

Inquinamento atmosferico e funzionalità cardiaca e respiratoria in tre gruppi di pazienti

Susanna LAGORIO (a), Francesco FORASTIERE (b), Riccardo PISTELLI (c), Ivano IAVARONE (d), Valeria FANO (b), Raffaele Antonelli INCALZI (c), Salvatore BASSO (c), Raffaella Tiziana BENEDETTO (c), Anna Maria DELLA CORTE (c), Leonello FUSO (c), Carmela MAIOLO (c), Sandra SAMMARRO (c), Maria SERRA (c), Salvatore SPADARO (c), Lorenzo Maria TRAMAGLINO (c), Giorgio CATTANI (d), Giordano STACCHINI (d), Achille MARCONI (d), Giovanni ZIEMACKI (d) e Bart OSTRO (e)

(a) Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Dipartimento di Epidemiologia, ASL RME, Roma

(c) Dipartimento di Pneumologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

(d) Laboratorio di Igiene Ambientale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(e) California Environmental Protection Agency, Berkeley, CA, USA

Riassunto. - In uno studio *panel* su pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), patologia ischemica del miocardio (IM) e asma, abbiamo valutato l'associazione tra variazioni dei livelli medi giornalieri di inquinanti atmosferici ($PM_{10-2.5}$, $PM_{2.5}$, NO_2 e O_3) e insorgenza di disturbi cardiaci e respiratori. I casi sono stati sottoposti a monitoraggio Holter di 24 h dell'elettrocardiogramma, pulsossimetria notturna di 12 h e spirometria durante l'estate e l'inverno del 1999. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati modelli di regressione lineare multipla per misure individuali ripetute (ad effetti fissi), controllando per condizioni meteorologiche, stagione e week-end. Nel *panel* dei BPCO, abbiamo osservato associazioni tra l'incremento di $PM_{2.5}$ e saturazione massima di ossigeno, frequenza del battito cardiaco e funzionalità respiratoria. Nel *panel* degli asmatici, all'aumentare delle concentrazioni medie giornaliere di NO_2 corrispondeva un aumento di NO nell'aria espirata e un peggioramento della funzionalità respiratoria; quest'ultima era anche associate all'aumento delle concentrazioni di $PM_{10-2.5}$. Nel *panel* degli IM si rilevava un aumento della variabilità del battito cardiaco in funzione dell'incremento delle concentrazioni di $PM_{2.5}$, ma non alterazioni dei parametri respiratori.

Parole chiave: studi *panel*, serie temporali, inquinamento atmosferico, funzionalità respiratoria, variabilità battito cardiaco.

Summary (*Air pollution and cardiac and respiratory function in a panel of patients*). - The association between exposure to urban air pollution and cardiac or respiratory impairments in susceptible subjects was evaluated in a panel study including 11 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 7 with ischemic heart disease (IHD), and 11 asthmatics resident in Rome (Italy). Patients underwent repeated 24 h Holter EKG monitoring, 12 h pulse oximetry at night and spirometry examinations during 1999 summer and winter. Multiple linear regression models for repeated individual measures (fixed-effect) were used to analyse the relationship between average daily concentrations of pollutants ($PM_{10-2.5}$, $PM_{2.5}$, NO_2 e O_3) and outcome variables, controlling for meteorological conditions, survey period, and week-ends. In the BPCO panel, increasing ambient $PM_{2.5}$ levels were associated with increased heart rate and decreased respiratory function. In the asthmatic panel, inverse associations between pulmonary function and both NO_2 and $PM_{10-2.5}$ concentrations were observed, as well as direct association between ambient NO_2 concentrations and NO in exhaled breath. In the IHD panel an increase of heart rate variability associated with increasing concentration of $PM_{2.5}$ was observed.

Key words: *panel* studies, time-series, air pollution, pulmonary function, heart rate variability.

Introduzione

Nei grandi centri urbani di molti paesi industrializzati di quasi tutti i continenti, in modo ripetuto e consistente, è stata osservata un'associazione tra fluttuazioni giornaliere della mortalità per cause cardio-respira-

torie e concentrazioni atmosferiche di materiale particolato, di granulometria inferiore ai 10 micrometri (PM_{10}) [1] o, più recentemente, ai 2,5 μm ($PM_{2.5}$) [2].

Questi studi costituiscono solo parte dell'evidenza scientifica a favore di eccessi di rischio per la salute legati all'esposizione a concentrazioni di particolato

atmosferico anche al di sotto dei $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di PM_{10} . Altri elementi che contribuiscono all'evidenza sono, ad esempio, i risultati di tre studi prospettici americani e le serie temporali relative ai ricoveri ospedalieri per malattie respiratorie e cardiovascolari [3, 4].

Gli Stati Uniti hanno adottato standard di qualità dell'aria più restrittivi che in passato [5] e la World Health Organization nella sua revisione delle linee guida per la qualità dell'aria in Europa non propone neppure più delle concentrazioni accettabili di materiale particolato in atmosfera [6].

Tuttavia, il significato delle relazioni osservate nell'ambito delle analisi di serie temporali, presenta ancora alcune zone d'ombra, rilevanti dal punto di vista della decisioni di politica sanitaria e ambientale in materia di controllo dell'inquinamento atmosferico.

Non è ancora perfettamente chiaro chi siano i gruppi più suscettibili a tale effetto "letale" dell'inquinamento, se cioè esistano fattori che modificano la relazione tra inquinamento e mortalità. Da questo punto di vista, è stata evidenziata l'importanza di pregresse sfavorevoli condizioni di salute, in particolare per i portatori di broncopneumopatie croniche, di coronaropatie e malattie ischemiche del miocardio e di asma bronchiale [7-9]. Il sesso, l'etnia e lo stato socio-economico non sembrano, invece, forti modificatori dell'effetto del materiale particolato atmosferico sulla mortalità giornaliera [10].

Non sono noti, inoltre, i meccanismi d'azione attraverso cui l'esposizione acuta a livelli crescenti di materiale particolato atmosferico determina - evidentemente in individui già affetti da forme più o meno gravi di patologia respiratoria o cardiaca - una caduta fatale dei meccanismi fisiologici di compensazione.

Seaton *et al.* nel 1995 [11] hanno posto l'accento sulle particelle ultrafini, di diametro aerodinamico inferiore al micrometro, che numericamente costituiscono una frazione importante del materiale particolato urbano e *indoor*. Tali particelle, anche a concentrazioni di materiale particolato totale o di PM_{10} nell'ordine delle decine o centinaia di $\mu\text{g}/\text{m}^3$, sarebbero in grado di provocare fenomeni di infiammazione alveolare che, a sua volta, indurrebbe modificazioni acute della coagulabilità del sangue, e rilascio di mediatori in grado di indurre esacerbazioni di patologia respiratoria in soggetti suscettibili.

Effettivamente, sono state osservate viscosità plasmatiche al di sopra dei livelli normali in un gruppo di partecipanti allo studio MONICA di Augburg (Germania) durante un episodio di elevato inquinamento atmosferico (valori medi di SO_2 e $\text{PST} = 200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ e $98 \mu\text{g}/\text{m}^3$, rispettivamente) rispetto al periodo precedente e posteriore all'episodio [12].

L'eccesso di rischio di mortalità nei portatori di patologia cardiovascolare in relazione all'esposizione a materiale particolato atmosferico è certamente più

difficile da spiegare - in termini di possibili meccanismi d'azione - di quanto non sia l'analogo eccesso tra gli asmatici o i bronchitici cronici. Tuttavia, a causa dell'alta prevalenza delle patologie cardiovascolari nei paesi industrializzati, in termini assoluti il maggior numero di decessi o di ricoveri ospedalieri attribuibili all'esposizione si conta proprio tra queste ultime [13, 14].

A questo riguardo, un recente studio *panel* [15] sembra escludere un ruolo per fenomeni di ipossia, in quanto la saturazione in ossigeno dell'emoglobina non risultava associata ai livelli giornalieri di PM_{10} .

Recentemente Stone e Godleski [16] hanno suggerito l'importanza di alterazioni nel controllo della frequenza e della variabilità del battito cardiaco da parte del sistema nervoso autonomo come meccanismo alla base dell'associazione tra esposizione a materiale particolato e mortalità per cause cardiache. A supporto di tale ipotesi gli autori citano sia evidenze sperimentali [17-19], sia alcune preliminari evidenze epidemiologiche [15].

Le ipotesi di Stone e Godleski [16] sembrano avvalorate da evidenze recenti. Un aumento della frequenza cardiaca associato ai livelli di materiale particolato atmosferico è stato osservato in due recenti studi *panel* [15, 20] e in una nuova analisi della coorte MONICA di Augburg [21]. Sempre in recenti studi *panel* è stata osservata un'associazione tra diminuzione della variabilità del battito cardiaco e livelli ambientali di PM_{10} [20] o di $\text{PM}_{2,5}$ [22, 23]. Infine in un follow-up di tre anni di pazienti con impianto cardiaco di un defibrillatore [24], è stata osservata un'aumentata incidenza di aritmie gravi nei giorni a più elevato inquinamento atmosferico in termini di concentrazioni atmosferiche di NO_2 , CO e $\text{PM}_{2,5}$.

Noi abbiamo realizzato uno studio epidemiologico di tipo *panel*, finalizzato a valutare l'eventuale associazione tra intensità di esposizione a materiale particolato atmosferico (PM_{10} e $\text{PM}_{2,5}$) e diversi tipi di alterazioni a livello degli apparati cardiaco e respiratorio (saturazione di ossigeno dell'emoglobina, frequenza e variabilità del battito cardiaco, funzionalità respiratoria) in persone affette da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), ischemia miocardica (IM) ed asma bronchiale. Nel periodo 1999-2000 sono state condotte tre campagne mensili di rilevamento quotidiano del materiale particolato e di monitoraggio clinico (maggio-giugno 1999; novembre-dicembre 1999). Presentiamo qui i risultati preliminari dell'analisi.

Metodi

Popolazione in studio

I partecipanti ai tre studi sono stati selezionati tra i pazienti ambulatoriali dei dipartimenti di Pneumologia

e Cardiologia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, inclusi in programmi di follow-up di routine.

Il monitoraggio ha interessato complessivamente un campione di 29 soggetti, tutti non fumatori, residenti in quartieri di Roma distanti meno di 2,5 km dalle stazioni di monitoraggio di Via Magna Grecia e di Villa Ada, rispondenti ad un certo numero di criteri clinici di eleggibilità, specifici per ciascuna categoria nosologica.

Dei 29 soggetti, 11 erano asmatici (6 uomini e 5 donne), 11 erano casi di BPCO (7 uomini e 4 donne) e 7 soffrivano di angina o avevano avuto un infarto del miocardio (6 uomini e 1 donna).

Erano eleggibili per il *panel* sull'asma, soggetti di età compresa tra 18 e 64 anni, positivi al test di reattività bronchiale con soluzione salina ipertonica, con malattia in stadio *mild intermittent* [25], in terapia solo con farmaci β -mimetici al bisogno.

Per il *panel* dei BPCO erano eleggibili soggetti tra 50 e 80 anni di età, con un rapporto FEV₁/FVC < 60%, pressione parziale di ossigeno (PaO₂) nel sangue arterioso di 60-70 mm Hg, valori normali di carbossiemoglobina (COHb), equilibrio acido-base normale, senza necessità di ossigenoterapia o di presidi ventilatori artificiali e assenza di elettrostimolatori cardiaci o concomitanti malattie ischemiche di cuore, aritmie cardiache, diabete o morbo di Parkinson. Era ammesso l'uso occasionale di stimolanti β -adrenergici.

Per il *panel* degli IM erano eleggibili soggetti tra 40 e 64 anni, con angina stabile o pregresso infarto del miocardio (risalente ad almeno un anno prima dell'ingresso nello studio), che non facessero uso di calcio-antagonisti, senza impianto di elettrostimolatori cardiaci, senza concomitanti BPCO, fibrillazione atriale, diabete mellito, morbo di Parkinson, alcolismo, uso di psicofarmaci.

Valutazione dell'esposizione ad inquinanti atmosferici

Il PM_{2,5} non viene ancora misurato nelle stazioni italiane di monitoraggio della qualità dell'aria. Pertanto, le concentrazioni ambientali di PM₁₀ and PM_{2,5} utilizzate in questo studio sono state rilevate *ad hoc*, mediante campionatori dicotomi Andersen/ GMW's PM_{10/2,5}, posizionati presso l'ISS e il parco di Villa Ada.

Durante ciascuna campagna mensile di monitoraggio (24 maggio-25 giugno 1999 e 23 novembre-22 dicembre 1999) sono stati effettuati prelievi quotidiani di 24 h. Durante la campagna estiva, l'orario di campionamento andava dalle 10 del mattino alle 10 del giorno successivo. Nella campagna invernale, invece, l'orario di campionamento andava dalle ore 15 alle 15 giorno successivo.

Le polveri depositate sui due filtri sequenziali dei rilevatori sono stati analizzate gravimetricamente per la determinazione della concentrazione media giornaliera di PM₁₀ e PM_{2,5}.

Ai fini dell'analisi, è stata utilizzata la media delle concentrazioni di PM₁₀ e PM_{2,5} rilevate in ciascun giorno di monitoraggio nelle due postazioni.

Per quanto riguarda le concentrazioni ambientali di inquinanti gassosi, sono stati acquisiti i dati giornalieri registrati dalla stazione di monitoraggio dell'inquinamento atmosferico di Via Magna Grecia relativi a ozono (O₃), monossido di carbonio (CO), biossido di azoto (NO₂) e PM₁₀.

La stazione di monitoraggio climatico del Collegio Romano - Ufficio Centrale di Ecologia Agricola (UCEA) - ha fornito i valori giornalieri di temperatura e pressione atmosferica per l'intero periodo di studio.

A scopo di validazione dell'uso dei livelli ambientali di materiale particellare per la stima dell'esposizione personale, durante le due prime campagne di monitoraggio sono state misurate le concentrazioni *indoor* di PM_{2,5} nelle abitazioni di tre partecipanti allo studio. I campionamenti dell'aria *indoor*, della durata di 24 h, sono stati effettuati mediante Personal Exposure Monitors (PEM-SKC Inc.).

Indagini cliniche

Durante ciascuna campagna di monitoraggio, i partecipanti ai tre *panel* sono stati visitati ad intervalli di tre giorni da un team di medici al proprio domicilio (*panel* BPCO e IM) o presso l'ambulatorio di pneumologia dell'Università Cattolica di Roma (*panel* asmatici).

Le indagini cliniche cui sono stati ripetutamente sottoposti i casi di BPCO e IM consistevano nella misura di diversi indici di funzionalità respiratoria (FVC, FEV₁ e FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅) mediante spirometria (spirometro portatile, Biomedin), nella misura della pressione sanguigna sistolica e diastolica, nella misura delle concentrazioni di CO nell'espriato con analizzatore portatile Bedfont (UK), nella misura della saturazione arteriosa di ossigeno (HbO₂), della frequenza cardiaca mediante pulsossimetria notturna (12 h) [Nonin, USA] e nella registrazione Holter di 24 h dell'elettrocardiogramma (ECG), successivamente analizzata in termini di frequenza e variabilità del battito cardiaco.

Il *panel* degli asmatici prevedeva l'effettuazione di spirometrie, analizzate in termini di FVC, FEV₁ e FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ (spirometro Stead-Wells, Biomedin) e di misure delle concentrazioni di monossido d'azoto (NO) nell'aria espirata, impiegato come indicatore di infiammazione bronchiale. Per la misura del NO è stato utilizzato l'analizzatore della Sievers, modello 280 (Sievers Instruments, USA).

Analisi statistiche

Le relazioni tra concentrazioni *outdoor* di materiale particellare (PM₁₀ e PM_{2,5}) o di inquinanti gassosi

(NO₂ e O₃) e le diverse variabili di effetto (sia con i valori in scala originale, sia trasformandoli opportunamente per ottemperare al requisito di normalità della distribuzione) sono state analizzate mediante modelli di regressione cross-sectional ad effetti fissi per serie temporali. I risultati presentati nelle Tab. 4-8 sono relativi alle analisi condotte con i valori delle variabili cliniche in scala originale. Tutte le analisi sono state condotte controllando per condizioni meteorologiche (pressione atmosferica e temperatura), campagna di monitoraggio e week-end.

L'adattamento di ogni singolo modello ai dati è stata valutato con riferimento a diversi rapporti temporali tra

esposizione ed effetti clinici (stesso giorno; precedenti 24 h; due giorni prima, tre giorni prima). Per le analisi è stato utilizzato il *software* statistico STATA [26].

Risultati

Concentrazioni ambientali di inquinanti

La distribuzione delle concentrazioni ambientali di materiale particolare, di NO₂, di O₃, di temperatura e di pressione atmosferica nelle due campagne di monitoraggio viene presentata nella Tab. 1. L'andamento

Tabella 1. - Distribuzione delle concentrazioni di materiale particolare (PM₁₀ e PM_{2,5}), di inquinanti gassosi (NO₂ e O₃), della temperatura e della pressione atmosferica durante i due periodi in studio

Variabile (unità di misura)	Estate		Inverno		Totale	
	n.	Media (DS)	n.	Media (DS)	n.	Media (DS)
Temperatura (°C)	29	24,0 (1,8)	31	9,5 (2,2)	60	16,5 (7,6)
Pressione atm. (mm Hg)	29	761,9 (2,6)	31	763,2 (7,0)	60	762,6 (5,3)
PM ₁₀ (µg/m ³)	30	36,8 (11,3)	29	49,2 (28,4)	59	43,1 (22,4)
PM _{2,5} (µg/m ³)	30	17,8 (5,0)	29	37,1 (24,7)	59	27,6 (20,3)
NO ₂ (µg/m ³)	29	84,3 (14,5)	31	86,1 (12,6)	60	85,3 (13,5)
O ₃ (µg/m ³)	28	75,0 (44,3)	31	19,1 (7,0)	59	45,6 (41,6)

DS = deviazione standard.

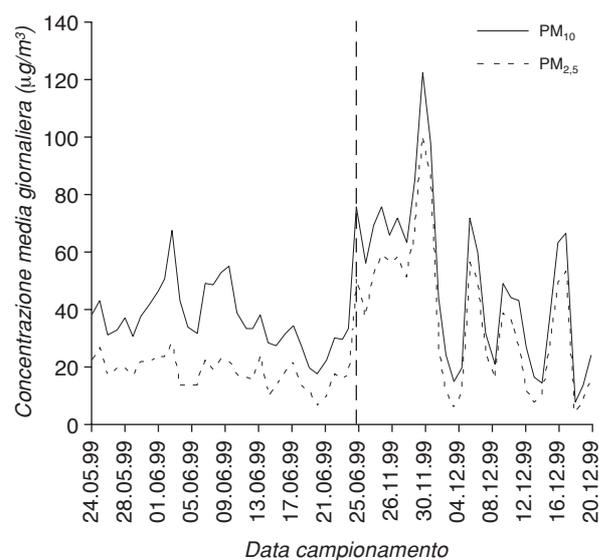


Fig. 1. - Andamento temporale delle concentrazioni ambientali di PM₁₀ e PM_{2,5} (µg/m³) durante le due serie di monitoraggio - estate ed inverno 1999 - (medie giornaliere delle concentrazioni rilevate presso i siti dell'Istituto Superiore di Sanità e di Villa Ada).

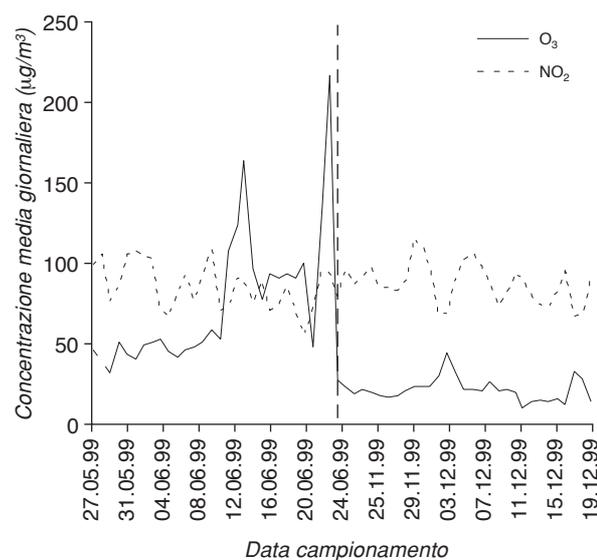


Fig. 2. - Andamento temporale delle concentrazioni ambientali di NO₂ e O₃ (µg/m³) durante le due serie di monitoraggio - estate ed inverno 1999 - (medie giornaliere rilevate presso la stazione di via Magna Grecia).

delle concentrazioni giornaliere di materiale particolato (PM₁₀ e PM_{2,5}) durante i periodi in studio viene illustrato nella Fig. 1.

L'andamento delle concentrazioni giornaliere di inquinanti gassosi (NO₂ e O₃) durante i periodi in studio viene illustrato nella Fig. 2.

I livelli medi giornalieri di PM₁₀ e PM_{2,5} durante la prima e la seconda campagna erano, rispettivamente, di 43,1 µg/m³ (DS = 22,4) e 27,6 µg/m³ (DS = 20,3), con valori sensibilmente più elevati durante la serie invernale rispetto a quella estiva (Tab. 1).

I livelli *outdoor* di PM₁₀ e PM_{2,5} erano molto correlati tra loro (Fig. 1), con un coefficiente di correlazione *overall* pari a 0,93, anche se relativamente meno in estate (r = 0,80) che in inverno (r = 0,98). La variabilità giornaliera delle concentrazioni di materiale particolato era sufficientemente elevata (Tab. 1) per garantire un'adeguata informatività dello studio.

La concentrazione di NO₂ (Tab. 1) risultava, come media su due periodi in studio, pari a 85,3 µg/m³ (DS = 13,5), senza differenze di rilievo tra survey estiva e survey invernale (Tab. 1 e Fig. 2).

Tabella 2. - Coefficienti di correlazione tra le concentrazioni di PM_{2,5} *indoor* e *outdoor*

Periodo in studio	Osservazioni	Coefficiente di correlazione (p)
Estate	29	0,5 (p < 0,01)
Inverno	30	0,9 (p < 0,01)
Totale	59	0,8 (p < 0,01)

Tabella 3. - Distribuzione delle caratteristiche individuali dei partecipanti allo studio e delle medie di gruppo dei parametri clinici monitorati

Variabile	BPCO		IMA		ASMA	
	Oss.	Media (DS)	Oss.	Media (DS)	Oss.	Media (DS)
Età (anni)	-	66,7 (9,1)	-	63,6 (9,9)	-	41,1 (14,2)
Peso (kg)	-	71,1 (13,7)	-	72,5 (11,7)	-	64,4 (13,2)
Altezza (cm)	-	165,0 (10,9)	-	166,1 (7,4)	-	163,6 (10,1)
Press. sistolica (mmHg)	176	131,7 (16,8)	174	126,2 (15,9)	-	-
Press. diastolica (mmHg)	176	78,1 (9,0)	173	75,0 (8,0)	-	-
Pulsossimetria						
Saturazione media HbO ₂ (%)	90	92,6 (3,8)	84	95,1 (1,5)	-	-
Coeff var HbO ₂	90	0,03 (0,02)	84	0,02 (0,02)	-	-
Saturazione min HbO ₂ (%)	90	80,2 (7,3)	84	85,4 (6,4)	-	-
Saturazione max HbO ₂ (%)	90	97,7 (1,0)	84	98,7 (0,5)	-	-
FC (battiti/min)	90	69,7 (11,3)	84	56,7 (6,4)	-	-
DS FC (battiti/min)	90	7,7 (5,1)	84	5,1 (3,5)	-	-
Holter ECG 24 h						
NN (m/s)	36	750,1 (91,6)	42	927,8 (96,3)	-	-
DS NN (m/s)	36	117,8 (20,6)	43	125,0 (34,5)	-	-
PNN50 (%)	36	21,8 (22,7)	43	9,2 (8,7)	-	-
Spirometria						
FVC (% del predetto)	171	62,6 (10,0)	170	80,8 (8,9)	108	115,1 (11,9)
FEV ₁ (% del predetto)	171	45,3 (9,8)	170	84,3 (9,7)	108	95,4 (16,4)
FEV ₁ /FVC (%)	-	-	-	-	108	69,8 (7,0)
FEF ₂₅₋₇₅ (% del predetto)	124	22,5 (8,3)	85	73,1 (16,5)	108	52,6 (19,1)
CO nell'espriato (ppb)	64	5,5 (2,0)	65	5,0 (2,7)	-	-
NO nell'espriato (ppb)	-	-	-	-	107	50,3 (33,9)

Oss.: osservazioni; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; IM: ischemia miocardica; DS: deviazione standard; HbO₂: saturazione emoglobinica di ossigeno (%); FVC: capacità vitale forzata; FEV₁: volume espiratorio forzato in 1 secondo; FEF₂₅₋₇₅: flusso massimo midespiratorio; FC: frequenza cardiaca; DS FC: deviazione standard della frequenza cardiaca; Holter ECG 24 h: registrazione Holter dell'elettrocardiogramma su 24 ore; NN: intervallo tra due complessi QRS adiacenti risultanti dalle depolarizzazioni del seno nodo atriale; DS NN: deviazione standard dell'intervallo NN; PNN50 (%): percentuale di battiti consecutivi con variazioni dell'intervallo >50 millisecondi (%).

Come atteso, le concentrazioni di O₃ (Tab. 1, Fig. 2) erano sensibilmente più elevate nella campagna estiva (media 75 µg/m³, DS = 44,3) rispetto a quella invernale (media 19,1 µg/m³, DS = 7,0).

A scopo di validazione, durante la prima campagna di monitoraggio, in concomitanza con il monitoraggio ambientale sono state condotte misurazioni dei livelli indoor di PM_{2,5} nelle abitazioni di tre soggetti partecipanti allo studio. L'analisi di riproducibilità ha mostrato una buona correlazione tra i livelli *indoor* e *outdoor* di PM_{2,5}, più pronunciata in inverno che in estate e con un'inversione del rapporto tra le concentrazioni *indoor/outdoor* nelle due stagioni (Tab. 2).

Test di funzionalità cardiaca e respiratoria

Per quanto riguarda il monitoraggio clinico, nelle prime due campagne sono stati totalizzati 727 giorni -

persona di osservazione, in particolare 176 per i BPCO, 175 per gli IM e 376 per gli asmatici.

Le caratteristiche individuali dei pazienti all'ingresso nello studio e le distribuzioni di gruppo dei parametri clinici rilevati vengono descritte nella Tab. 3. A causa di malfunzionamento degli strumenti e/o rifiuto selettivo dei pazienti di sottoporsi ad alcune indagini della serie, risultava disponibile per le analisi un numero di ripetizioni variabile a seconda del test.

Come prevedibile, i casi di BPCO differiscono dai soggetti inclusi nei *panel* IM e asma in termini di funzionalità respiratoria, come indicato dai più bassi valori degli indicatori FVC, FEV₁ e FEF₂₅₋₇₅ (Tab. 3).

Osservando i dati del monitoraggio Holter dell'ECG sull'insieme dei soggetti afferenti a ciascun *panel* (Tab. 3), si nota che i casi con pregressa ischemia acuta del miocardio come gruppo, rispetto ai casi di BPCO, presentano intervalli NN più lunghi

Tabella 4. - *Panel* BPCO (11 pazienti). Variazioni nei parametri clinici per incremento unitario (1 µg/m³) nelle concentrazioni di PM_{2,5}, corrette per condizioni meteorologiche, serie di monitoraggio e week-end

Parametro	Osservazioni	Osservazioni/soggetto (media)	β	IC 95%	
Spirometria					
<i>FVC (%)</i>					
Precedenti 24 h	162	14,7	-0,10	-0,17	-0,03
Precedenti 24-48 h	160	14,5	-0,09	-0,16	-0,02
Precedenti 48-72 h	157	14,3	-0,05	-0,12	0,02
<i>FEV₁ (%)</i>					
Precedenti 24 h	162	14,7	-0,07	-0,12	-0,01
Precedenti 24-48 h	160	14,5	-0,08	-0,12	-0,03
Precedenti 48-72 h	157	14,3	-0,04	-0,10	0,01
<i>FEF₂₅₋₇₅ (%)</i>					
Precedenti 24 h	116	12,9	-0,07	-0,13	-0,004
Precedenti 24-48 h	115	12,8	-0,05	-0,11	0,007
Precedenti 48-72 h	113	12,6	-0,05	-0,11	0,02
Pulsossimetria					
<i>HbO₂ max (%)</i>					
Stesso giorno	86	7,8	-0,03	-0,05	-0,01
Precedenti 24h	84	7,6	-0,008	-0,02	0,008
Precedenti 24-48 h	84	7,6	-0,002	-0,02	0,01
Precedenti 48-72 h	81	7,4	0,0008	-0,02	0,02
<i>FC (battiti/min)</i>					
Stesso giorno	86	7,8	0,26	0,09	0,42
Precedenti 24 h	84	7,6	0,05	-0,10	0,20
Precedenti 24-48 h	84	7,6	-0,02	-0,17	0,12
Precedenti 48-72 h	81	7,4	0,02	-0,14	0,18
Holter ECG 24 h					
<i>Media NN (ms)</i>					
Stesso giorno	33	4,1	-0,21	-2,14	1,73
Precedenti 24 h	31	3,9	-0,35	-2,07	1,37
Precedenti 24-48 h	31	3,9	1,22	-0,27	2,70
Precedenti 48-72 h	29	3,6	1,96	0,30	3,62

BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; DS: deviazione standard; HbO₂: saturazione emoglobinica di ossigeno (%); FVC: capacità vitale forzata; FEV₁: volume espiratorio forzato in 1 s; FEF₂₅₋₇₅: flusso massimo midespiratorio; FC: frequenza cardiaca; DS FC: deviazione standard della frequenza cardiaca; Holter ECG 24 h: registrazione Holter dell'elettrocardiogramma su 24 ore; NNv: intervallo tra due complessi QRS adiacenti risultanti dalle depolarizzazioni del seno nodo.

(indice di bradicardia) e una più pronunciata variabilità del battito cardiaco (come indicato dalla più elevata deviazione standard dell'intervallo tra due battiti consecutivi - DSNN).

Relazione tra esposizione ed effetti chimici

Tra i soggetti con BPCO, si osserva chiaramente che ad un aumento nelle concentrazioni ambientali di PM_{2,5} e di PM₁₀ corrisponde un peggioramento della funzionalità respiratoria durante le successive 24-48 h (Tab. 4 e 5).

Le associazioni sembrano più forti con il PM_{2,5} (Tab. 4) che non con il PM₁₀ (Tab. 5). In particolare, per un incremento di 10 µg/m³ nel livello atmosferico di PM_{2,5} si osserva un decremento - espresso come percentuale del predetto - dell'1% per il FVC e dello 0,7%

per il FEV₁ ed il FEF₂₅₋₇₅. Nei pazienti inclusi nel *panel* IM non abbiamo osservato, invece, alcuna associazione tra inquinamento da materiale particolato e funzionalità respiratoria (dati non riportati).

I valori di saturazione media e minima di ossigeno dell'emoglobina del sangue arterioso (HbO₂, %) non risultano influenzati dai livelli di materiale particolato atmosferico né tra i componenti del *panel* BPCO, né tra quelli del *panel* IM.

Si osserva però una piccola diminuzione nella saturazione massima di HbO₂ tra i casi di BPCO in relazione sia alla concentrazione di PM_{2,5} che di PM₁₀ registrata in concomitanza alla esecuzione del test (Tab. 4 e 5). Apparentemente, un risultato in direzione opposta è stato osservato tra i soggetti IM in relazione ai livelli di PM_{2,5} registrati 24-72 h prima del test (Tab. 6).

Tabella 5. - *Panel* BPCO (11 pazienti). Variazioni nei parametri clinici per incremento unitario (1 µg/m³) nelle concentrazioni di PM₁₀, corrette per condizioni meteorologiche, serie di monitoraggio e week-end

Parametro	Osservazioni (gg/pers)	Osservazioni soggetto (media)	β	IC 95%	
Spirometria					
<i>FVC (%)</i>					
Precedenti 24 h	162	14,7	-0,08	-0,1	-0,02
Precedenti 24-48 h	160	14,5	-0,08	-0,1	-0,02
Precedenti 48-72 h	157	14,3	-0,05	-0,1	0,02
<i>FEV₁ (%)</i>					
Precedenti 24 h	162	14,7	-0,05	-0,1	-0,05
Precedenti 24-48 h	160	14,5	-0,06	-0,1	-0,2
Precedenti 48-72 h	157	14,3	-0,03	-0,08	0,02
Pulsossimetria					
<i>HbO₂ max (%)</i>					
Stesso giorno	86	7,8	-0,02	-0,04	-0,008
Precedenti 24 h	84	7,6	-0,007	-0,02	0,006
Precedenti 24-48 h	7,6	-0,0007	-0,01	0,01	
Precedenti 48-72 h	81	7,4	0,002	-0,01	0,02
<i>FC (battiti/min)</i>					
Stesso giorno	86	7,8	0,2	0,05	0,3
Precedenti 24 h	84	7,6	0,06	-0,07	0,2
Precedenti 24-48 h	7,6	-0,01	-0,1	0,1	
Precedenti 48-72 h	81	7,4	0,04	-0,1	0,2
Holter ECG 24 h					
<i>Media NN (ms)</i>					
Stesso giorno	33	4,1	-0,2	-1,9	1,5
Precedenti 24 h	31	3,9	-0,4	-1,9	1,2
Precedenti 24-48 h	31	3,9	1,2	-0,09	2,5
Precedenti 48-72 h	29	3,6	2,0	0,5	3,5

BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; DS: deviazione standard; HbO₂: saturazione emoglobinica di ossigeno (%); FVC: capacità vitale forzata; FEV₁: volume espiratorio forzato in 1 s; FC: frequenza cardiaca; Holter ECG 24 h: registrazione Holter dell'elettrocardiogramma su 24 ore; NN: intervallo tra due complessi QRS adiacenti risultanti dalle depolarizzazioni del seno nodo atriale.

Tra i partecipanti al panel BPCO, abbiamo rilevato un incremento di circa 2-3 battiti/minuto nella frequenza cardiaca associato ad un aumento di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nei livelli di $\text{PM}_{2,5}$ e di PM_{10} misurati lo stesso giorno (Tab. 4 e 5). Questi pazienti mostravano anche un incremento di circa 2 millisecondi nella durata

media dell'intervallo NN in relazione ad aumenti di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nel livello di $\text{PM}_{2,5}$ e di PM_{10} delle 48-72 h precedenti all'esame Holter (Tab. 4 e 5).

Tra i pazienti IM, non abbiamo rilevato alcuna associazione tra frequenza e variabilità del battito cardiaco da pulsossimetria e livelli ambientali di materiale parti-

Tabella 6. - Panel IM (7 pazienti). Variazioni in alcuni parametri clinici per incremento unitario ($1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) nelle concentrazioni di $\text{PM}_{2,5}$, corrette per condizioni meteorologiche, serie di monitoraggio e week-end

Parametro	Osservazioni	Oss/soggetto (media)	β	IC 95%	
Pulsossimetria					
<i>HbO₂ max (%)</i>					
Stesso giorno	84	12	-0,005	-0,01	0,003
Precedenti 24 h	84	12	0,007	0,0003	0,01
Precedenti 24-48 h	80	11,4	0,004	-0,01	0,01
Precedenti 48-72 h	79	11,3	0,003	-0,004	0,01
Holter ECG 24 h					
<i>PNN50 (%)</i>					
Stesso giorno	43	6,1	-0,11	-0,30	0,09
Precedenti 24 h	43	6,1	0,08	-0,10	0,26
Precedenti 24-48 h	40	5,7	0,13	0,01	0,26
Precedenti 48-72 h	39	5,6	0,17	0,01	0,33

IM: patologia ischemica del miocardio; Oss.: osservazioni; Oss/sogg: osservazioni per soggetto; DS: deviazione standard; HbO₂: saturazione emoglobinica di ossigeno (%); Holter ECG 24 h: registrazione Holter dell'elettrocardiogramma su 24 h; PNN50 (%): percentuale di battiti consecutivi con variazioni dell'intervallo >50 m/s (%).

Tabella 7. - Panel asmatici (11 pazienti). Variazioni di alcuni indici di funzionalità respiratoria per incremento unitario ($1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) nelle concentrazioni di $\text{PM}_{2,5}$ e PM_{10} corrette per condizioni meteorologiche, serie di monitoraggio e week-end.

Parametro	$\text{PM}_{2,5}$				PM_{10}			
	Oss	Oss/sogg (media)	β	95%CI	Oss	Oss/sogg (media)	β	IC 95%
FEV₁ (% pred)								
Precedenti 24 h	101	9,2	-0,053	-0,116 0,010	101	9,2	-0,037	-0,091 0,016
Precedenti 24-48 h	98	8,9	-0,062	-0,124 0,001	98	8,9	-0,061	-0,114 -0,007
Precedenti 48-72 h	97	8,8	0,004	-0,059 0,066	97	8,8	0,016	-0,040 0,072
FEV₁/FVC (%)								
Precedenti 24 h	101	9,2	-0,024	-0,056 0,008	101	9,2	-0,022	-0,048 0,005
Precedenti 24-48 h	98	8,9	-0,030	-0,060 0,001	98	8,9	-0,032	-0,058 -0,006
Precedenti 48-72 h	97	8,8	0,004	-0,027 0,036	97	8,8	0,009	-0,020 0,037
FEF₂₅₋₇₅ (% pred)								
Precedenti 24 h	101	9,2	-0,094	-0,187 0,000	101	9,2	-0,065	-0,143 0,013
Precedenti 24-48 h	98	8,9	-0,100	-0,185 -0,016	98	8,9	-0,091	-0,164 -0,019
Precedenti 48-72 h	97	8,8	0,031	-0,063 0,125	97	8,8	0,051	-0,034 0,136

IM: patologia ischemica del miocardio; Oss.: osservazioni; Oss/sogg: osservazioni per soggetto; DS: deviazione standard; FVC: capacità vitale forzata; FEV₁: volume espiratorio forzato in 1 s; FEF₂₅₋₇₅: flusso massimo midespiratorio.

cellare (dati non presentati). Per quanto riguarda i risultati del monitoraggio Holter, si osservava un aumento dell'1-2% nel numero di battiti consecutivi con variazioni dell'intervallo tra due complessi QRS adiacenti superiori a 50 millisecondi (PNN50%) associato ad incrementi di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nei livelli di $\text{PM}_{2,5}$ relativi alle precedenti 24-72 h (Tab. 6). Quest'ultimo risultato si interpreta come un incremento della variabilità del battito cardiaco.

Per quanto riguarda i pazienti asmatici, i risultati delle analisi condotte mostrano che i livelli ambientali di PM_{10} sono più rilevanti rispetto alla frazione $\text{PM}_{2,5}$ nel determinare un peggioramento della funzionalità respiratoria (Tab. 7).

Tra gli asmatici, inoltre, si rileva una diminuzione di circa l'1% nel FEV_1 , nel rapporto FEV_1/FVC e nel FEF_{25-75} in relazione ad incrementi di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nei livelli di NO_2 misurati durante le 24 h precedenti la spirometria (Tab. 8).

Ad un incremento di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nel livello atmosferico di NO_2 segue, nelle successive 48-72 h, un aumento di circa 3 ppm nei livelli di NO nell'aria espirata (Tab. 8).

Per quanto concerne i possibili effetti dell' O_3 sulla funzionalità respiratoria degli asmatici, in questo studio si registra una riduzione dello 0,2% nella FVC in relazione ad incrementi di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nel livello atmosferico di questo inquinante (Tab. 8).

Conclusioni

Per quanto riguarda gli effetti dell'inquinamento da materiale particolato sulla saturazione di ossigeno e sulla frequenza e la variabilità del battito cardiaco, i risultati relativi ai pazienti BPCO e IM sembrano coerenti con quelli di analoghi studi recentemente pubblicati [15, 20, 22, 23].

Per quanto concerne il *panel* degli asmatici, i risultati di questo studio suggeriscono un ruolo non solo del PM_{10} , ma anche dell' NO_2 - anche alle concentrazioni relativamente contenute attualmente misurabili a Roma - nell'indurre un peggioramento dei parametri di funzionalità respiratoria. D'interesse ci sembra l'osservazione che l'esposizione a livelli crescenti di NO_2 induce negli asmatici fenomeni di

Tabella 8. - *Panel* asmatici (11 pazienti). Variazioni di alcuni parametri clinici per incremento unitario (1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) nelle concentrazioni di NO_2 e O_3 corrette per condizioni meteorologiche, serie di monitoraggio e week-end

Parametro	O_3				NO_2					
	Oss	Oss/sogg (media)	β	95%CI	Oss	Oss/sogg (media)	β	IC 95%		
FEV₁ (% pred)										
Precedenti 24 h	108	9,8	-0,005	-0,032 0,021	108	9,8	-0,034	-0,101	0,034	
Precedenti 24-48 h	108	9,8	0,019	-0,017 0,055	108	9,8	-0,001	-0,068	0,065	
Precedenti 48-72 h	105	9,5	-0,037	-0,072 -0,002	108	9,8	-0,037	-0,027	0,101	
FEV₁ (% pred)										
Precedenti 24 h	108	9,8	-0,002	-0,038 0,034	108	9,8	-0,100	-0,188	-0,012	
Precedenti 24-48 h	108	9,8	0,019	-0,030 0,067	108	9,8	-0,026	-0,115	0,063	
Precedenti 48-72 h	105	9,5	-0,028	-0,076 0,021	108	9,8	0,022	-0,064	0,108	
FEV₁/FVC (%)										
Precedenti 24 h	108	9,8	0,000	-0,018 0,018	108	9,8	-0,052	-0,096	-0,008	
Precedenti 24-48 h	108	9,8	0,001	-0,023 0,025	108	9,8	-0,017	-0,061	0,028	
Precedenti 48-72 h	105	9,5	-0,001	-0,025 0,023	108	9,8	0,000	-0,043	0,044	
FEF₂₅₋₇₅ (% pred)										
Precedenti 24 h	108	9,8	0,007	-0,047 0,061	108	9,8	-0,148	-0,281	-0,016	
Precedenti 24-48 h	108	9,8	0,036	-0,036 0,109	108	9,8	-0,027	-0,160	0,106	
Precedenti 48-72 h	105	9,5	-0,005	-0,077 0,067	108	9,8	0,047	-0,082	0,176	
NO espirato (ppb)										
Precedenti 24 h	107	9,7	-0,058	-0,200 0,083	108	9,7	-0,044	-0,374	0,286	
Precedenti 24-48 h	107	9,7	-0,055	-0,245 0,134	108	9,7	0,143	-0,179	0,466	
Precedenti 48-72 h	104	9,5	0,115	-0,057 0,288	108	9,7	0,329	0,023	0,636	

DS: deviazione standard; Oss.: osservazioni; Oss/sogg: osservazioni per soggetto; FVC: capacità vitale forzata; FEV₁: volume espiratorio forzato in 1 s; FEF₂₅₋₇₅: flusso massimo midespiratorio; NO: monossido di azoto nell'aria espirata.

infiammazione (come testimoniato dall'incremento nei livelli di NO nell'espriato) e non solo sintomi e parametri oggettivi di ostruzione bronchiale.

Ringraziamenti

Lo studio è stato realizzato con il supporto finanziario del Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio (PR22/IS).

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 13 maggio 2003.

BIBLIOGRAFIA

- Thurston D. A critical review of PM₁₀-mortality time-series studies. *J Exp Analysis Environ Epidemiol* 1996;6(1):3-21.
- Schwartz J, Dockery DW, Neas LM. Is daily mortality associated specifically with fine particles? *J Air & Waste Manage Assoc* 1996;46:927-39.
- Wilson R, Spengler JD. *Particles in our air: concentrations and health effects*. Boston: Harvard University Press; 1996.
- Holgate S, Samet J, Koren H, Maynard R. *Air pollution and health*. San Diego/London: Academic Press; 1999.
- US Environmental Protection Agency. National ambient air quality standards for particulate matter. *Fed Reg* 1997;62(38).
- World Health Organization. *Update and revision of WHO air quality guidelines for Europe*. Geneva: WHO; 1997.
- Dockery DW, Pope CA. III. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu Rev Public Health* 1994;15:107-32.
- Utell M, Samet J. Airborne particles and respiratory disease: clinical and pathogenetic considerations. In: Wilson R, Spengler JD (Ed.). *Particles in our air: concentrations and health effects*. Boston: Harvard University Press; 1996. pp. 169-188.
- Sunyer J, Schwartz J, Tobias A, MacFarlane E D, Garcia J, Antò JM. Patients with chronic obstructive pulmonary disease are at increase risk of death associated with urban particle air pollution: a case-crossover analysis. *Am J Epidemiol* 2000; 151(1):50-6.
- Zanobetti A, Schwartz J. Race, gender and social status as modifiers of the effect of PM₁₀ on mortality. *J Occup Environ Med* 2000;2(5):469-74.
- Seato A, McNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effect. *Lancet* 1995;345:176-8.
- Peters A, Doring A, Wichmann H-E, Koenig W. Increased plasma viscosity during an air pollution episode: a link to mortality? *Lancet* 1997;349:1582-17.
- Kunzli N, Kaiser R, Medina S, Stundnicka M, Chanel O, Fillinger P, Herry M, Horak F Jr., Puy Bonnietoux-Texier V, Quénel P, Schneider J, Seethaler R., Vergnaud J-C, Sommer H. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet* 2000;356:795-801.
- Galassi C, Ostro B, Forastiere F, Cattani S, Martuzzi M, Bertollini R. Exposure to PM₁₀ in the eight major Italian cities and quantification of the health effects. Poster presented at the ISEE 2000 Meeting, Buffalo, NY, USA, August 19-22, 2000 (www.who.it/docs/Ehi/pm10.pdf).
- 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.
- Stone PH, Goldeski JJ. First step toward understanding the pathophysiologic link between air pollution and cardiac mortality. *Am Heart J* 1999;138(5):804-7.
- Goldeski JJ. *Mechanisms of morbidity and mortality from exposure to ambient air particles in canine*. Cambridge, MA: Health Effect Institute, 1999.
- Watkinson WP, Campen MJ, Costa DL. Arrhythmia induction after exposure to residual oil fly ash particules in the pulmonary hypertensive rat. *Fund Tox Sci* 1998;41: 209-16.
- Lovett EG, Clare RW, Verrier RL et al. Rat cardiovascular dysfunction prior to death during particle exposure to concentrated ambient air particle [abstract]. *Toxicol Sci* 1999;48:A297.
- Pope CA III, Verrier RL, Lovett EG, Larson AC, Raizenne ME, Kanner RE, Schwartz J, Villegas GM, Gold DR, Dockery DW. 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 H-E. Increases in heart rate during an air pollution episode. *Am J Epidemiol* 1999;150:1094-18.
- 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.
- Gold DR, Litonjua A, Schwartz J, Lovett E, Larson A, Nearing B, Allen G, Verrier M, Cherr, R, Verrier R. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation* 2000;101:1267-73.
- Peters A, Liu E, Verrier L, Schwartz J, Gold DR, Mittleman M, Baliff J, OH JA, Allen G, Monahan K, Dockery DW. Air pollution and incidence of cardiac arrhythmia. *Epidemiology* 2000;11:11-7.
- NIHLBI. *Guidelines for the diagnosis and management of asthma*. NIH Publication n. 97-4051, 1997.
- STATA CORP. *Stata statistical software*. Release 6.0. College Station, TX: Stata Corporation, 1999.