

5. DA DOVE PROVENGONO LE INFORMAZIONI IN NOSTRO POSSESSO SULLA SALUTE?

Una panoramica dei metodi utilizzati per studiare gli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla salute, con i loro punti di forza e limiti. I metodi di ricerca epidemiologica sono essenziali per comprendere gli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla salute.

L'inquinamento atmosferico è uno dei principali problemi di salute pubblica di origine ambientale. Le politiche di gestione dell'aria sono quindi uno strumento molto importante per proteggere la salute pubblica. L'evidenza che le normative sulla qualità dell'aria proteggono la salute pubblica si basa su una vasta gamma di metodi di ricerca interdisciplinari. Gli approcci sperimentali ed epidemiologici rappresentano i due strumenti più importanti per studiare gli effetti dell'inquinamento ambientale sulla salute.

STUDI SPERIMENTALI

Gli studi sperimentali forniscono informazioni fondamentali per migliorare la comprensione dei meccanismi che conducono a problemi sanitari nelle persone esposte agli inquinanti presenti nell'atmosfera. Gli studi sperimentali offrono l'opportunità di esporre persone, animali, colture cellulari o altro materiale biologico a inquinanti specifici in condizioni controllate. È possibile standardizzare completamente i metodi e i livelli di esposizione. Gli studi sull'uomo vengono spesso svolti a diversi livelli di attività fisica per modificare il dosaggio e a varie concentrazioni di inquinanti. In questi studi è possibile utilizzare sintomi, parametri fisiologici e funzionali e marcatori presenti nel sangue o nelle urine per valutare gli effetti sulla salute. È possibile eseguire esperimenti che puntino ad analizzare aspetti specifici dei complessi meccanismi che collegano l'inquinamento atmosferico alla salute. Ad esempio:

- una serie di esperimenti ha lo scopo di analizzare la capacità delle particelle ambientali di indurre un redox cycling, confermando il contributo del PM nell'indurre stress ossidativo, che conduce a una vasta gamma di effetti sulla salute [7].
- la nuova ipotesi di un ruolo aterogenico dell'inquinamento atmosferico è stata inizialmente studiata negli animali e non sugli esseri umani. Questi studi hanno rivelato che conigli, topi o ratti cronicamente esposti a particelle ambientali concentrate sviluppano arteriosclerosi [8].
- uno studio umano in camera sigillata ha evidenziato infiammazioni allergiche più gravi tra soggetti sensibilizzati esposti sia ad allergeni che a particelle di diesel rispetto a quelli esposti ai soli allergeni. L'effetto adiuvante delle particelle di diesel è risultato essere particolarmente forte tra i soggetti che mostrano un difetto in due geni che regolano la difesa antiossidante nelle vie aeree, ovvero le glutatione transferasi GSTM e GSTP [9].

Malgrado il vantaggio delle esposizioni controllate, gli studi sperimentali presentano limitazioni o svantaggi rispetto agli studi epidemiologici. Questi studi si limitano a esaminare gli effetti di singoli inquinanti o, nel migliore dei casi, combinazioni di due inquinanti, mentre l'inquinamento atmosferico include una miscela di inquinanti molto più complessa. L'impiego di particelle urbane negli studi su animali è un nuovo tentativo molto importante di imitare le condizioni reali in setting sperimentali. I risultati ottenuti negli esperimenti sugli

animali non possono essere generalizzati agli esseri umani e gli studi svolti su persone giovani e adulte sane, i tipici partecipanti agli studi umani in camera sigillata, non possono essere generalizzati a gruppi potenzialmente più sensibili come i nati, i bambini e gli adolescenti o le persone affette da gravi patologie. La più grande limitazione degli approcci sperimentali è l'incapacità di studiare adeguatamente gli effetti cronici sulla salute dell'esposizione a lungo termine o a vita a inquinanti atmosferici. L'unico approccio affidabile per studiare questi effetti sugli esseri umani è quello epidemiologico. Lo stesso vale per gli studi sugli effetti molto gravi dell'inquinamento atmosferico, come la morte o morbilità acute che richiedono l'ospedalizzazione o la visita presso strutture di pronto soccorso.

STUDI EPIDEMIOLOGICI

Gli studi osservazionali possono essere condotti sulla popolazione generica o su gruppi selezionati. Contrariamente agli studi sperimentali, le ricerche epidemiologiche possono analizzare gli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla base di una gamma di risultati molto vasta e possono essere orientate a studiare sia gli effetti subacuti che quelli cronici dell'inquinamento. Inoltre, gli approcci epidemiologici sono molto versatili nell'individuare sottogruppi che presentano una maggiore o minore sensibilità agli effetti negativi dell'inquinamento atmosferico. Ad esempio, uno studio controllato ha dimostrato che i bambini messicani che assumono elevate quantità di antiossidanti sono protetti dagli effetti negativi degli inquinanti atmosferici ossidanti sulle funzioni polmonari [10]. Uno studio recente dimostra inoltre che l'esposizione all'inquinamento atmosferico legato al traffico ha effetti maggiori sui sopravvissuti all'infarto miocardico rispetto alla popolazione generale [11].

Nessuno dei disturbi che sono stati collegati all'inquinamento atmosferico sono specifici dell'esposizione all'inquinamento atmosferico: molti altri fattori possono provocare o contribuire a problemi sanitari identici o simili. L'elenco degli effetti sulla salute attribuiti all'inquinamento atmosferico ha molto in comune con gli effetti descritti per il fumo e il fumo passivo. Inoltre, le variazioni a breve termine dell'inquinamento atmosferico non sono l'unica causa delle fluttuazioni giornaliere dei problemi sanitari (sintomi, visite ambulatoriali, ricoveri ospedalieri, decessi, ecc.) in quanto anche molti altri fattori riferibili a questi problemi di salute cambiano

quotidianamente (ad esempio la temperatura o altri fattori ambientali). Di conseguenza, gli studi epidemiologici devono controllare rigorosamente altri importanti fattori di rischio. Gli studi che non sono in grado di controllare le variabili confondenti, ad esempio i confronti puramente ecologici delle frequenze delle patologie tra più comunità in cui sono presenti diversi livelli di inquinamento, non devono essere utilizzati per valutare le conseguenze sulla salute dell'inquinamento atmosferico. I Riquadri 5a e 5b descrivono alcuni tra i principali progetti di studio utilizzati nella ricerca sull'inquinamento atmosferico.

Il rischio calcolato dagli studi epidemiologici è tipicamente espresso in termini relativi, ad esempio come rischio relativo (RR) o in odds ratio (OR). L'esposizione all'inquinamento atmosferico può essere quantificata su una scala continua: nella maggior parte dei casi tutti i partecipanti allo studio vengono sottoposti a un certo livello di esposizione. Pertanto, l'RR non viene di solito espresso sul confronto tra "esposti" e "non esposti" ma sul confronto tra alcune unità di un inquinante (scelte in modo arbitrario). Ad esempio, l'associazione tra variazioni giornaliere dei livelli di PM_{2.5} e la mortalità giornaliera viene spesso indicata come una variazione di 10 µg·m⁻³ del PM_{2.5}, ma vengono spesso utilizzate altre scale di misurazione. È fondamentale conoscere le scale di misurazione utilizzate nella fase di confronto dei risultati degli studi e dei rischi.

Le cause di morbilità e mortalità sono multifattoriali, pertanto ci si aspetta che gli RR associati a singoli fattori siano relativamente bassi. Questo è vero per quanto riguarda sia le cause esogene sia quelle endogene delle patologie complesse. Ad esempio, la massima associazione (ovvero il massimo RR) tra un gene e l'asma osservata in uno studio di associazione dell'intero genoma ha raggiunto soltanto il valore di 1.88: il rischio relativo dovuto a ogni singolo gene risulta essere molto più ridotto [12]. Di conseguenza, ci si aspetta che le associazioni tra inquinamento atmosferico e fenotipi complessi siano anch'esse "piccole": solitamente più piccole di quelle osservate nei fumatori, la cui esposizione agli inquinanti (alcuni dei quali sono gli stessi di quelli presenti nell'atmosfera) è di solito molto più elevata rispetto a quella dei non fumatori. Uno studio di coorte svolto nei Paesi bassi ha riportato un rischio di decesso cardiopolmonare di 3,4 volte superiore nei fumatori di 20 sigarette al giorno per 25 anni rispetto a chi non ha mai fumato; al contrario, il rischio di decesso cardiopolmonare nelle persone che abitano in prossimità di strade trafficate, in cui gli inquinanti legati al traffico raggiungono

concentrazioni molto più elevate di altri posti, è inferiore a 2,0 volte [13]. Tipicamente, gli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico sono particolarmente ridotti. Moltissimi studi indicano ad esempio che un aumento di 10 µg·m⁻³ del valore giornaliero di PM_{2.5} è associato a un aumento dello 0,5–1,0% della mortalità giornaliera, corrispondente a un RR 1,005–1,01, molto piccolo ma altamente significativo e rilevante.

In condizioni di vita reale, i contrasti temporali e spaziali di esposizione all'inquinamento atmosferico sono limitati. La differenza tra i livelli più bassi e più alti di inquinamento atmosferico è spesso inferiore alle tre volte e non esistono soggetti "non esposti". Si tratta di una situazione molto diversa da quella che si verifica nella ricerca sul tabacco, in cui molte persone non hanno mai fumato e i fumatori accaniti possono presentare un'esposizione 10-20 volte superiore rispetto ai fumatori occasionali. I rapporti di rischio tra gruppi di persone esposte a diversi livelli di inquinamento atmosferico possono quindi essere molto inferiori di quelli rilevati tra fumatori e non fumatori. Per descrivere e quantificare adeguatamente questi "piccoli" effetti dell'inquinamento atmosferico è quindi necessario non soltanto un buon controllo dei fattori confondenti ma, in gran parte dei casi, popolazioni molto vaste. Ad esempio, il più ampio studio di coorte mai svolto finora nella ricerca sull'inquinamento atmosferico, lo Studio dell'American Cancer Society, ha coinvolto 500.000 soggetti, che sono stati seguiti per più di 16 anni, con dati sull'inquinamento atmosferico. Il range di variazione minima-massima delle concentrazioni medie di PM_{2.5} nelle diverse comunità ha raggiunto un picco massimo di sole tre volte superiore e il rischio di decesso durante il follow-up è oscillato tra il 10 e il 15% in questo range (ovvero gli RR hanno registrato valori compresi tra 1,10 e 1,15). Come previsto, i fumatori accaniti hanno registrato il rischio più elevato di decesso durante il follow-up rispetto a chi non ha mai fumato, con RR superiori a 2,0. L'ampiezza del campione ha consentito di ottenere risultati sull'inquinamento atmosferico precisi e molto significativi dal punto di vista statistico.

Gli studi di intervento, che sono lo standard di riferimento nella medicina basata sull'evidenza, sono rari nella ricerca sull'inquinamento atmosferico perché è difficile stabilire l'esposizione e disporre di soggetti "non esposti". Tuttavia, alcuni studi di coorte o trasversali sono stati in grado di studiare i cambiamenti dei parametri di salute successivi a variazioni della qualità dell'aria dovute all'applicazione di normative o a cambi di residenza delle persone. Questi studi sono molto importanti per i decisori e verranno trattati più nel dettaglio al Capitolo 7.

Riquadro 5a

Studi epidemiologici che analizzano gli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico

Le concentrazioni di inquinanti atmosferici variano giornalmente o anche di ora in ora, soprattutto a causa del forte influsso delle condizioni meteorologiche sulla dispersione sull'accumulo. Questa variabilità offre l'opportunità di studiare gli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico sulle variazioni di salute a breve termine (fig. 5a.1). Centinaia di studi hanno preso in esame l'associazione tra i cambiamenti giornalieri della qualità dell'aria che la frequenza di una serie di eventi come aritmie, infarti miocardici, infarti, sintomi respiratori, visite ambulatoriali, ricoveri ospedalieri o decessi. Altri studi hanno puntato all'analisi delle variazioni dei marcatori subclinici della salute fisiologici o funzionali, come i marcatori delle funzioni polmonari o delle infiammazioni presenti nel sangue. Se nelle analisi vengono adeguatamente controllati altri fattori variabili, come le condizioni meteorologiche e i giorni della settimana, questi studi rappresentano uno strumento molto potente ed efficace nello studio degli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico. Un elemento comune negli studi sugli effetti acuti riportati sopra è il fatto che altre caratteristiche individuali (fumatore/non fumatore, patologie, fattori genetici, ecc.) non confondono l'associazione tra l'inquinamento atmosferico e gli effetti acuti, perché questi co-fattori non cambiano da un giorno all'altro. Inoltre, in entrambi i casi (studi incrociati e di coorte), i soggetti fungono da controllo di loro stessi.

- *Le analisi delle serie temporali* sono il metodo utilizzato più di frequente per indagare statisticamente le associazioni a breve termine tra i dati di inquinamento atmosferico giornalieri e le frequenze degli eventi (decessi, ricoveri ospedalieri, ecc.). Questi possono spesso fare affidamento su registri di dati sull'inquinamento atmosferico e sulla salute disponibili di routine. Gli studi che includono dati riferiti a molte città analizzati utilizzando lo stesso protocollo sono particolarmente importanti. La ripetizione di queste analisi delle serie temporali consente di monitorare le variazioni nel tempo dei legami esistenti tra inquinamento e salute. Ad esempio, uno studio olandese ha monitorato l'associazione esistente tra le concentrazioni ambientali di fumo nero e i decessi giornalieri per un periodo di 34 anni. L'associazione è rimasta significativa e abbastanza stabile dal 1972 al 2006, nonostante una riduzione dei livelli assoluti di fumo nero e molti altri cambiamenti della qualità dell'aria.
- *Gli studi incrociati* sono una variante utile delle analisi delle serie temporali. I livelli di inquinamento rilevati in concomitanza o prima di un evento registrato (ad esempio un decesso o un infarto) vengono messi a confronto con i livelli rilevati in un "giorno di controllo" selezionato. L'ipotesi nulla prevede che la qualità dell'aria non subisca variazioni tra il giorno dell'evento e il giorno di controllo.
- *Gli studi di coorte* sono particolarmente adatti allo studio degli effetti acuti che si registrano tra gruppi altamente selezionati (o panel) di persone (ad esempio pazienti asmatici o con una storia di infarto). Ai partecipanti agli studi di coorte viene chiesto di fornire ripetutamente dati sanitari (spirometrie giornaliere, ripetute analisi dei marcatori presenti nel sangue, ecc.). L'ipotesi nulla prevede che le variazioni giornaliere della qualità dell'aria non siano associate a fluttuazioni giornaliere della salute.

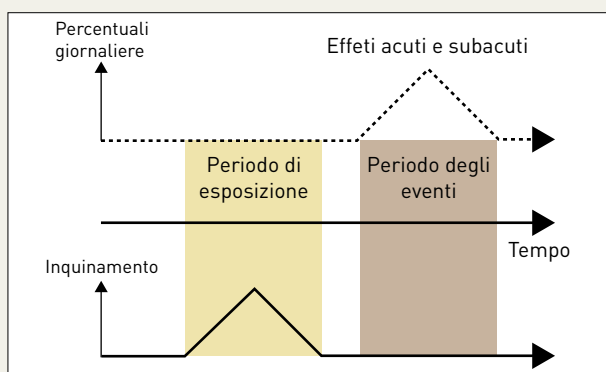


Figura 5a.1. Rappresentazione schematica di studi epidemiologici a breve termine sull'inquinamento atmosferico. Gli studi a breve termine tentano di trovare associazioni tra le variazioni di concentrazione in un periodo di tempo e le variazioni delle percentuali di eventi che si verificano nella stessa giornata o alcuni giorni dopo l'esposizione. Modificato da [14].

Riquadro 5b

Studi epidemiologici che prendono in esame gli effetti a lungo termine

È necessario ricorrere a studi strutturati in modo specifico per analizzare le conseguenze a lungo termine di esposizioni all'inquinamento atmosferico ripetute o continue e spesso per tutta la vita. L'esposizione a lungo termine all'inquinamento atmosferico varia da persona a persona a causa delle differenze spaziali piuttosto che temporali della qualità dell'aria. Gli studi a lungo termine devono pertanto coinvolgere persone che vivono in luoghi caratterizzati da livelli medi di inquinamento atmosferico differenti, giungendo ad analisi su più città o su più comunità, come avvenuto nel Children's Health Study della California del Sud, che ha preso in esame 12 comunità, o nello studio svizzero SAPALDIA, effettuato su 8 città. Diversamente dagli studi sugli effetti acuti, gli studi degli effetti a lungo termine puntano all'analisi delle condizioni cliniche o cliniche patologiche (ad esempio calcificazione delle arterie), degli stati funzionali (ad esempio le funzioni polmonari), della diffusione di patologie croniche (ad esempio la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)) o dell'aspettativa di vita piuttosto che allo studio di "eventi" come ricoveri ospedalieri, infarti miocardici, infarti o decessi.

Gli studi più ampiamente utilizzati nella ricerca sugli effetti cronici sono gli studi di coorte e gli studi trasversali (fig. 5b.1). Gli studi di coorte sono lo standard di riferimento per analizzare l'insorgenza di nuove patologie croniche o le variazioni delle condizioni sanitarie nel tempo in rapporto all'inquinamento atmosferico. Gli studi trasversali offrono informazioni particolarmente importanti nell'analisi della diffusione di stati cronici o di livelli funzionali (ad esempio le funzioni polmonari) misurata in un dato momento in relazione a passate esposizioni all'inquinamento atmosferico.

Tutti questi studi hanno in comune l'enorme difficoltà rappresentata dalla caratterizzazione dell'esposizione a lungo termine all'inquinamento atmosferico. L'esposizione a livello di singole comunità è spesso stata definita soltanto con dati provenienti da pochi o addirittura da un solo dispositivo di controllo fisso. Questo metodo è valido soltanto per piccole comunità e per inquinanti che presentano piccole variazioni spaziali (ad esempio l'ozono). Tuttavia, gli inquinanti come quelli originati dal traffico possono variare sensibilmente da una comunità all'altra e dipendono dalla vicinanza alle arterie del traffico (si veda il Riquadro 6b). L'attuale standard di riferimento per la valutazione delle esposizioni richiede quindi la caratterizzazione dei livelli degli inquinanti a livello locale o più spesso residenziale. Per raggiungere questo obiettivo, gli studi associano le misurazioni locali a tecniche di modellizzazione per mappare la distribuzione spaziale degli inquinanti. Il geocoding delle abitazioni o dei luoghi di lavoro consente di effettuare una valutazione individuale dell'esposizione, ottenendo analisi molto approfondite degli effetti cronici. Un'importante iniziativa avviata dal 7° Programma quadro di ricerca e sviluppo tecnologico dell'Unione europea è la base su cui si fonda il progetto di collaborazione ESCAPE (www.escapeproject.eu). Il progetto prevede la mappatura della distribuzione spaziale degli inquinanti legati al traffico in tutta Europa. I partecipanti ad oltre 30 studi di coorte attualmente in corso in Europa verranno collegati a questi dati sulle esposizioni per analizzare gli effetti a lungo termine dell'inquinamento legato al traffico su una vasta gamma di patologie croniche e sull'aspettativa di vita.

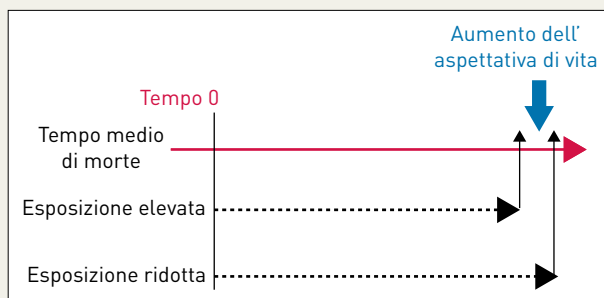


Figura 5b.1. Rappresentazione schematica di studi epidemiologici a lungo termine sull'inquinamento atmosferico. Gli studi di coorte seguono una popolazione nel corso del tempo e confrontano i risultati (ad esempio il tempo di morte) tra le persone esposte a diversi livelli di inquinanti (si veda il Riquadro 8a).