM2,5 sia associato a un incremento delle

### ***Cerebropatia ischemica***

Dati più consistenti supportano l'associazione con la patologia cerebrovascolare e, in particolare, con l'ictus ischemico. Lo studio Women's Health Initiative documentava come un aumento di 10 mcg/m<sup>3</sup> nell'esposizione cronica al PM2,5 portava ad un incremento del rischio di ictus non fatale (+28%) e fatale (+83%) [14]. Per contro, nello studio ACS non si trovava un'associazione fra inquinamento di particolato atmosferico e mortalità per stroke [11]. Tuttavia, parecchi diversi studi hanno confermato l'associazione fra inquinamento atmosferico e patologia cere-

brovascolare, e non solo per la quota del PM, ma anche inquinanti gassosi come CO, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> ed O<sub>3</sub> [2]. In riferimento a questo aspetto è poi interessante ricordare come uno studio su dati Medicare rilevava come diversi inquinanti atmosferici, ovvero PM10, CO, NO<sub>2</sub> ed SO<sub>2</sub>, fossero associati al rischio di stroke ischemico, ma non di stroke emorragico [15]. Infine, in rapporto all'ambito neurologico, aumentate concentrazioni di PM10 sono state recentemente messe in relazione anche con il decadimento cognitivo e la demenza [16].

ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (+0,72% [13] e +1,28% [7], rispettivamente). Dati meno chiari riguardano invece l'arteriopatia periferica e le aritmie [2]. Per quanto riguarda queste ultime, buona parte delle associazioni significative è stata ricavata da dati ottenuti da dispositivi defibrillatori impiantabili, ma altri studi hanno portato a risultati eterogenei e controversi [2].

soviazione significativa fra livelli di particolato atmosferico e nuovi eventi d'ischemia cardiaca [10]. Sebbene la maggior parte degli studi abbia focalizzato il ruolo della quota PM, anche altri componenti dell'inquinamento atmosferico sono state associate all'infarto miocardico: una meta-analisi concludeva infatti per un aumentato rischio d'infarto sia per PM10 che per PM2,5, ed anche per CO, NO<sub>2</sub> ed SO<sub>2</sub> [11].

### ***Tromboembolismo venoso***

Recenti lavori hanno proposto un'associazione del PM con la trombofilia e il tromboembolismo venoso [17,18]; tuttavia tali osservazioni al momento sono poche e necessitano di essere confermate in ulteriori studi su popolazioni più

### ***Conclusioni***

Si può pertanto affermare che, attualmente, vi è un'imponente quantità di dati ed evidenze epidemiologiche che supportano un intimo legame fra patologia cardiovascolare ed inquinamento atmosferico, in particolare per la quota PM (Figura 1). La ricerca scientifica suggerisce poi interessanti sviluppi nella progressione di tali conoscenze. Recenti osservazioni rilevano infatti come la composizione specifica del particolato atmosferico, che varia a seconda delle aree geografiche considerate, può influenzare l'impatto delle concentrazioni PM sul rischio specifico di malattia [19]. Infine, considerando che l'uomo è esposto contemporaneamente ad una miscela complessa ed eterogenea d'inquinanti ambientali, è verosimile che in futuro si debba tenere un approccio conoscitivo che analizzi non tanto e non solo l'impatto di un singolo inquinante, ma anche e soprattutto l'effetto concomitante di più inquinanti [20]. Peraltro, al di là degli auspicabili progressi della conoscenza scientifica in tale ambito, l'impatto socio-sanitario dell'inquinamento atmosferico risulta già impressionante. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato

ampie. Sembra comunque emergere il concetto che l'esposizione all'inquinamento eserciti un'azione complessivamente pro-coagulante e pro-trombotica sulla bilancia emostatica.

che nel 2008 circa 1.340.000 morti premature erano attribuibili all'inquinamento atmosferico [21]. Da tale dato ben si evince la necessità di un intervento del legislatore attento e su solidi basi scientifiche per il monitoraggio e la regolazione di tale fenomeno. Attualmente la normativa italiana in riferimento ai livelli soglia degli inquinanti ambientali è regolata dal testo unico del Decreto Legislativo n. 155 del 13/08/2010, come attuazione della Direttiva 2008/50/CE relativa alla qualità dell'aria ambiente e per un'aria più pulita in Europa, che a sua volta riprendeva in parte quanto suggerito già nel 2005 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità con il documento "WHO Air quality guidelines - Global update 2005" (Tabella 1). Il regolare monitoraggio della qualità dell'aria e l'analisi scientifica rigorosa di tali dati possono e debbono aiutare la programmazione politica per il perseguimento di tali obiettivi, al fine di ottenere una significativa riduzione della morbilità e mortalità collegate all'inquinamento atmosferico ed una conseguente diminuzione dei relativi costi sociali e sanitari.

**Tabella 1:** Valori soglia per l'inquinamento da particolato atmosferico, sia come PM10 che come PM2,5, nell'attuale normativa italiana regolata dal Decreto Legislativo n. 155 del 13/08/2010 (1A) e nelle linee guide dell'Organizzazione Mondiale della Sanità esplicitate nel documento "WHO Air quality guidelines - Global update 2005" (1B).

**1A) livelli proposti dal "Decreto Legislativo n. 155 del 13/08/2010"**

Periodo	Valore limite	Data entro la quale il valore limite deve essere raggiunto
<b>PM10</b>		
1 giorno	50 mcg/m <sup>3</sup> , da non superare per più di 35 volte per anno civile	Già in vigore dal 1° gennaio 2005
Anno civile	40 mcg/m <sup>3</sup>	Già in vigore dal 1° gennaio 2005
<b>PM2,5 – Fase 1</b>		
Anno civile	25 mcg/m <sup>3</sup>	1° gennaio 2015
<b>PM2,5 – Fase 2</b>		
Anno civile	Valore limite da stabile con successivo decreto – valore indicative di 20 mcg/m <sup>3</sup>	1° gennaio 2020

**1B) livelli proposti dal documento "WHO Air quality guidelines - Global update 2005"**

Periodo	Valore limite
<b>PM10</b>	
1 giorno	50 mcg/m <sup>3</sup>
Anno civile	20 mcg/m <sup>3</sup>
<b>PM2,5</b>	
1 giorno	25 mcg/m <sup>3</sup>
Anno civile	10 mcg/m <sup>3</sup>

**BIBLIOGRAFIA**

1. Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, Luepker R, Mittleman M, Samet J, Smith SC Jr, Tager I; Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. 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.
2. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, Holguin F, Hong Y, Luepker RV, Mittleman MA, Peters A, Siscovick D, Smith SC Jr, Whitsel L, Kaufman JD; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation*. 2010 Jun 1;121(21):2331-78
3. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation*. 2006;114:1863–1872.
4. Nawrot TS, Perez L, Künzli N, Munters E, Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *Lancet*. 2011;377(9767):732-40.
5. Zanobetti A, Schwartz J. The effect of fine and coarse particulate air pollution on mortality: a national analysis. *Environ Health Perspect*. 2009;117(6):898-903.
6. Dockery DW, Pope CA 3rd, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG Jr, Speizer FE. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med*. 1993;329(24):1753-9.
7. Dominici F, Peng RD, Bell ML, Pham L, McDermott A, Zeger SL, Samet JM. Fineparticulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA*. 2006;295(10):1127-34.
8. Puett RC, Schwartz J, Hart JE, Yanosky JD, Speizer FE, Suh H, Paciorek CJ, Neas LM, Laden F. Chronic particulate exposure, mortality, and coronary heart disease in the nurses' health study. *Am J Epidemiol*. 2008;168(10):1161-8.
9. Peters A, von Klot S, Heier M, Trentinaglia I, Hörmann A, Wichmann HE, Löwel H; Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Study Group. Exposure to traffic and the onset of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1721-30.
10. Pope CA 3rd, Muhlestein JB, May HT, Renlund DG, Anderson JL, Horne BD. Ischemic heart disease events triggered by short-term exposure to fine particulate air pollution. *Circulation*. 2006;114(23):2443-8.
11. Mustafic H, Jabre P, Caussin C, Murad MH, Escolano S, Tafflet M, Périer MC, Marijon E, Vernerey D, Empana JP, Jouven X. Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(7):713-21.
12. Pope CA 3rd, 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(1):71-7.
13. Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA. Particulate air pollution and hospital admissions for congestive heart failure in seven United States cities. *Am J Cardiol*. 2006;97(3):404-8.
14. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, Kaufman JD. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2007;356(5):447-58.
15. 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.
16. Weuve J, Puett RC, Schwartz J, Yanosky JD, Laden F, Grodstein F. Exposure to particulate air pollution and cognitive decline in older women. *Arch Intern Med*. 2012;172(3):219-27.
17. Baccarelli A, Martinelli I, Zanobetti A, Grillo P, Hou LF, Bertazzi PA, Mannucci PM, Schwartz J. Exposure to particulate air pollution and risk of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 2008;168(9):920-7.
18. Martinelli N, Girelli D, Cigolini D, Sandri M, Ricci G, Rocca G, Olivieri O. Access rate to the emergency department for venous thromboembolism in relationship with coarse and fine particulate matter air pollution. *PLoS One*. 2012;7(4):e34831.
19. Zanobetti A, Franklin M, Koutrakis P, Schwartz J. Fine particulate air pollution and its components in association with cause-specific emergency admissions. *Environ Health*. 2009;8:58.
20. Dominici F, Peng RD, Barr CD, Bell ML. Protecting human health from air pollution: shifting from a single-pollutant to a multipollutant approach. *Epidemiology*. 2010;21(2):187-94.
21. [http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/air\\_pollution\\_20110926/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/air_pollution_20110926/en/index.html). Accesso on-line in data 20 settembre 2012.

## Potenziati Meccanismi Eziologici di danno metabolico e pro-infiammatorio

I principali inquinanti atmosferici rilevabili sono il monossido di carbonio (CO), il biossido di zolfo (SO<sub>2</sub>), il biossido di azoto (NO<sub>2</sub>), il benzene, l'ozono, gli idrocarburi policiclici aromatici e le polveri sottili. Queste ultime hanno suscitato un grosso interesse igienico-sanitario che deriva, storicamente, dallo studio di fenomeni acuti di smog. Sono soprattutto le polveri sottili che determinano un rilevante incremento dell'insorgenza di patologie cardiovascolari e respiratorie [1]. La loro presenza nell'ambiente è legata a fonti naturali (eruzioni vulcaniche, polverosità terrestre, pollini ecc.) o può derivare da attività antropiche (centrali termiche, inceneritori, traffico etc.).

Mentre le particelle con diametro maggiore di 10 micron vanno incontro a naturali fenomeni di sedimentazione e comunque sono trattenute dalle vie aeree superiori, quelle di diametro inferiore o uguale a 10 micron (note come frazione PM<sub>10</sub>) rappresentano la frazione respirabile delle polveri e conseguentemente quella più pericolosa per la salute dell'uomo. Via sono due ipotesi che spiegano il danno da inquinanti: la prima è che gli effetti sistemici negativi siano secondari ad un danno polmonare diretto [2]; la seconda che le polveri sottili entrino direttamente nel torrente circolatorio e perturbino così l'omeostasi cardiovascolare [3].

### *Effetti metabolici*

Alcuni studi hanno suggerito che PM<sub>2.5</sub> inducono uno stato pro-infiammatorio subclinico sia a livello polmonare sia sistemico che sia associano ad insulino resistenza e diabete mellito [4]. È stato inoltre osservato che l'esposizione a PM<sub>2.5</sub>, unitamente ad una dieta grassa, sono in grado di produrre sindrome metabolica [5]. Questa sinergia negativa sarebbe mediata da uno stress ossidativo secondario ad attivazione della NAD(P)H ossidasi, un complesso enzimatico presente sulla membrana cellulare in grado di produrre anione superossido (radicale libero dell'ossigeno). Recentemente è stato dimostrato come topi esposti a PM(2.5) per 10 settimane sviluppano steatoepatite non alcoolica (NASH) [6]. In particolare questi animali evidenziano un'alterata glicogenosintesi, alterata tolleranza

ai carboidrati e insulino resistenza. In un ceppo di roditori esposti a PM<sub>2.5</sub> si osservava insulino resistenza e una ridotta tolleranza al glucosio [7]. Gli stessi autori osservavano anche una riduzione di adiponectina, un'adipocitochina associata a sensibilità all'insulina, una spiccata risposta infiammatoria e un ridotto numero di mitocondri a livello del tessuto adiposo. L'esposizione a PM<sub>2.5</sub> produceva un aumento di stress ossidativo e una riduzione dei mitocondri a livello del tessuto adiposo bruno. Com'è noto il tessuto adiposo bruno è metabolicamente "protettivo" rispetto al tessuto adiposo bianco poiché converte energia in calore: pertanto il PM<sub>2.5</sub> impedirebbe l'attuazione di un importante meccanismo di compenso metabolico, quale la dispersione di calore [8]. Nel roditore la frazio-

ne PM2.5 delle polveri sottili non solo è in grado di indurre insulino resistenza ma anche di stimolare cellule proinfiammatorie a livello del grasso viscerale [9], fenomeno questo caratterizzato da una elevata attività pro-aterosclerotica del tessuto adiposo.

Anche nell'uomo si è evidenziata una relazione tra polveri sottili e alterazioni metaboliche. Lo studio 1999–2002 US National Health and Examination Survey poneva in evidenza uno stretto rapporto tra insulino resistenza e inquinanti atmosferici [10]. Questi autori hanno osservato una mancata relazione tra obesità e diabete in assenza di inquinanti atmosferici ed un significativo peggioramento del compenso metabolico nel diabete in presenza di inquinanti atmosferici. Dal punto di vista causale ad esempio è stato dimostrato che composti diossino-simili sono in grado di antagonizzare i recettori dei peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) [11]. Un'altra ipotesi formulata è che gli idrocarburi poliaromatici alterino

**Effetti pro infiammatori**

Le particelle ultrasottili di fuliggine dei motori diesel sono in grado di bloccare la sintesi di nitrossido (NO), il più potente vasodilatatore sino ad oggi conosciuto [16]. Nell'uomo, le particelle ultrasottili causano vasocostrizione consensualmente all'aumento di endotelina-1 [17]. L'esposizione a PM10 accelera la progressione delle lesioni aterosclerotiche mediante l'aumentato reclutamento di monociti aderenti alla superficie endoteliale e alla loro migrazione nello spazio sub intinale [18]. Il comun denominatore di questi effetti negativi sembra essere lo stress ossidativo causato dalle polveri sottili: queste, a livello delle cellule endoteliali

la lipolisi, inducano aumento di peso e modifichino la risposta ormonale della lipolisi stessa [12]. Nello studio Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) in 5,465 soggetti di età compresa tra 45-84 anni senza cardiopatia ischemica, PM2.5 (10.2 µg/m3) si associava a disfunzione autonoma, patologia, questa, molto più prevalente tra coloro affetti da sindrome metabolica [13]. Evidenze epidemiologiche dimostrano un legame tra inquinamento e diabete mellito [14] anche se, recentemente, uno studio longitudinale non ha confermato questa associazione [15]. In conclusione esistono evidenze sperimentali e cliniche osservazionali che dimostrano un'associazione tra inquinanti atmosferici e alterazioni metaboliche: è necessario però che questa ipotesi deve essere confermata da studi prospettici di lunga durata. I lavori disponibili pongono però in primo piano l'ipotesi che l'inquinamento atmosferico induca danno vascolare anche mediante la capacità di alterata l'omeostasi metabolica.

arteriose, stimolano la formazione di ione superossido grazie all'attivazione di una chinasi, la JNK1, e all'esaurimento delle difese anti-ossidanti [19]. La produzione di radicali liberi dell'ossigeno come elemento chiave nell'induzione della disfunzione endoteliale da inquinanti è stato poi confermato da numerosi altri studi e potrebbe essere alla base delle osservazioni cliniche che associano l'inquinamento al danno cardiovascolare. Lo studio Veterans Administration (VA) Normative Aging Study ha dimostrato in 642 soggetti anziani un'associazione significativa tra inquinanti atmosferici e livelli di molecole di adesione qua-

li sICAM-1 particolarmente in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 [20]. Infine, come nota di curiosità, durante le Olimpiadi di Pechino, città notoriamente molto inquinata, vi è stata una drastica riduzione dell'inquinamento atmosferico; rispetto al periodo pre-olimpiade è stata osservata una significativa riduzione dei marcatori di pro-infiammazione quali la proteina C reattiva, i globuli bianchi,

fibrinogeno, fattore di von Willebrand, CD40 ligand solubile, e P-selectina [21]. In conclusione gli inquinanti atmosferici sono in grado di indurre uno stato pro-infiammatorio sub-clinico che, unitamente alle alterazioni metaboliche, concorre a creare disfunzione endoteliale e ad iniziare quella serie di eventi che portano alla formazione della lesione aterosclerotica vera e propria.

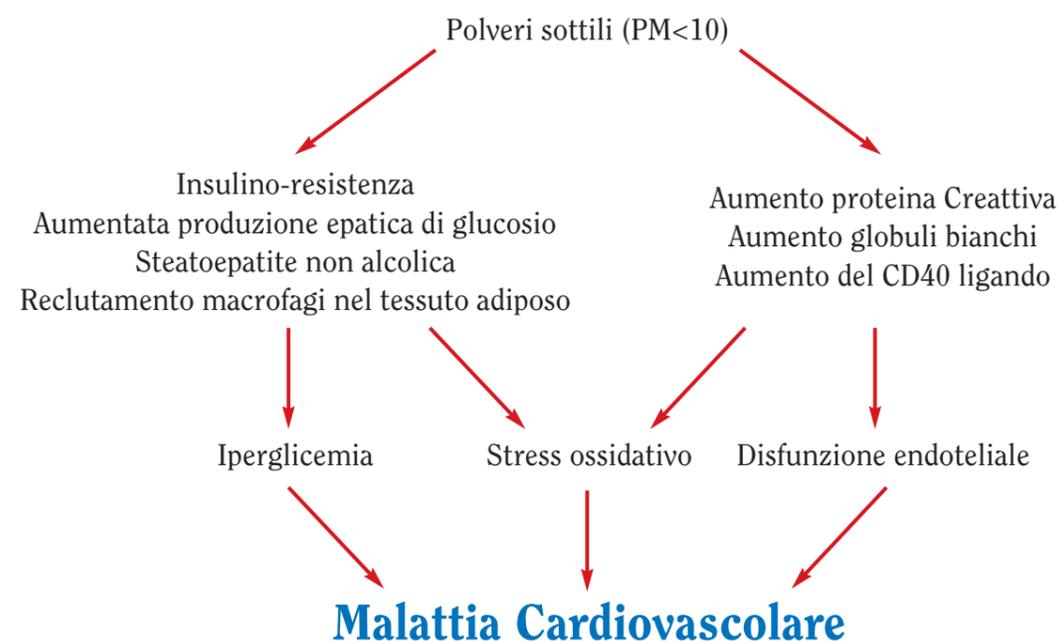


Figura 2

## BIBLIOGRAFIA

1. Mills NL, Donaldson K, Hadoke PW, Boon NA, MacNee W, Cassee FR, Sandström T, Blomberg A, Newby DE. Adverse cardiovascular effects of air pollution. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6:36-44. Epub 2008 Nov 25
2. Seaton A et al. (1995) Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 345: 176-178
3. Nemmar A et al. (2001) Passage of intratracheally instilled ultrafine particles from the lung into the systemic circulation in hamster. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 1665-1668
4. Brook RD, Jerrett M, Brook JR, Bard RL, Finkelstein MM. The relationship between diabetes mellitus and traffic-related air pollution. *J Occup Environ Med* 2008;50:32-38; Chen JC, Schwartz J. Metabolic syndrome and inflammatory responses to long-term particulate air pollutants. *Environ Health Perspect* 2008;116:612-617
5. Xu X, Yavar Z, Verdin M, Ying Z, Mihai G, Kampfrath T, et al. Effect of early particulate air pollution exposure on obesity in mice: role of p47phox. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:2518-2527
6. Zheng Z, Xu X, Zhang X, Wang A, Zhang C, Hüttemann M, Grossman LI, Chen LC, Rajagopalan S, Sun Q, Zhang K. Exposure to Ambient Particulate Matter Induces a NASH-like Phenotype and Impairs Hepatic Glucose Metabolism in an Animal Model. *J Hepatol*. 2012 Aug 15
7. Xu X, Liu C, Xu Z, Tzan K, Zhong M, Wang A, Lippmann M, Chen LC, Rajagopalan S, Sun Q. Long-term exposure to ambient fine particulate pollution induces insulin resistance and mitochondrial alteration in adipose tissue. *Toxicol Sci*. 2011;124:88-98. Epub 2011 Aug 27
8. Xu Z, Xu X, Zhong M, Hotchkiss IP, Lewandowski RP, Wagner JG, Bramble LA, Yang Y, Wang A, Harkema JR, Lippmann M, Rajagopalan S, Chen LC, Sun Q. Ambient particulate air pollution induces oxidative stress and alterations of mitochondria and gene expression in brown and white adipose tissues. *Part Fibre Toxicol*. 2011 Jul 11;8:20
9. Sun Q, Yue P, Deiluiis JA, Lumeng CN, Kampfrath T, Mikolaj MB, Cai Y, Ostrowski MC, Lu B, Parthasarathy S, Brook RD, Moffatt-Bruce SD, Chen LC, Rajagopalan S. Ambient air pollution exaggerates adipose inflammation and insulin resistance in a mouse model of diet-induced obesity. *Circulation*. 2009 3;119:538-46. Epub 2009 Jan 19
10. D-H Lee, I-K Lee, K Song et al. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the national health and examination survey 1999-2002. *Diabetes Care*, 29 (2006), pp. 1638-1644
11. RBJ Remillard, NJ Bunce. Linking dioxins to diabetes: epidemiology and biologic plausibility *Environ Health Perspec*, 110 (2002), pp. 853-858
12. Jones OA, Maguire ML, Griffin JL. Environmental pollution and diabetes: a neglected association. *Lancet*. 2008 26;371:287-8
13. Park SK, Auchincloss AH, O'Neill MS, Prineas R, Correa JC, Keeler J, Barr RG, Kaufman JD, Diez Roux AV. Particulate air pollution, metabolic syndrome, and heart rate variability: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Environ Health Perspect*. 2010;118:1406-11. Epub 2010 Jun 8.
14. Brook RD, Jerrett M, Brook JR, Bard RL, Finkelstein MM. The relationship between diabetes mellitus and traffic-related air pollution. *J Occup Environ Med*. 2008;50:32-38
15. Dijkema MB, Mallant SF, Gehring U, van den Hurk K, Alsema M, van Strien RT, Fischer PH, Nijpels G, Stehouwer CD, Hoek G, Dekker JM, Brunekreef B. Long-term exposure to traffic-related air pollution and type 2 diabetes prevalence in a cross-sectional screening-study in the Netherlands. *Environ Health*. 2011 5;10:76
16. Muto E, Hayashi T, Yamada K, Esaki T, Sagai M, Iguchi A. Endothelial-constitutive nitric oxide synthase exists in airways and diesel exhaust particles inhibit the effect of nitric oxide. *Life Sci*. 1996;59:1563-70
17. Peretz A, Sullivan JH, Leotta DF, Trenga CA, Sands FN, Allen J, Carlsten C, Wilkinson CW, Gill EA, Kaufman JD. Diesel exhaust inhalation elicits acute vasoconstriction in vivo. *Environ Health Perspect*. 2008;116:937-42
18. Yatera K, Hsieh J, Hogg JC, Tranfield E, Suzuki H, Shih CH, Behzad AR, Vincent R, van Eeden SF. Particulate matter air pollution exposure promotes recruitment of monocytes into atherosclerotic plaques. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 294:H944-53. Epub 2007 Dec 14

19. Li R, Ning Z, Cui J, Khalsa B, Ai L, Takabe W, Beebe T, Majumdar R, Sioutas C, Hsiai T. Ultrafine particles from diesel engines induce vascular oxidative stress via JNK activation. *Free Radic Biol Med*. 2009 15;46:775-82. Epub 2008 Dec 11
20. Alexeeff SE, Coull BA, Gryparis A, Suh H, Sparrow D, Vokonas PS, Schwartz J. Medium-term exposure to traffic-related air pollution and markers of inflammation and endothelial function. *Environ Health Perspect*. 2011;119:481-6. Epub 2011 Feb 24
21. Rich DQ, Kippen HM, Huang W, Wang G, Wang Y, Zhu P, Ohman-Strickland P, Hu M, Philipp C, Diehl SR, Lu SE, Tong J, Gong J, Thomas D, Zhu T, Zhang JJ. Association between changes in air pollution levels during the Beijing Olympics and biomarkers of inflammation and thrombosis in healthy young adults. *JAMA*. 2012;307:2068-78

## Inquinamento atmosferico e alterazioni emocoagulative

Quando in molte città Italiane, d'inverno come d'estate, aumenta in maniera vertiginosa il livello di inquinamento atmosferico, non mancano interviste a pneumologi che giustamente sottolineano i numerosi effetti deleteri, a breve e lungo termine, sull'apparato respiratorio: asma, bronchite e tumori del polmone. Manca spesso la voce dei cardiologi. Infatti, è solo da 15-20 anni che studi epidemiologici condotti in aree urbane sia dell'Europa sia dell'America (e anche dell'Italia) hanno dimostrato che le variazioni dell'inquinamento atmosferico hanno un importante effetto nocivo sulle malattie cardiovascolari. L'incremento di eventi come l'infarto miocardico e l'ictus ischemico si verifica sia con un'aumentata esposizione cronica [1-6] che con un'esposizione acuta [7,8] all'inquinamento, e si associa ad un aumento della mortalità. Sono colpiti gli uomini come le donne, come dimostra un grande studio prospettico che eseguito, nell'ambito della ben nota coorte del Women's Health Initiative, può essere usata come modello esemplificativo. Lo studio è stato eseguito in 65,892 donne di età post-menopausale provenienti da 36 aree metropolitane degli USA e seguite per 6 anni con la rilevazione della relazione tra eventi incidenti cardiovascolari e esposizione a polveri sottili di diametro aerodinamico inferiore a 2.5 mm (altrimenti note come PM2.5). Le principali e peculiari caratteristiche di questo studio rispetto ai precedenti sono le dimensioni della coorte: ma anche e soprattutto il fatto che esso è stato specificamente concepito e disegnato per valutare l'effetto dell'inquinamento da particolato sulle malattie cardiovascolari. Nei precedenti

studi infatti l'effetto dell'inquinamento su queste malattie veniva rilevato come prodotto secondario di studi disegnati primitivamente per valutare l'effetto su altri eventi, soprattutto tumori e malattie respiratorie. Il risultato dello studio WHI è chiaro, inequivocabile e assai preoccupante per le donne (e gli uomini) che vivono nelle inquinatissime città Italiane: per ogni aumento di 10 microgrammi (mg) per metro cubo di PM2.5 (un incremento che è tanto modesto quanto frequentissimo in molte aree urbane) vi è un aumento del 24% delle malattie cardiovascolari e del 76% della mortalità cardiovascolare[9]. Né la situazione è più rosea per quanto riguarda le manifestazioni cerebrovascolari, che aumentano del 35%[9]. Il disegno dello studio e la sua analisi statistica sono state in grado di controllare l'effetto sui risultati ottenuti delle variabili confondenti e degli altri fattori di rischio, per cui l'aumento delle malattie cardiovascolari associato all'aumento degli inquinati è risultato del tutto indipendente.

Questo e altri importanti studi sul rapporto tra inquinamento e malattie cardiovascolari lasciano aperto il problema del meccanismo patogenetico dell'aumentato rischio cardio- e cerebrovascolare determinato dall'esposizione alle polveri sottili. Se sembra chiaro da vari dati che il particolato fine aumenta la formazione di placche aterosclerotiche[10], rimane da stabilire con certezza se alla base degli eventi acuti cardiovascolari vi è un aumento delle variabilità della frequenza cardiaca da disregolazione neurovegetativa [11,12], e/o un aumento della formazione del trombo occludente ar-

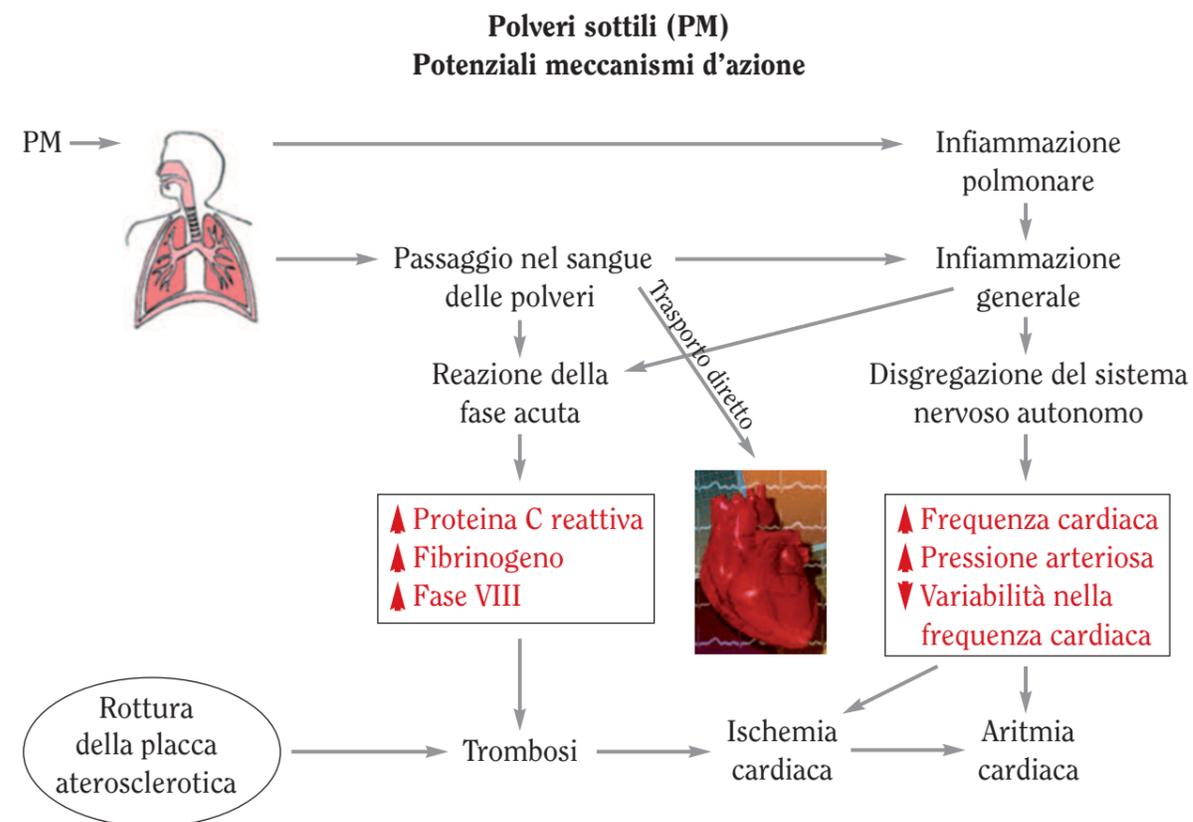
terie o vene (Figura). Con i collaboratori della Clinica del Lavoro di Milano abbiamo pubblicato alcuni dati ottenuti nella Regione Lombardia, che sembrerebbe in favore di quest'ultima ipotesi [13,14]. Uomini e donne esposti a maggiori concentrazioni di polveri sottili hanno uno stato di ipercoagulabilità, espresso da un accorciamento del tempo di protrombina di entità paragonabile a quella osservata in donne che assumono estrogeni (che aumentano il rischio di trombosi) [13], e un aumento di livelli plasmatici di omocisteina, che si verifica soprattutto nei fumatori di sigaretta [14].

Questi dati sull'importante ruolo dell'ipercoagulabilità del sangue si accompagnano a nuovi dati clinici nell'effetto dell'inquinamento sul tromboembolismo venoso (trombosi venosa ed embolia polmonare), la terza malattia cardiovascolare per frequenza [15,16]. In uno studio caso controllo condotto in 870 pazienti con trombosi venosa e 1210 soggetti sani che vivono in Lombardia, per ogni aumento di 10 µg/mm<sup>3</sup> di PM<sub>10</sub> vi era un aumento del 70% dell'incidenza di trombosi, indipendentemente da altre variabili cliniche e sperimentali [15]. Nell'ambito dello studio, l'esposizione al particolato era associata ad un accorciamento del tempo di protrombina, confermando il precedente studio che era stato basato su un più breve periodo di esposizione [15]. L'aumentato rischio di trombosi venosa era quasi linearmente associata alla vicinanza della residenza dei pazienti a strade ad alta intensità di traffico, un'associazione che era stata precedentemente dimostrata per eventi cardiovascolari arteriosi [16].

Nel complesso, questi e precedenti studi dimostrano chiaramente che l'esposizione sia acuta che prolungata all'inquinamento atmosferico è as-

sociata ad un aumento delle malattie cardiovascolari arteriose e venose, anche per aumenti del particolato che sono vicini a quelli stabiliti come soglia di allarme dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (20 µg/mm<sup>3</sup>, mentre l'Unione Europea fissa questo limite a 50). E' da notare che a Milano, che insieme a Brescia è la città italiana più inquinata, questo valore limite giornaliero è stato superato in più di un terzo dei giorni nel 2011 (Fonte: 8° Rapporto ISPRA 2012).

I rapporti fra inquinamento e malattie cardiovascolari sono dunque un importante campo di nuove ricerche. Con possibili implicazioni terapeutiche: se vi è ipercoagulabilità nei periodi di massimo inquinamento, si potrebbe considerare la somministrazione preventiva di aspirina, o, secondo alcuni dati preliminari, di statine [12]. Si possono anche realizzare alcuni piccoli accorgimenti. Soprattutto gli anziani e i cardiopatici (che sono a maggior rischio) possono cercare di evitare le strade a maggior traffico se si devono recare al lavoro o semplicemente passeggiare. Si può sperare di avere la fortuna di abitare lontano dalle strade a maggior intensità di traffico, e ai piani più alti. Si può evitare di portare in queste strade i bambini, che per statura o uso di passeggini sono obbligati a respirare gli strati più bassi dell'atmosfera più ricchi di inquinanti. Si può evitare di correre, e quindi di introitare più inquinanti, nelle strade più trafficate: scegliendo per l'attività fisica e sportiva giardini e parchi, dove l'inquinamento da particolati è sicuramente minore. È ovvio che questi accorgimenti che possono essere implementati da tutti non possono certo vicariare gli interventi più strutturali sul traffico veicolare e sul riscaldamento domestico: i soli che possono veramente mutare l'attuale drammatica situazione in Italia.



**Figura 3:** Le polveri sottili (PM) inalate con il respiro giungono nel polmone, dove determinano infiammazione locale e generale. A sua volta l'infiammazione determina una disregolazione del sistema nervoso autonomo, che può provocare tachicardia, aritmie ed ipertensione. La componente più sottile delle polveri passa direttamente anche nel sangue, dove oltre a contribuire alla disregolazione autonoma, attiva i fattori della coagulazione e a determina così ipercoagulabilità che, in presenza di placche aterosclerotiche vulnerabili, facilita la trombosi e determina ischemia del cuore e di altri organi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Dockery DW, Pope CA, III, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG, Jr., Speizer FE. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993; 329: 1753-1759
2. Pope CA, III, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE, Heath CW, Jr. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 669-674.
3. 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: 1132-1141.
4. Krewski D, Burnett RT, Golderberg MS, et al. Reanalysis of the Harvard Six cities Study and the American Cancer Society Study of Particulate Pollution and Mortality: a special report of Institute's Particle Epidemiology Reanalysis Project. Cambridge, MA: Health Effects institute 2000.
5. Abbey DE, Nishino N, McDonnell WF, Burchette RJ, Knutsen SF, Lawrence BW, 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.
6. Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S, Fischer P, van den Brandt PA. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 2002; 360: 1203-1209.
7. 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.
8. Samet JM, Zeger SL, Dominici F, Currier F, 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.
9. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, Kaufman JD. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2007; 356: 447-458.
10. Kunzli N, Jerrett M, Mack WJ, Beckerman B, LaBree L, Gilliland F, Thomas D, Peters J, Hodis HN. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 201-206.
11. Chen JC, Stone PH, Verrier RL, Nearing BD, MacCallum G, Kim JY, Herrick RF, You J, Zhou H, Christiani DC. Personal coronary risk profiles modify autonomic nervous system responses to air pollution. *J Occup Environ Med* 2006; 48: 1133-1142.
12. Schwartz J, Park SK, O'Neill MS, Vokonas PS, Sparrow D, Weiss S, Kelsey K. Glutathione-S-transferase M1, obesity, statins, and autonomic effects of particles: gene-by-drug-by-environment interaction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1529-1533.
13. Baccarelli A, Zanobetti A, Martinelli I, Grillo P, Hou L, Giacomini S, Bonzini M, Lanzani G, Mannucci PM, Bertazzi PA, Schwartz J. Effects of exposure to air pollution on blood coagulation. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 252-260.
14. Baccarelli A, Zanobetti A, Martinelli I, Grillo P, Hou L, Lanzani G, Mannucci PM, Bertazzi PA, Schwartz J. Air pollution, smoking, and plasma homocysteine. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 176-181.
15. Baccarelli A, Martinelli I, Zanobetti A, Grillo P, Hou LF, Bertazzi PA, Mannucci PM, Schwartz J. Exposure to particulate air pollution and risk of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2008;168:920-7.
16. Baccarelli A, Martinelli I, Pegoraro V, Melly S, Grillo P, Zanobetti A, Hou L, Bertazzi PA, Mannucci PM, Schwartz J. Living near major traffic roads and risk of deep vein thrombosis. *Circulation* 2009;119:3118-3124.

## Effetti del Clima sulla Malattia Cardiovascolare

Numerosi studi epidemiologici condotti sulla popolazione generale di diversi stati del mondo [1] indicano che l'esposizione all'inquinamento atmosferico è collegata a un aumento dei tassi di ricovero ospedaliero, degli eventi cardiovascolari (infarto miocardico e stroke) [2] e della mortalità generale e cardiovascolare. Accanto a questi dati, un altro filone di studi indica che variazioni di mortalità [3], e del tasso di eventi cardiovascolari [4], possono seguire le variazioni di alcune condizioni climatiche. Nelle regioni calde, dove la temperatura arriva a superare i 30° C, un aumento di un 1° C della temperatura si associa ad un aumento del 3% del tasso di mortalità per tutte le cause [5]. Nel Nord America un aumento della temperatura di 4,7° C corrisponde a un aumento della mortalità cardiovascolare di circa il 2,6% (95% CI da 1.3 a 3.9) [6]. Dati più recenti indicano che le ondate di calore riconoscono come principale causa di mortalità le malattie cardiovascolari (13-90%) e cerebrovascolari (6-52%) soprattutto tra gli anziani [7]. D'altra parte anche una riduzione di 10°C della temperatura è seguita da un aumento dell'11% della mortalità coronarica, del 13% di eventi coronarici totali e del 26% della ricorrenza di infarto o stroke [8]. I casi di infarto miocardico durante la stagione invernale sono superiori del 53% rispetto alla stagione estiva [9]. L'effetto è sempre più evidente nei soggetti anziani [10]. In genere quindi il rapporto tra rischio di mortalità cardiovascolare e temperatura è caratterizzato da un anda-

mento ad U dove il rischio diminuisce a partire dalle temperature più basse fino ad incontrare un punto di svolta dopo il quale tende di nuovo ad aumentare con le temperature maggiori [11]. Ogni area geografica è infatti caratterizzata da un livello di mortalità minimo che in genere corrisponde alle temperature che si registrano mediamente nel paese [12]. Il clima è però in grado anche di influenzare fortemente la concentrazione di agenti inquinanti nell'aria con meccanismi diversi. Gli agenti climatici (temperatura, precipitazioni, nuvolosità, umidità, velocità del vento e direzione del vento) possono infatti influire sull'inquinamento 1) inducendo modificazioni delle emissioni antropiche, attraverso il consumo di combustibili fossili per il riscaldamento o la refrigerazione, 2) influenzando la dispersione nell'aria, attraverso variazioni della velocità del vento, 3) modificando l'emissione da parte delle sorgenti naturali, incendi ed erosioni del suolo, e infine 4) influenzando la distribuzione ed il tipo degli aeroallergeni, mediata dai cambiamenti climatici. Per contro anche l'inquinamento, ed in particolare la composizione chimica dell'atmosfera, può avere effetti sul clima attraverso l'effetto serra. Dopo le prime osservazioni che suggerivano l'esistenza di una interazione tra inquinamento e clima negli effetti sulla salute umana [13], numerosi studi hanno cercato di identificare quanto queste due condizioni siano indipendenti tra loro negli effetti sulla salute.

### **Influenza della temperatura sulla relazione tra inquinamento e mortalità cardiovascolare**

Cheng Y et al. (2012) analizzando i dati relativi ai soggetti residenti in 9 distretti urbani di Shanghai (Cina) dal 2001 al 2004, hanno osservato che per ogni 10 µg/m<sup>3</sup> di aumento di PM10 si ha un aumento di mortalità CV dello 0.23% (95% CI da 0.02% a 0.44%) nei giorni con temperatura nella media mentre nei giorni freddi (<15° percentile) l'aumento è più alto (0.49%; da 0.13% a 0.86%). La più forte associazione tra inquinamento atmosferico e mortalità giornaliera nelle giornate più fredde è in linea con i dati rilevati in altri tre studi condotti ad Hong Kong (Touloumi G, 1996), Shanghai (Zhang Y et al. 2006), e Atene (Wong CM et al. 1999; Wong CM et al. 2001) ma è in conflitto con altri studi che hanno invece notato un maggiore effetto durante la stagione calda [14]. Secondo uno studio condotto a Londra (Anderson HR et al. BMJ 1996) gli effetti della concentrazione di ozono, NO<sub>2</sub> e SO<sub>2</sub> sulla mortalità cardiovascolare sono infatti più marcati nei mesi caldi (da aprile a settembre) quando un aumento da 7 a 36 ppb della concentrazione di ozono nell'aria si associava ad un aumento del 3.6% (95% CI 1.04 to 6.1) della mortalità cardiovascolare rispetto alla stagione fredda. Anche i dati otte-

### **Interazione tra inquinamento e temperatura**

Gli studi che hanno indagato l'interazione tra inquinamento, temperatura e mortalità [20] hanno confermato che inquinamento e temperatura sono associati in maniera indipendente con la mortalità. Uno studio condotto in In-

nuti in uno studio condotto su 9 città europee mostrano che SO<sub>2</sub> ha un maggiore effetto sulla mortalità durante i mesi caldi rispetto ai mesi freddi [15]. Anche alcune metanalisi e studi multicentrici indicano un effetto prevalente degli inquinanti sulla mortalità durante la stagione calda [16], quando un aumento di 10-ppb di ozono si associa ad un aumento della mortalità totale dello 0.87% (95% CI 0.55% to 1.18%) [17]. Queste discordanze sono probabilmente legate ai diversi effetti delle variazioni climatiche nelle diverse aree geografiche. Uno studio molto ampio condotto dal 2001 al 2004 a Wuhan (Cina), che includeva i dati relativi a circa 4.5 milioni di residenti in un'area di 201 km<sup>2</sup> [18] ha mostrato che l'effetto della concentrazione di PM10 sulla mortalità cardiovascolare è maggiore nei giorni a temperatura media giornaliera più alta (33.1 °C), ma è presente, sia pure in misura minore, anche nei giorni freddi (2.2 °C). L'effetto era invece non rilevabile nei giorni a temperatura intermedia. In particolare l'aumento di mortalità cardiovascolare per 10 µg/m<sup>3</sup> di aumento della concentrazione di PM10 nei giorni caldi era del 3.28% (95% CI da 1.24 a 5.37) [19].

ghilterra negli anni tra il 1999 ed il 2004 [21] ha indicato che due misure climatiche locali (media giornaliera della temperatura massima e totale delle ore di sole) e una misura di inquinamento atmosferico sono in grado di spie-

gare - senza tener conto di altri fattori - quasi il 60% della variazione geografica su larga scala dei tassi di mortalità per malattie cardiovascolari. I modelli sono stati aggiustati per deprivazione, un indice che misura la salubrità dello stile di vita delle popolazioni, e l'urbanicità. Nel modello corretto integralmente, la qualità dell'aria non era significativamente associata con i tassi di mortalità per malattie cardiovascolari, ma la temperatura e il sole erano entrambi significativamente associati negativamente [22]. Secondo questi risultati l'inquinamento atmosferico ha una piccola associazione positiva con i tassi di mortalità per CHD in piccole aree. Un risultato simile è stato dimostrato da Maheswaran et al. in un'analisi condotta a Sheffield [23], in cui i livelli di ossido di azoto sono risultati significativamente associati

### **Identificazione dei soggetti a rischio e sistemi previsionali**

L'effetto stimato di mortalità è maggiore nella popolazione anziana rispetto a quella di età inferiore ai 65 anni [25].

Alcune altre caratteristiche come malattie cardiovascolari e respiratorie, alcuni polimorfismi genetici preesistenti, l'obesità e il diabete, possono aumentare la suscettibilità delle popolazioni agli effetti dell'inquinamento sulla salute (Tabella SACKS).

Nel complesso, gli studi epidemiologici con il supporto di elementi di prova di una controllata esposizione umana e gli studi tossicologici, indicano alcune caratteristiche che possono portare a un aumento della suscettibilità al PM. Queste includono l'età in particolare i bambini e gli anziani; pregressi eventi cardiovascolari (ad esempio, CAD) e respiratori (ad

ad un aumento della mortalità per CHD (più piccole, non significative associazioni inoltre sono state indicate per il monossido di carbonio e particolato). È interessante notare che l'analisi di Sheffield non ha mostrato alcuna associazione tra inquinamento atmosferico e ricoveri ospedalieri per CHD, il che suggerisce che l'inquinamento atmosferico possa aumentare il rischio di morte improvvisa per malattia coronarica (anche se confondimento residuo non poteva essere esclusa). Anche l'analisi secondaria di uno studio di coorte limitato ad alcune aree metropolitane statunitensi, ha mostrato aumenti piccoli ma significativi della mortalità cardiovascolare per i residenti in aree con inquinamento atmosferico maggiore (sia per i fumatori attuali ed ex) [24].

esempio, asma); alcuni polimorfismi genetici e un basso livello di istruzione e di reddito [26]. Un'evidenza più limitata suggerisce un aumento degli effetti PM-correlati sulla salute in soggetti con diabete, BPCO, e aumentato BMI. I dati epidemiologici attualmente disponibili non permettono tuttavia di chiarire la forza complessiva delle prove per incompleta caratterizzazione delle popolazioni incluse e per incoerenza tra gli studi. Una serie di fattori, come ad esempio l'uso di farmaci da parte dei volontari, la selezione dei soggetti inclusi negli studi, e la non specificità degli outcome, non consentono di offrire elementi utili ad identificare con maggiore precisione i soggetti a rischio [27].

**Conclusioni**

Chiarire ulteriormente gli effetti della temperatura sulla morbilità e mortalità cardiovascolare può avere importanti effetti sulla salute pubblica. Con la attuale disponibilità di previsioni del tempo ragionevolmente accura-

te fino a un paio di giorni di anticipo, le persone più vulnerabili potrebbe essere avvisati di un possibile aumento del rischio di eventi cardiovascolari [28].

**BIBLIOGRAFIA**

1. Basu and Ostro, 2008, Rossi et al. 1999, Omori et al. 2003, Vichit-Vadakan et al. 2008, Qian et al. 2007, Lee and Schwartz, 1999, Yi et al. 2009
2. Kan and Chen 2003; Ostro et al. 2000; Pope et al. 2002; Samet et al. 2000
3. Baccini et al. 2008; Barnett et al. 2007; Conti et al. 2005; Kan et al. 2007; Tong et al. 2010
4. Bhaskaran K Heart 2009
5. McMichael AJ et al. 2006
6. Basu R et al. 2008
7. Knowlton K et al. 2009
8. Danet S et al. 1999
9. Spencer FA 1998
10. Morabito et al. 2005
11. Kan HD, et al. 2003
12. Keatinge WR et al.2000
13. Goldstein IF 1972
14. Bell ML et al. 2004; Anderson HR et al. 1996; Bell ML et al. 2005; Bremner SA et al. 1999; Ito K et al. 2005; Ostro B et al. 1996; Schwartz J et al. 2005
15. Zmirou D et al. 1998
16. Bell ML et al. 2005; Ito K et al. 2005; Schwartz J et al. 2005
17. Epidemiology. 2005
18. Qian Z et al. 2008
19. Qian Z et al. 2008
20. Qian et al. 2008; Ren and Tong et al. 2006; Roberts et al. 2004
21. Scarborough et al. 2012
22. Scarborough P et al. 2012
23. Maheswaran R et al. 2005
24. Pope C et al. 2004
25. Kan et al. 2008; Aga et al. 2003;. Bell et al.2008;. Katsouyanni et al.2001;. Vichit-Vadakan et al.2008; Li et al. 2011
26. Sacks JD et al. 2011
27. Huang et al. 2009
28. UK Met Office 2009

**Inquinamenti atmosferici e fumo di sigaretta: loro ruolo nella riabilitazione cardiovascolare**

Gli effetti dell'inquinamento atmosferico sull'apparato cardiovascolare e la possibilità che sostanze disperse nell'ambiente possano fungere da trigger di sindromi coronariche acute (SCA) sono di recente acquisizione ed ampiamente documentati [1]. Da più lungo tempo sono note le conseguenze dell'esposizione al fumo di tabacco, oggi considerato uno tra i più potenti fattori di rischio per lo sviluppo delle patologie cardiovascolari [2,4]. Attraverso l'aumento della permeabilità vasale e fenomeni infiammatori locali con successivi effetti nocivi sulle cellule endoteliali, sulle cellule muscolari lisce, su leucociti, macrofagi e sulle piastrine, l'abitudine tabagica è in grado di determinare danni permanenti a tutto l'albero arterioso [5] (Tab 2).

**Tabella 2:** Insights into pathophysiology of smoke-related cardiovascular disease. De Rosa S, Pacileo M, Sasso L, et al. Monaldi Arch Chest Dis 2008; 70: 59-67.

**Effects of cigarette smoking on atherosclerosis and cardiovascular disease**

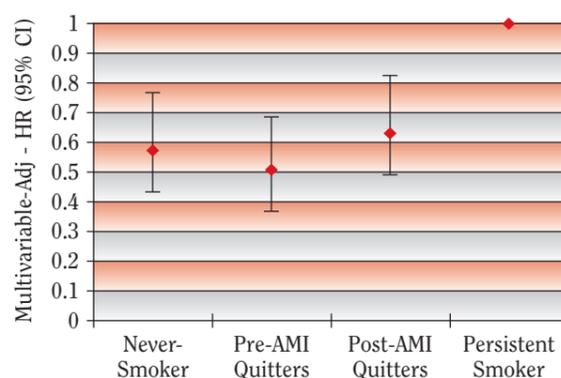
<b>Pathologic effects</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vascular intimal injury</li> <li>• Smooth muscle cell proliferation</li> <li>• Atherosclerosis</li> </ul>
<b>Physiologic effects</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increase in                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- heart rate</li> <li>- blood pressure</li> <li>- cardiac output</li> <li>- myocardial oxygen and nutrient consumption</li> <li>- peripheral vascular resistance</li> </ul> </li> <li>• Lower ventricular fibrillation thresh hold</li> <li>• Arrhythmias</li> <li>• Impared coronary artery flow</li> </ul>
<b>Hematologic effects</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atherosclerosis</li> <li>• Thrombosis</li> <li>• Altered function of:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- prostaglandin, platelets</li> <li>- fibrinogen</li> <li>- plasminogen</li> </ul> </li> <li>• Reduced oxygen carring capacity of hemoglobin</li> </ul>
<b>Metabolic effects</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased level of:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- serum free fatty acid</li> <li>- LDL cholesterol</li> <li>- growth hormone</li> <li>- cortisol</li> <li>- glucose</li> <li>- antidiuretic hormone</li> <li>- glycerol</li> <li>- lactate</li> <li>- pyruvate</li> </ul> </li> <li>• Decreased level of:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- serum HDL cholesterol</li> <li>- estrogen</li> </ul> </li> <li>• Altered metabolism of medications</li> </ul>

Conseguentemente, dal 1976 il fumo è stato ufficialmente incluso nel Framingham prediction score per la malattia aterosclerotica [6] ed è universalmente considerato uno dei bersagli di tutte le strategie d'intervento sia in prevenzione primaria che secondaria [7]. Gli effetti negativi del fumo si dimostrano ancor più deleteri nella donna: il Nurses' Health Study, relativo a 120.000 infermiere sane, ha dimostrato come il fumo giornaliero di solo 5 sigarette raddoppi il rischio di infarto miocardico (IMA) mentre quello di un pacchetto lo aumenti di ben 6 volte [7].

Altrettanto chiaramente è dimostrato il beneficio che si ottiene in entrambi i sessi grazie alla sospensione del fumo dopo l'IMA, sia migliorando la sopravvivenza che riducendo la possibilità di nuovi eventi cardiovascolari maggiori [9,10]. Secondo la WHO, il rischio di IMA e mortalità scende al 50% dopo 1 anno di rinuncia al fumo, mentre dopo 3 anni la possibilità di un nuovo evento cardiovascolare si avvicina a quella di chi non ha mai fumato [11]. Tale riduzione si dimostra non meno rilevante ed altrettanto necessaria di quella determinata dagli interventi farmacologici di prevenzione secondaria quali: assunzione giornaliera di acido acetilsalicilico (che determina una riduzione del rischio del 15%) [12], betabloccanti (del 23%) [13] e statine (del 29%) [14]. In una recente ricerca israeliana coinvolgente 17.453 persone-anno di follow-up dopo IMA [15] (Fig. 3), 302 morirono di morte cardiaca; tra questi, 123 erano never-smokers, 70 former smokers, e 234 current smokers. L'HR per l'evento morte risultò 0.57 (95% CI: 0.43-0.75) per chi non aveva mai fumato, 0.52 (95% CI: 0.37-0.71) per chi aveva smesso prima dell'evento acuto e 0.60 (95% CI: 0.45-0.79) per chi aveva smesso dopo l'infarto rispetto a chi aveva continuato a fumare (tutte le  $p < 0.001$ ). È interessante notare come, tra i 381 soggetti che avevano continuato a fumare dopo l'evento, vi furono ben 115 decessi; dopo analisi

multivariata e aggiustamento per le caratteristiche di base e per gli indici di severità, nei persistent smokers la riduzione di 5 sigarette al giorno risultò associata ad una diminuzione della mortalità del 18% ( $p < 0.01$ ). In base a tale studio è possibile affermare che i sopravvissuti ad un IMA never-smokers presentano approssimativamente metà del rischio di morte di chi smise di fumare prima dell'infarto e che l'abbandono del tabagismo dopo l'infarto comporta una riduzione della mortalità ancora più significativa (pre-AMI quitters: HR: 0.50; 95% CI: 0.36-0.68; post-AMI quitters: HR: 0.63; 95% CI: 0.48-0.82).

#### Multivariable-Adjusted HRs (95% CIs) of Death for Smoking Categories



Adjusted association between smoking modeled as time-varying covariates and long-term mortality after acute myocardial infarction (AMI) (see final model for the variables controlled for in Table 2). CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

**Figura 4:** Gerber Y, Rosen LG, Goldbourt U, et al, for the Israel Study Group on First Acute Myocardial Infarction. Smoking Status and Long-Term Survival After First Acute Myocardial Infarction. A Population-Based Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2009; Vol. 54,25: 2382-87.

Negli anni 90, la percentuale di fumatori abituali al momento dell'infarto era elevata, stimabile in-

torno al 53% di current smokers, 20% di former smokers, e 27% di never-smokers [16]; oggi, quella dei fumatori che cessano dopo l'evento acuto sembra oscillare ampiamente (28%-75%) [17-19] ma è realisticamente ascrivibile intorno al 50%. Nella nostra esperienza su pazienti sottoposti a riabilitazione cardiologica (RC) precoce dopo un IMA (in corso di stampa), la percentuale di remissione completa a 2.25 anni è risultata del 77%; tale incoraggiante risultato è riferibile ad un counselling particolarmente intenso e strutturato, ma molto potrebbe aver influito anche la precocità dell'intervento riabilitativo con trasferimento diretto dall'ospedale per acuti e conseguente prolungamento del periodo di astinenza obbligata.

Sia gli interventi educazionali che legislativi mirati al contrasto dell'uso del tabacco hanno dimostrato chiaramente la possibilità di ridurre gli eventi coronarici non solo in chi smette di fumare ma anche nell'intera popolazione a causa dei devastanti effetti del fumo passivo [20,21]: in Scozia, dopo l'istituzione dello "Smoking, health and social care act", il numero di ammissioni per SCA in un periodo d'osservazione di 10 mesi si ridusse del 17% (da 3235 a 2684 casi) (95% CI 18-20) rispetto ad una contemporanea riduzione del 4% in Inghilterra (che non aveva partecipato all'intervento preventivo) e ad una riduzione media annuale del 3% in Scozia nella decade precedente la sperimentazione [22]. Tale riduzione di ricoveri non era attribuibile ad un ipotetico aumento del numero dei decessi pre-ospedalieri per SCA che anzi si ridusse nel periodo in esame del 6%. La diminuzione delle ospedalizzazioni risultò del 14% tra i fumatori, del 19% tra gli ex fumatori e del 21% tra i soggetti che non avevano mai fumato; quest'ultimi riportarono una significativa riduzione dell'esposizione settimanale al fumo passivo ( $P < 0.001$  al chi-square test per il

trend) confermata dall'equivalente riduzione della concentrazione media di cotonina, da 0.68 a 0.56 ng/ml ( $P < 0.001$  al t-test). Un analogo, favorevole effetto secondario alla messa in atto di restrizioni legislative sul consumo di tabacco è stato registrato anche nel nostro Paese [23]: gli eventi coronarici acuti (morte pre-ospedaliera e ammissioni per SCA) nella città di Roma sono stati esaminati prima e dopo l'introduzione "Legge Sirchia, 2005" che proibisce il consumo di tabacco nei luoghi pubblici. La diminuzione degli eventi coronarici risultò particolarmente significativa nei soggetti in età lavorativa (35 e 64 anni) (11.2%, 95% CI 6.9%-15.3%) e nei gruppi socio-economici meno favoriti, verosimilmente perché più condizionati dalla legge sia come fumatori attivi che soggetti al fumo passivo (65-74 anni) (7.9%, 95% CI 3.4%-12.2%).

In considerazione dell'ampia ed inoppugnabile documentazione scientifica sui benefici che il controllo dei fattori di rischio - e tra questi la sospensione del fumo - comporta nel ridurre mortalità e nuovi eventi cardiovascolari e dalla consapevolezza dei Sistemi Sanitari nazionali di dover implementare la prevenzione secondaria attraverso l'istituzione di strutture specificamente concepite, la RC si trova oggi in una posizione privilegiata. Ad essa, infatti, spetta la gestione dell'immediato periodo post-infartuale e post-operatorio, fase caratterizzata dalla massima disposizione del paziente al cambiamento e all'acquisizione di informazioni relative alla modifica dello stile di vita [24]. Smettere di fumare è effettivamente assai difficile ed interventi di counselling forniti nel momento più opportuno da personale esperto, coadiuvato da materiale didattico ed assistito da psicologi e dai familiari si sono dimostrati in grado di fornire le migliori possibilità di successo [25]. Anche per tale motivo, la RC è da tempo raccomandata

con il più alto livello di evidenza (Classe I) dalle linee guida ESC e ACC/AHA per il trattamento dei pazienti con cardiopatia post-acuta e cronica [26-29] e, recentemente, tale indicazione è stata ribadita con chiarezza nel nostro Paese [30] dalla commissione congiunta ANMCO/IACPR-GICR (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri/ Italian Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation). Non

possiamo che augurarci che le indicazioni emerse in tale consensus document diventino pratica corrente in tutte le Cardiologie dell'acuto favorendo lo sviluppo di questa nuova branca della cardiologia ma sin da ora tutti i medici, i caregiver e gli educatori in genere dovranno contribuire al contrasto al consumo di tabacco con il consiglio, l'informazione e, auspicabilmente, con l'esempio.

## BIBLIOGRAFIA

- Burgan O, Smargiassi A, Perron S and Kosatsky T. Cardiovascular effects of sub-daily levels of ambient fine particles: a systematic review. *Environmental Health* 2010; 9:26.
- Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975;1:415-20.
- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328:1519.
- Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-7.
- Insights into pathophysiology of smoke-related cardiovascular disease. De Rosa S, Pacileo M, Sasso L, et al. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008; 70: 59-67.
- Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976;38:46-51.
- Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Salim Yusuf et al, on behalf of the INTERHEART Study Investigators\*. *Lancet* 2004; 364: 937-52
- Sarna L, Bialous SA, Jun HJ, Wewers ME, Cooley ME, Feskanich D. Smoking trends in the Nurses' Health Study (1976-2003). *Nurs Res* 2008;57(6):374-82.
- Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000;160:939-44.
- Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86-97. 65.
- Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, Smith NL, Lemaitre RN, Psaty BM. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2002 Sep 17;137(6):494-500.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
- Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000;321:983-6.
- Gerber Y, Rosen LG, Goldbourt U, et al, for the Israel Study Group on First Acute Myocardial Infarction. Smoking Status and Long-Term Survival After First Acute Myocardial Infarction. A Population-Based Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2009; Vol. 54,25: 2382-87.
- Wilhelmsen L. Effects of cessation of smoking after myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 1998;5:173-6.
- Perez GH, Nicolau JC, Romano BW, Laranjeira R. Depression: a predictor of smoking relapse in a 6-month follow-up after hospitalization for acute coronary syndrome. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:89-94.
- van Berkel TF, Boersma H, Roos-Hesselink JW, Erdman RA, Simoons ML. Impact of smoking cessation and smoking interventions in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 1999;20:1773-82.
- BLITZ-4 qualità, aderenza alle linee guida nella gestione delle sindromi coronariche acute [Internet]; 2010. Available from: <http://www.anmco.it/blitz4/>.
- Passive smoke nearly as bad for heart as smoking. Dallas, Tex: American Heart Association Public and Media Relations; 2005.
- Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation*. 2005;111:2684-2698.
- Pell JP, Haw S, Cobbe S, et al. Smoke-free Legislation and Hospitalizations for Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2008;359:482-91.
- Cesaroni G, Forastiere F, Agabiti N, Valente P, Zucaro P, Peducci CA. Effect of the Italian Smoking Ban on Population Rates of Acute Coronary Events. *Circulation*. 2008;117:1183-1188.
- Piepoli MF, Ugo Corra` U, Benzer W et al Review. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1-17.
- Barth J, Bengel J. Smoking cessation in patients with coronary heart disease: risk reduction and an

evaluation of the efficacy of interventions. In: Jordan J, Barde B, Zeiher AM eds. Contributions Toward Evidence-based Psychocardiology—A Systematic Review of the Literature. Washington, DC: American Psychological Association; 2007. p83–105.

26. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with chronic stable angina). *Circulation* 2003;107:149-58.

27. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:671-719.

28. Wijns W, Kohl P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.

29. Wenger NK. Current status of cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 1619-31.

30. Greco C, Giuseppe Cacciatore G, pulizia M, et al. Criteri per la selezione dei pazienti da inviare ai centri di cardiologia riabilitativa Commissione AN-MCO/IACPR-GICR Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri/ Italian Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation and Epidemiology- Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa. *G Ital Cardiol* 2011;12(3):219-229.

## Costruire una Consensus: cosa manca e cosa fare

*“Health is the responsibility not only of the health sector but also of other relevant sectors such as engineering, design, construction, community affairs department, local waste-management service, country road safety department, and local emergency response unit. These sectors also can play an important role in prevention, promotion, and mitigation.”*  
-HIA-

Al fine di favorire l’urgente necessità di modificare gli stili di vita, favorire una riduzione dell’impatto dell’inquinamento atmosferico e rendere gli ambienti di vita più a misura d’uomo, l’OMS ha creato due importanti documenti: “WHO air quality guidelines[1]” (la cui ultima revisione risale al 2005) e *Air quality Guidelines for Europe[2] (2000)*, basati sul consenso degli esperti e sulle recenti evidenze scientifiche.

Finalità di questi documenti è infatti quella di informare politici e governanti e fornire adeguati obiettivi per una vasta gamma di opzioni al fine di gestire l’inquinamento in diversi contesti nelle diverse parti del mondo.

A questo proposito, gli standard nazionali variano in relazione all’approccio adottato per bilanciare rischi legati alla salute, fattibilità tecnica, considerazioni economiche e varianti sociali e politiche.

Vista la variabilità inter-individuale per esposizione e risposta ad ogni tipo di inquinante, appare chiaro come sia impossibile identificare un valore soglia che assicuri protezione assoluta verso ogni possibile affetto nocivo sulla salute da parte degli agenti responsabili dell’inquinamento ambientale. Quindi, oltre alle valutazioni generali, le linee guida dell’OMS forniscono “interim target” per ogni inquinante, ovvero

step/obiettivi incrementali per una progressiva riduzione di tali agenti, da utilizzarsi nelle aree in cui la concentrazione degli stessi sia particolarmente alta. Tali target hanno come finalità quella di promuovere il passaggio da alte concentrazioni (che hanno conseguenze sulla salute serie e acute) a più basse concentrazioni, certamente più sicure per la salute e l’ambiente. Se tali target venissero raggiunti ci si potrebbe infatti aspettare una significativa riduzione nei rischi di patologie associate agli inquinanti.

In particolare, le linee guida, si riferiscono alle emissioni e alle concentrazioni di quattro agenti:

### Periodo di mediazione dati Valore limite

• PM2.5	media annuale	10 µg/m3
	media 24 ore	25 µg/m3
• PM10	media annuale	20 µg/m3
	media 24 ore	50 µg/m3
• NO2	media annuale	40 µg/m3
	media 1 ora	200 µg/m3
• SO2	media 24 ore	20 µg/m3
	media 10 minuti	500 µg/m3
• O3	media 8 ore	100 µg/m3

Le linee guida definiscono le soglie massime di concentrazione di questi agenti inquinanti, ma è tuttavia previsto che singoli Paesi possano

adottare concentrazioni più basse rispetto a quelle raccomandate. Inoltre, bisogna sottolineare come i valori limite stabiliti nelle linee guida siano in realtà molto più bassi di quelli attualmente in vigore in molti Paesi. Bisogna evidenziare infine che nella definizione legislativa del valore limite degli inquinanti, oltre alle valutazioni epidemiologiche e ai cri-

### L'Europa

La nuova direttiva 2008/50/CE, relativa alla qualità dell'aria ambiente in Europa[3] (11 giugno 2008):

- fissa i limiti per i principali inquinanti
- stabilisce che gli Stati membri, entro il 2015, portino i livelli di PM2.5 al di sotto di 20 µg/m<sup>3</sup> nelle aree urbane e riducano l'esposizione del 20% rispetto ai valori del 2010, entro il 2020.
- a livello dell'intero territorio nazionale, gli Stati membri dovranno rispettare il valore limite di 25 µg/m<sup>3</sup> di PM2.5 da raggiungere obbligatoriamente entro il 2015.

Bisogna però sottolineare il fatto che agli Stati membri sia stata concessa la possibilità di posticipare i tempi per il raggiungimento degli obiettivi, nelle zone in cui condizioni specifiche rendono difficoltoso il rispetto dei limiti.

In particolare, tra i 27 Paesi membri, tale concessione riguarda ben 25 paesi e, mentre per il PM2.5 sono stati introdotti valori minori rispetto a quelli previsti, per il PM10 sono confermati i limiti già validi nel 2005.

Nonostante tali politiche però, la Società Europea di Medicina Respiratoria (European Respirato-

ri Society, ERS) ha criticato le posizioni del Consiglio dei ministri della Unione Europea (UE). Infatti, secondo la ERS:

Infatti, secondo la ERS:

1. i valori limite per il PM10 e per il PM2.5 non devono essere superiori a 20 µg/m<sup>3</sup> e a 10 µg/m<sup>3</sup>, rispettivamente, in modo da offrire un livello di protezione per i soggetti più vulnerabili, in base alle linee guida sulla qualità dell'aria dell'Organizzazione mondiale della sanità
2. i valori limite e la percentuale di riduzione dell'esposizione pianificata per il PM2.5 devono essere legalmente vincolanti
3. i valori limite per il PM10 non devono essere indeboliti.

In particolare, la ERS ha evidenziato come il valore limite proposto come media annuale per il PM2.5 non sia adeguato per proteggere la salute dei soggetti più fragili, quali neonati, bambini e soggetti affetti da malattie cardiorespiratorie. La ERS, sostiene infatti come la nuova direttiva rischierà di determinare un rallentamento nelle misure per la riduzione dell'esposizione da parte di molti Stati membri e manterrà una scorretta distribuzione dei rischi per la salute da inquinamento atmosferico.

### L'Italia

Per quanto concerne l'Italia, la norma in materia di controllo dell'inquinamento atmosferico è rappresentata dal Decreto Legislativo n. 155/2010 che contiene le definizioni di valore limite, valore obiettivo, soglia di informazione e di allarme, livelli critici, obiettivi a lungo termine e valori obiettivo.

Il Decreto individua l'elenco degli inquinanti per i quali è obbligatorio il monitoraggio (NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, SO<sub>2</sub>, CO, O<sub>3</sub>, PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, Benzene, Benzo(a)pirene, Piombo, Arsenico, Cadmio, Nichel, Mercurio, precursori dell'ozono) e stabilisce le modalità della trasmissione e i contenuti delle informazioni, sullo stato della qualità dell'aria, da inviare al Ministero dell'Ambiente.

Il provvedimento individua nelle Regioni le au-

### La percezione

La maggior parte degli studi pubblicati si concentrano su aspetti tossicologici, immunologici e inerenti la risposta infiammatoria all'inquinamento ambientale e solo pochi lavori considerano la percezione del problema inquinamento da parte della popolazione generale. Una valutazione globale inerente l'impatto sulla salute pubblica dell'inquinamento atmosferico dovrebbe infatti comprendere aspetti sia fisici, sia psicologici.

La percezione del rischio è un fenomeno multidimensionale complesso che include la natura del rischio, le caratteristiche personali e il background culturale e sociale. Essa rappresenta infatti un giudizio soggettivo attraverso il quale l'individuo comprende e assegna un significato a un particolare pericolo. Il rischio definito dagli esperti invece non sempre coincide con

quello percepito e ciò accade anche con l'inquinamento atmosferico. Bisogna inoltre sottolineare come numerosi studi evidenzino come la percezione del rischio differisca tra uomini e donne[4]: uomini e donne percepiscono lo stesso tipo di rischio in modo diverso, percepiscono diversi rischi e attribuiscono diverso significato a quello che può sembrare lo stesso rischio. Ecologisti femministi suggeriscono che il genere sia un importante variabile nel determinare interazioni tra ambiente e persone[5]. Quindi la conoscenza dell'ambiente è condizionata dal genere che influenza la volontà del soggetto di partecipare ad interventi ambientali. Capire quindi come le differenze di genere impattano sulla percezione del rischio è fondamentale per identificare parte dell'intervento perché proprio

il genere influenzerà la volontà di ognuno ad essere attivo[6].

**Conoscere l'audience è essenziale per conservare, implementare, valutare e pianificare[7].**

Comprendere le differenze di genere nella percezione è quindi importante per definire un messaggio e disegnare strategie su come presentare la natura del problema, il management o le ragioni per cui si compiono certe scelte invece di altre[8].

A seconda degli obiettivi comunicativi, il messaggio deve essere quindi fornito ed ela-

### **Il problema indoor**

L'inquinamento dell'aria è pensato e vissuto soprattutto come problema urbano che coinvolge l'individuo nel suo essere "soggetto di mobilità" (casa-lavoro, casa-tempo libero, casa-servizi, etc.) e quindi come fenomeno esterno all'abitazione ed ai luoghi di lavoro ovvero in una visione generale extra-domestica.

In tal modo, l'inquinamento indoor, pur accertato e convalidato dalla conoscenza scientifica, viene di fatto negato. La casa è per definizione percepita come il "luogo della sicurezza e dell'intimità più segreta e ciò che mi è intimo è per definizione protettivo, gratificante, controllabile" (Bachelard, 1957). Tale atteggiamento di soggettivazione rassicurante, coinvolge, ad oggi, in un certo senso, anche i luoghi di lavoro, escludendo i casi in cui il rischio tecnologico rivesta un ruolo di pericolosità accertabile.

Inoltre, l'inquinamento indoor è stato poco stu-

borato diversamente per uomini e donne, vista l'importanza che la differenza di genere esercita una così grande influenza nella valutazione degli interventi da effettuarsi nel risolvere ogni problema, e il peso da affidare a ciascuna attività.

Studiosi di diritto ambientale[9] sostengono che fallire nell'arruolamento di gruppi coinvolti nel rischio ambientale (o potenzialmente tali) non rappresenti solo una mancata opportunità per una abolizione più efficace del rischio ma anche un abuso di potere e un grado di negligenza nel comportamento di chi è preposto a prendere decisioni per la comunità e gestire i rischi in cui questa incorre.

diato a livello di percezione sociale, probabilmente perché, tra le molteplici minacce a cui l'uomo contemporaneo è esposto, si presume, a torto o a ragione, che quelle che si presentano nell'ambiente domestico non siano prioritarie. Solo ultimamente sta progressivamente sorgendo la consapevolezza da parte dell'opinione pubblica che il rischio di inquinamento dell'aria sia "a duplice fonte", in quanto non proveniente solo dall'esterno, ma anche dall'interno.

Alla luce delle nuove evidenze scientifiche si pone quindi il problema di come comunicare e divulgare in modo esteso ed efficace il pericolo e il rischio che si nascondono in quello che per tradizione è considerato un luogo sicuro e in cui trovare rifugio. Bisogna quindi indagare sulla percezione sociale del fenomeno in esame, privilegiando l'analisi della differente percezione tutt'altro da parte dei diversi gruppi sociali.

Vediamo un esempio in un recente studio dell'ISPRA[10] che ha valutato i livelli di percezione del rischio da inquinamento indoor valutando un campione di due comuni. Ne è emerso che, per quanto riguarda la percezione del rischio e del pericolo da inquinamento indoor ed outdoor, i due generi non presentano differenze significative. Tuttavia, all'interno del gruppo femminile, si evidenziano delle differenze rilevanti se si considera la condizione occupazionale. Infatti risulta evidente come che il ruolo di casalinga abbia una doppia valenza: da un lato le casalinghe, in e minore rispetto al totale delle donne del campione avrebbero percezione della duplice fonte dell'inquinamento, dall'altro, rispetto alle lavoratrici, avrebbero una percezione medio-alta delle sorgenti interne dell'inquinamento domestico. Ciò probabilmente sarebbe imputabile alla maggiore familiarità con l'ambiente domestico (rispetto alle donne che lavorano fuori casa) che le rende istin-

### **Nel piccolo: l'intervento del medico**

I medici possono consigliare i pazienti di ridurre l'esposizione agli agenti inquinanti e per raggiungere tale obiettivo nel breve periodo, si può ricorrere alla modifica delle proprie attività in rapporto alle condizioni dell'aria. AQHI (Air quality health index) è quindi un nuovo mezzo di comunicazione che indica i livelli di rischio all'esposizione all'inquinamento nel breve periodo. I valori di tale indice sono derivati monitorizzando i tre principali inquinanti (ozono, nitrossido e particolato) che meglio rappresentano fattori di rischio per la salute. A differenza dei classici IQA (indici di qualità dell'aria), che indicano valori sotto ai quali la qualità dell'aria è considerata buona basandosi solo sulla quantità di un certo inquinante e, spesso, ignorando gli effetti sulla sa-

tivamente più sicure, ma porta anche a cercare di approfondire maggiormente il problema della sicurezza in ambiente domestico aumentandone così le conoscenze e le competenze.

Altro fattore discriminante sarebbe l'età: in particolare sono i giovani a percepire più diffusamente degli altri il fenomeno dell'inquinamento domestico, mentre sono molto meno consapevoli i più anziani. Inoltre, il titolo di studio risulta ancora più discriminante dell'età: i più istruiti sono più consapevoli dei meno istruiti e questi ultimi sono anche più anziani. Infine, la maggiore consapevolezza del fenomeno in esame da parte di coloro che hanno status socio-economico più alto non fa altro che riflettere e confermare il potere discriminante del livello di istruzione sottolineando nuovamente l'importanza di una corretta e mirata campagna di istruzione e informazione.

lute dei soggetti a più alto rischio, gli AQHI indicano il rischio per la salute del giorno corrente e del successivo con una scala colorimetrica e avvisano su come valutare la vulnerabilità per le diverse classi di soggetti esposti. In questo modo si forniscono indicazioni per ridurre l'esposizione e adottare misure per ridurre attività fisiche estreme in momenti sbagliati (per esempio l'aumento dell'attività fisica corrisponde a un aumento della ventilazione e quindi dell'esposizione agli inquinanti che può essere dannoso soprattutto in certi momenti della giornata in cui la concentrazione di tali inquinanti è maggiore). Anche se non sono ancora presenti evidenze scientifiche chiare che supportino l'utilità di tale indice, sussistono evidenze indirette degli effetti be-

nefici a breve termine. Uno studio epidemiologico in Ontario ha infatti dimostrato che ogni aumento giornaliero di un'unità di AQHI è associato ad un sostanziale incremento di visite ambulatoriali e ospedaliere per i pazienti asmatici fino a due gior-

ni successivi[11]. A tale proposito, altri lavori hanno dimostrato che l'esercizio lontano dal traffico mitighi l'infiammazione polmonare nel breve termine e le riduzioni della funzione polmonare nei pazienti affetti da asma.

Categorie degli indici di qualità dell'arie e messaggi per la salute:

Rischio per la salute	Categorie AQHI	Messaggi per la salute	
		Popolazione a rischio	Popolazione generale
Basso	1-3	Usuali attività all'aperto non limitate	Qualità dell'aria ideale per le attività all'aperto
Moderato	4-6	Da considerare la riduzione o la ripianificazione di attività intense se si avvertono sintomi 1° gennaio 2005	Nessuna necessità di modifiche dell'usuale livello di attività finché non compaiono i primi sintomi (tosse e irritazione alla gola)
Alto	7-10	Ridurre o ripianificare le attività intense soprattutto per bambini e anziani avvertono sintomi 1° gennaio 2005	Da considerare la riduzione o la ripianificazione di attività fisiche intense se si avvertono sintomi quali tosse o irritazione alla gola)
Molto alto	>10	Proibite le intense attività all'aperto. Bambini e anziani non devono svolgere attività fisiche all'aperto	Ridurre o ripianificare le attività intense soprattutto se si avvertono sintomi quali tosse o irritazione alla gola

AQHI: indice di qualità dell'aria

Tabella tratta e tradotta da un lavoro ufficiale del Governo del Canada (data from Environment Canada)

Considerando che gran parte delle patologie legate all'inquinamento atmosferico è associato all'esposizione a lungo termine, interventi che separino gli individui dalle sorgenti di inquinamento sono sicuramente associate a positivi effetti sulla salute. Per esempio, secondo un nuovo disegno di legge californiano, (SB 352) nessuna nuova scuola può essere costruita en-

tro 15Km da un'autostrada (500piedi) e proibisce agli scuola bus di sostare nei pressi delle scuole. Simile raccomandazioni sono state effettuate rispetto ospedali e centri di cura e lo stesso razionale potrebbe essere utilizzato per evitare l'esposizione ad aree con alta concentrazione di inquinanti come quelle molto trafficate e con emissione di inquinanti industriali.

**In Italia**

I paesi che utilizzano indici di qualità dell'aria per descrivere e, spesso, prevedere lo stato dell'inquinamento atmosferico sono numerosi. In ambito italiano, solo la Regione Piemonte ha adottato un indice di qualità dell'aria utilizzabile, operativo e definito in modo originale rispetto al panorama internazionale. In particolare, per il calcolo dell'indice vengono utilizzati tre inqui-

nanti: PM10, NO2 e O3. I sottoindici relativi a ciascun inquinante sono definiti utilizzando il metodo della standardizzazione rispetto ai limiti di legge. Infine, l'indice sintetico viene calcolato come la media dei due sottoindici peggiori. Il valore dell'indice viene riferito a sette classi, con la seguente scala cromatica e ai diversi livelli di inquinamento vengono associati consigli sanitari:

IQA	CLASSI	QUALITÀ DELL'ARIA	CONSIGLI
1	0-50	Ottima	La qualità dell'aria è considerata eccellente
2	51-75	Buona	La qualità dell'aria è considerata molto soddisfacente con nessun rischio per la popolazione
3	76-100	Discreta	La qualità dell'aria è considerata soddisfacente con nessun rischio per la popolazione
4	101-125	Mediocre	La popolazione non è a rischio. Le persone asmatiche o cardiopatiche potrebbero avvertire lievi sintomi respiratori solo durante un'attività fisica intensa; si consiglia pertanto a questa categoria di limitare l'esercizio fisico all'aperto, specialmente nelle ore centrali della giornata durante i mesi estivi
5	126-150	Poco salubre	Le persone con complicazioni cardiache, gli anziani e i bambini potrebbero essere a rischio, si consiglia pertanto a queste categorie di persone di limitare l'attività fisica e la permanenza prolungata all'aria aperta specialmente nelle ore centrali della giornata durante i mesi estivi
6	151-175	Insalubre	Molti cittadini potrebbero avvertire lievi sintomi negativi sulla salute, comunque reversibili, pertanto si consiglia di limitare la permanenza all'aria aperta, specialmente nelle ore centrali della giornata durante i mesi estivi. I membri dei gruppi sensibili potrebbero invece avvertire sintomi più seri, è quindi conveniente esporsi il meno possibile all'aria aperta
7	>175	Molto insalubre	Tutti i cittadini potrebbero avvertire lievi effetti negativi sulla salute. Gli anziani e le persone con complicazioni respiratorie dovrebbero evitare di uscire, mentre gli altri, specialmente i bambini, dovrebbero evitare l'attività fisica e limitare la permanenza all'aria aperta, specialmente nelle ore centrali della giornata durante i mesi estivi

Esempio:

La scala di riferimento per la qualità dell'aria	Valore dell'indice della qualità dell'aria relativo agli ultimi 7 giorni (*)
7 Molto insalubre	GIOVEDÌ 16/02/2006 <b>7 MOLTO INSALUBRE</b>
6 Insalubre	15/02/2006 7
5 Poco salubre	14/02/2006 6
4 Mediocre	13/02/2006 5
3 Discreta	12/02/2006 3
2 Buona	11/02/2006 4
1 Ottima	11/02/2006 4

Occorre però precisare che attualmente l'indice è utilizzato solo per definire lo stato dell'inquinamento nel giorno precedente e non quindi a scopo previsionale

Tratto dal documento dell'ARPA "definizione di un indice per la qualità dell'aria per l'Emilia Romagna"

In Emilia Romagna si è adottata la seguente scala di valori dell'indice con una gradazione a step uniformi pari a 50 unità dell'indice stesso (quella di più largo utilizzo in ambito internazionale).

Valore dell'indice	Cromatismi	Qualità dell'aria
< 50	VERDE	Buona
50-99	GIALLO CHIARO	Accettabile
100-149	GIALLO-ARANCIO	Mediocre
150-199	ROSSO	Scadente
>200	VIOLA	Pessima

L'adozione di un numero limitato di classi (5) è legata sia alle capacità previsionali dei modelli di previsione della qualità dell'aria (utilizzo di primaria importanza dell'indice), sia a scelte di natura comunicativa.

*Tratto dal documento dell'ARPA "definizione di un indice per la qualità dell'aria per l'Emilia Romagna"*

*Il calcolo dell'IQA viene effettuato sulla base di tre inquinanti e non sempre i dati rilevati sono sufficienti al suo calcolo per cui è evidente come sia necessario ottimizzare tale strumento.*

Inoltre, essendo noto come anche il clima sia in grado di influenzare fortemente la concentrazione di agenti inquinanti nell'aria, risulta chiaro come: maggiori attenzioni tese a limitare e ridurre il surriscaldamento globale, oltre che le pratiche di inquinamento atmosferico, rappresentino una modalità attraverso cui estrinsecare la prevenzione del rischio cardiovascolare.

Da ultimo ma non meno importante ridurre l'emissione di inquinanti risulta quindi necessario e rappresenta l'azione naturalmente più efficace per dei ottenere risultati.

A tal proposito, è noto come la principale sorgente di inquinanti atmosferici sia rappresentata dalla combustione dei motori dei veicoli a

gasolio e a benzina e dei motocicli a due tempi. Appare quindi chiaro come gli interventi preventivi volti a ridurre il tasso di inquinamento atmosferico debbano essere specificamente finalizzati alla riduzione del volume di traffico nelle aree urbane.

Un dato che deve indubbiamente portare a riflessione è rappresentato dal fatto che, nonostante la presenza di numerosi deterrenti quali i costi di assicurazioni, multe, parcheggi e carburanti, protagonisti assoluti dell'aumento della spesa nella gestione dell'automobile, i cittadini non abbiamo manifestato una vera e propria riduzione nell'utilizzo dell'automobile.

Da non sottovalutare è infine l'inquinamento indoor, all'interno delle unità abitative, non meno nocivo di quello atmosferico, ma sicu-

ramente meno percepito. Quindi una campagna anti-inquinamento completa ed efficace deve comprendere misure atte a ridurre al minimo tali esposizioni. Riassumendo:

Obiettivi politiche anti-inquinamento
Informare e sensibilizzare la popolazione sulla situazione dell'inquinamento e sui possibili effetti sulla salute
Organizzare in modo ottimale la rete del trasporto pubblico, per incrementare il trasporto comunitario (bus, treno, metropolitana) a discapito di quelli individuale
Incrementare il numero di parchi e di zone verdi nei grandi centri urbani
Pedonalizzare le aree dei grandi centri urbani
Estendere le zone a traffico limitato
Realizzare piste ciclabili
Incentivare, se tecnicamente possibile, l'utilizzo dei carburanti alternativi (biodiesel, veicoli elettrici a a batteria, veicoli a celle a combustibile o a idrogeno, ecc)
Migliorare il controllo di emissioni, tubi di scappamento e canne fumarie più pulite ed efficienti
Misure per ridurre l'Inquinamento indoor
Riduzione degli inquinanti alla sorgente
Modifica stili di vita e comportamento
Variazioni negli strumenti di cottura (con o senza canna fumaria)
Pulizia canna fumaria
Riduzione della necessità del fuoco
Migliorare gli ambienti (es in cucina favorirne la ventilazione, migliorarne il disegno e la disposizione li degli strumenti)
Migliorare le tecnologie delle stufe e sostituire le canne fumarie (soluzioni a maggior evidenza scientifica)

### Conclusioni

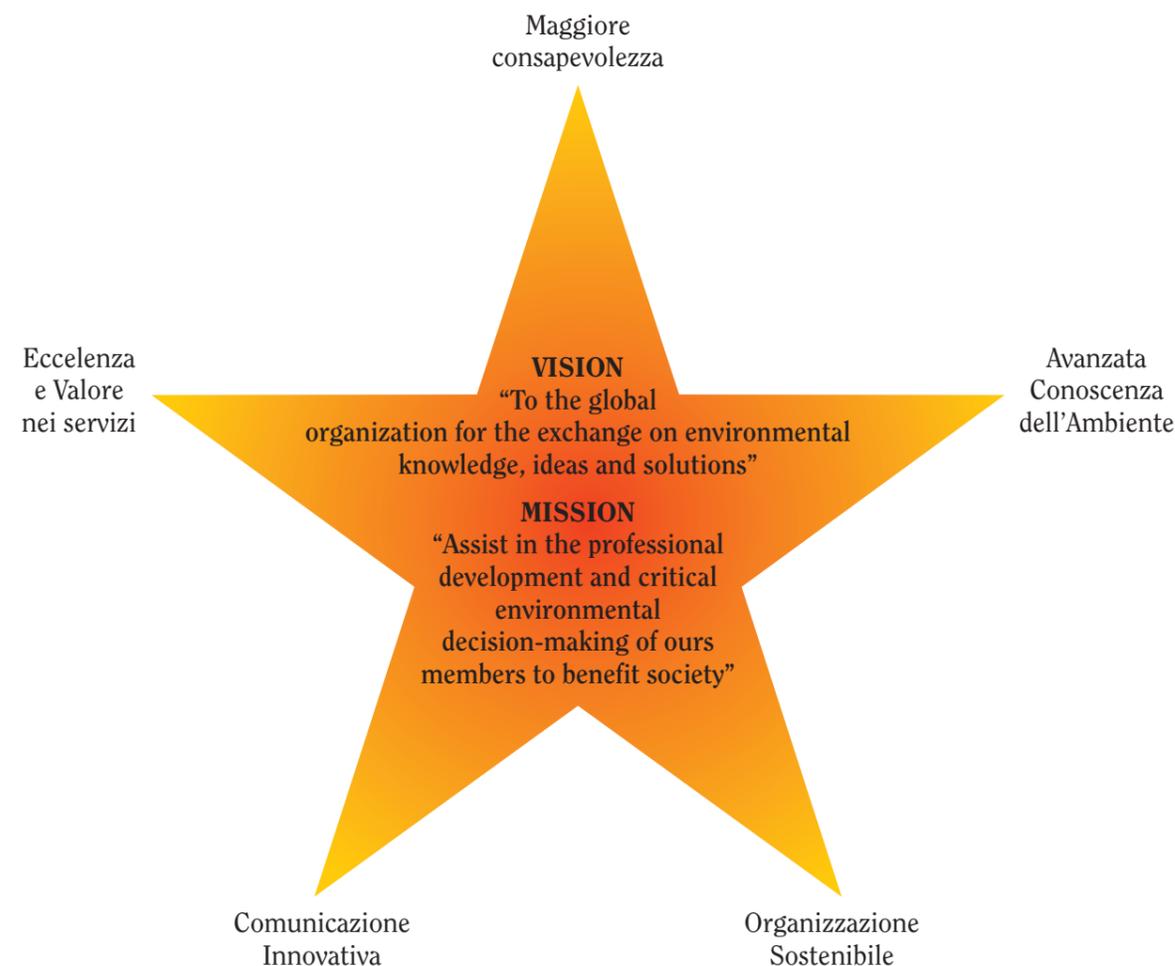
Per ottenere risultati favorevoli è dunque necessario agire sulle normative, facendo sempre attenzione al fatto che i limiti di legge sono spesso superiori rispetto agli standard forniti dalle evidenze scientifiche per la tutela della salute e che ci sono soggetti vulnerabili a concentrazioni di inquinanti inferiori a tali limiti di legge. È necessario poi introdurre Piani e Programmi inerenti il traffico, la gestione dei rifiuti e delle attività industriali in genere, l'urbanistica e l'edilizia criteri di bio-eco sostenibilità, cercando di basare le decisioni politiche su conoscenze scientifiche validate. Si potrebbe esprimere il concetto con un vecchio slogan:

la salute deve entrare in tutte le politiche

È necessario inoltre che in tutte le fasi di pro-

grammazione di ogni tipo di intervento (e non dopo), si presti attenzione alla valutazione delle ripercussioni sulla salute, integrando le politiche intersectoriali (sanità, mobilità, riscaldamento, energia, urbanistica) e valutandone ruoli ed impatti in anticipo. Solo in questo modo si potrà migliorare la salute ed il benessere delle popolazioni e contrastare le disuguaglianze.

Un buon esempio di strategia organizzativa è fornito dall'AWMA (Air & Waste Management Association): organizzazione che si pone come obiettivo quello di assistere lo sviluppo professionale e critico delle scelte decisionali inerenti l'ambiente, a beneficio della nostra società, cercando di essere l'organizzazione globale per lo scambio di conoscenze ambientali, idee e decisioni.



Tratto e tradotto dallo Strategic Plan, Calgary, Alberta, Canada, January 23 24, 2010

Per concludere, come espresso anche dal ministero nel programma del Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie:

*“il sostegno allo “stare bene” richiede tanto interventi mirati quanto interventi orizzontali e la prevenzione universale, la medicina predittiva, la prevenzione nella popolazione a rischio, la prevenzione delle complicanze e delle recidive di malattia e la raccolta di dati di interesse sanitario sono e devono continuare ad essere le leve attraverso le quali far ulteriormente crescere il capitale di salute del nostro Paese. In una parola: “la prevenzione come cultura”, così come stabilisce il PNP”. Bisogna porre “la persona al centro del progetto di salute”*

**BIBLIOGRAFIA**

1. WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide Global update 2005 Summary of risk assessment
2. World Health Organization Regional Office for Europe Copenhagen "Air Quality Guidelines for Europe" World Health Organization Regional Office for Europe Copenhagen WHO Regional Publications, European Series, No. 91, Second Edition
3. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:152:0001:0044:IT:PDF>
4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9972583/>
5. Rocheleau DE. Political ecology in the key of policy: from chains of explanation to webs of relation. *Geoforum*. 2008;39:716–727.
6. Gore ML, Kahler JS. Gendered risk perceptions associated with human-wildlife conflict: implications for participatory conservation *PLoS One*. 2012; 7(3):e32901. Epub 2012 Mar 5.
7. Shanahan JE, Gore ML. Communication for human dimensions of wildlife. 2012. In: *Human dimensions of wildlife in North America*. Johns Hopkins Press.
8. Lauber TB, Anthony ML, Knuth BA (2001) Gender and ethical judgments about suburban deer management. *Society and Natural Resources* 14: 571–583
9. Verchick RRM (2004) Feminist theory and environmental justice. In: *New perspectives on environmental justice: gender, sexuality and activism*. New Brunswick Rutgers: University Press. 63
10. M. Maggi, M. G. Simeone, F. Beato, S. Nobile, L. Ciampi, M. Fraire, LA PERCEZIONE DEL RISCHIO DA INQUINAMENTO INDOOR Indagine in due municipi di Roma, <http://www.isprambiente.gov.it/it/pubblicazioni/quaderni/ambiente-e-societa/La-percezione-del-rischio-da-inquinamento-indoor>
11. To T, Stocks B, Atenafu E, Licskai C. Correlation of Air Quality Health Index (AQHI) and acute health services use for asthma. Toronto, ON: Ontario Lung Association; 2010. Available from: [www.on.lung.ca/document.doc?id=670](http://www.on.lung.ca/document.doc?id=670). Accessed 2011 Jun 13

