

## Inquinamento atmosferico ed eventi coronarici fatali e non fatali a Roma

## Air pollution and fatal and non fatal coronary events in Rome

Massimo Stafoggia,<sup>1</sup> Sally Picciotto,<sup>1</sup> Francesco Forastiere,<sup>1</sup> Daniela D'Ippoliti,<sup>1</sup> Giorgio Cattani,<sup>2</sup> Achille Marconi,<sup>2</sup> Carlo A. Perucci<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di epidemiologia, ASL RM E, Roma

<sup>2</sup> Istituto superiore di sanità, Roma

Corrispondenza: Francesco Forastiere, Dipartimento di epidemiologia ASL RM E, via Santa Costanza 53, 00198 Roma; e-mail: forastiere@asplazio.it

### Cosa si sapeva già

■ La relazione tra inquinamento atmosferico e mortalità/ricoveri ospedalieri, specie per cause respiratorie e cardiovascolari, è stata già indagata in Italia e all'estero e i risultati di molti studi segnalano un'associazione robusta. Pochi studi, tuttavia, hanno valutato il ruolo svolto dagli inquinanti nell'insorgenza degli eventi coronarici.

### Cosa si aggiunge di nuovo

■ Si è osservata un'associazione tra inquinanti ambientali e frequenza di eventi coronarici. L'associazione risulta più evidente per gli eventi fatali e indica nell'inquinamento atmosferico un possibile fattore precipitante della malattia coronarica.

I risultati relativi alle polveri ultrafini, generate dai processi di combustione, identificano nel trasporto stradale una delle cause principali degli effetti nocivi dell'inquinamento dell'aria sulla salute umana.

### Riassunto

**Obiettivo:** indagare la relazione tra inquinamento atmosferico e insorgenza di eventi coronarici a Roma nel periodo 1998-2000, in termini di decessi avvenuti al di fuori dell'ospedale per cause ischemiche e di ricoveri ospedalieri per infarto del miocardio.

**Disegno:** serie temporale di valori giornalieri dei decessi extra ospedalieri e dei ricoveri per infarto, costruzione di modelli additivi generalizzati.

**Setting:** gli inquinanti considerati sono il PNC (concentrazione numerica di particelle – una misura delle polveri ultrafini), il PM<sub>10</sub>, il CO, l'NO<sub>2</sub>, l'SO<sub>2</sub> e l'O<sub>3</sub>. L'associazione è stata indagata rispetto a singoli giorni, ovvero tenendo conto dell'effetto cumulativo su più giorni consecutivi; inoltre, si è valutata l'associazione per età (0-64, 65-74 e 75+).

**Partecipanti:** soggetti residenti a Roma e deceduti/ricoverati per cause coronariche nella città nel periodo 1998-2000.

**Outcome principali:** associazione tra inquinanti e decessi extra ospedalieri/casi ospedalizzati. Distinzione tra eventi fata-

li (morti extra ospedaliere + ospedalizzazioni con decesso entro 28 giorni dal ricovero) ed eventi non fatali (ricoveri con sopravvivenza superiore ai 28 giorni).

**Risultati:** associazione significativa tra PNC, PM<sub>10</sub>, CO e le morti extra ospedaliere, effetto minore sugli eventi coronarici ospedalizzati. Per una variazione del PNC di 28.000 particelle per centimetro cubo (corrispondente al range interquartile), l'incremento di rischio di morte coronarica al lag 0 è 8,1%; per i ricoveri ospedalieri l'incremento di rischio è del 4,0%. Associazione più forte per i soggetti di età superiore ai 65 anni, e relativa ai soli eventi fatali.

**Conclusione:** lo studio ha messo in luce chiari rischi di insorgenza di eventi coronarici associati all'inquinamento atmosferico a Roma: le polveri ultrafini, direttamente emesse dal traffico veicolare, sono l'indicatore ambientale che più caratterizza il rischio sanitario.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(1): 40-47)

**Parole chiave:** eventi coronarici fatali, infarto del miocardio, inquinamento atmosferico, modelli additivi generalizzati, particelle ultrafini

### Abstract

**Objective:** To examine the relationship between air pollution and coronary events in Rome in the period 1998-2000, considering both out-of-hospital deaths and hospitalisations.

**Design:** Time-series of daily counts of out-of-hospital deaths and hospitalised events, implementation of Generalised Additive Models.

**Setting:** The air pollutants taken into account were PNC (Particle Number Concentration – a measure of ultrafine particles), PM<sub>10</sub>, CO, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>. The association was studied with respect to either single days or the cumulative effect on more con-

secutive days; furthermore, effect modification by age was tested (for the age groups 0-64, 65-74 and 75+).

**Participants:** People resident of Rome and died/hospitalised for coronary causes into the city in the period 1998-2000.

**Main outcome measure:** Association between pollutants and out-of-hospital deaths/hospitalised events. Distinction between fatal events (out-of-hospital deaths + hospitalisations with death within 28 days of admission) and non fatal events (hospitalisations with survival longer than 28 days).

**Results:** Significant association between PNC, PM<sub>10</sub> and CO with

*out-of-hospital deaths, smaller effect on hospitalised events. For a variation of PNC of 28000 particles per cm<sup>3</sup> (interquartile range of the distribution) the increase in the risk of out-of-hospital coronary death at lag 0 was 8.1%; for hospital admissions, the risk increased by 4%. The association was stronger in subjects older than 65, and was more evident for total fatal events than for non-fatal hospitalisations.*

## Introduzione

Le malattie cardiovascolari, specialmente la cardiopatia ischemica, rappresentano le più frequenti patologie croniche per entrambi i sessi nei paesi occidentali. L'arteriosclerosi e la trombosi sono i principali processi patologici che possono determinare un evento coronarico (l'angina instabile e/o l'infarto acuto del miocardio). L'evidenza scientifica sulla relazione tra inquinamento atmosferico ed eventi coronarici è ancora limitata. Alcuni studi epidemiologici hanno osservato un'associazione tra i livelli correnti degli inquinanti atmosferici e la frequenza di ospedalizzazione per infarto del miocardio.<sup>1,2</sup> In particolare, uno studio condotto a Roma nel periodo 1995-1997 ha considerato i ricoveri ospedalieri per infarto del miocardio e ha riscontrato un'associazione con la concentrazione giornaliera di polveri sospese.<sup>3</sup> Tuttavia, i casi di infarto del miocardio che giungono all'osservazione ospedaliera sono solo una frazione degli eventi coronarici totali nella popolazione. La morte per cause coronariche, che avviene in modo improvviso prima che il soggetto sia in grado di raggiungere un ospedale, è un problema di sanità pubblica rilevante e attualmente contribuisce per una grande proporzione alla mortalità per malattie cardiovascolari. Due studi di dimensioni ridotte non hanno trovato un'associazione tra inquinanti e frequenza di morti cardiache extraospedaliere.<sup>4,5</sup> Assume pertanto un interesse rilevante valutare la relazione tra inquinamento ambientale e patologia cardiaca, fatale e non fatale.

Per quanto riguarda le caratteristiche dell'inquinamento, gran parte dell'interesse scientifico e di sanità pubblica è rivolto alle polveri aerodisperse. L'inquinamento da polveri sospese comprende una miscela di particelle allo stato solido o liquido che varia in dimensione, origine e composizione. La distribuzione dimensionale del particolato sospeso comprende la frazione più grossolana (*coarse*), le polveri fini (*fine*), e la frazione delle polveri ultrafini (*ultrafine*). Le polveri più grandi (diametro aerodinamico > 2,5 µm) sono spesso di origine naturale (suolo); le polveri fini hanno origine dai processi di combustione (veicoli, industrie, produzione di energia elettrica) e possono essere di origine primaria (generate direttamente) ovvero possono formarsi (solfati e nitrati) per trasformazione chimica dalle emissioni primarie di ossidi di zolfo e di azoto. Le polveri ultrafini (diametro < 0,1 µm) hanno un tempo di residenza nell'atmosfera molto ridotto perché tendono ad aggregarsi o a coagulare a formare particelle di dimensioni più grandi. Varie considerazioni d'ordine fisiologico e tossicologico indicano che le polveri fini e ultrafini rappresentano l'inquinante

*Conclusion: The study showed increased risks of coronary events associated with air pollution in Rome: ultrafine particles, directly generated by vehicular traffic, are the environmental indicator which best characterizes the health risk.*

*(Epidemiol Prev 2005; 29(1): 40-47)*

**Key words:** air pollution, fatal coronary events, myocardial infarction, generalised additive models, ultrafine particles

più rilevante da un punto di vista biologico.<sup>6</sup> Grazie alla loro dimensione possono essere respirate e penetrare nel polmone profondo; sono costituite da varie sostanze con proprietà tossiche quali solfati, nitrati, metalli e numerose sostanze chimiche assorbite sulla superficie; hanno una elevata proprietà di penetrare negli ambienti chiusi e vengono trasportate anche a lunga distanza. Rappresentano un inquinante ubiquitario e diffuso in modo uniforme nelle realtà urbane.

In Europa sono in corso due progetti multicentrici che studiano il ruolo delle polveri fini e ultrafini nella comparsa e nella prognosi dell'infarto del miocardio. Il progetto «Health Effects of Air Pollution on Susceptible Subpopulations - HEAPSS» studia la relazione tra inquinamento atmosferico urbano e l'incidenza e la prognosi degli eventi coronarici in cinque città europee, compresa Roma. Il progetto «Air Pollution and Inflammatory Response in Myocardial Infarction Survivors - AIRGENE» condotto nelle stesse città, indaga i meccanismi della risposta infiammatoria sistemica tra pazienti sopravvissuti a infarto del miocardio rispetto a esposizioni ambientali di polveri fini e ultrafini.

Nel presente lavoro sono presentati alcuni risultati del progetto HEAPSS relativamente alla città di Roma. L'obiettivo dello studio è la valutazione della relazione dose-risposta tra esposizione a fattori ambientali (polveri e inquinanti gassosi) e insorgenza di eventi coronarici nella popolazione di Roma. La disponibilità dei dati dei sistemi informativi relativi ai ricoveri ospedalieri e alla mortalità ha reso possibile, attraverso sistemi complessi di *record-linkage*, la stima della frequenza degli eventi fatali e non fatali a livello di popolazione.

## Metodi

### Selezione dei soggetti

I dati si riferiscono alla popolazione di 35+ anni nel periodo 1998-2000, e la loro estrazione ha previsto l'uso combinato degli archivi del Registro nominativo delle cause di morte e del Sistema informativo ospedaliero. Tutti i soggetti inclusi nello studio dovevano essere residenti a Roma secondo le risultanze anagrafiche, non dovevano aver avuto un ricovero per infarto del miocardio (ICD IX: 410) nei tre anni precedenti, ovvero non dovevano aver avuto tra le cause di ricovero nei tre anni precedenti un infarto pregresso (ICD IX: 412). Il tentativo è stato quello di selezionare gli individui con un primo evento coronarico. Gli eventi coronarici incidenti comprendono: 1) i soggetti deceduti per malattie ischemiche (ICD IX: 410-414) che al momento della morte non

erano ricoverati (o dimessi entro 24 ore) e che non erano stati ricoverati nei 28 giorni precedenti per malattie ischemiche (morti coronariche extra ospedaliere); e, 2) i soggetti ospedalizzati per infarto del miocardio (ICD IX: 410) (ricoveri ospedalieri). La mortalità (entro i 28 giorni dal ricovero) tra i soggetti ospedalizzati è stata valutata attraverso la consultazione degli archivi dell'Anagrafe comunale.

La selezione ha comportato l'inclusione di 5.144 soggetti deceduti per cause coronariche fuori dall'ospedale e 8.799 soggetti ricoverati per infarto del miocardio. Le caratteristiche di tali pazienti sono illustrate in tabella 1. In linea generale, i soggetti deceduti sono di età più avanzata e il codice relativo al decesso è pari a 410 (infarto del miocardio) nel 44,3% dei casi, mentre per il 55,7% sono soggetti deceduti con codice 411-414 (altre patologie ischemiche). I casi fatali complessivi sono risultati 6.555, 5.144 deceduti in sede extra ospedaliera e 1.411 soggetti deceduti nei 28 giorni successivi al ricovero ospedaliero per infarto.

#### Dati ambientali

I dati relativi agli inquinanti ambientali sono quelli del sistema di monitoraggio della qualità dell'aria di Roma, gestiti dall'ARPA regionale e trasmessi dalla Regione Lazio. Sono

Variabili	Morti coronariche extra ospedaliere		Eventi coronarici ospedalizzati	
	n.	%	n.	%
<b>seesso</b>				
maschi	2.651	51,5	5.926	67,3
femmine	2.493	48,5	2.873	32,7
totale	5.144	100,0	8.799	100,0
<b>età (anni)</b>				
35 - 64	696	13,5	3.396	38,6
65 - 74	993	19,3	2.456	27,9
75 +	3.455	67,2	2.947	33,5
<b>codice ICD IX</b>				
410	2.279	44,3	8.799	100,0
411 - 414	2.865	55,7	0	0,0
<b>fatalità (entro 28 giorni)</b>				
fatali	5.144	100,0	1.411	16,0
non fatali	0	0,0	7.388	84,0

Tabella 1. Descrizione della popolazione di studio: morti coronariche extra ospedaliere ed eventi coronarici ospedalizzati, Roma 1998 - 2000.

Table 1. Population of study: out-of-hospital coronary deaths and hospitalised coronary events, Rome 1998 - 2000.

Variabili	Media	Deviazione standard	Percentili			IQR*
			25°	50°	75°	
PNC** (N/cm <sup>3</sup> )	51.669	23.737	35.230	46.012	63.231	28.001
PM <sub>10</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	52,1	22,2	36,0	48,5	65,7	29,7
CO (mg/m <sup>3</sup> )	2,4	1,0	1,7	2,3	2,9	1,2
NO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	71,4	14,3	61,9	70,6	80,4	18,5
SO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	5,2	3,2	2,7	4,6	7,1	4,4
O <sub>3</sub> (periodo caldo***) (µg/m <sup>3</sup> )	118,0	33,2	95,3	114,4	138,7	43,4
temperatura (°C)	15,5	6,8	9,7	15,2	21,5	11,8
umidità (%)	77,3	12,6	69,5	79,5	87,4	17,9
pressione barometrica (hPa)	1.015,7	6,8	1.011,3	1.015,3	1.019,8	8,4

\* IQR = Range interquartile (lag 0) degli inquinanti e delle variabili meteorologiche

\*\* PNC = Particle Number Concentration

\*\*\* Periodo caldo = aprile-settembre

#### Coefficienti di correlazione di Pearson

	PNC	PM <sub>10</sub>	CO	NO <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub>	O <sub>3</sub>	TEMPERATURA	UMIDITÀ	PRESSIONE
PNC (N/cm <sup>3</sup> )	1,00								
PM <sub>10</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	0,38	1,00							
CO (mg/m <sup>3</sup> )	0,89	0,34	1,00						
NO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	0,64	0,45	0,54	1,00					
SO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	0,68	0,23	0,52	0,45	1,00				
O <sub>3</sub> (periodo caldo) (µg/m <sup>3</sup> )	0,01	0,13	0,01	0,31	0,42	1,00			
temperatura (°C)	-0,69	0,05	-0,53	-0,23	-0,51	0,48	1,00		
umidità relativa (%)	0,29	0,04	0,41	-0,05	-0,02	-0,46	-0,37	1,00	
pressione (hPa)	0,46	0,32	0,40	0,45	0,40	0,35	-0,27	-0,04	1,00

Tabella 2. Descrizione delle variabili ambientali e coefficienti di correlazione di Pearson, Roma 1998 - 2000.

Table 2. Environmental variables and Pearson correlation coefficients, Rome 1998 - 2000.

state selezionate le centraline che più riflettono l'esposizione della popolazione e sono state escluse le centraline molto influenzate dal traffico locale. Sono state escluse altresì le centraline in cui esistevano valori mancanti superiori al 25% nel corso di un anno. Si tratta dei valori giornalieri di  $PM_{10}$  (polveri al di sotto di 10 micron di diametro aerodinamico) (due centraline), CO (cinque centraline),  $NO_2$  (cinque centraline),  $SO_2$  (due centraline),  $O_3$  (due centraline). I sistemi di rilevazione della qualità dell'aria sono i seguenti: a raggi beta per il  $PM_{10}$ , assorbimento di raggi infrarossi per il CO, chemiluminescenza per l' $NO_2$ , fluorescenza di ultravioletti per l' $SO_2$ , e assorbimento di raggi ultravioletti per l' $O_3$ . In caso di dati mancanti per una specifica centralina in un determinato giorno, tali dati sono stati sostituiti dalla media dei dati delle altre centraline, pesata per la varianza dei valori osservati nelle centraline in questione. Nel caso ci fossero dati mancanti per tutte le centraline in un determinato giorno, tali dati non sono stati sostituiti. Per ogni inquinante, sono stati calcolati i valori «cittadini» come media dei valori giornalieri delle singole stazioni.

I dati relativi alle variabili meteorologiche (temperatura media giornaliera, temperatura di rugiada, pressione barometrica, velocità del vento) sono quelli raccolti dall'Aeronautica militare all'aeroporto di Ciampino.

I dati sulle polveri ultrafini sono stati raccolti nel quadro del progetto HEAPSS presso la stazione di monitoraggio dell'Istituto superiore di sanità. La rilevazione è in corso dall'aprile del 2001 ed è effettuata con apparecchio a condensazione per il conteggio ottico di particelle (*Condensation Particle Counter*, modello CPC 3022A della TSI Inc.). Questo tipo di strumento è in grado di conteggiare le particelle con diametro maggiore di 0,02  $\mu m$ , pur conservando un'efficienza di conteggio del 50% anche per quelle aventi dimensioni molto più piccole. La qualità dei dati forniti è stata assicurata da procedure operative standardizzate e calibrazioni periodiche effettuate dal costruttore. Con lo strumento vengono contate, in modo continuo, le particelle aerodisperse e l'unità di misura è il numero di particelle per centimetro cubo. La concentrazione giornaliera di particelle ultrafini per il periodo dello studio (1998-2000) è stata stimata utilizzando la misurazione giornaliera dei gas inquinanti e della temperatura. Il modello di previsione ha utilizzato l' $NO_2$ , l'NO, e l'interazione tra  $NO_2$  e temperatura in un modello di regressione lineare regolarizzato, ovvero robusto per i valori estremi (*ridge regression*). L'applicazione di tale modello ha permesso di stimare la concentrazione di particelle ultrafini con un  $R^2$  pari a 0,847. Il coefficiente di correlazione tra i valori osservati e quelli stimati è risultato pari a 0,906.<sup>7</sup>

La tabella 2 illustra i valori medi, la deviazione *standard*, il 25°, 50°, 75° percentile delle distribuzioni, e il *range* interquartile (differenza tra il 75° e il 25° percentile) degli inquinanti considerati e delle variabili meteorologiche. Nella parte inferiore della tabella è riportata la matrice di correlazione.

### Analisi dei dati

L'analisi dei dati relativi all'associazione tra inquinanti ambientali e i due esiti in studio, mortalità coronarica extra ospedaliera e ricoveri ospedalieri per infarto del miocardio, è stata condotta secondo un modello di serie temporali ormai accreditato nella letteratura scientifica.<sup>8</sup> Si è optato per la costruzione di Modelli additivi generalizzati (GAM) che, a differenza dei modelli lineari parametrici, consentono di controllare l'effetto confondente di una variabile senza specificare a priori alcuna forma funzionale, ma lasciando che siano i dati ad attribuirle a posteriori.

È stata assunta l'ipotesi distributiva di Poisson per le variabili di esito, tuttavia modificata per tenere conto della possibile sovradisersione dei dati, ovvero varianza in eccesso rispetto a quella attesa. Si è prima proceduto alla costruzione di un modello di base, senza valutare gli inquinanti, al fine di controllare gli effetti confondenti del medio e lungo periodo e delle variabili meteorologiche. Il controllo dei fattori di confondimento che potessero avere un'influenza sulla variabilità giornaliera degli esiti in studio (*trend* temporale, temperatura e umidità, giorno della settimana, festività, diminuzione di popolazione a causa delle ferie estive) è stato effettuato utilizzando un metodo di *smoothing* per le variabili quantitative recentemente messo a punto per gli studi di serie temporali, «*splines* penalizzate».<sup>9-11</sup> Consiste di un algoritmo iterativo di stima che seleziona il grado di smussamento (*smoothing*) della curva in modo tale da minimizzare la *Generalized Cross Validation* (GCV) *function*, ovvero un'opportuna misura di accostamento dei valori predetti a quelli osservati. In primo luogo, le variabili continue sono state inserite come *splines*, salvo poi essere ridotte a termini lineari qualora l'algoritmo avesse selezionato un numero di gradi di libertà prossimo a uno. Se poi il *test* di significatività risultava negativo, la variabile veniva esclusa dal modello. Nel caso delle variabili meteorologiche, sono state considerate due variabili relative alla temperatura: la temperatura apparente (una funzione che integra la temperatura media giornaliera con l'umidità – punto di rugiada – in modo da meglio rappresentare lo *stress* calorico effettivo) e la differenza tra la temperatura apparente del giorno in esame e la media dei tre giorni precedenti. Una volta individuato il *best model*, si è proceduto all'inserimento dell'inquinante nel modello come termine lineare.

I modelli statistici sono stati implementati con il *software* R (R Foundation for Statistical Computing), versione 1.8.1, con algoritmo di stima «*magic*», package «*mgcv*», versione 0.9-6. I risultati vengono espressi come incrementi percentuali (%) e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%), per incremento interquartile di ogni inquinante. Data l'estrema variabilità nei valori di ozono durante il periodo invernale ed estivo (e la diversa correlazione con gli altri inquinanti), l'analisi della associazione per l'ozono è stata effettuata solo per il semestre più caldo (aprile-settembre). L'analisi è stata condotta valutando l'effetto dei singoli inquinanti nello stesso gior-

Tabella 3. Associazione tra inquinanti atmosferici, morti coronariche extra ospedaliere ed eventi coronarici ospedalizzati, Roma 1998-2000 (incrementi percentuali - % - calcolati per range interquartile\*).

Table 3. Association between some air pollutants, out-of-hospital coronary deaths and hospitalised coronary events, Rome 1998-2000 (Percent increases, %, calculated per interquartile range\*).

Inquinante	Lag	Morti coronariche extra ospedaliere			Eventi coronarici ospedalizzati		
		%	IC 95%		%	IC 95%	
			inf.	sup.		inf.	sup.
PNC (N/cm <sup>3</sup> ) (media 24h)	0	<b>8,1</b>	3,0	13,4	<b>4,0</b>	0,1	8,1
	1	4,0	-1,1	9,3	0,4	-3,5	4,4
	0-1	<b>7,8</b>	2,0	14,0	2,8	-1,6	7,4
	0-4	<b>8,3</b>	2,1	14,9	0,2	-4,7	5,5
PM <sub>10</sub> (µg/m <sup>3</sup> ) (media 24h)	0	<b>7,0</b>	2,9	11,2	0,9	-2,3	4,2
	1	<b>6,4</b>	2,4	10,6	-1,2	-4,4	2,2
	0-1	<b>8,1</b>	3,6	12,9	0,3	-3,2	4,0
	0-4	<b>9,6</b>	4,4	15,2	-2,0	-6,5	2,6
CO (mg/m <sup>3</sup> ) (media 24h)	0	<b>6,2</b>	1,6	11,0	<b>4,2</b>	0,8	7,7
	1	3,2	-1,4	8,0	1,1	-2,3	4,5
	0-1	<b>5,9</b>	0,7	11,3	3,2	-0,5	7,1
	0-4	3,2	-2,8	9,6	2,3	-2,0	6,7
NO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> ) (media 24h)	0	<b>4,5</b>	0,3	8,9	-0,3	-3,5	3,0
	1	4,1	-0,2	8,7	0,0	-3,3	3,5
	0-1	<b>5,5</b>	0,6	10,6	-0,2	-3,8	3,6
	0-4	<b>5,7</b>	0,0	11,8	-2,1	-6,6	2,6
SO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> ) (media 24h)	0	3,4	-1,6	8,5	-1,9	-5,7	2,0
	1	3,7	-1,2	9,0	-2,0	-5,7	1,9
	0-1	4,6	-1,1	10,6	-2,4	-6,7	2,1
	0-4	6,3	-0,5	13,5	<b>-6,2</b>	-10,9	-1,3
O <sub>3</sub> (periodo caldo**) (µg/m <sup>3</sup> ) (media 8h)	0	3,3	-2,9	9,8	-3,6	-8,1	1,2
	1	1,5	-4,7	8,1	-1,6	-6,3	3,3
	0-1	3,0	-3,9	10,5	-3,4	-8,6	2,1
	0-4	5,0	-3,3	14,0	-2,7	-9,2	4,2

\* I range interquartili (lag 0) sono: PNC 28.001 particelle/cm<sup>3</sup>, PM<sub>10</sub> 29,7 µg/m<sup>3</sup>, CO 1,2 mg/m<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub> 18,5 µg/m<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub> 4,4 µg/m<sup>3</sup>, O<sub>3</sub> (periodo caldo) 43,4 µg/m<sup>3</sup>  
 \*\* Periodo caldo= aprile-settembre

no (lag 0), nel giorno precedente (lag 1), come media degli ultimi due giorni (lag 0-1), e come media degli ultimi cinque giorni (lag 0-4). L'analisi è stata ripetuta per classe di età (35-64, 65-74, e 75+) e a seconda che gli eventi fossero fatali (morti fuori dall'ospedale + ricoveri ospedalieri con decesso nei 28 giorni successivi) o non fatali. Nel caso di eventi fatali ospedalizzati, è stata ovviamente considerata rilevante la data del ricovero ospedaliero.

## Risultati

La tabella 3 illustra i risultati dell'analisi relativa a tutti gli inquinanti considerati per i decessi extra ospedalieri e per i ricoveri per infarto. Si noti la forte e coerente associazione di PNC, PM<sub>10</sub>, CO, NO<sub>2</sub> con la mortalità extra ospedaliera. L'associazione si osserva sia per lo stesso giorno sia per i giorni precedenti (lag 0-4). L'associazione più forte è quella con le polveri ultrafini, per una variazione di 28.000 particelle per cm<sup>3</sup> (range interquartile): l'incremento percentuale di rischio al lag 0 è 8,1% (IC 95% 3,0-13,4), quello al lag 0-4 è 8,3% (IC 95%

2,1-14,9). Per i ricoveri ospedalieri, l'associazione è limitata al PNC (4,0%, IC 95% 0,1-8,1) e al CO (4,2%, IC 95% 0,8-7,7), ma solo a lag 0 e non si evidenziano effetti a lag ritardato. La tabella 4 esamina gli effetti degli inquinanti per classi di età. Appare chiaro come l'effetto maggiore degli inquinanti PNC, PM<sub>10</sub>, e CO si espliciti soprattutto al di sopra dei 65 anni. Per esempio, per le particelle ultrafini (in relazione alla mortalità extra ospedaliera) si stima un incremento percentuale di rischio pari a 13,6% (IC 95% 2,8-25,7) nella classe di età 65-74 e un incremento dell'8,0% (IC 95% 1,8-14,5) per i soggetti 75+ anni. L'effetto sulla mortalità rispetto ai ricoveri sembra essere maggiore e più consistente, tuttavia anche per i ricoveri per infarto l'effetto del PNC risulta di una certa entità nella classe di età 75+ anni (9,0%, IC 95%=2,2-16,2).

Nell'analisi per fatalità (eventi fatali e non fatali) e per classi di età (tabella 5), appare forte l'associazione tra i tre inquinanti - PNC, PM<sub>10</sub>, CO - e gli eventi fatali, in particolare per il gruppo più anziano di soggetti, mentre l'associazione con gli eventi non fatali non raggiunge la significatività statistica.

Inquinante	Classe di età (anni)	Morti coronariche extra ospedaliere			Eventi coronarici ospedalizzati		
		%	IC 95%		%	IC 95%	
			inf.	sup.		inf.	sup.
PNC (N/cm <sup>3</sup> ) (media 24h)	35-64	-1,5	-13,4	12,1	2,4	-3,5	8,6
	65-74	<b>13,6</b>	2,8	25,7	-0,2	-6,9	6,9
	75+	<b>8,0</b>	1,8	14,5	<b>9,0</b>	2,2	16,2
	<b>totale</b>	<b>8,1</b>	3,0	13,4	<b>4,0</b>	0,1	8,1
PM <sub>10</sub> (µg/m <sup>3</sup> ) (media 24h)	35-64	-6,6	-16,4	4,3	-2,5	-7,2	2,4
	65-74	<b>15,3</b>	6,1	25,4	1,5	-4,2	7,6
	75+	<b>7,0</b>	2,1	12,3	3,2	-2,4	9,2
	<b>totale</b>	<b>7,0</b>	2,9	11,2	0,9	-2,3	4,2
CO (mg/m <sup>3</sup> ) (media 24h)	35-64	-2,0	-12,4	9,6	2,3	-2,7	7,7
	65-74	6,4	-2,5	16,3	1,7	-4,2	7,9
	75+	<b>7,3</b>	1,6	13,3	<b>7,6</b>	1,9	13,6
	<b>totale</b>	<b>6,2</b>	1,6	11,0	<b>4,2</b>	0,8	7,7
NO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> ) (media 24h)	35-64	-4,2	-14,4	7,3	-0,6	-5,5	4,5
	65-74	9,4	-0,1	19,9	-4,0	-9,4	1,8
	75+	<b>5,1</b>	0,0	10,5	3,6	-2,1	9,6
	<b>totale</b>	<b>4,5</b>	0,3	8,9	-0,3	-3,5	3,0
SO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> ) (media 24h)	35-64	5,2	-7,1	19,2	-4,8	-10,2	1,0
	65-74	<b>12,6</b>	2,1	24,2	-1,6	-8,3	5,5
	75+	-1,1	-7,0	5,2	0,4	-6,1	7,3
	<b>totale</b>	<b>3,4</b>	-1,6	8,5	-1,9	-5,7	2,0
O <sub>3</sub> (periodo caldo**) (µg/m <sup>3</sup> ) (media 8h)	35-64	-3,8	-18,5	13,6	-4,0	-10,7	3,2
	65-74	0,1	-12,7	14,8	<b>-8,9</b>	-16,4	-0,8
	75+	5,3	-2,3	13,5	2,0	-6,1	10,7
	<b>totale</b>	<b>3,3</b>	-2,9	9,8	-3,6	-8,1	1,2

\* I range interquartili (lag 0) sono: PNC 28.001 particelle/cm<sup>3</sup>, PM<sub>10</sub> 29,7 µg/m<sup>3</sup>, CO 1,2 mg/m<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub> 18,5 µg/m<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub> 4,4 µg/m<sup>3</sup>, O<sub>3</sub> (periodo caldo) 43,4 µg/m<sup>3</sup>

\*\* Periodo caldo= aprile-settembre

Tabella 4. Associazione tra inquinanti atmosferici (lag 0), morti coronarici extra ospedaliere ed eventi coronarici ospedalizzati, per età, Roma 1998-2000 (incrementi percentuali - % - calcolati per range interquartile\*)

Table 4. Association between some air pollutants (lag 0), out-of-hospital coronary deaths and hospitalised coronary events, by age, Rome 1998-2000 (Percent increases, %, calculated per interquartile range\*)

## Discussione

I risultati di questo studio indicano una forte e coerente associazione tra la concentrazione giornaliera di polveri sospese (PNC e PM<sub>10</sub>) e di CO con la frequenza di eventi coronarici che portano a morte prima di raggiungere l'ospedale. Le particelle ultrafini e il CO sono anche associati con la frequenza di eventi coronarici ospedalizzati. Gli effetti sono, in generale, maggiori per PNC e CO, inquinanti molto correlati tra loro ed entrambi provenienti dagli scarichi veicolari. L'associazione è più evidente per le classi di età più avanzate e sembra essere più sostenuta per gli eventi più gravi che portano a morte nei pochi minuti seguenti l'attacco cardiaco e nei 28 giorni dopo il ricovero.

Questi risultati trovano conferma nella letteratura recente sugli effetti biologici delle polveri sospese. Solo di recente, e per effetto dell'enorme stimolo fornito dai risultati degli studi epidemiologici, si sono moltiplicate le indagini di tipo sperimentale o clinico per spiegare i complessi meccanismi biologici alla base dell'effetto lesivo degli inquinanti, in

particolare le polveri. È semplice riconoscere che il sistema respiratorio è la sede primaria del danno (con meccanismi di tipo ossidativo e infiammatorio), ma di recente l'interesse si è spostato sull'apparato cardiovascolare, in particolare sui meccanismi che regolano il ritmo cardiaco<sup>12-16</sup> o la viscosità plasmatica.<sup>17</sup> Seaton<sup>6</sup> ha infatti ipotizzato che le particelle ultrafini possono provocare infiammazione polmonare con il rilascio di citochine tossiche per l'apparato cardiovascolare e conseguente aumento della viscosità plasmatica. Recentemente Stone e Godleski<sup>18</sup> hanno suggerito l'importanza di alterazioni nel controllo della frequenza e della variabilità del battito cardiaco da parte del sistema nervoso autonomo – alterazioni associate all'esposizione a particolato atmosferico – come meccanismo alla base dell'associazione tra esposizione a particolato e mortalità per cause cardiache. In effetti, in uno studio condotto a Boston su pazienti con un impianto cardiaco di un defibrillatore seguiti per tre anni per valutare la presenza di aritmie,<sup>19</sup> è stato osservato un aumento di incidenza di aritmie gravi nei giorni

Tabella 5. Associazione tra inquinanti atmosferici (lag 0) ed eventi coronarici fatali e non fatali, per età, Roma 1998-2000 (Incrementi percentuali - % - calcolati per range interquartile\*).

Table 5. Association between some air pollutants (lag 0), fatal and non-fatal coronary events, by age, Rome 1998-2000 (percent increases, %, calculated per interquartile range\*).

Inquinante	Classe di età (anni)	Eventi coronarici fatali			Eventi coronarici non fatali		
		%	IC inf.	95% sup.	%	IC inf.	95% sup.
PNC (N/cm <sup>3</sup> ) (media 24h)	35-64	3,9	-7,2	16,3	1,1	-4,9	7,6
	65-74	8,6	-0,7	18,9	1,0	-6,4	8,9
	75+	<b>9,2</b>	3,6	15,1	4,9	-2,9	13,3
	totale	<b>8,2</b>	3,6	13,1	2,3	-1,9	6,7
PM <sub>10</sub> (µg/m <sup>3</sup> ) (media 24h)	35-64	-6,4	-15,1	3,2	-2,1	-7,0	3,0
	65-74	<b>9,3</b>	1,3	17,9	3,0	-3,3	9,7
	75+	<b>6,2</b>	1,7	10,9	3,5	-3,0	10,4
	totale	<b>5,0</b>	1,3	8,9	1,0	-2,5	4,6
CO (mg/m <sup>3</sup> ) (media 24h)	35-64	2,3	-7,2	12,8	1,4	-3,9	6,9
	65-74	4,3	-3,5	12,8	2,4	-4,2	9,3
	75+	<b>8,0</b>	2,9	13,5	5,0	-1,7	12,1
	totale	<b>6,4</b>	2,2	10,7	2,9	-0,8	6,8
NO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> ) (media 24h)	35-64	-0,9	-10,2	9,4	-1,3	-6,4	4,0
	65-74	3,6	-4,5	12,3	-2,6	-8,6	3,7
	75+	<b>6,5</b>	1,8	11,4	-0,1	-6,5	6,7
	totale	<b>4,7</b>	0,9	8,7	-1,5	-4,9	2,1
SO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> ) (media 24h)	35-64	5,9	-5,0	18,1	-5,3	-11,0	0,8
	65-74	<b>9,3</b>	0,1	19,3	-2,1	-9,3	5,7
	75+	-0,8	-6,2	4,9	-1,9	-9,3	6,2
	totale	2,7	-1,7	7,4	-3,0	-7,0	1,3
O <sub>3</sub> (periodo caldo**) (µg/m <sup>3</sup> ) (media 8h)	35-64	-0,7	-13,9	14,6	-4,7	-11,6	2,8
	65-74	0,3	-11,1	13,2	<b>-12,1</b>	-19,9	-3,5
	75+	5,0	-2,0	12,4	1,2	-8,3	11,8
	totale	3,3	-2,3	9,3	-5,0	-9,8	0,1

\* I range interquartili (lag 0) sono: PNC 28.001 particelle/cm<sup>3</sup>, PM<sub>10</sub> 29,7 µg/m<sup>3</sup>, CO 1,2 mg/m<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub> 18,5 µg/m<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub> 4,4 µg/m<sup>3</sup>, O<sub>3</sub> (periodo caldo) 43,4 µg/m<sup>3</sup>  
\*\* Periodo caldo= aprile-settembre

a più elevato inquinamento atmosferico (NO<sub>2</sub>, CO e PM<sub>2,5</sub>). È noto inoltre come la tipica lesione arterosclerotica sia rappresentata dalla placca fibrolipidica. Sebbene la placca possa ostruire parzialmente le arterie, la sindrome coronarica acuta si verifica con la rottura della placca e la formazione di un trombo che ostruisce il flusso sanguigno. Vi è un legame stretto tra infiammazione e malattia coronarica giacché fattori coinvolti nei meccanismi di infiammazione sembrano avere un ruolo nell'arterosclerosi.<sup>20</sup> Fattori di rischio noti per eventi coronarici, quali il fumo di sigaretta e l'obesità, sono associati a infiammazione sistemica. Una serie ampia di studi clinici e sperimentali ha documentato che cellule infiammatorie (cellule T, monociti, macrofagi), proteine dell'infiammazione (citochine), e molecole frutto della risposta infiammatoria delle cellule endoteliali (molecole di adesione) sono coinvolte nell'arterosclerosi, dalle sue origini fino alle complicazioni finali.<sup>21</sup> I numerosi studi hanno individuato diverse proteine i cui livelli possono predire il rischio cardiovascolare. Le più studiate a oggi sono la proteina C-reattiva, il fibrinogeno, il fattore di

necrosi tumorale-alfa (TNF-alfa) e l'interleuchina-6. Tali marcatori biologici della fase acuta dell'evento coronarico sono stati identificati come *biomarker* del processo infiammatorio. In effetti, è stato riscontrato un aumento nei livelli plasmatici della proteina-C-reattiva e del fibrinogeno nei giorni con concentrazioni più elevate di inquinanti ambientali in studi epidemiologici trasversali di soggetti non patologici.<sup>22</sup> L'ipotesi accreditata<sup>23</sup> è che vi possa essere una risposta sistemica all'inalazione di polveri fini o ultrafini iniziata da citochine generate dalla fagocitosi delle particelle sulla superficie alveolare. Queste citochine modulano la risposta infiammatoria locale ed entrano in circolo. Si può innescare quindi una risposta sistemica con stimolazione midollare alla produzione di leucociti e piastrine, e una stimolazione del fegato a produrre proteine della fase acuta e fattori della coagulazione. Tale meccanismo potrebbe essere responsabile di fenomeni di accelerazione dell'arterosclerosi e comparsa della sindrome coronarica. È stato anche ipotizzato che lo *stress* ossidativo provocato dalle polveri sottili, come per il fumo di tabacco, possa es-

sere in grado di stimolare la produzione di endotelina-1.<sup>24</sup> L'effetto dell'inquinamento atmosferico come fattore scatenante di un evento coronarico deve essere interpretato alla luce di altre prove scientifiche. Sono stati individuati altri trigger dell'infarto del miocardio come l'esercizio fisico intenso, crisi di rabbia, o l'assunzione di cocaina o marijuana.<sup>25-28</sup> Di recente, l'esposizione a traffico stradale è stata associata a una maggiore probabilità di infarto in uno studio case-crossover condotto in Germania.<sup>29</sup>

La valutazione di impatto dell'inquinamento atmosferico a Roma, che considera solamente gli eventi coronarici, e che utilizza la metodologia messa a punto da Kunzli *et al.*,<sup>30</sup> porta a stimare che il 7% (IC 95% 3,4-10,5) degli eventi coronarici mortali extra ospedalieri e il 3,4% (IC 95% 0-6,5) dei ricoveri ospedalieri per infarto potrebbero essere ridotti contenendo del 50% l'inquinamento urbano da particelle ultrafini. Si tratta di 119 e 101 casi, rispettivamente, per un totale di 220 casi all'anno. Un guadagno maggiore potrebbe essere ottenuto riducendo le polveri ultrafini del 75%, ovvero 173 e 149 casi, rispettivamente, per un totale di 322 casi.

In conclusione, sulla base degli studi epidemiologici condotti in ambito internazionale e italiano e sulla base dei risultati dell'indagine presentata, si può concludere che all'inquinamento atmosferico urbano è attribuibile oggi una quota di mortalità e morbosità acuta per malattie ischemiche del miocardio. Gli effetti si verificano ai livelli correnti di inquinamento ambientale e non sembra esserci una soglia al di sotto della quale non si osservano danni. Gli inquinanti provenienti direttamente dal traffico veicolare sembrano essere maggiormente indiziati, come suggeriscono i risultati relativi alle polveri ultrafini. La stima di impatto sottolinea l'importanza relativa rispetto ad altre cause note e più importanti della patologia coronarica (il fumo, l'ipertensione, il diabete, eccetera). Rispetto a questi fattori di rischio direttamente collegati con l'arteriosclerosi e quindi causa di malattia, l'inquinamento agisce come fattore scatenante. Tuttavia, poiché il numero di casi stimato è interamente prevenibile, non possono che essere sollecitati programmi di prevenzione e di sanità pubblica mirati al contenimento dell'inquinamento da traffico.

Conflitti di interesse: nessuno

## Bibliografia

- Poloniecki JD, Atkinson RW, Ponce de Leon A, Anderson HR. Daily time series for cardiovascular hospital admissions and previous day's air pollution in London, UK. *Occup Environ Med* 1997; 54(8): 535-40.
- Peters A, Dockery DW, Muller JE, Mittleman MA. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103: 2810-5.
- D'Ippoliti D, Forastiere F, Ancona C, *et al.* Air pollution and myocardial infarction in Rome: a case-crossover analysis. *Epidemiology* 2003; 14(5): 528-35.
- Levy D, Sheppard L, Checkoway H *et al.* A case-crossover analysis of particulate matter air pollution and out-of-hospital primary cardiac arrest. *Epidemiology* 2001; 12(2): 193-9.
- Sullivan J, Ishikawa N, Sheppard L, Siscovick D, Checkoway H, Kaufman J. Exposure to ambient fine particulate matter and primary cardiac arrest among persons with and without clinically recognized heart disease. *Am J Epidemiol* 2003; 157(6): 501-9.
- Seaton A, MacNee W, Donaldson K, *et al.* Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 1995; 345: 176-8.
- Aalto P, Hämeri K, Paatero P, *et al.* Aerosol number concentration measurements in five European cities using TSI-3022 condensation particle counter over three year period during HEAPSS (Health Effects of Air Pollution on Susceptible Subpopulations). *J of Air and Waste Management Association* 2005 (in press).
- Health Effects Institute's document. *Special Report: revised analyses of time-series studies of air pollution and health*. HEI publications, 2003.
- Wood SN. Modelling and smoothing parameter estimation with multiple quadratic penalties. *J R Statistical Soc B* 2000; 62(2): 413-28.
- Wood SN. Thin plate regression splines. *J R Stat Soc B* 2003; 65(1): 95-114.
- Wood SN, Augustin NH. GAMs with integrated model selection using penalized regression splines and applications to environmental modelling. *Ecological Modelling* 2002; 157: 157-77.
- Pope CA III, Verrier RL, Lovett EG, *et al.* Heart rate variability associated with particulate air pollution. *Am Heart J* 1999; 138: 890-9.
- Peters A, Perz S, Doring A, Stieber J, Koenig W, Wichmann HE. Increases in heart rate during an air pollution episode. *Am J Epidemiol* 1999; 150(10): 1094-8.
- 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.
- Pope CA III, Dockery DW, Kanner RE, Villegas GM, Schwartz J. Oxygen saturation, pulse rate, and particulate air pollution: a daily time-series panel study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 365-72.
- Gold DR, Litonjua A, Schwartz J. Ambient air pollution and heart rate variability. *Circulation* 2000; 10(11): 1267-73.
- Peters A, Doring A, Wichmann HE, Koenig W. Increased plasma viscosity during the 1985 air pollution episode: a link to mortality? *Lancet* 1997; 349: 1582-7.
- Stone PH, Godleski JJ. First steps toward understanding the pathophysiologic link between air pollution and cardiac mortality. *Am Heart J* 1999; 138: 804-7.
- Peters A, Liu E, Verrier L, *et al.* Air Pollution and incidence of cardiac arrhythmia. *Epidemiology* 2000; 11: 11-7.
- Maseri A. Inflammation, atherosclerosis, and ischemic events - exploring the hidden side of the moon. *N Engl J Med* 1997; 336: 1014-6.
- Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001; 88(8A): 10K-15K.
- Peters A, Frohlich M, Doring A, Immervoll T, *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.
- 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(6): 935-42.
- 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 of Pathology* 1998; 153: 1873-84.
- Mittleman MA, Maclure M, Toftler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators [see comments]. *N Engl J Med* 1993; 329: 1677-83.
- Verrier RL, Mittleman MA. Life-threatening cardiovascular consequences of anger in patients with coronary heart disease. *Cardiology Clinics* 1996; 14: 289-307.
- Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Toftler GH, Sherwood JB, *et al.* Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation* 1999; 99(21): 2737-41.
- Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001; 103(23): 2805-09.
- Peters A, von Klot S, Heier M, Trentinaglia I, Hörmann A, Wichmann HE, Löwel H. Exposure to traffic and the onset of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351(17): 1721-30.
- Kunzli N, Kaiser R, Medina, *et al.* Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet* 2000; 356(9232): 795-801.