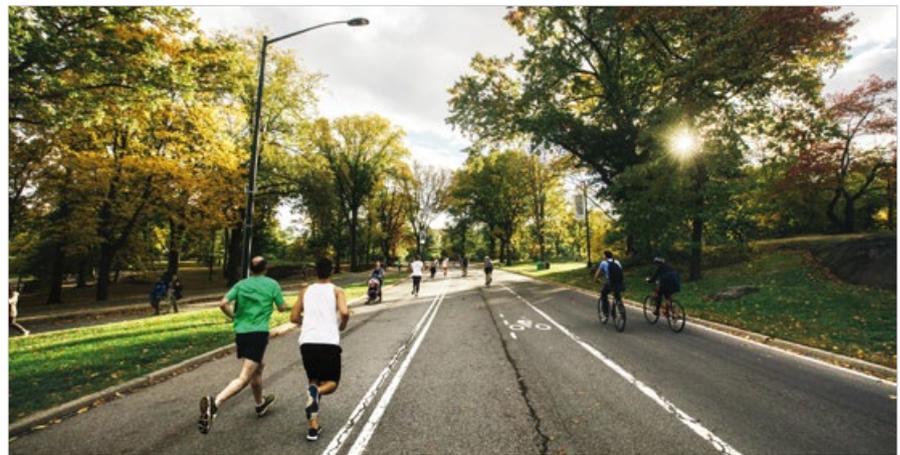


INQUINAMENTO ATMOSFERICO E PATOLOGIE RESPIRATORIE

IMPORTANTI PASSI AVANTI PER LIMITARE GLI INQUINAMENTI ATMOSFERICI HANNO PRODOTTO IN EUROPA UN MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ DELL'ARIA, MA L'INQUINAMENTO PERMANE UN FORTE FATTORE DI RISCHIO PER LA SALUTE, SPECIE PER L'APPARATO RESPIRATORIO, CON EFFETTI DIVERSI A SECONDA DELLE SOSTANZE INQUINANTI.

L'inquinamento atmosferico rappresenta un problema cruciale per la salute pubblica globale, sia nei paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo. L'impatto dell'inquinamento sulla salute è tale da poterlo considerare il maggior rischio ambientale al mondo [1]. Sebbene in Europa negli ultimi anni vi sia stato un miglioramento della qualità dell'aria [2], soprattutto dovuto all'introduzione di più severe e restrittive legislazioni sulle emissioni inquinanti, condizioni di stagnazione o di scarsa ventilazione/turbolenza dell'aria influenzano negativamente la qualità di quello che respiriamo.



Problematiche respiratorie e inquinanti atmosferici

L'inquinamento atmosferico è dovuto a una miscela dinamica e complessa di sostanze; le più comuni componenti sono il materiale particolato (PM), l'ozono (O₃), gli ossidi di azoto (NO_x), il benzo(a)pirene e altri inquinanti, come monossido di carbonio (CO), piombo (Pb), ossidi di zolfo (SO₂) [2]. Sono numerose le evidenze scientifiche che hanno correlato l'inquinamento dell'aria con la mortalità [3-5], ma gli effetti dannosi, sia acuti che cronici, a carico dell'apparato respiratorio rimangono i più rilevanti (tabella 1).

Particolato

Il particolato atmosferico è formato da un aerosol di fini particelle solide o liquide di dimensioni variabili da pochi nanometri a 100 µm. La maggior parte del materiale particolato che costituisce l'inquinamento atmosferico proviene da processi di combustione dei veicoli a motore termico e degli impianti di riscaldamento. Tra queste particelle, quelle che presentano diametri compresi tra 10 µm (PM₁₀) e 2,5 µm (PM_{2,5}) rappresentano il maggior

TAB. 1
EFFETTI A BREVE
E LUNGO TERMINE

Effetti dell'esposizione a breve e lungo termine dei diversi agenti inquinanti.

Sostanza	Effetti acuti	Effetti cronici
PM ₁₀ /PM _{2,5}	Infiammazione, riacutizzazione di malattie polmonari (BPCO)	Sviluppo di patologie ostruttive croniche (BPCO, asma) e di neoplasie polmonari; incremento della mortalità assoluta
Ozono	Infiammazione, broncospasmo	Aumento della mortalità da cause cardiovascolari e respiratorie
NO ₂	Infiammazione, broncospasmo, edema polmonare	Aumento della mortalità da tutte le cause, incremento del rischio di sviluppo di neoplasie polmonari
Benzo(a)pirene	-	Sviluppo di neoplasie polmonari
SO ₂	Infiammazione, broncospasmo, riacutizzazione di malattie polmonari (asma)	Sviluppo di asma

rischio per la salute in quanto sono le più respirabili. Gli studi hanno dimostrato che, una volta raggiunte le vie respiratorie e gli alveoli, le particelle di particolato possono danneggiare i polmoni attraverso tre meccanismi:

- 1) danno da radicali liberi dell'ossigeno [6]
 - 2) iperespressione di citochine infiammatorie (IL-12, IFN-γ) [7]
 - 3) alterata omeostasi del calcio, che promuove l'infiammazione [8].
- Oltre a influire sulla mortalità per cause respiratorie e cardiovascolari [9], gli studi indicano che l'esposizione a particolato nel lungo periodo favorisce lo sviluppo sia di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) [10] che di asma [11]. I pazienti

affetti da patologie respiratorie (es. asma e BPCO) esposti a elevati livelli di particolato presentano un più rapido declino della funzione polmonare con correlazione lineare alla concentrazione delle polveri nell'ambiente [12, 13]. Lo stato di infiammazione cronica indotta dall'esposizione a particolato favorisce inoltre lo sviluppo di riacutizzazioni flogistiche bronchiali e di conseguenti ospedalizzazioni nei pazienti con BPCO [14, 15].

Il materiale particolato predispone anche allo sviluppo di neoplasie polmonari ed è stato recentemente classificato come cancerogeno di classe 1 dall'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro

(Iarc). In questi casi la cancerogenesi è mediata sia dal danno diretto del particolato e dei radicali liberi dell'ossigeno sul Dna sia dalle mutazioni indotte a carico dei principali oncosoppressori quali K-ras e p53 [16-18].

Ozono

L'ozono è un composto trivalente dell'ossigeno comunemente presente in natura nella stratosfera, dove viene prodotto attraverso l'interazione dei raggi ultravioletti e delle molecole di ossigeno (ciclo ozono-ossigeno). Il suo ciclo di produzione partecipa alla riflessione dei raggi ultravioletti che giungono sulla terra. Ai livelli più bassi dell'atmosfera l'ozono viene prodotto dall'interazione fra i raggi solari e idrocarburi od ossidi dell'azoto, contribuendo dall'inquinamento atmosferico. L'ozono è una molecola altamente reattiva che, attraverso la formazione di radicali liberi dell'ossigeno, può causare infiammazione e morte cellulare. In caso di esposizione a concentrazioni superiori a 120 µg/m³ si osserva incremento dei neutrofilo e di citochine proinfiammatorie (IL1a, IL1b) a livello polmonare [19-21]. L'esposizione acuta è accompagnata da episodi di tosse e broncocostrizione sia negli individui asmatici che negli individui sani [22-26]. Recenti ricerche sull'esposizione a lungo termine a elevate concentrazioni di ozono hanno inoltre evidenziato una possibile correlazione con incremento della mortalità da cause cardiovascolari e respiratorie [27-29].

Ossidi di azoto

Gli ossidi dell'azoto, in particolare il biossido di azoto, sono per la maggior parte liberati nell'ambiente dai motori termici dei veicoli. Sebbene gli effetti di questi inquinanti siano difficili da valutare singolarmente, è stato dimostrato che l'esposizione agli ossidi di azoto determina lo sviluppo di un'infiammazione locale a livello polmonare. L'entità di questa infiammazione è direttamente proporzionale alla concentrazione degli inquinanti nell'aria respirata e spazia dalla broncocostrizione all'edema polmonare con rischio di morte [30]. Gli effetti nei pazienti affetti da iperattività bronchiale, come gli asmatici, sono ancor più marcati: si determina infatti un peggioramento della funzione polmonare e della sintomatologia della patologia di base (tosse, respiro sibilante) [31]. L'esposizione a lungo termine è altresì grave, poiché determina un aumento della mortalità da tutte le cause (HR = 1.03 per 10-µg/m³ NO₂; 95% CI: 1.02, 1.03) [32] e il rischio di sviluppare una neoplasia polmonare

TAB. 2
LIMITI DI
ESPOSIZIONE

Limiti europei di esposizione a sostanze inquinanti (2016) [2]

Sostanza	Limite giornaliero	Limite annuale
PM ₁₀	50 µg/m ³	40 µg/m ³
PM _{2,5}	-	25 µg/m ³
Ozono	120 µg/m ³ (8h/giorno)	-
NO ₂	200 µg/m ³ (1h)	40 µg/m ³
Benzo(a)pirene	-	1 ng/m ³
SO ₂	125 µg/m ³ (3 giorni/anno)	-
CO	10 mg/m ³ (8h/giorno)	-
Piombo	-	0,5 µg/m ³
Benzene	-	5 µg/m ³



(OR 1.59 per NO₂ media 4.8 ppb; 95% CI: 1.19, 2.12) [33].

Benzo(a)pirene

Il benzo(a)pirene è un idrocarburo policiclico aromatico che deriva principalmente dalla combustione di materia organica, come le carni, le biomasse, il fumo di sigaretta e i motori diesel. È una delle sostanze la cui cancerogenicità è nota da più tempo ed è classificata come cancerogeno di classe 1 dalla Iarc, poiché alcuni suoi metaboliti si legano direttamente al Dna favorendo lo sviluppo di tumori polmonari [34]. Il rischio relativo varia da 1.20 (CI: 1.11-1.29) per esposizioni a 100 µg/m³/anno [35] fino a 1.81(CI: 1.05-3.13) nei soggetti con esposizione professionale a lungo termine [36].

Anidride solforosa

Gli ossidi dello zolfo, tra i quali troviamo l'anidride solforosa (SO₂), sono liberati nell'atmosfera dai combustibili fossili contenenti zolfo come il carbone e i derivati del petrolio, sebbene con la diffusione del metano come principale combustibile fossile si è osservato una riduzione dei livelli atmosferici di SO₂. Trattandosi di specie altamente reattive

liberano nell'atmosfera solfati acidi responsabili in gran parte dei danni provocati a carico di chi è esposto. A livello dell'apparato respiratorio l'inalazione di anidride solforosa comporta una reazione infiammatoria sostenuta da danno diretto e dalla produzione di radicali liberi dell'ossigeno. Come già visto in precedenza per altri inquinanti, l'effetto nocivo dell'anidride solforosa è ulteriormente amplificato nei pazienti con preesistenti patologie respiratorie come l'asma. In questi soggetti, infatti, il deficit relativo di interleuchina 10 (IL-10) e l'alterazione del bilanciamento della risposta immunitaria Th1/Th2 potrebbero comportare una maggiore amplificazione dell'infiammazione [37,38], risultando in un aumentato rischio di sviluppo e riacutizzazione della malattia [39].

Alessandro Zanasi¹
Massimiliano Mazzolini²

¹ Associazione italiana studio della tosse (Aist), Bologna

² Dipartimento di Medicina specialistica, diagnostica e sperimentale (Dimes), Pneumologia e terapia intensiva respiratoria, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] World Health Organization, *Burden of disease from household air pollution for 2012*, WHO, Geneva, 2014.
- [2] European Environment Agency, *Air Quality in Europe - 2016 report*, <http://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2016>
- [3] Schwartz J., Dockery D.W., Neas L.M., "Is daily mortality associated specifically with fine particles?", *J Air Waste Manag Assoc.*, 1996, Oct;46(10):927-39.
- [4] Ostro B., Hu J., Goldberg D., Reynolds P., Hertz A., Bernstein L., Kleeman M.J., "Associations of mortality with long-term exposures to fine and ultrafine particles, species and sources: results from the California Teachers Study Cohort", *Environ Health Perspect.*, 2015, Jun;123(6):549-56.
- [5] Brunekreef B., Beelen R., Hoek G., Schouten L., Bausch-Goldbohm S., Fischer P., Armstrong B., Hughes E., Jerrett M., van den Brandt P., *Res Rep Health Eff Inst.*, 2009, Mar; (139):5-71; discussion 73-89.
- [6] Kelly F.J., "Oxidative stress: its role in air pollution and adverse health effects", *Occup Environ Med*, 2003, 60:612-6.
- [7] Gordon S., "Alternative activation of macrophages", *Nat Rev Immunol*, 2003, 3:23-35.
- [8] Brown D.M., Donaldson K., Borm P.J. et al., "Calcium and ROS-mediated activation of transcription factors and TNF- α gene expression in macrophages exposed to ultrafine particles", *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 286:L344-53.
- [9] Analitis A., Katsouyanni K., Dimakopoulou K. et al., "Short-term effects of ambient particles on cardiovascular and respiratory mortality", *Epidemiology*, 2006, 17:230-3.
- [10] Andersen Z.J., Hvidberg M., Jensen S.S. et al., "Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: a cohort study", *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183:455-461.
- [11] Young M.T., Sandler D.P., DeRoo L.A. et al., "Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of U.S. women", *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190:914-921.
- [12] McCreanor J., Cullinan P., Nieuwenhuijsen M.J., Stewart-Evans J., Malliarou E., Jarup L., Harrington R., Svartengren M., Han I.K., Ohman-Strickland P., Chung K.F., Zhang J., "Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma", *N Engl J Med*, 2007, Dec 6; 357(23):2348-58.
- [13] Forbes L.J.L., Kapetanakis V., Rudnicka A.R., Cook D.G., Bush T., Stedman J.R. et al., "Chronic exposure to outdoor air pollution and lung function in adults", *Thorax*, 2009, 64:657-63.
- [14] Chen Y., Yang Q., Krewski D., Shi Y., Burnett R.T., McGrail K., "Influence of relatively low level of particulate air pollution on hospitalization for COPD in elderly people", *Inhal Toxicol*, 2004, Jan;16(1):21-5.
- [15] Dominici F., Peng R.D., Bell M.L. et al., "Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases", *JAMA*, 2006, 295(10):1127-34.
- [16] Vineis P., Husgafvel-Pursiainen K., "Air pollution and cancer: biomarker studies in human populations", *Carcinogenesis*, 2005, 26:1846-55.
- [17] Valavanidis A., Vlachogianni T., Fiotakis C., "8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis", *J Environ Sci Health C*, 2009, 27:120-39.
- [18] Raaschou-Nielsen O., Andersen Z.J., Beelen R., Samoli E., Stafoggia M., Weinmayr G., Hoffmann B. et al., "Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)", *Lancet Oncol*, 2013, Aug;14(9):813-22.
- [19] Johnston R.A., Mizgerd J.P., Flynt L., Quinton L.J., Williams E.S., Shore S.A., "Type I interleukin-1 receptor is required for pulmonary responses to subacute ozone exposure in mice", *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007;37:477-484.
- [20] Mudway I.S., Kelly F.J., "Ozone and the lung: a sensitive issue", *Mol Aspects Med.*, 2000, 21:1-48.
- [21] Park J.W., Taube C., Swasey C., Kodama T., Joetham A., Balhorn A., Takeda K., Miyahara N., Allen C.B., Dakhama A., Kim S.H., Dinarello C.A., Gelfand E.W., "Interleukin-1 receptor antagonist attenuates airway hyperresponsiveness following exposure to ozone", *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004, 30:830-836.
- [22] Kim C.S. et al., "Lung function and inflammatory responses in healthy young adults exposed to 0.06 ppm ozone for 6.6 hours", *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183 (9): 1215-21.
- [23] Schelegle E.S., Carl M.L., Coleridge H.M. et al., "Contribution of vagal afferents to respiratory reflexes evoked by acute inhalation of ozone in dogs", *J Appl. Physiol.*, 1993, 74: 2338-44.
- [24] McBride D.E., Koenig J.Q., Luchtel D.L. et al., "Inflammatory effects of ozone in the upper airways of subjects with asthma", *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149(5): 1192-7.
- [25] Scannel C., Chen L., Aris R.M. et al., "Greater ozone-induced inflammatory responses in subjects with asthma", *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154(1): 24-9.
- [26] Goodman J.E., Prueitt R.L., Chandalia J. et al., "Evaluation of adverse human lung function effects in controlled ozone exposure studies", *J Appl Toxicol*, 2014, 34: 516-24.
- [27] Atkinson R.W., Butland B.K., Dimitroulopoulou C., Heal M.R., Stedman J.R., Carslaw N., Jarvis D., Heaviside C., Vardoulakis S., Walton H., Anderson H.R., "Long-term exposure to ambient ozone and mortality: a quantitative systematic review and meta-analysis of evidence from cohort studies", *BMJ Open*, 2016, Feb 23;6(2):e009493.
- [28] Turner M.C., Jerrett M., Pope C.A. 3rd, Krewski D., Gapstur S.M., Diver W.R., Beckerman B.S., Marshall J.D., Su J., Crouse D.L., Burnett R.T., "Long-Term Ozone Exposure and Mortality in a Large Prospective Study", *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(10):1134-42.
- [29] Cakmak S., Hebborn C., Vanos J., Crouse D.L., Burnett R., "Ozone exposure and cardiovascular-related mortality in the Canadian Census Health and Environment Cohort (CANHEC) by spatial synoptic classification zone", *Environ Pollut*, 2016, 214:589-99.
- [30] Horvath S.M., "Nitrogen dioxide, pulmonary function, and respiratory disease", *Bull N Y Acad Med*, 1980, Nov-Dec;56(9):835-46.
- [31] Gillespie-Bennett J., Piers N., Wickens K., Crane J., Howden-Chapman P., "Housing Heating and Health Study Research Team. The respiratory health effects of nitrogen dioxide in children with asthma", *Eur Respir J*, 2011, Aug;38(2):303-9.
- [32] Cesaroni G., Badaloni C., Gariazzo C., Stafoggia M., Sozzi R., Davoli M., Forastiere F., "Long-term exposure to urban air pollution and mortality in a cohort of more than a million adults in Rome", *Environ Health Perspect.*, 2013, Mar;121(3):324-31.
- [33] Villeneuve P.J., Jerrett M., Brenner D., Su J., Chen H., McLaughlin J.R., "A case-control study of long-term exposure to ambient volatile organic compounds and lung cancer in Toronto, Ontario, Canada", *Am J Epidemiol*, 2014, Feb 15;179(4):443-51.
- [34] Friedberg E.C., Walker G.C., Siede W., 1995, "DNA Repair and Mutagenesis", *ASM Press*, Washington, DC, pp. 39-41.
- [35] Armstrong B., Hutchinson E., Unwin J., Fletcher T., "Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review and meta-analysis", *Environ Health Perspect*, 2004, Jun;112(9):970-8.
- [36] Miller B.G., Doust E., Cherrie J.W., Hurley J.F., "Lung cancer mortality and exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in British coke oven workers", *BMC Public Health*, 2013;13:962.
- [37] Reno A.L., Brooks E.G., Ameredes B.T., "Mechanisms of Heightened Airway Sensitivity and Responses to Inhaled SO₂ in Asthmatics", *Environ Health Insights*, 2015, 9(Suppl 1):13-25.
- [38] Li R., Kou X., Tian J., Meng Z., Cai Z., Cheng F., Dong C., "Effect of sulfur dioxide on inflammatory and immune regulation in asthmatic rats", *Chemosphere*, 2014, Oct;112:296-304.
- [39] Zheng X.Y., Ding H., Jiang L.N., Chen S.W., Zheng J.P., Qiu M., Zhou Y.X., Chen Q., Guan W.J., "Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis", *PLoS One*, 2015, Sep 18;10(9):e0138146.
- [40] United Nations Framework Convention on Climate Change, 2015, *The Paris Agreement*, http://unfccc.int/files/essential_background/convention/application/pdf/english_paris_agreement.pdf