

L'ESPOSIZIONE A INQUINANTI A BASSE CONCENTRAZIONI

SCOPO DEL PROGETTO DI RICERCA ELAPSE È INDAGARE GLI EFFETTI SANITARI AVVERSI DELL'ESPOSIZIONE ALLE BASSE CONCENTRAZIONI DI PM_{2,5}, NO₂, BLACK CARBON E OZONO. STUDI RECENTI HANNO INFATTI STABILITO CHE QUESTE ASSOCIAZIONI POSSONO PRESENTARSI ANCHE IN CONTESTI IN CUI I VALORI LIMITI DELL'UE SONO RISPETTATI.

L'esposizione a lungo termine all'inquinamento atmosferico è stata associata alla mortalità in tutto il mondo [1]. Studi recenti hanno suggerito che queste associazioni possono persistere a basse concentrazioni, definite come concentrazioni inferiori agli attuali valori limite dell'Ue e degli Stati Uniti-Epa e anche alle linee guida dell'Oms sulla qualità dell'aria [2]. Tali studi sono stati condotti principalmente in Nord America e si sono concentrati sul materiale particolato di dimensione <2,5 μm (PM_{2,5}) [3]. Al contrario, le evidenze sugli effetti dell'inquinamento atmosferico a basse concentrazioni in Europa sono inconsistenti. Inoltre, sono carenti gli studi che indagano il ruolo delle basse concentrazioni di altri inquinanti atmosferici, quali il diossido di azoto (NO₂), l'ozono (O₃) e il *black carbon* (BC), una misura delle polveri primarie emesse dai processi di combustione [4, 5].

Il progetto Elapse

Nel dicembre 2014 la Health Effects Institute americana ha pubblicato un bando per progetti di ricerca finalizzati all'indagine degli effetti sanitari avversi delle basse concentrazioni di inquinanti atmosferici. Dei tre progetti finanziati, due sono stati condotti in Nord America (uno in Canada e uno negli Stati Uniti) e uno in Europa.

Il progetto "*Effects of low-level air pollution: a study in Europe*" (Elapse) è stato coordinato dall'Università di Utrecht e ha coinvolto un consorzio di 19 enti di ricerca europei [6]. Sono stati raccolti dati epidemiologici in 8 coorti "tradizionali" (ovvero di limitata numerosità ma ricche di informazioni sulle caratteristiche dell'individuo) e 7 coorti "amministrative" (ovvero basate su *record linkage* tra sistemi informativi sanitari e registri di popolazione: coorti molto numerose

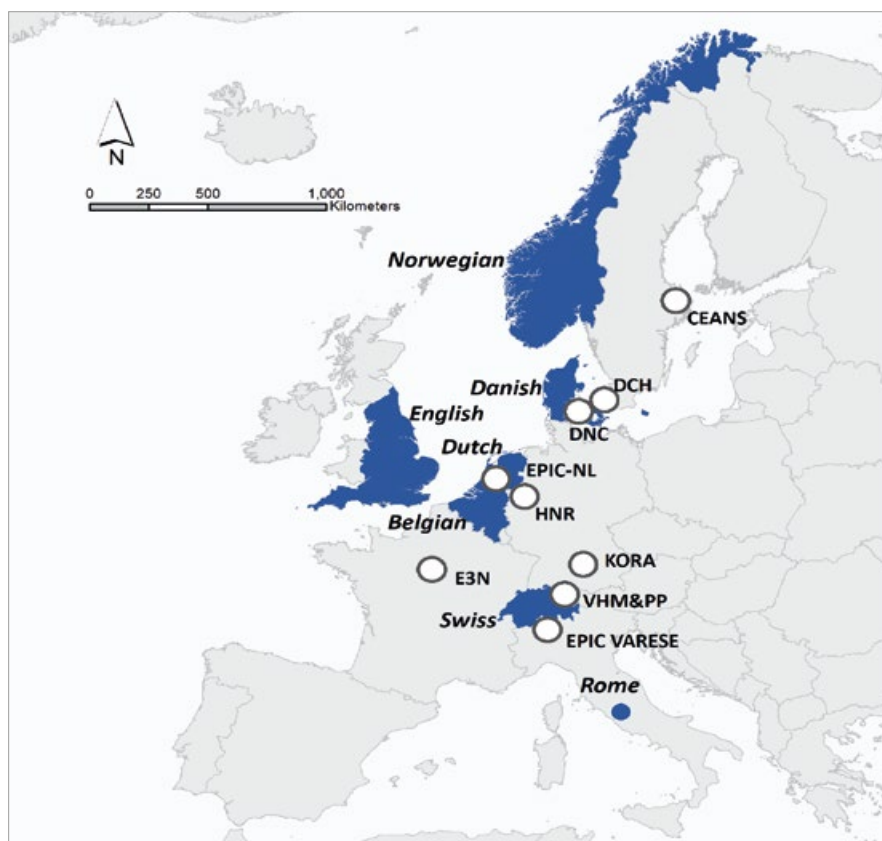


FIG. 1 COORTI

Localizzazione geografica delle coorti incluse nel progetto Elapse. In bianco le coorti tradizionali, in blu le coorti amministrative.

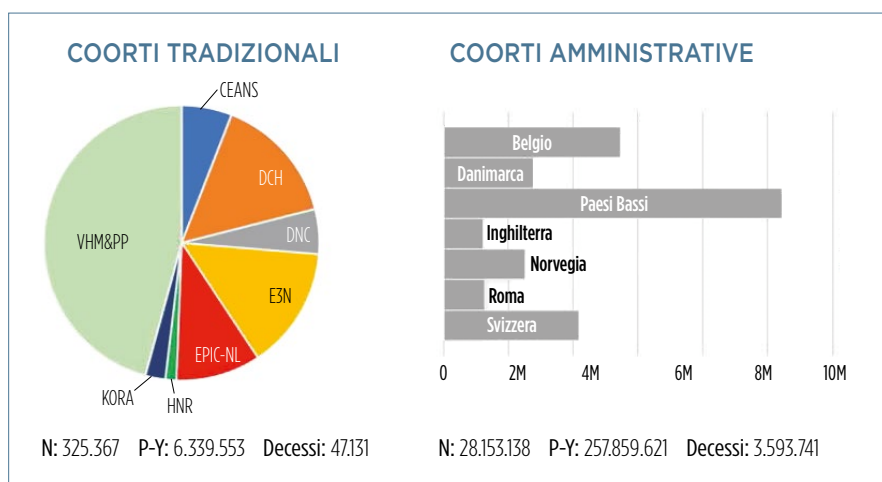


FIG. 2 COORTI

Numerosità, anni-persona e numero di decessi per cause non accidentali nelle coorti del progetto Elapse.

ma con una limitata caratterizzazione degli individui) (figura 1). In generale, per ogni individuo era disponibile l'informazione alla *baseline* sull'età, il sesso, le coordinate dell'indirizzo di residenza e alcuni attributi individuali o di area relativi alla regione/Paese di origine, al livello di istruzione e allo stato socio-economico. Per le coorti tradizionali erano disponibili anche informazioni sulle abitudini al fumo e sull'indice di massa corporea. Le concentrazioni medie annue di $PM_{2.5}$, NO_2 , BC e O_3 sono state stimate centralmente tramite modelli di regressione "*land-use*" relativamente all'anno 2010, con risoluzione spaziale 100×100 m [7], e assegnate agli indirizzi di residenza dei partecipanti delle coorti. Gli esiti principali di indagine sono stati la mortalità causa-specifica [8, 9] e l'incidenza di ictus e patologie coronariche cardiache [10].

Le coorti amministrative sono state analizzate individualmente (e i relativi risultati inseriti successivamente in una meta-analisi), mentre le coorti tradizionali sono state analizzate insieme (approccio "*pooled*"), con aggiustamento per indicatore di coorte. Sono stati applicati modelli di sopravvivenza a rischi proporzionali di Cox, con aggiustamento per le diverse variabili individuali e di area disponibili nelle coorti. Inizialmente, gli inquinanti sono stati modellati con termini lineari.

A seguire, la forma della relazione concentrazione-risposta tra i diversi inquinanti e gli esiti sanitari è stata stimata modellando l'inquinante con curve flessibili (*spline* naturali). Infine, sono stati definiti modelli lineari per sottoinsiemi dei range di concentrazione, ottenuti rimuovendo dalle analisi gli individui esposti a concentrazioni superiori a predefinite soglie. Per il $PM_{2.5}$, sono state scelte le seguenti soglie: $\leq 25 \mu g/m^3$ (valore limite Ue), $\leq 20 \mu g/m^3$, $\leq 15 \mu g/m^3$, $\leq 12 \mu g/m^3$ (US Epa *National ambient air quality standard* - Naaqs) e $\leq 10 \mu g/m^3$ (Who-2005 *Air quality guidelines* - Aqg). Per l' NO_2 : $\leq 40 \mu g/m^3$ (valore limite Ue e Who-2005 Aqg), $\leq 30 \mu g/m^3$ e $\leq 20 \mu g/m^3$. Per il *black carbon*: $\leq 3,0$, $\leq 2,5$, $\leq 2,0$, $\leq 1,5$, $\leq 1,0 \times 10^{-5}/m$. Per l' O_3 non sono riportate analisi per sottogruppi.

Sono state stimate associazioni significative tra l'esposizione cronica a $PM_{2.5}$, NO_2 e BC e tutti gli esiti di mortalità (a eccezione di $PM_{2.5}$ e mortalità respiratoria nelle coorti tradizionali) (figura 3).

Ad esempio, la mortalità per cause non-accidentali aumentava del 13% ($HR=1,130$, $IC95\%=1,106, 1,155$) per $5 \mu g/m^3$ di incremento di $PM_{2.5}$ nelle coorti tradizionali e del 5% ($HR=1,053$, $IC95\%=1,021, 1,085$) per lo stesso incremento nelle coorti amministrative. Analogamente, $10 \mu g/m^3$ di incremento di NO_2 determinavano incrementi di mortalità non-accidentale pari al 9% ($HR=1,086$, $IC95\%=1,070, 1,102$) e al 4% ($HR=1,044$, $IC95\%=1,019, 1,069$) nelle coorti tradizionali e amministrative, rispettivamente. Simili stime sono state

ottenute per il BC e per i tre inquinanti in relazione agli esiti di mortalità causa-specifici.

Per quanto riguarda gli esiti di incidenza, sono state stimate associazioni significative tra $PM_{2.5}$, NO_2 e BC con l'incidenza di ictus (ma non con l'incidenza di patologie coronariche cardiache) nelle coorti tradizionali, con HR pari a 1,10 ($IC95\%: 1,01, 1,21$), 1,08 ($IC95\%: 1,04, 1,12$) e 1,06 ($IC95\%: 1,02, 1,10$) per incrementi di $5 \mu g/m^3$ di $PM_{2.5}$, $10 \mu g/m^3$ di NO_2 e $0,5 \times 10^{-5}/m$ di BC, rispettivamente.

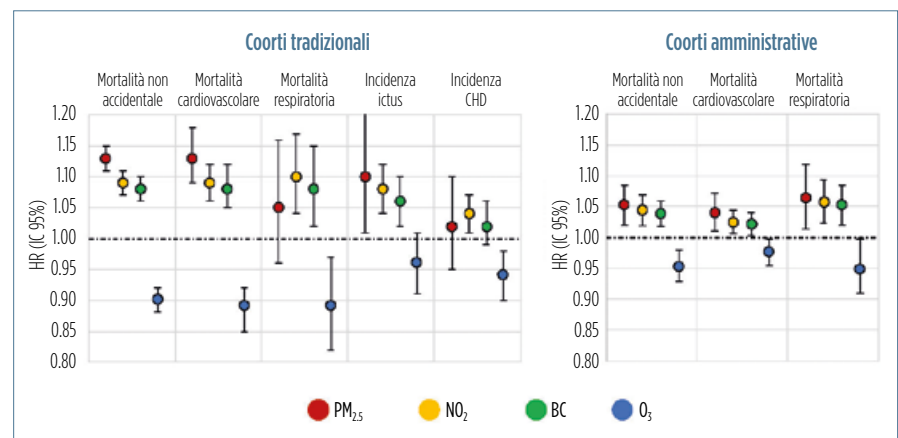


FIG. 3 QUALITÀ DELL'ARIA E SALUTE

Associazione tra gli inquinanti atmosferici e i diversi esiti sanitari (mortalità causa-specifica, incidenza di eventi cardiovascolari): hazard ratios (HR), e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) per incrementi fissi degli inquinanti pari a $5 \mu g/m^3$ per il $PM_{2.5}$, $10 \mu g/m^3$ per l' NO_2 e l' O_3 , e $0,5 \times 10^{-5}/m$ per il BC.

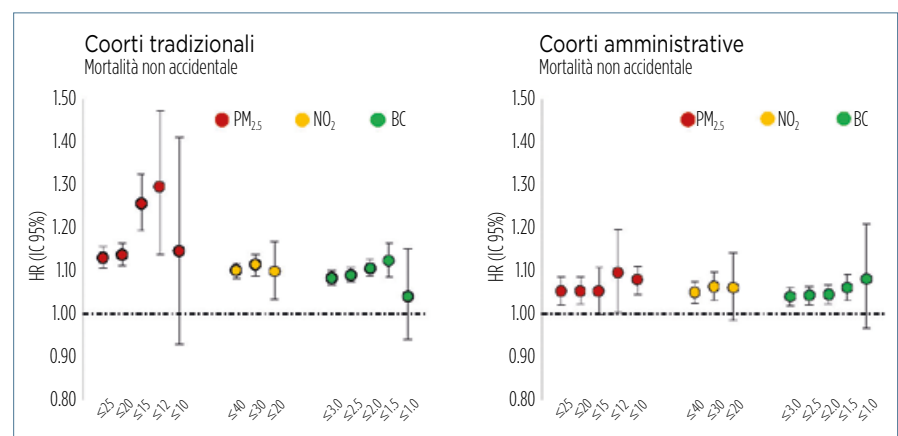


FIG. 4 QUALITÀ DELL'ARIA E MORTALITÀ

Associazione tra gli inquinanti atmosferici e la mortalità per cause non accidentali, nelle analisi per sottogruppi: hazard ratios (HR), e Intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) per incrementi fissi degli inquinanti pari a $5 \mu g/m^3$ per il $PM_{2.5}$, $10 \mu g/m^3$ per l' NO_2 e $0,5 \times 10^{-5}/m$ per il BC.

L'ozono è risultato associato negativamente con tutti gli esiti in studio, presumibilmente a causa della sua elevata correlazione negativa con gli altri inquinanti, tuttavia le stime divenivano pressoché nulle e non significative nei modelli a due inquinanti aggiustati per uno qualsiasi degli altri inquinanti (dati non riportati).

Lo studio ha stimato associazioni positive tra le basse concentrazioni di $PM_{2.5}$, NO_2 e BC e i diversi esiti sanitari. Le curve concentrazione-risposta (non riportate in questa sintesi) hanno evidenziato incrementi di mortalità più marcati alle basse dosi, sia nelle coorti tradizionali [8, 10] sia in quelle amministrative [9]. Tali risultati sono stati confermati dalle analisi per sottoinsiemi dei range di

concentrazione (figura 4). Ad esempio, tra gli individui esposti a livelli di $PM_{2.5} \leq 12 \mu g/m^3$, la mortalità aumentava del 30% ($HR=1,296$, $IC95\%=1,140, 1,474$) e del 10% ($HR=1,095$, $IC95\%=1,002, 1,197$) per incrementi di $5 \mu g/m^3$ di $PM_{2.5}$ nelle coorti tradizionali e amministrative, rispettivamente. Al di sotto dei $10 \mu g/m^3$, l'associazione rimaneva significativa solo nelle coorti amministrative, dominata dall'ampia quota di soggetti esposti a tali livelli nella coorte norvegese (dati non riportati). Simili risultati sono stati riscontrati per NO_2 e BC, sebbene alle dosi più basse le stime non raggiungessero la significatività statistica a causa della bassa potenza.

L'esposizione cronica alle basse concentrazioni di $PM_{2.5}$, NO_2 e BC è

risultata positivamente associata alla mortalità causa-specifica e all'incidenza di ictus in molteplici coorti europee, a dimostrazione del fatto che i limiti di legge Ue e le linee guida americane (Epa-Naaqs) e Oms del 2005 (Aqg-2005) non siano sufficienti a tutelare adeguatamente la salute della popolazione. Nel settembre 2021 l'Oms ha emesso nuove linee guida, più stringenti per il $PM_{2.5}$ e l' NO_2 . Studi futuri dovranno essere condotti in aree e sottopopolazioni con esposizioni inferiori a tali soglie.

Massimo Stafoggia

Dipartimento di Epidemiologia, Servizio sanitario della Regione Lazio, Asl Roma 1 a nome del gruppo collaborativo Elapse



REFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] Chen J., Hoek G., 2020, "Long-term exposure to PM and all-cause and cause-specific mortality: a Systematic review and meta-analysis", *Environ Int*, 143: 105974.
- [2] Burnett R., Chen H., Szyszkowicz M., et al., 2018, "Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter", *Proc Natl Acad Sci, Usa*, 115: 9592-97.
- [3] Di Q., Wang Y., Zanobetti A., et al., 2017, "Air pollution and mortality in the Medicare population", *N Engl J Med*, 376: 2513-22.
- [4] Beelen R., Raaschou-Nielsen O., Stafoggia M., et al., 2014, "Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre Escape project", *Lancet*, 383: 785-95.
- [5] Jerrett M., Burnett R.T., Pope C.A. 3rd, et al., 2009, "Long-term ozone exposure and mortality", *N Engl J Med*, 360: 1085-95.
- [6] Brunekreef B., Strak M., Chen J., et al., "Mortality and morbidity effects of long-term exposure to low-level $PM_{2.5}$, BC, NO_2 , and O_3 : an analysis of European cohorts in the Elapse project", Research Report 208, Boston, MA:Health Effects Institute. Available at: www.healtheffects.org/publication/mortality-and-morbidity-effects-long-term-exposure-low-level-pm25-bc-no2-and-o3-analysis
- [7] de Hoogh K., Chen J., Gulliver J., et al., 2018, "Spatial $PM_{2.5}$, NO_2 , O_3 and BC models for western Europe - evaluation of spatiotemporal stability", *Environ Int*, 120: 81-92.
- [8] Strak M., Weinmayr G., Rodopoulou S., et al., 2021, "Long-term exposure to low level air pollution and mortality in eight European cohorts within the Elapse project: pooled analysis", *BMJ*, 374: n1904.
- [9] Stafoggia M., Oftedal B., Chen J., et al., 2022, "Long-term exposure to low ambient air pollution concentrations and mortality among 28 million people: results from seven large European cohorts within the Elapse project", *Lancet Planet Health*, Jan;6(1):e9-e18.
- [10] Wolf K., Hoffmann B., Andersen Z.J., et al., 2021, "Long-term exposure to low-level ambient air pollution and incidence of stroke and coronary heart disease: a pooled analysis of six European cohorts within the Elapse project", *Lancet Planet Health*, Sep;5(9):e620-e632.