

L'inquinamento atmosferico quale emergente fattore di rischio per le malattie cardiovascolari: una revisione ragionata della letteratura

Antonio Mafrici, Riccardo Proietti, Silvio Klugmann

U.C.I.C. Cardiologia I, Dipartimento Cardiologico A. De Gasperis, A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano

Key words:
Air pollution;
Cardiovascular diseases;
Myocardial infarction;
Risk factors.

Several epidemiological studies have demonstrated a consistent statistical association between cardiovascular disease and air pollution exposure. In this review we describe the nature of the most common ambient-air pollutants (either gaseous or particulate of different size); then, we examine the pathophysiological pathways linking the air pollutants with their cardiovascular effects (arterial vasoconstriction, systemic inflammatory response, enhanced thrombosis, a propensity for arrhythmia). A comprehensive review of the literature on air pollution and the rate of hospital admission, morbidity, and mortality due to cardiovascular reasons are also provided. In the last section, we review the most recent studies that have outlined the correlation between the onset of acute myocardial infarction and the level of outdoor air pollution.

In conclusion, scientific evidence is growing in support of the hypothesis that ambient air pollution acts as a risk factor for cardiovascular disease, and may trigger the onset of acute myocardial infarction.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (2): 90-103)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 2 maggio 2007; nuova stesura il 3 luglio 2007; accettato il 13 luglio 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Antonio Mafrici

Via Malachia Marchesi
de' Taddei, 8
20146 Milano
E-mail: amafri@tin.it

Introduzione

L'inquinamento atmosferico è stato, da tempo, indagato quale fattore di rischio per l'insorgenza di malattie neoplastiche, dell'apparato respiratorio e cardiovascolare¹. Ad oggi, sempre maggiori evidenze emergono sulla correlazione tra inquinamento atmosferico e malattie dell'apparato cardiocircolatorio, tanto da indurre l'American Heart Association a pubblicare, nel 2004, un'ampia messa a punto del problema nella quale veniva identificato come un significativo fattore emergente di rischio cardiovascolare¹.

Già negli anni '90, numerose osservazioni epidemiologiche avevano evidenziato una correlazione tra l'inquinamento ambientale e i ricoveri ospedalieri per patologie cardiovascolari, e tra l'esposizione a fattori inquinanti e mortalità per cause cardiache². Questi studi soffrivano però di un'importante limitazione metodologica, legata alla difficoltà di distinguere tra gli effetti acuti degli inquinanti (legati alle variazioni giornaliere delle loro concentrazioni) e gli effetti di un'esposizione cronica³. Per superare questi limiti, è stata di recente proposta, e quindi applicata, una nuova metodologia di indagine definita "case-cross-

over"⁴, che confronta, per ogni paziente, i livelli di esposizione agli inquinanti atmosferici nel periodo immediatamente precedente l'evento (da 6 a 36 h) e nei giorni di osservazione, consentendo di studiare con maggior precisione l'impatto delle variazioni atmosferiche giornaliere degli inquinanti ambientali sulla salute.

Accanto a questi studi di tipo epidemiologico, numerosi altri sono stati condotti per cercare di chiarire i meccanismi fisiopatologici coinvolti nella correlazione tra eventi cardiovascolari e inquinamento ambientale. È stato così possibile documentare come l'esposizione agli inquinanti atmosferici sia in grado di determinare un aumento dello stress ossidativo² e degli indici infiammatori⁵⁻¹², l'induzione di uno stato procoagulante⁶⁻¹⁰ e una disfunzione del sistema neurovegetativo¹³⁻²⁸, tutte condizioni che possono correlarsi all'insorgenza di complicanze di tipo cardiovascolare.

Più di recente, l'attenzione è stata rivolta all'inquinamento atmosferico quale possibile fattore scatenante di infarto miocardico acuto, con osservazioni che suggeriscono un reale collegamento tra l'esposizione a sostanze atmosferiche inquinanti e un evento coronarico acuto²⁹⁻³⁸.

Nel corso di questa revisione passeremo in rassegna i principali inquinanti, descrivendo i loro possibili effetti biologici e analizzando gli studi che hanno evidenziato una correlazione tra la presenza e la concentrazione degli inquinanti atmosferici con la frequenza di ricoveri ospedalieri, la morbilità e la mortalità cardiovascolare e l'insorgenza di infarto miocardico acuto.

Inquinanti atmosferici

L'inquinamento atmosferico è un termine vasto, che descrive un'alterazione delle caratteristiche naturali dell'aria ad opera di sostanze nocive (gli inquinanti, presenti nell'aria sotto diverse forme fisiche quali fumi, vapori, aerosol, nebbie, ecc.) che possono essere distinti in particolato e gas¹ (Tabella 1).

Il particolato

Il particolato atmosferico è costituito da una miscela di particelle solide e liquide (*particulate matter*, PM) sospese nell'aria¹. Le particelle primarie sono emesse direttamente nell'atmosfera, come i prodotti della combustione dei motori diesel, mentre le particelle secondarie sono create attraverso la trasformazione fisico-chimica dei gas da parte dei raggi ultravioletti; ad esempio i nitrati ed i solfati vengono formati dall'acido nitrico e dal diossido di zolfo (SO₂)¹.

Anche se migliaia possono essere i costituenti del particolato, i più comuni sono i nitrati, i solfati, gli idrocarburi policiclici aromatici, le endotossine, i frammenti cellulari, il ferro, il nichel, il rame, lo zinco e il vanadio¹.

Le particelle sono state suddivise in base al loro diametro aerodinamico* (espresso in µm) in PM₁₀ (parti-

celle di diametro <10 µm, dette toraciche perché raggiungono le vie aeree superiori), PM_{2,5} (particelle fini di diametro <2.5 µm), e particelle ancora più piccole, le cosiddette "nanoparticelle" (PM_{0,1} o particolato ultrafine di diametro <0.1 µm, dette particelle respirabili, in quanto giungono fino alle vie respiratorie più profonde e prive di ciglia); le particelle sospese totali (TSP) sono indicate come particelle inalabili, che non superano il naso e la cavità orale; le particelle comprese tra PM₁₀ e PM_{2,5} costituiscono la "coarse fraction" utilizzata ancora a fini di rilevamento ed epidemiologici¹.

Le particelle sottili prodotte dalla combustione incompleta di combustibili fossili (ma, recentemente, anche di biomasse) vengono anche definite con il termine di "black carbon"¹.

Le particelle più piccole tendono ad essere più tossiche, sia perché restano disperse nell'aria più a lungo, sia perché possono passare direttamente nel sistema circolatorio, attraverso il quale possono essere disseminate in tutto l'organismo.

Gas inquinanti

I più importanti gas inquinanti (nel senso di una loro maggiore concentrazione nelle aree urbane) sono: l'ossido di carbonio, l'anidride carbonica, i clorofluorocarburi, gli ossidi di azoto, il SO₂, l'ozono e gli idrocarburi¹.

* La classificazione dimensionale del particolato atmosferico fa riferimento ad un parametro, detto diametro aerodinamico equivalente, definito come il diametro di una particella sferica avente densità unitaria (1 g/cm³) e un comportamento aerodinamico uguale (ad esempio, stessa velocità di sedimentazione) a quello della particella considerata, nelle stesse condizioni di temperatura, pressione e umidità relativa.

Tabella 1. Inquinanti atmosferici.

Sostanza inquinante	Classificazione	Composizione	Fonti di inquinamento
Particolato atmosferico	PM _{2,5} PM ₁₀ UFP _s	Nitrati Solfati Composti organici: idrocarburi policiclici aromatici Composti biologici: endotossine, frammenti cellulari Metalli: ferro, nichel, rame,	Veicoli, usura di pneumatici, risospensione della polvere stradale, combustione industriale e produzione di energia, fusione ed altre lavorazioni dei metalli, agricoltura, attività di costruzione e demolizione, risospensione della terra nell'aria, combustione del legno domestico, pollini, muffe, incendi di foreste, combustione dei rifiuti agricoli, emissioni vulcaniche e spruzzi di mare.
Ossidi di azoto	NO ₂ N ₂ O ₄ N ₂ O ₅	A partire da NO	Combustione di benzina nei veicoli e nei processi industriali, produzione di energia, combustione del carbone, stufe e fornaci non ventilate, fornetti a cherosene e fumo di tabacco, polvere da superfici per sport su ghiaccio.
Monossido di carbonio	CO	CO	Motori a scoppio, combustioni fossili, bruciatura del legno domestico, apparecchi ad olio o brucianti gas, combustione a carbone, fumo di sigaretta.
Diossido di zolfo	SO ₂	SO ₂ trasformato in triossido di zolfo e acido solforico	Combustibili contenenti zolfo, liquefazione di metalli contenenti zolfo, riscaldatori a cherosene.
Ozono	O ₃	O ₃	Nella troposfera per azione dei raggi ultravioletti sugli ossidi di azoto e gli idrocarburi.

UFP = particolato ultrafine.

Gli ossidi di azoto vengono prodotti principalmente dalla combustione del gasolio nei motoveicoli e dai processi industriali, particolarmente quelli coinvolti nella produzione di energia¹.

L'ossido di carbonio è un prodotto pressoché ubiquitario della combustione dei carburanti¹.

Il SO₂ è prodotto dalla reazione dei combustibili contenenti zolfo (specialmente nei motori diesel), dalla liquefazione di metalli contenenti zolfo e, negli ambienti chiusi, dalle stufe a cherosene¹.

L'ozono, gas naturalmente presente nell'atmosfera, è formato nella troposfera dalla reazione delle radiazioni solari ultraviolette con gli ossidi di azoto e gli idrocarburi¹: tale reazione avviene con facilità nei giorni caldo-umidi.

Effetti biologici degli inquinanti

Numerosi sono gli studi che hanno analizzato l'effetto dell'inquinamento atmosferico sull'apparato cardiovascolare, e in particolare sul controllo della pressione arteriosa¹³⁻¹⁸, sul controllo autonomico della frequenza cardiaca¹⁹⁻²⁸, sulle concentrazioni sieriche dei marcatori infiammatori e delle sostanze procoagulanti⁵⁻¹² e, nei pazienti diabetici³⁹, sulla reattività vascolare.

Ipertensione arteriosa

Gli studi sulle variazioni di pressione arteriosa indotte dall'inquinamento atmosferico hanno dato risultati non omogenei, anche se nella maggior parte dei casi è stato dimostrato un aumento della pressione arteriosa o della costrizione arteriolare (Tabella 2)¹³⁻¹⁸.

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione, è stato ipotizzato che gli inquinanti atmosferici possano indurre un aumento dei valori di pressione arteriosa attraverso un'augmentata produzione di endotelina-1, mediata dall'aumento dei radicali liberi dell'ossigeno³⁹ derivanti dallo stress ossidativo indotto dall'esposizione agli inquinanti. Questi ultimi, ed in particolar modo lo ione superossido, prodotti in presenza di alcuni inquinanti ambientali, possono inoltre reagire con l'ossido nitrico (NO) formando dei perossinitriti, che non possiedono capacità vasodilatante³⁹.

Molto interessante è stata l'osservazione fatta da Ibal-Mulli et al.^{14,15} che, in due differenti coorti di soggetti (una di individui sani, l'altra di pazienti con storia di malattia coronarica) hanno ottenuto risultati contrastanti, con un calo di pressione arteriosa dopo esposizione ad inquinanti (sia particolato che gas) solo nei pazienti coronaropatici. Tale comportamento è stato attribuito, dagli stessi autori, alla terapia con effetti simpaticolitici somministrata ai pazienti con malattia coronarica.

Controllo autonomico della frequenza cardiaca e aritmie

Altri autori hanno evidenziato una diminuzione della variabilità della frequenza cardiaca dopo esposizione ad elevati livelli di particolato atmosferico (Tabella 3)^{11,19-24,26-28}. Molto complessi appaiono i meccanismi attraverso i quali gli agenti ambientali potrebbero modulare il sistema neurovegetativo; Magari et al.¹⁹⁻²¹ hanno ipotizzato che le particelle inalate possono alterare direttamente la funzione autonoma provocando una risposta simpatica; l'esposizione a lungo termine agirebbe, invece, attraverso una reazione di tipo infiammatorio a carico delle vie aeree che potrebbe provocare un rilascio di citochine che, attraverso la stimolazione vagale di recettori polmonari, potrebbero alterare il profilo autonomico dei soggetti esposti e indurre alterazioni della variabilità della frequenza cardiaca²⁻¹¹.

Un'alterazione dell'attività simpato-vagale può inoltre osservarsi quando mediatori dell'infiammazione o le stesse particelle passano dai polmoni al cuore, attraverso il circolo ematico²⁴. Killingsworth et al.²⁵ hanno evidenziato la presenza, patologica, di chemochine e di particelle inquinanti nel cuore di ratti esposti all'inquinamento da particolato.

Ad oggi, comunque, non è stato possibile fornire una ben chiara spiegazione fisiopatologica dell'interrelazione tra inquinamento e disfunzione autonoma.

Peters et al.²², in uno studio di follow-up relativo a 100 pazienti sottoposti ad impianto di defibrillatore automatico, hanno riscontrato che i pazienti con dieci o più scariche del dispositivo avevano presentato una maggiore incidenza di aritmie gravi in concomitanza di aumentate concentrazioni atmosferiche di inquinanti

Tabella 2. Studi che hanno indagato gli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla pressione arteriosa (PA).

Autore	N. pazienti	Tipo pazienti	Inquinanti	Risultati
Linn et al. ¹³	30	Pazienti con BPCO	PM _{2,5} , PM ₁₀ , O ₃ , NO ₂ , CO	↑ PA sisto-diastolica
Ibal-Mulli et al. ¹⁴	2607	Adulti sani	TSP, CO, SO ₂	↑ PAS
Ibal-Mulli et al. ¹⁵	131	Pazienti con CAD	PM, NO ₂ , SO ₂ , CO	↓ PA sisto-diastolica e FC
Zanobetti et al. ¹⁶	62	Pazienti con CAD	PM _{2,5} , CO, NO ₂ , O ₃ , SO ₂	↑ PA sisto-diastolica
Gong et al. ¹⁷	24	12 soggetti asmatici e 12 soggetti normali	PM _{2,5}	↓ PA in asmatici aumenta nei sani
Brook et al. ¹⁸	25	Adulti sani	PM, O ₃	↑ vasocostrizione dell'arteria brachiale

BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; CAD = malattia coronarica; CO = monossido di carbonio; FC = frequenza cardiaca; NO_x = ossidi di azoto; O₃ = ozono; PAS = pressione arteriosa sistolica; PM = particolato atmosferico; SO₂ = diossido di zolfo; TSP = particelle sospese totali. ↑ = aumento; ↓ = riduzione.

Tabella 3. Studi che hanno indagato gli effetti degli inquinanti atmosferici sulla frequenza cardiaca (FC) ed insorgenza di aritmie.

Autore	N. pazienti	Tipo pazienti	Inquinanti	Risultati
Pope et al. ¹¹	88	Anziani sani	PM _{2,5}	↓ FC
Magari et al. ¹⁹⁻²¹	40	Adulti sani	PM _{2,5}	↓ variabilità della FC
Peters et al. ²²	100	Pazienti portatori di AICD	PM _{2,5} , CO, NO ₂	↑ Frequenza di scarica del defibrillatore per aritmie minacciose
Holguin et al. ²³	34	Anziani sani	CO, NO ₂ , O ₃ , SO ₂ , PM _{2,5}	↓ FC
Gold et al. ²⁴	163	Adulti sani	O ₃ , PM _{2,5}	↓ variabilità della FC
Sarnat et al. ²⁶	32	Adulti sani	CO, NO ₂ , O ₃ , SO ₂ , PM _{2,5}	↑ Frequenza di aritmie sopraventricolari negli anziani
Liao et al. ²⁷	26	Anziani sani	PM _{2,5} , PM ₁₀	↓ variabilità della FC
Rich et al. ²⁸	203	Pazienti portatori di AICD	PM _{2,5} , SO ₂ , O ₃ , NO ₂ , BC, CO	↑ Frequenza di aritmie ventricolari

AICD = defibrillatore cardiaco impiantabile automatico; BC = black carbon; CO = monossido di carbonio; NO_x = ossidi di azoto; O₃ = ozono; PM = particolato atmosferico; SO₂ = diossido di zolfo. ↑ = aumento; ↓ = riduzione.

ambientali quali monossido di carbonio (CO), NO₂ e PM_{2,5}.

Ipercoagulabilità sistemica

Un'aumentata ipercoagulabilità sistemica, legata alle conseguenze dell'infiammazione delle vie aeree indotta dall'inquinamento atmosferico, è stata recentemente dimostrata in diversi studi (Tabella 4)⁵⁻¹².

Di particolare interesse è il lavoro di van Eeden et al.¹², che ha dimostrato come i macrofagi alveolari, estratti con lavaggio broncoalveolare da segmenti o lobi sani di polmoni resecati per tumori polmonari periferici e incubati con particolato atmosferico, presentano una produzione aumentata, dose-dipendente, di una vasta gamma di citochine quali il fattore di necrosi tumorale-α, l'interleuchina (IL)-1β e IL-6 e il fattore di stimolazione delle colonie di granulociti e macrofagi. Queste stesse citochine sono inoltre presenti, in concentrazioni aumentate, nel plasma di soggetti sani dopo esposizione acuta ad elevate concentrazioni di PM₁₀¹².

A questo proposito giova ricordare che l'IL-1 induce l'espressione di P-selectina e di molecole di adesio-

ne intercellulare nelle cellule endoteliali, facilitando l'adesione dei leucociti e la migrazione transendoteliale delle cellule infiammatorie, e che l'IL-6 è coinvolta nella stimolazione della sintesi epatica di proteina C-reattiva¹².

Di recente O'Neill et al.³⁹ hanno evidenziato come nei soggetti diabetici l'esposizione ad inquinanti ambientali (in particolare SO₂) determinava un'alterata reattività endoteliale sia flusso- che nitroglicerina-mediata e, quindi, legata a meccanismi endotelio-dipendenti e indipendenti (fibrocellule muscolari lisce). Questa risposta abnorme non era osservata in soggetti normali né in pazienti a rischio di diabete (ovvero con alterata glicemia a digiuno). Lo stress ossidativo, sia direttamente indotto che mediato da uno stato infiammatorio cronico, attraverso una ridotta disponibilità di NO è stato il meccanismo patogenetico invocato per spiegare questo comportamento. Va ricordato, comunque, che i pazienti diabetici hanno di base un'alterata funzione endoteliale⁴⁰ e l'esposizione agli agenti inquinanti può quindi accentuare la risposta patologica.

Tabella 4. Studi che hanno indagato gli effetti degli inquinanti atmosferici sull'ipercoagulabilità sistemica.

Autore	N. pazienti	Tipo pazienti	Inquinanti	Risultati
Schwartz ⁵	880 000	Adulti sani	NO ₂ , SO ₂ , PM ₁₀	↑ fibrinogeno, conta piastrinica ed il numero di globuli bianchi
Pekkanen et al. ⁶	7205	Adulti sani residenti a Londra	NO ₂ , SO ₂ , PM ₁₀ , CO, NO ₂ , O ₃	↑ fibrinogeno
Peters et al. ⁷	631	Adulti sani	TSP, CO, SO ₂	↑ viscosità plasmatica e PCR
Riediker et al. ⁸	9	Militari adulti sani	PM _{2,5} , CO, NO ₂	↓ linfociti, ↑ globuli rossi, ↑ neutrofili, ↑ PCR e fattore von Willebrand
Seaton et al. ⁹	112	Anziani sani	PM ₁₀	↓ emoglobina e globuli rossi, piastrine e fattore VII della coagulazione, ↑ PCR
Salvi et al. ¹⁰	15	Adulti sani	PM ₁₀ , CO, NO ₂ , SO ₂	↑ neutrofili, piastrine, molecole di adesione endoteliale
Pope et al. ¹¹	88	Anziani sani	PM _{2,5}	↑ PCR
van Eeden et al. ¹²	18	Pazienti con neoplasia polmonare	PM ₁₀	↑ IL-1β, IL-6, GM-CSF

CO = monossido di carbonio; GM-CSF = fattore di stimolazione delle colonie di granulociti e macrofagi; IL = interleuchina; NO_x = ossidi di azoto; O₃ = ozono; PCR = proteina C-reattiva; PM = particolato atmosferico; SO₂ = diossido di zolfo; TSP = particelle sospese totali. ↑ = aumento; ↓ = riduzione.

Studi sperimentali su animali

Anche studi sperimentali hanno confermato la correlazione tra inquinamento ambientale e infiammazione, oltre ad evidenziare un possibile effetto facilitatore sulla progressione dell'aterosclerosi.

Nemmar et al.⁴¹ hanno recentemente dimostrato, nei criceti, che l'instillazione intratracheale di particelle di polistirene del diametro di 60 nanometri, caricate positivamente, aumentava significativamente, 1 h dopo, la formazione di trombi ricchi di piastrine nei vasi che erano stati parzialmente de-endotelizzati.

Sempre il gruppo di Nemmar⁴², utilizzando lo stesso modello animale, ha provato ad instillare particelle prodotte dalla combustione dei motori diesel dimostrando, anche in questo caso, un'aumentata formazione di trombi nei vasi danneggiati per via fotochimica, sia a distanza di 1 h che nelle 24 h successive all'inoculo.

Questo stato protrombotico, legato all'attivazione piastrinica evidenziata già a partire da 1 h dopo l'instillazione, sembra collegata con la penetrazione diretta delle particelle nella circolazione sistemica, mentre gli effetti tardivi sembrano poter essere mediati dall'infiammazione cronica a carico delle vie aeree.

Questi stessi meccanismi patogenetici (ulteriore aumento dei fattori della coagulazione e dei livelli di infiammazione cronica, aumentata produzione di radicali liberi con progressione e instabilizzazione della placca aterosclerotica) sono stati presi in considerazione per spiegare il rapporto, evidenziato in studi più recenti², tra inquinamento e infarto miocardico acuto in pazienti coronaropatici.

Suwa et al.⁴³ hanno condotto uno studio facendo respirare a ratti WHHL (*Watanabe heritable hyperlipemic*) ariati con aumentata concentrazione di PM₁₀ per 4 settimane, dimostrando un aumento di volume e una progressione delle placche coronariche.

Gurgueira et al.⁴⁴ hanno valutato, con studi su animali, la capacità del particolato atmosferico di indurre un danno tissutale mediato dallo stress ossidativo. I ratti (Sprague-Dawley), esposti per alcune ore ad inalazione di particolato atmosferico concentrato, mostravano i segni di un importante stress ossidativo, rilevato come incremento della chemiluminescenza *in situ* nel cuore e nei polmoni⁴⁴. Gli stessi autori, nel corso dello studio, hanno riscontrato un aumento significativo dell'espressione tissutale degli enzimi antiossidanti, quali la superossido dismutasi e la catalasi, suggerendo che il particolato atmosferico può determinare anche una risposta adattativa allo stimolo ossidativo.

Wellenius et al.⁴⁵ hanno valutato gli effetti dell'inalazione di particolato atmosferico concentrato sull'ischemia miocardica in un modello animale sperimentale. In 6 cani sottoposti ad occlusione dell'arteria discendente anteriore, l'esposizione al particolato atmosferico concentrato aumentava, in maniera significativa, l'entità del sopraslivellamento del tratto ST nelle

derivazioni precordiali. La spiegazione ipotizzata dagli autori era che il particolato aveva potuto aggravare l'ischemia indotta dall'occlusione miocardica tramite un aumento delle resistenze e della reattività dei circoli collaterali cardiaci o tramite una diminuzione della capacità del sangue di trasportare ossigeno.

Inquinamento ambientale, morbilità e mortalità cardiovascolare

Notevole è il numero di lavori che hanno affrontato l'argomento della correlazione tra inquinamento ambientale e morbilità e mortalità cardiovascolare fin dagli anni '80 (Tabella 5)⁴⁶⁻⁸³. I lavori più datati hanno preso spunto da episodi di inquinamento ambientale di particolare gravità^{46,47}, a seguito dei quali sono state successivamente eseguite nuove indagini su base retrospettiva⁴⁸⁻⁶¹. È dagli anni '90 in avanti che sono stati avviati studi osservazionali di tipo prospettico e, negli ultimi anni, studi che hanno utilizzato la metodologia del "case-crossover" (che aiuta a discriminare tra gli effetti legati all'esposizione acuta e quelli legati ad un'esposizione cronica agli inquinanti atmosferici)⁶²⁻⁸².

Il primo studio prospettico che ha correlato l'inquinamento ambientale con la mortalità per cause cardiovascolari è stato l'Harvard Six Cities Study condotto da Dockery et al.⁷⁵ nel 1993. In un gruppo di 8111 adulti, seguiti a distanza con un follow-up di 14-16 anni in 6 città degli Stati Uniti, si è riscontrato un aumento, statisticamente significativo, della mortalità complessiva nelle città con più alto tasso di inquinamento atmosferico rispetto alle altre (il rapporto dei tassi di decessi tra i due gruppi risultava 1.26); la malattia cardiovascolare costituiva la principale patologia ad aumentata mortalità. Tale rapporto restava significativo anche dopo correzione per altri fattori di rischio quali tabagismo, diabete, indice di massa corporea, ipertensione arteriosa.

Il National Morbidity, Mortality and Air Pollution Study⁵⁴ ha mostrato, in 93 600 pazienti con più di 65 anni di età viventi in 90 città degli Stati Uniti, un'associazione, statisticamente significativa, tra livelli di particolato atmosferico PM₁₀, mortalità per cause cardiopolmonari e ricoveri ospedalieri per patologie cardio-circolatorie. In particolare, una sottoanalisi di questo studio ha evidenziato un aumento dello 0.34% della mortalità cardiopolmonare per ogni incremento di 10 µg/m³ del PM₁₀ atmosferico.

Recentemente, Pope et al.⁷⁶, utilizzando i dati di 500 000 adulti seguiti per 16 anni in 151 città degli Stati Uniti nell'ambito del Cancer Prevention Study II promosso dall'American Cancer Society, hanno evidenziato come un incremento del PM_{2.5} di 10 µg/m³ aumentava dell'8-18% la mortalità per cardiopatia ischemica, aritmie, scompenso cardiaco e arresto cardiaco.

Bateson e Schwartz⁷⁷ in uno studio di tipo "case-crossover" su 65 180 soggetti residenti a Cook County, Illinois, con prima ospedalizzazione per malattia car-

Tabella 5. Studi che hanno indagato gli effetti degli inquinanti atmosferici sulla mortalità e morbilità cardiovascolare.

Autore	N. pazienti	Tipo pazienti	Inquinanti	Risultati
Studi osservazionali Wichmann et al. ⁴⁶	1 294 000	Adulti sani	TSP, NO ₂ , SO ₂ , CO	↑ decessi e ricoveri per cardiopatia ischemica
Schwartz e Morris ⁴⁷	23 040	Anziani (≥65 anni)	PM ₁₀ , SO ₂ , CO, O ₃	↑ ricoveri per cardiopatia ischemica
Studi retrospettivi Medina et al. ⁴⁸	6 142 000	Tutta le età	PM ₁₀ , NO ₂ , SO ₂ , BC, O ₃	↑ visite domiciliari per angina pectoris e infarto miocardico
Rossi et al. ⁴⁹		Adulti sani	TPS	↑ mortalità cardiovascolare
Burnett et al. ⁵⁰	129 600	Adulti sani	PM _{2.5} , PM ₁₀ , SO ₂ , O ₃ , NO ₂ , CO	↑ ricoveri per cardiopatia ischemica
Wong et al. ⁵¹	366	Adulti sani	PM ₁₀ , SO ₂ , O ₃ , NO ₂	↑ ricoveri per cardiopatia ischemica
Linn et al. ⁵² e Mann et al. ⁵³	24 120 000	Adulti sani e cardiopatici	CO, NO ₂	↑ ospedalizzazioni giornaliere per malattia cardiovascolare
Samet et al. ⁵⁴	93 600	Adulti sani	PM ₁₀ , CO, SO ₂ , O ₃ , NO ₂	↑ mortalità cardiopolmonare e ricoveri ospedalieri per patologie cardiocircolatorie
Anderson et al. ⁵⁵	30 240	Adulti sani	PM _{2.5} , PM ₁₀ , SO ₂ , O ₃ , NO ₂ , BC, CO	↑ ricoveri per cardiopatia ischemica
Eilstein et al. ⁵⁶	1296	Adulti sani	PM ₁₀ , SO ₂ , O ₃ , NO ₂ , BC, CO	↑ ricoveri per cardiopatia ischemica
Lipmann et al. ⁵⁷		Adulti sani	PM _{2.5} , PM ₁₀ , SO ₂ , O ₃ , NO ₂ , CO	↑ ricoveri per cardiopatia ischemica
Ye et al. ⁵⁸	17 680	Anziani (≥65 anni)	PM ₁₀ , SO ₂ , O ₃ , NO ₂ , CO	↑ trasporti al dipartimento d'emergenza per cardiopatia ischemica
Braga et al. ⁵⁹	892 080	Adulti sani	PM ₁₀	↑ mortalità cardiovascolare
Hosseinpour et al. ⁶⁰	41 400	Adultisani	PM ₁₀ , SO ₂ , O ₃ , NO ₂ , CO	↑ ricoveri ospedalieri per cardiopatia ischemica
Sharovsky et al. ⁶¹	12 007	Adulti sani	PM ₁₀ , SO ₂ , CO	↑ mortalità cardiovascolare
Studi prospettivi Ponka e Virtanen ⁶²	11 880	Adulti sani	TPS, NO ₂ , SO ₂ , O ₃	↑ ricoveri per patologia cerebrovascolare
Poloniecki et al. ⁶³	74 880	Adulti sani	BC, CO, NO ₂ , SO ₂ , O ₃	↑ ricoveri per cardiopatia ischemica
Yang et al. ⁶⁴	12 960	Adulti sani	CO	↑ ricoveri per cardiopatia ischemica
Atkinson et al. ⁶⁵	39 960	Anziani (≥65 anni)	PM ₁₀ , NO ₂ , SO ₂ , BC, CO, O ₃	↑ ricoveri per cardiopatia ischemica
Hoek et al. ⁶⁶	2640	Decessi	PM ₁₀ , CO, NO ₂ , SO ₂ , O ₃	↑ decessi per cardiopatia ischemica, aritmia, scompenso cardiaco, patologia cerebrovascolare, embolia polmonare
Goldberg et al. ⁶⁷	133 904	Anziani (≥65 anni)	PM ₁₀ , PM _{2.5}	↑ decessi per cardiopatia ischemica, aritmia, scompenso cardiaco, patologia cerebrovascolare
Le Tertre et al. ⁶⁸	15 120	Anziani (≥65 anni)	BC, PM ₁₀	↑ ricoveri per cardiopatia ischemica
Wong et al. ⁶⁹	328 000	Adulti sani	PM ₁₀ , NO ₂ , SO ₂ , O ₃	↑ ricoveri per cardiopatia ischemica, aritmia, scompenso cardiaco, patologia cerebrovascolare
Katsouyanni et al. ⁷⁰	43 000 000	Adulti sani	PM ₁₀ , PM _{2.5}	↑ mortalità per patologia cardiovascolare
Sunyer et al. ⁷¹	15 120 000	Adulti sani	SO	↑ ricoveri ospedalieri per cardiopatia ischemica
Koken et al. ⁷²	900	Anziani (≥65 anni)	PM ₁₀ , SO ₂ , O ₃ , NO ₂ , CO	↑ ricoveri ospedalieri per cardiopatia ischemica
Lee et al. ⁷³	4752	Anziani (≥65 anni)	PM ₁₀ , SO ₂ , O ₃ , NO ₂ , CO	↑ ricoveri ospedalieri per cardiopatia ischemica
Lin et al. ⁷⁴	2664	Adulti sani	PM ₁₀ , SO ₂ , O ₃ , CO	↑ ricoveri ospedalieri per cardiopatia ischemica
Dockery et al. ⁷⁵	8111	Decessi	PM _{2.5} , PM ₁₀	↑ mortalità complessiva
Pope et al. ^{76*}	319 000	Adulti sani	PM _{2.5}	↑ mortalità cardiovascolare
Bateson e Schwartz ^{77**}	65 180	Adulti sani	PM _{2.5} , PM ₁₀	↑ mortalità cardiovascolare
Bell et al. ⁷⁸	96 300	Decessi	O ₃	↑ mortalità per causa cardiovascolare e polmonare
Forastiere et al. ^{79**}	5144	Adulti sani	PM ₁₀ , CO, NO ₂ , O ₃	↑ mortalità per arresto cardiaco occorso in ambito extraospedaliero
Nafstad et al. ⁸⁰	16 209	Adulti sani	NO _x , SO ₂	↑ mortalità cardiovascolare
Metzger et al. ⁸¹	4 407 535	Adulti sani	NO ₂ , CO, PM _{2.5}	↑ ricoveri ospedalieri per cardiopatia ischemica
von Klot et al. ⁸²	22 006	Cardiopatici	PM ₁₀ , CO, NO ₂ , O ₃	↑ nuovi ricoveri ospedalieri per reinfarto miocardico acuto, angina, aritmie o scompenso
Miller et al. ⁸³	65 000	Donne sane in menopausa	PM _{2.5}	↑ eventi e mortalità cardiovascolare

BC = black carbon; CO = monossido di carbonio; NO_x = ossidi di azoto; O₃ = ozono; PM = particolato atmosferico; SO₂ = diossido di zolfo; TSP = particelle sospese totali. ↑ = aumento. * media degli anni considerati; ** studio effettuato con analisi statistica di tipo "case-crossover".

diovascolare o polmonare, hanno mostrato che l'effetto dell'aumento del particolato atmosferico era correlato alla patologia specifica dei pazienti. In particolare, i soggetti con un precedente infarto miocardico o con diabete presentavano, rispetto alle altre classi di pazienti, un aumento del rischio di morte rispettivamente di 2.7 e 2 volte per un incremento di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ del PM_{10} .

Bell et al.⁷⁸ hanno seguito 96 300 casi in 95 città degli Stati Uniti dal 1987 al 2000, dimostrando una relazione, statisticamente significativa, tra le variazioni della concentrazione dell'ozono atmosferico e la mortalità per causa cardiovascolare e polmonare: un aumento delle concentrazioni dell'ozono di 10 ppb (parti per bilione di volume) era associato ad aumento dello 0.64% della mortalità per cause cardiovascolari e respiratorie.

Metzger et al.⁸¹ hanno riscontrato, dall'analisi dei dati relativi a 4 milioni di soggetti, afferenti ai reparti di pronto soccorso degli ospedali di Atlanta, Georgia, dal 1993 al 2000, che i ricoveri per causa cardiovascolare erano associati ad un aumento delle concentrazioni atmosferiche di NO_2 , CO e $\text{PM}_{2.5}$. In particolare, il rischio relativo (RR) aumentava di 1.008 per un incremento di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ delle concentrazioni atmosferiche di NO_2 .

Linn et al.⁵², analizzando i dati dell'inquinamento dell'aria del bacino di Los Angeles, hanno trovato una significativa associazione tra le ospedalizzazioni giornaliere per cause cardiovascolari e la concentrazione di CO ($p < 0.05$). Più deboli erano le associazioni con i livelli di NO_2 e di particolato (di cui però si avevano solo dati parziali).

Mann et al.⁵³, sempre nell'area di Los Angeles, hanno successivamente confermato questi dati, trovando anch'essi una significativa associazione tra i ricoveri per cardiopatia ischemica ed i livelli atmosferici di NO_2 e CO, soprattutto per i soggetti con diagnosi di scompenso cardiaco o aritmia. In particolare, un incremento delle concentrazioni atmosferiche di CO di 1 ppm (parti per milione di volume) si correlava con un incremento dei ricoveri ospedalieri per cardiopatia ischemica e aritmia, rispettivamente del 3.6 e 2.9%.

Sunyer et al.⁷¹ hanno dimostrato un incremento dello 0.7% del numero dei ricoveri ospedalieri per cardiopatia ischemica per un aumento di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dei livelli di SO_2 , utilizzando i rilevamenti in 7 città europee relativi a 15 milioni di adulti sani.

Katsouyanni et al.⁷⁰ nell'APHEA2 Project, uno studio condotto in 29 città europee che ha coinvolto 43 milioni di persone, hanno stimato un aumento della mortalità giornaliera dello 0.6% e della mortalità cardiovascolare dello 0.69% per ogni aumento di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ del particolato atmosferico (PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$).

Von Klot et al.⁸², in uno studio multicentrico europeo che ha riguardato un gruppo di 22 006 pazienti con un precedente infarto miocardico acuto seguiti per un periodo di 9 anni (dal 1992 al 2001), hanno dimostrato

che in questi soggetti l'incidenza di nuovi ricoveri ospedalieri per reinfarto, angina, aritmie o scompenso cardiaco era associato in maniera statisticamente significativa con i livelli atmosferici giornalieri di PM_{10} (tasso di incidenza 1.021 per un incremento di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$), di CO (tasso di incidenza 1.014 per un incremento di $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$), di NO_2 (tasso di incidenza 1.032 per incremento di $8 \mu\text{g}/\text{m}^3$) e di ozono (tasso di incidenza 1.026 per un incremento di $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Ultimo, in ordine di tempo, il lavoro di Miller et al.⁸³ che hanno seguito, dal 1994 al 1998, oltre 65 000 donne in menopausa e senza precedenti cardiovascolari, residenti in 36 aree metropolitane americane per un periodo medio di follow-up di 6 anni. I dati, corretti per l'età, la razza o il gruppo etnico, l'abitudine al fumo, il livello culturale, l'indice di massa corporea, la presenza o assenza di diabete mellito, ipertensione arteriosa e ipercolesterolemia, hanno evidenziato come per ogni aumento di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ del $\text{PM}_{2.5}$ si poteva osservare un aumento del 24% del rischio di eventi cardiovascolari (hazard ratio 1.24; intervallo di confidenza [IC] 95% 1.09-1.41) e del 76% del rischio di morte per cause cardiovascolari (hazard ratio 1.76; IC 95% 1.25-2.47). Anche il rischio di eventi cerebrovascolari era correlato ai livelli del $\text{PM}_{2.5}$ (hazard ratio 1.35; IC 95% 1.08-1.68). Le differenze nell'incidenza di eventi erano, inoltre, legate alle differenze di esposizione nell'ambito della stessa città, e non tra residenti in differenti ambiti urbani.

Inquinamento atmosferico e infarto miocardico acuto

Più di recente, l'attenzione si è incentrata sull'inquinamento da particolato come possibile specifico "trigger" di infarto miocardico acuto (Tabella 6)²⁹⁻³⁸.

Il primo ad impegnarsi in questa valutazione è stato il gruppo di Peters²⁹, che ha valutato, con uno studio di tipo "case-crossover", 772 soggetti presentatisi tra il 1995 e il 1996 negli ospedali dell'area di Boston con infarto miocardico acuto e arruolati nel Determinants of Myocardial Infarction Onset Study. Per questi pazienti erano disponibili le misurazioni orarie di diversi inquinanti ambientali: $\text{PM}_{2.5}$, PM_{10} , ossido di carbonio, ossido di azoto, ossido di zolfo. Analisi multivariate hanno mostrato una correlazione, statisticamente significativa, tra incremento della concentrazione del particolato atmosferico $\text{PM}_{2.5}$ nelle prime 2 h e nelle 24 h precedenti l'evento e il rischio di infarto miocardico acuto: l'odds ratio risultava 1.48 per un aumento di $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di $\text{PM}_{2.5}$ nelle 2 h precedenti e di 1.69 per un aumento di $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di $\text{PM}_{2.5}$ nelle 24 h precedenti. Per gli altri inquinanti esaminati è stata, invece, evidenziata un'associazione che non raggiungeva la significatività statistica.

Nello stesso studio, è stata messa in evidenza una forte ciclicità stagionale, con un aumento dell'inciden-

Tabella 6. Studi che hanno indagato la correlazione tra inquinanti atmosferici e infarto miocardico acuto (IMA).

Autore	N. pazienti	Risultati	Inquinanti	OR
Peters et al. ²⁹	772 adulti sani	↑ rischio di IMA	PM _{2,5} PM ₁₀ , NO ₂ , O ₃ CO, SO ₂	1.48 (1.09-2.02) 1.62 (1.13-2.34) Non associazione
D'Ippoliti et al. ³⁰	6531 adulti sani	↑ rischio di IMA	TSP CO NO ₂ SO ₂	1.028 (1.005-1.052) 1.026 (0.99-1.05) 1.044 (1.00-1.09) Non associazione
Zanobetti e Schwartz ³¹	300 000 adulti sani	↑ rischio di IMA	PM ₁₀	0.65% (0.3-1)**
Ruidavets et al. ³²	2065 adulti sani	↑ rischio di IMA	O ₃ SO ₂ , NO ₂	1.05 (1.01-1.08) Non associazione
Sullivan et al. ³³	5793 adulti sani	Non associazione	PM _{2,5} , PM ₁₀ , CO, SO ₂	Non associazione
Lanki et al. ³⁴	27 000 adulti sani	↑ rischio di IMA	NO ₂ CO UFP	1.032 (0.998-1.066)* 1.021 (1.000-1.048)* 1.058 (1.012-1.107)*
Zanobetti e Schwartz ³⁵	15 578 adulti sani	↑ rischio di IMA	NO ₂ PM _{2,5} BC	12.7% (5.8-18)** 8.6% (1.2-15.4)** 8.3% (0.2-15.8)**
Murakami e Ono ³⁶	14 950 adulti sani	↑ rischio di IMA	TSP 100-149 µg/m ³ TSP 300 µg/m ³	1.13 (1.07-1.20) [§] 1.40 (1.00-1.97) [§]
Barnett et al. ³⁷	216 000 adulti sani	↑ rischio di IMA	NO ₂ CO PM _{2,5}	4.4% (1.0-8.0)** 2.9% (0.8-4.9)** 2.7% (1.3-4.2)**
Rosenlund et al. ³⁸	1397 adulti sani	↑ rischio di IMA	SO ₂ NO ₂ PM ₁₀ CO	1.24 (0.77-2.02) 1.51 (0.96-2.16) 1.39 (0.94-2.07) 1.22 (0.98-1.52)

BC = black carbon; CO = monossido di carbonio; NO_x = ossido di azoto; O₃ = ozono; OR = odds ratio; PM = particolato atmosferico; SO₂ = diossido di zolfo; TSP = particelle sospese totali; UFP = particolato ultrafine. ↑ = aumento. * rischio relativo; ** percentuale di incremento; § tasso di incidenza.

za di infarto miocardico da dicembre a maggio. La correlazione del PM_{2,5} con il rischio di infarto miocardico acuto rimaneva statisticamente significativa anche dopo l'aggiustamento per le variabili stagionali e meteorologiche.

D'Ippoliti et al.³⁰ hanno valutato la relazione tra varie sostanze inquinanti ambientali (TSP, SO₂, CO, NO₂) ed i ricoveri per infarto miocardico acuto negli ospedali di Roma dal gennaio 1995 al giugno 1997, attraverso un'analisi di tipo "case-crossover". Questi autori hanno osservato un'associazione, statisticamente significativa, tra insorgenza di infarto miocardico acuto e aumento delle concentrazioni atmosferiche di TSP, CO, NO₂ nei 2 giorni precedenti l'evento. In particolare si è riscontrato un odds ratio di 1.028 (IC 1.005-1.052) per un aumento di 10 µg/m³ di TSP, di 1.026 (IC 0.99-1.05) per un aumento di 1 µg/m³ di NO₂, di 1.044 per un aumento di 1 mg/m³ di CO. Un aspetto interessante, emerso dalla sottoanalisi di questo studio, è stato il rilievo che i pazienti con blocco atrioventricolare di qualsiasi grado erano più sensibili agli effetti del particolato atmosferico, dimostrando un aumentato rischio di infarto miocardico acuto (odds ratio per il TSP di 1.080, IC 0.987-1.181) Viceversa, l'infarto miocardico acuto correlato ad un incremento del particolato ambientale sembrava più frequentemente complicato da blocco atrioventricolare³⁰.

Zanobetti e Schwartz³¹ hanno analizzato, con uno studio "case-crossover", i dati riguardanti 300 000 ricoveri per infarto miocardico acuto avvenuti tra il 1985 e il 1999 nella popolazione anziana di età >65 anni, in 21 città degli Stati Uniti correlandoli ai dati relativi alle misurazioni rilevate del particolato PM₁₀. È stata utilizzata un'analisi di tipo "case-crossover". Il risultato di questa indagine ha evidenziato un aumento del rischio di ricovero per infarto miocardico acuto dello 0.65% per un incremento di 10 µg/m³ della concentrazione del PM₁₀. È stato inoltre riscontrato come la curva di associazione esposizione-risposta tra ricovero per infarto miocardico acuto e PM₁₀ è alquanto lineare, ma con una pendenza più ripida per concentrazioni del PM₁₀ <50 µg/m³, evidenziando quindi che il rischio aumenta in maniera significativa anche in presenza di modesti incrementi delle concentrazioni del particolato atmosferico. Questa associazione sembra essere prevalente nello stesso giorno dell'evento, suggerendo che il particolato ambientale sia realmente un "trigger" specifico di infarto miocardico acuto.

Non sono state trovate, invece, differenze di suscettibilità agli effetti ischemici dell'inquinamento atmosferico per quanto riguarda l'età, mentre una debole associazione è stata riscontrata con il sesso maschile. Il rischio sembra raddoppiarsi nei soggetti con una precedente diagnosi di polmonite o broncopneumopatia cro-

nica ostruttiva. Diabete, scompenso cardiaco congestizio e fibrillazione atriale non modificavano, invece, il rischio¹⁴.

Ruidavets et al.³² hanno condotto uno studio che ha correlato il numero di ricoveri per infarto miocardico, occorsi nel sud-ovest della Francia dal 1997 al 1999, con le concentrazioni atmosferiche di NO, ossido di azoto ed ozono, utilizzando il metodo del "case-crossover". Dopo correzione per le variabili di temperatura e umidità, il RR di insorgenza di infarto miocardico acuto era significativamente correlato ad un aumento delle concentrazioni di ozono nello stesso giorno e nel giorno precedente l'evento (per un aumento di ozono di 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, RR rispettivamente 1.05 con $p = 0.009$, e 1.05 con $p = 0.007$). Gli ossidi di azoto e di zolfo non mostravano, al contrario, un'associazione statisticamente significativa.

Non mancano, tuttavia, studi che riportano risultati discordanti. Sullivan et al.³³ hanno confrontato i dati relativi a 5793 ricoveri per infarto miocardico acuto, avvenuti dal 1988 al 1994 presso gli ospedali di King County, Washington, con le misurazioni delle concentrazioni del particolato aereo attraverso analisi di tipo "case-crossover". Questi autori non hanno trovato una significativa associazione tra i livelli del particolato e l'insorgenza di infarto miocardico acuto, anche se dalle loro conclusioni non poteva essere escluso un effetto molto modesto (RR 1.01 per un aumento di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di $\text{PM}_{2.5}$). Una spiegazione proposta dagli stessi autori circa la discrepanza di risultati rispetto allo studio condotto da Peters et al.²⁹ è basata sulla differente composizione del particolato in queste due città, avendone Boston uno ricco di solfati e metalli pesanti, che sono, invece, presenti in basse concentrazioni in quello di Seattle.

Recentemente Lanki et al.³⁴, con un'indagine retrospettiva nell'ambito dello studio HEAPSS, hanno raccolto i dati relativi ai ricoveri per infarto miocardico acuto in 5 città europee (Asburgo, Barcellona, Roma, Helsinki e Stoccolma) per un totale di 27 000 casi e li hanno confrontati con i rilevamenti giornalieri di NO_2 , CO, PM_{10} e $\text{PM}_{0.1}$, trovando una correlazione significativa, seppur debole, in 3 delle 5 città esaminate, tra concentrazioni atmosferiche giornaliere di CO e $\text{PM}_{0.1}$ e incidenza di infarto miocardico acuto (RR rispettivamente di 1.005 per un incremento di 2 mg/m^3 nelle 24 h e di 1.005 per un incremento di 10 000 particelle/ cm^3 nelle 24 h). L'importanza di questo lavoro risiede comunque nella forte significatività statistica che è stata rilevata nella correlazione tra inquinanti ambientali e incidenza di infarto miocardico acuto in alcuni sottogruppi di pazienti. In particolare, i casi di infarto miocardico acuto ad evoluzione fatale in soggetti con età <75 anni sono fortemente associati con aumentate concentrazioni giornaliere di CO (RR 1.021 per un aumento di 2 mg/m^3), $\text{PM}_{0.1}$ (RR 1.058 per un incremento di 10 000 particelle/ cm^3) e NO_2 (RR 1.032 per un incremento di 8 mg/m^3). Nei soggetti con età >75 anni, invece, l'associazione era più evidente in quelli con infarto miocardico acuto ad evoluzione non fatale.

L'altro dato rilevante, emerso da questo studio, era che l'associazione tra aumento del particolato atmosferico e infarto miocardico acuto era più evidente nelle stagioni calde rispetto a quelle fredde.

Tale variabilità stagionale è stata evidenziata anche in un nuovo lavoro di Zanobetti e Schwartz³⁵ che hanno analizzato i ricoveri ospedalieri per infarto miocardico (15 578 pazienti) e polmonite (24 857 pazienti) occorsi nell'area di Boston dal 1995 al 1999. Essi hanno trovato una correlazione statisticamente significativa tra le concentrazioni atmosferiche giornaliere di NO_2 (aumento del 12.7% per un aumento di 16.8 ppb), di $\text{PM}_{2.5}$ (incremento dell'8.6% per un aumento di 16.32 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), di "black carbon" (incremento dell'8.3% per un aumento di 1.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) e il rischio di ricovero per infarto miocardico acuto. Buona correlazione è stata inoltre dimostrata tra le concentrazioni atmosferiche di "black carbon", $\text{PM}_{2.5}$ e CO e il rischio di polmonite. Tale associazione era più evidente nei mesi caldi per quanto concerne i casi di infarto miocardico acuto e diminuiva nei mesi freddi; l'inverso si notava nei casi di polmonite.

Sempre recentemente, Murakami e Ono³⁶ hanno correlato i dati di 15 000 pazienti, deceduti per infarto miocardico acuto nell'area metropolitana di Tokyo dal 1990 al 1994, con le concentrazioni degli inquinanti atmosferici, rilevando un significativo incremento dei casi di morte a distanza di poche ore da un aumento delle concentrazioni del particolato (ad 1 h il tasso di incidenza di eventi risultava 1.13 per livelli di particolato compresi tra 100 e 149 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ e 1.40 per livelli di 300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

Barnett et al.³⁷ hanno condotto uno studio di tipo "case-crossover" in 7 città della Nuova Zelanda e dell'Australia, confrontando i ricoveri ospedalieri occorsi dal 1998 al 2001 per causa cardiovascolare, con i livelli atmosferici di NO_2 , CO, $\text{PM}_{2.5}$, PM_{10} , ozono e stratificando i pazienti in due gruppi di età: adulti tra 15 e 64 anni e anziani >65 anni. Nella popolazione di soggetti anziani è stata evidenziata una correlazione statisticamente significativa tra i ricoveri ospedalieri per infarto miocardico e l'aumento dei livelli atmosferici di CO (+2.9%, per un aumento di 0.9 ppm), di NO_2 (+4.4%, per un aumento di 5.1 ppb) e di $\text{PM}_{2.5}$ (+2.7%, per un aumento di 3.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Tale associazione risultava significativa nel gruppo dei pazienti anziani anche per gli altri parametri considerati: ricoveri ospedalieri per malattia cardiovascolare, insufficienza cardiaca, cardiopatia ischemica.

Gli effetti a lungo termine dell'esposizione all'inquinamento ambientale sull'incidenza di infarto miocardico acuto sono stati valutati con uno studio caso-controllo da Rosenlund et al.³⁸. Gli autori hanno identificato 1397 pazienti, di età compresa tra 45 e 70 anni, e sono stati esaminati i livelli di inquinamento ambientale a cui gli stessi erano stati sottoposti nel corso degli ultimi 30 anni, con una ricerca retrospettiva dei livelli di inquinamento atmosferico nelle aree dei precedenti do-

micili. L'analisi delle concentrazioni atmosferiche di particolato atmosferico, di NO₂ e CO nel periodo considerato non ha evidenziato una correlazione significativa con i casi di infarto miocardico acuto, mentre una significatività statistica era invece presente tra i casi di infarto miocardico fatale (evento entro i 28 giorni dall'inizio dei sintomi) e i livelli di tutti gli inquinanti considerati (odds ratio 1.51 per NO₂, 1.22 per CO, 1.39 per PM₁₀, 1.24 per SO₂).

Conclusioni

La revisione della letteratura evidenzia, in maniera inequivocabile, un'associazione tra l'esposizione all'inquinamento atmosferico (sia di breve durata che cronica) e l'insorgenza di malattie cardiovascolari, con particolare riguardo alla cardiopatia ischemica.

La conoscenza sempre più approfondita, anche se ancora incompleta, degli effetti biologici degli inquinanti atmosferici e dei possibili meccanismi patogenetici indotti (Figura 1), rende oggi ancora più plausibile tale correlazione. Un aumento dello stress ossidativo², l'attivazione di un'importante risposta infiammatoria sistemica mediata da un'azione diretta nel sangue cir-

colante del particolato e dei gas atmosferici⁵⁻¹², l'aumento della concentrazione ematica dei fattori e delle cellule coinvolte nella cascata coagulativa⁵⁻¹², l'attivazione delle molecole di adesione¹⁰, le modificazioni della funzione endoteliale e della vasomotricità vascolare¹³⁻¹⁸, le alterazioni del controllo autonomo della frequenza cardiaca²⁸⁻³⁰ sono i meccanismi finora osservati e correlabili all'esposizione ad agenti ambientali inquinanti.

Inoltre, l'affinamento delle modalità di ricerca (utilizzo della metodica di indagine "case-crossover"⁴, analisi statistiche che prevedono la correzione, oltre che per i fattori di rischio tradizionali, anche per i fattori atmosferici differenti dall'inquinamento, quali temperatura e umidità, che possono modificare il grado di penetrazione e di attività biologica degli inquinanti)⁸⁵, conferisce ai risultati degli studi più recenti un valore epidemiologico e clinico di sicuro rilievo, che la comunità cardiologica deve cominciare a valutare e a tenere in opportuna considerazione.

Un ulteriore invito a tenere in debita considerazione questo emergente fattore di rischio cardiovascolare viene dall'azione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che ha incluso l'inquinamento ambientale tra le prime 10 cause di mortalità prevenibile⁸⁶. Nel 1995 l'Organizzazione Mondiale della Sanità aveva stimato che 460 000 morti annue evitabili erano dovute agli effetti dell'esposizione all'inquinamento urbano; nel 1997 tale dato è salito a 700 000 casi e le previsioni sono che, entro il 2020, circa 8 milioni di decessi evitabili all'anno si verificheranno per effetti collegati all'inquinamento atmosferico⁸⁶.

Come emerge dagli studi presentati, il contributo della morbilità cardiovascolare alla mortalità complessiva attribuibile agli effetti dell'inquinamento atmosferico è numericamente significativo⁸⁶.

Tuttavia, va rilevato come, ad oggi, esistono ancora alcuni importanti limiti legati alla conduzione delle indagini epidemiologiche e alla comprensione dei meccanismi eziopatogenetici; questi elementi condizionano, perciò, in senso limitativo, la pur chiara rilevanza delle indicazioni che emergono dalla letteratura. In particolare, è importante sottolineare come la contemporanea presenza di particelle di diverso diametro aerodinamico, o la rilevazione delle concentrazioni degli inquinanti fatte da postazioni fisse (che non tengono conto della mobilità dei soggetti in osservazione)² siano da considerare come possibili variabili confondenti.

Queste osservazioni possono in parte spiegare la discordanza di alcuni risultati e la scarsa significatività di altri: è ben nota, infatti, l'alta eterogeneità della composizione del particolato atmosferico che varia a seconda della regione considerata anche in relazione al clima, alla stagione e al tipo di produzione industriale e di traffico veicolare presente⁸⁶.

A questo proposito giova ricordare che il particolato atmosferico è costituito, per la maggior parte, da prodotti della combustione, particelle sospese della crosta

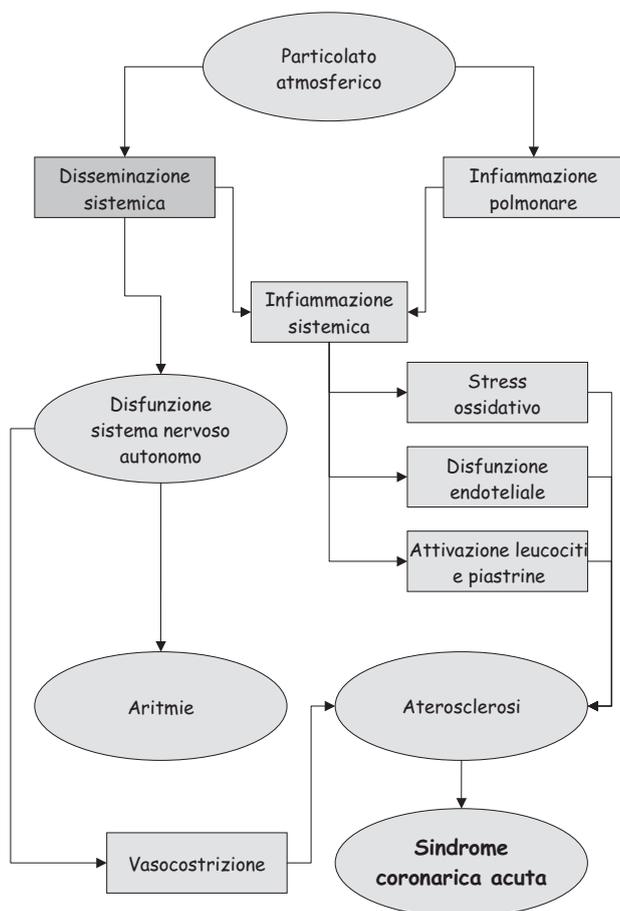


Figura 1. Possibili meccanismi patogenetici legati agli effetti cardiovascolari del particolato atmosferico.

terrestre, materiale biologico (pollini, batteri, virus, endotossine), composti inorganici (nitrati e solfati), idrocarburi poliaromatici, acidi carbossilici, aldeidi e metalli pesanti (ferro, vanadio, nichel, rame, zinco, piombo, manganese), questi ultimi ritenuti la principale fonte di tossicità delle particelle inquinanti alle quali possono essere adsorbite⁸⁶.

È stato infatti ipotizzato che l'esposizione al particolato possa determinare la deposizione di metalli in diversi tessuti extrapolmonari dove sembrano in grado di catalizzare la produzione di specie reattive dell'ossigeno⁸⁶ dalle proprietà fortemente ossidanti.

Molte ricerche sperimentali attribuiscono alle aldeidi di parte degli effetti dannosi derivanti dall'esposizione al particolato atmosferico di cui sono importanti costituenti⁸⁶. È stato infatti dimostrato che queste sono in grado di determinare arresto contrattile del cuore ripercuoto, alterazioni dell'eccitabilità dei miociti (in senso aritmogeno), indurre prolungamento del QT e fibrillazione ventricolare dopo la somministrazione endovenosa in cani⁸⁶.

È, comunque, opinione condivisa che gli effetti biologici dell'inquinamento atmosferico non possono essere riconducibili ad un singolo inquinante e che non è possibile identificare come più nocivi alcuni inquinanti rispetto ad altri; è la complessa miscela atmosferica di differenti sostanze che, attraverso processi comuni o distinti, determinano gli effetti cardiovascolari descritti⁸⁷. Questa considerazione fa meglio comprendere come nessuno studio sperimentale sia stato in grado di riprodurre le condizioni ambientali e come i risultati relativi agli effetti dannosi dell'inquinamento atmosferico siano soggetti ad una estrema variabilità che ne condiziona la corretta valutazione scientifica⁸⁷. A questo proposito, si pensi al comportamento dell'ozono che, formato dall'azione delle radiazioni solari sugli inquinanti principali (idrocarburi volatili, nitrocomposti e CO) mostra le più elevate concentrazioni a notevole distanza dalle fonti inquinanti⁸⁸.

Proseguendo nell'analisi critica, è utile soffermarsi sul dato relativo all'entità del rischio indotto dall'esposizione agli agenti inquinanti atmosferici. Dagli studi esaminati, si può rilevare come la significatività statistica non sia sempre elevata. E infatti, Maitre et al.⁸⁸, al termine di una vasta ed esauriente revisione della letteratura scientifica, considerano il rischio cardiovascolare apportato dall'inquinamento atmosferico pari a quello relativo ad una moderata obesità (indice di massa corporea compreso tra 30 e 31.9 kg/m²). Questo dato, considerato in termini assoluti, potrebbe indurci a ritenere che ci si trovi di fronte ad un fattore di rischio di scarsa rilevanza epidemiologica. Ma se consideriamo che l'inquinamento atmosferico è un problema ormai ubiquitario, riguardante milioni di persone esposte quotidianamente, ci si rende conto che anche un modesto aumento del RR corrisponde egualmente ad un grande numero di individui che possono sviluppare manifestazioni patologiche cardiovascolari. Di conse-

guenza, l'inquinamento atmosferico deve essere considerato come un vero problema di salute pubblica⁸⁸.

Un altro parametro che certamente condiziona la sensibilità degli studi effettuati è la suscettibilità individuale agli effetti degli inquinanti ambientali, che varia considerevolmente tra i soggetti che costituiscono la popolazione esaminata⁸⁷. La predisposizione genetica, mediata da un differente polimorfismo dei geni coinvolti nella risposta ossidativa e infiammatoria, potrebbe giocare un ruolo determinante nel condizionare gli effetti derivanti da un'interazione con gli inquinanti atmosferici⁸⁷.

Gli studi sino ad ora condotti hanno evidenziato, in maniera chiara, che gli effetti dell'inquinamento atmosferico sullo sviluppo della cardiopatia ischemica sembrano essere più dannosi in alcune sottopopolazioni di pazienti⁸⁷. Esistono evidenze che i pazienti più anziani, quelli con storia di scompenso o aritmie, con elevati livelli di fibrinogeno e i diabetici potrebbero essere più suscettibili all'azione dell'inquinamento atmosferico, come anche i pazienti con patologie respiratorie e con storia di infarto miocardico pregresso⁸⁷. Tre studi, di cui uno recentissimo e metodologicamente corretto^{83,89,90}, identificano le donne, soprattutto in menopausa, come un gruppo particolarmente a rischio. Gli studi scientifici futuri dovranno chiarire se, all'interno di queste differenze, si possa celare anche una suscettibilità genetica all'inquinamento ambientale.

In ogni caso, pur tenendo in debito conto le considerazioni precedenti che invitano ad un'interpretazione cauta dei risultati riportati dalla letteratura, vogliamo concludere questa revisione citando uno studio di intervento su popolazione condotto nella città di Dublino. A seguito del divieto imposto, nell'estate del 1990, dal Governo irlandese di vendere carbone per riscaldamento, è stata osservata (dal confronto dei dati relativi alla mortalità nei 72 mesi precedenti e successivi all'emanazione del provvedimento) una riduzione del 10% della mortalità cardiovascolare annuale⁹¹. Questo dato isolato, pur con le dovute cautele, indica chiaramente come la riduzione delle fonti inquinanti possa sortire effetti clinicamente rilevanti e dalle interessanti implicazioni sulla tutela della salute.

Dalla revisione della letteratura emerge chiaramente, a nostro avviso, che la politica ambientale di riduzione del tasso di inquinamento atmosferico deve diventare un obiettivo prioritario nella strategia della prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari.

Riassunto

Numerosi studi epidemiologici hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa tra inquinamento atmosferico ambientale e patologie cardiovascolari, al punto che l'American Heart Association ha pubblicato un'importante messa a punto del problema, considerandolo di specifico interesse per la comu-

nità cardiologica. In questa revisione prenderemo in considerazione, innanzitutto, la natura degli inquinanti ambientali, che possono essere costituiti sia da gas che da particolato di varie dimensioni; poi esamineremo i meccanismi patogenetici che correlano l'inquinamento ambientale con la patologia cardiovascolare (la vasocostrizione arteriosa, la risposta infiammatoria sistemica, un'aumentata trombosi, la propensione per lo sviluppo di aritmie cardiache). Di seguito, verrà presa in considerazione la letteratura che ha correlato la frequenza di ricoveri ospedalieri, la morbilità e la mortalità per cause cardiovascolari con l'inquinamento atmosferico ambientale; infine, verrà fatto il punto sulla correlazione tra gli aumentati livelli di inquinanti atmosferici e l'insorgenza di infarto miocardico acuto.

Da questa revisione, ulteriormente aggiornata rispetto alla messa a punto dell'American Heart Association, si può concludere che sempre maggiori evidenze scientifiche indicano l'inquinamento atmosferico ambientale come possibile causa di malattie cardiovascolari, comprese le sindromi coronariche acute, confermando l'ipotesi che esso sia da considerarsi come un nuovo fattore di rischio cardiovascolare del quale tener conto nella cura dei pazienti e nella programmazione di interventi sulla popolazione.

Parole chiave: Fattori di rischio; Infarto miocardico; Inquinamento atmosferico; Malattie cardiovascolari.

Bibliografia

1. Brook RD, Franklin B, Cascio W, et al. 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: 2655-71.
2. Delfino RJ, Sioutas C, Malik S. Potential role of ultrafine particles in association between airborne particle mass and cardiovascular health. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 934-46.
3. Routledge HC, Ayres JG, Townend JN. Why cardiologists should be interested in air pollution. *Heart* 2003; 89: 1383-8.
4. Jaakkola JJ. Case cross-over design in air pollution epidemiology. *Eur Respir J Suppl* 2003; 40: 81s-85s.
5. Schwartz J. Air pollution and blood markers of cardiovascular risk. *Environ Health Perspect* 2001; 109 (Suppl 3): 405-9.
6. Pekkanen J, Brunner EJ, Anderson HR, Tittanen P, Atkinson RW. Daily concentrations of air pollution and plasma fibrinogen in London. *Occup Environ Med* 2000; 57: 818-22.
7. Peters A, Frohlich M, Doring A, et al. Particulate air pollution is associated with an acute phase response in men; results from the MONICA-Augsburg Study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1198-204.
8. Riediker M, Cascio WE, Griggs TR, et al. Particulate matter exposure in cars is associated with cardiovascular effects in healthy young men. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 934-40.
9. Seaton A, Soutar A, Crawford V, et al. Particulate air pollution and the blood. *Thorax* 1999; 54: 1027-32.
10. Salvi S, Blomberg A, Rudell B, et al. Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 702-9.
11. Pope CA 3rd, Hansen ML, Long RW, et al. Ambient particulate air pollution, heart rate variability, and blood markers of inflammation in a panel of elderly subjects. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 339-45.
12. van Eeden SF, Tan WC, Suwa T, et al. Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM₁₀). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 826-30.
13. Linn WS, Gong H Jr, Clark KW, Anderson KR. Day-to-day particulate exposures and health changes in Los Angeles area residents with severe lung disease. *J Air Waste Manag Assoc* 1999; 49: 108-15.
14. Ibaldo-Mulli A, Stieber J, Wichmann HE, Koenig W, Peters A. Effects of air pollution on blood pressure: a population-based approach. *Am J Public Health* 2001; 91: 571-7.
15. Ibaldo-Mulli A, Timonen KL, Peters A, et al. Effects of particulate air pollution on blood pressure and heart rate in subjects with cardiovascular disease: a multicenter approach. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 369-77.
16. Zanobetti A, Canner MJ, Stone PH, et al. Ambient pollution and blood pressure in cardiac rehabilitation patients. *Circulation* 2004; 110: 2184-9.
17. Gong H Jr, Linn WS, Sioutas C, et al. Controlled exposures of healthy and asthmatic volunteers to concentrated ambient fine particles in Los Angeles. *Inhal Toxicol* 2003; 15: 305-25.
18. Brook RD, Brook JR, Urch B, Vincent R, Rajagopalan S, Silverman F. Inhalation of fine particulate air pollution and ozone causes acute arterial vasoconstriction in healthy adults. *Circulation* 2002; 105: 1534-6.
19. Magari SR, Schwartz J, Williams PL, Hauser R, Smith TJ, Christiani DC. The association of particulate air metal concentrations with heart rate variability. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 875-80.
20. Magari SR, Hauser R, Schwartz J, Williams PL, Smith TJ, Christiani DC. Association of heart rate variability with occupational and environmental exposure to particulate air pollution. *Circulation* 2001; 104: 986-91.
21. Magari SR, Schwartz J, Williams PL, Hauser R, Smith TJ, Christiani DC. The association between personal measurements of environmental exposure to particulates and heart rate variability. *Epidemiology* 2002; 13: 305-10.
22. Peters A, Liu E, Verrier RL, et al. Air pollution and incidence of cardiac arrhythmia. *Epidemiology* 2000; 11: 11-7.
23. Holguin F, Tellez-Rojo MM, Hernandez M, et al. Air pollution and heart rate variability among the elderly in Mexico City. *Epidemiology* 2003; 14: 521-7.
24. Gold DR, Litonjua A, Schwartz J, et al. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation* 2000; 101: 1267-73.
25. Killingsworth CR, Alessandrini F, Krishna Murthy GG, Catalano PJ, Paulauskis JD, Godleski JJ. Inflammation, chemokine expression, and death in monocrotaline-treated rats following fuel oil fly ash inhalation. *Inhal Toxicol* 1997; 9: 541-65.
26. Sarnat SE, Suh HH, Coull BA, Schwartz J, Stone PH, Gold DR. Ambient particulate air pollution and cardiac arrhythmia in a panel of older adults in Stebensville, Ohio. *Occup Environ Med* 2006; 63: 700-6.
27. Liao D, Creason J, Shy C, Williams R, Watts R, Zweidinger R. Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 521-5.
28. Rich DQ, Schwartz J, Mittleman MA, et al. Association of short-term ambient air pollution concentrations and ventricular arrhythmias. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 1123-32.
29. Peters A, Dockery DW, Muller JE, Mittleman MA. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103: 2810-5.
30. D'Ippoliti D, Forastiere F, Ancona C, et al. Air pollution and myocardial infarction in Rome: a case-crossover analysis. *Epidemiology* 2003; 14: 528-35.
31. Zanobetti A, Schwartz J. The effect of particulate air pollu-

- tion on emergency admissions for myocardial infarction: a multicity case-crossover analysis. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 978-82.
32. Ruidavets JB, Cournot M, Cassadou S, Giroux M, Meybeck M, Ferrieres J. Ozone air pollution is associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 2005; 111: 563-9.
 33. Sullivan J, Sheppard L, Schreuder A, Ishikawa N, Siscovick D, Kaufman J. Relation between short-term fine-particulate matter exposure and onset of myocardial infarction. *Epidemiology* 2005; 16: 41-8.
 34. Lanki T, Pekkanen J, Aalto P, et al. Associations of traffic-related air pollutants with hospitalisation for first acute myocardial infarction: the HEAPSS study. *Occup Environ Med* 2006; 63: 844-51.
 35. Zanobetti A, Schwartz J. Air pollution and emergency admissions in Boston, MA. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60: 890-5.
 36. Murakami Y, Ono M. Myocardial infarction deaths after high level exposure to particulate matter. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60: 262-6.
 37. Barnett AG, Williams GM, Schwartz J, et al. The effects of air pollution on hospitalizations for cardiovascular disease in elderly people in Australian and New Zealand cities. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1018-23.
 38. Rosenlund M, Berglund N, Pershagen G, Hallqvist J, Jonson T, Bellander T. Long-term exposure to urban air pollution and myocardial infarction. *Epidemiology* 2006; 17: 383-90.
 39. O'Neill MS, Veves A, Zanobetti A, et al. Diabetes enhances vulnerability to particulate air pollution-associated impairment in vascular reactivity and endothelial function. *Circulation* 2005; 111: 2913-20.
 40. Varughese GI. The impact of diabetes mellitus on endothelial dysfunction. *South Med J* 2007; 100: 128-9.
 41. Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PH, et al. Ultrafine particles affect experimental thrombosis in an in vivo hamster model. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 998-1004.
 42. Nemmar A, Hoet PH, Dinsdale D, Vermeylen J, Hoylaerts MF, Nemery B. Diesel exhaust particles in lung acutely enhance experimental peripheral thrombosis. *Circulation* 2003; 107: 1202-8.
 43. Suwa T, Hogg JC, Quinlan KB, Ohgami A, Vincent R, van Eeden SF. Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 935-42.
 44. Gurgueira SA, Lawrence J, Coull B, Murthy GG, Gonzalez-Flecha B. Rapid increases in the steady-state concentration of reactive oxygen species in the lungs and heart after particulate air pollution inhalation. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 749-55.
 45. Wellenius GA, Coull BA, Godleski JJ, et al. Inhalation of concentrated ambient air particles exacerbates myocardial ischemia in conscious dogs. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 402-8.
 46. Wichmann HE, Mueller W, Allhoff P, et al. Health effects during a smog episode in West Germany in 1985. *Environ Health Perspect* 1989; 79: 89-99.
 47. Schwartz J, Morris R. Air pollution and hospital admissions for cardiovascular disease in Detroit, Michigan. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 23-35.
 48. Medina S, Le Tertre A, Quenel P, et al. Air pollution and doctors' house calls: results from the ERPURS system for monitoring the effects of air pollution on public health in Greater Paris, France, 1991-1995. *Evaluation des Risques de la Pollution Urbaine pour la Santé*. *Environ Res* 1997; 75: 73-84.
 49. Rossi G, Vigotti MA, Zanobetti A, Repetto F, Gianelle V, Schwartz J. Air pollution and cause-specific mortality in Milan, Italy, 1980-1989. *Arch Environ Health* 1999; 54: 158-64.
 50. Burnett RT, Smith-Doiron M, Stieb D, Cakmak S, Brook JR. Effects of particulate and gaseous air pollution on cardiorespiratory hospitalizations. *Arch Environ Health* 1999; 54: 130-9.
 51. Wong TW, Lau TS, Yu TS, et al. Air pollution and hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases in Hong Kong. *Occup Environ Med* 1999; 56: 679-83.
 52. Linn WS, Szlachcic Y, Gong H Jr, Kinney PL, Berhane KT. Air pollution and daily hospital admissions in metropolitan Los Angeles. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 427-34.
 53. Mann JK, Tager IB, Lurmann F, et al. Air pollution and hospital admissions for ischemic heart disease in persons with congestive heart failure or arrhythmia. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 1247-52.
 54. Samet JM, Zeger SL, Dominici F, et al. 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 (Pt 2): 5-79.
 55. Anderson HR, Bremner SA, Atkinson RW, Harrison RM, Walters S. Particulate matter and daily mortality and hospital admissions in the West Midlands conurbation of the United Kingdom: associations with fine and coarse particles, black smoke and sulphate. *Occup Environ Med* 2001; 58: 504-10.
 56. Eilstein D, Quenel P, Hedelin G, Kleinpeter J, Arveiler D, Schaffer P. Air pollution and myocardial infarction. Strasbourg France, 1984-89. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001; 49: 13-25.
 57. Lippmann M, Ito K, Nadas A, Burnett RT. Association of particulate matter components with daily mortality and morbidity in urban populations. *Res Rep Health Eff Inst* 2000; 95: 5-82.
 58. Ye F, Piver WT, Ando M, Portier CJ. Effects of temperature and air pollutants on cardiovascular and respiratory diseases for males and females older than 65 years of age in Tokyo, July and August 1980-1995. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 355-9.
 59. Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J. The lag structure between particulate air pollution and respiratory and cardiovascular deaths in 10 US cities. *J Occup Environ Med* 2001; 43: 927-33.
 60. Hosseinpoor AR, Forouzanfar MH, Yunesian M, Asghari F, Naieni KH, Farhood D. Air pollution and hospitalization due to angina pectoris in Tehran, Iran: a time-series study. *Environ Res* 2005; 99: 126-31.
 61. Sharovsky R, Cesar LA, Ramires JA. Temperature, air pollution, and mortality from myocardial infarction in São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1651-7.
 62. Ponka A, Virtanen M. Low-level air pollution and hospital admissions for cardiac and cerebrovascular diseases in Helsinki. *Am J Public Health* 1996; 86: 1273-80.
 63. Poloniecki JD, Atkinson RW, de Leon AP, Anderson HR. Daily time series for cardiovascular hospital admissions and previous day's air pollution in London, UK. *Occup Environ Med* 1997; 54: 535-40.
 64. Yang W, Jennison BL, Omaye ST. Cardiovascular disease hospitalization and ambient levels of carbon monoxide. *J Toxicol Environ Health A* 1998; 55: 185-96.
 65. Atkinson RW, Bremner SA, Anderson HR, Strachan DP, Bland JM, de Leon AP. Short-term associations between emergency hospital admissions for respiratory and cardiovascular disease and outdoor air pollution in London. *Arch Environ Health* 1999; 54: 398-411.
 66. 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: 1203-9.
 67. Goldberg MS, Burnett RT, Brook J, Bailar JC 3rd, Valois

- MF, Vincent R. Associations between daily cause-specific mortality and concentrations of ground-level ozone in Montreal, Quebec. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 817-26.
68. Le Tertre A, Medina S, Samoli E, et al. Short-term effects of particulate air pollution on cardiovascular diseases in eight European cities. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 773-9.
69. Wong CM, Atkinson RW, Anderson HR, et al. A tale of two cities: effects of air pollution on hospital admissions in Hong Kong and London compared. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 67-77.
70. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, et al. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. *Epidemiology* 2001; 12: 521-31.
71. Sunyer J, Ballester F, Le Tertre A, et al. The association of daily sulfur dioxide air pollution levels with hospital admissions for cardiovascular diseases in Europe (the APHEA-II study). *Eur Heart J* 2003; 24: 752-60.
72. Koken PJ, Piver WT, Ye F, Elixhauser A, Olsen LM, Portier CJ. Temperature, air pollution, and hospitalization for cardiovascular diseases among elderly people in Denver. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1312-7.
73. Lee JT, Kim H, Cho YS, Hong YC, Ha EH, Park H. Air pollution and hospital admissions for ischemic heart diseases among individuals 64+ years of age residing in Seoul, Korea. *Arch Environ Health* 2003; 58: 617-23.
74. Lin CA, Amador Pereira LA, de Souza Conceicao GM, et al. Association between air pollution and ischemic heart cardiovascular emergency room visits. *Environ Res* 2003; 92: 57-63.
75. Dockery DW, Pope CA 3rd, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993; 329: 1753-9.
76. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thurston GD, et al. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation* 2004; 109: 71-7.
77. Bateson TF, Schwartz J. Who is sensitive to the effects of particulate air pollution on mortality? A case-crossover analysis of effect modifiers. *Epidemiology* 2004; 15: 143-9.
78. Bell ML, McDermott A, Zeger SL, Samet JM, Dominici F. Ozone and short-term mortality in 95 US urban communities, 1987-2000. *JAMA* 2004; 292: 2372-8.
79. Forastiere F, Stafoggia M, Picciotto S, et al. A case-crossover analysis of out-of-hospital coronary deaths and air pollution in Rome, Italy. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1549-55.
80. Nafstad P, Haheim LL, Wisloff T, et al. Urban air pollution and mortality in a cohort of Norwegian men. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 610-5.
81. Metzger KB, Tolbert PE, Klein M, et al. Ambient air pollution and cardiovascular emergency department visits. *Epidemiology* 2004; 15: 46-56.
82. von Klot S, Peters A, Aalto P, et al, for the Health Effects of Particles on Susceptible Subpopulations (HEAPSS) Study Group. Ambient air pollution is associated with increased risk of hospital cardiac readmissions of myocardial infarction survivors in five European cities. *Circulation* 2005; 112: 3073-9.
83. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2007; 356: 447-58.
84. Goodman PG, Dockery DW, Clancy L. Cause-specific mortality and the extended effects of particulate pollution and temperature exposure. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 179-85.
85. Bouthillier L, Vincent R, Goegan P, et al. Acute effects of inhaled urban particles and ozone: lung morphology, macrophage activity, and plasma endothelin-1. *Am J Pathol* 1998; 153: 1873-84.
86. Bhatnagar A. Cardiovascular pathophysiology of environmental pollutants. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H479-H485.
87. Kunzli N, Tager IB. Air pollution: from lung to heart. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 697-702.
88. Maitre A, Bonnetterre V, Huillard L, Sabatier P, de Gaude-
maris R. Impact of urban atmospheric pollution on coronary disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2275-84.
89. Gehring U, Heinrich J, Kramer U, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and cardiopulmonary mortality in women. *Epidemiology* 2006; 17: 545-51.
90. Chen LH, Knutsen SF, Shavlik D, et al. The association between fatal coronary heart disease and ambient particulate air pollution: are females at greater risk? *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1723-9.
91. Clancy L, Goodman P, Sinclair H, Dockery DW. Effect of air-pollution control on death rates in Dublin, Ireland: an intervention study. *Lancet* 2002; 360: 1210-4.