

3

Suscettibilità genetica

Introduzione



Punti chiave

- Mentre alcune malattie, come la fibrosi cistica, sono pressoché interamente di origine genetica, i fattori genetici giocano un ruolo nel renderci più o meno vulnerabili all'intero spettro delle malattie respiratorie.
- La ricerca di collegamenti genetici per le malattie è biforcuta: studi di linkage iniziano prendendo in considerazione una malattia e ricercano i geni che le sono associati, mentre gli studi di associazione iniziano dal polimorfismo o dalle mutazioni e ricercano le associazioni con la malattia.
- Sono stati identificati numerosi geni che influenzano la suscettibilità sia all'asma che alla BPCO, riflettendo le somiglianze delle due condizioni nella loro presentazione.
- Anche caratteristiche non patologiche che influenzano la salute dell'apparato respiratorio, come la tendenza alla dipendenza da nicotina e la funzionalità respiratoria sono state correlate a variazioni genetiche.

Le malattie respiratorie insorgono come risultato di interazioni tra genotipo e ambiente. L'influenza dell'ambiente comprende allergeni, agenti irritanti, fumo, fumo di tabacco ambientale (ETS), dieta, agenti nutritivi, farmaci, infezioni e ferite. Quando un gene singolo ha un impatto molto elevato sullo sviluppo di una malattia, essa viene definita "una malattia monogenica" (figura 1). In tale ambito vi sono degli esempi classici: malattie come la fibrosi cistica (CF) e il deficit di α_1 -antitripsina sono trasmesse secondo una classica modalità "mendeliana", con forme dominanti o recessive dei geni in questione che vengono trasmesse di generazione in generazione. Altre malattie sono innescate principalmente da fattori di esposizione ambientale: per esempio l'avvelenamento da monossido di carbonio, il danno polmonare acuto e la sindrome da distress respiratorio dell'adulto (causate da polmoniti gravi o traumi maggiori). Tuttavia, nel caso delle malattie respiratorie più comuni, come l'asma, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), la fibrosi polmonare e la sarcoidosi, sia il genotipo che l'ambiente giocano un ruolo fondamentale nella suscettibilità alla malattia stessa: esse sono chiamate "malattie complesse".

Gli esseri umani hanno 23 paia di cromosomi (un paio di cromosomi sessuali e 22 paia di autosomi). Questo assetto fornisce a ognuno due versioni di ciascun gene: uno trasmesso per ereditarietà materna, l'altro per ereditarietà paterna. Il genoma umano comprende 3.3 miliardi di basi (nucleotidi) appaiate (i "mattoni" del DNA) e oltre 25.000 geni, che codificano le proteine costitutive delle cellule e dei tessuti, e gli enzimi, che catalizzano le reazioni entro le cellule. La sequenza del DNA è identica per oltre il 99% tra individui diversi; ma questo

“

La sequenza del DNA è identica per oltre il 99% tra individui diversi; tuttavia rimane la possibilità di oltre 10 milioni di differenze o variazioni tra i genomi di due esseri umani

”



Figura 1 – La maggior parte delle malattie respiratorie è complessa. Si verificano come conseguenza dell'interazione tra il genotipo individuale e l'esposizione ambientale. CO: monossido di carbonio.

non impedisce che vi siano più di 10 milioni di potenziali differenze o variazioni tra i genomi di due esseri umani. Le variazioni della struttura genica che si verificano frequentemente in una popolazione (1% e oltre) vengono chiamate polimorfismo, mentre quelle meno frequenti (inferiori a 1%) sono definite mutazioni. Ci sono numerose forme di polimorfismo, tra le quali il polimorfismo di un singolo nucleotide (SNPs) è di gran lunga la più comune. SNPs costituisce un cambiamento di una singola base appaiata nella sequenza del DNA, in un punto particolare, rispetto alla sequenza comune ("wild type"). SNPs in segmenti dei geni che codificano le proteine possono provocare un cambiamento nella sequenza di aminoacidi delle proteine stesse, alterandone la struttura e/o la funzione.

Vi sono numerosi metodi per studiare i fattori genetici che contribuiscono allo sviluppo di una caratteristica individuale specifica (riferita al fenotipo; per es. l'altezza o la funzionalità polmonare) o di malattie complesse come l'asma e la BPCO. Vengono effettuati studi di linkage sulle famiglie: sono basati sulla tendenza di loci genetici (il sito di un cromosoma in corrispondenza del quale sono situati uno o più geni responsabili di malattie o tratti particolari) o alleli, che sono contigui in un dato cromosoma, a essere ereditati insieme (linkage genetico). Una volta che attraverso l'analisi di linkage sia stato identificato il locus genetico per il fenotipo o la malattia in esame si determina la posizione del gene di suscettibilità sul cromosoma ("positional cloning"). Per molti anni in questo modo si sono potute identificare le mutazioni geniche che causano malattie monogeniche, come la CF. Queste ricerche hanno consentito

“
 Dato che vi sono alcune somiglianze tra i fenotipi e i meccanismi fisiopatologici di asma e BPCO, si sospetta che numerosi geni di suscettibilità siano comuni tra le due malattie
 ”

la scoperta di mutazioni rare (presenti in meno dell'1% della popolazione) che alterano la amino sequenza di una proteina e incrementano notevolmente il rischio della malattia (notevole forza dell'effetto) (figura 2).

Diversamente, gli studi su associazioni cominciano con il polimorfismo o con la mutazione, piuttosto che con la malattia. Essi sono tipicamente basati su un disegno caso-controllo (i casi, cioè gli individui con la malattia, vengono paragonati con soggetti di controllo normali), in cui una forma di SNPs viene testata con un fenotipo o una malattia specifici. In studi di associazione per un singolo gene-candidato vengono studiati solo uno o pochi SNPs, in prossimità o nel gene stesso preso in esame, per valutare l'associazione con la malattia in oggetto: naturalmente vengono testate ipotesi concernenti ruolo e funzione dei geni. Quando vengono eseguiti studi estesi di associazione relativi al genoma, vengono tipizzati centinaia di migliaia di SNPs sull'intero genoma umano; vengono inoltre sottoposti a test di associazione con il fenotipo o con una malattia specifica in centinaia di migliaia di individui. Eseguito senza un'ipotesi di partenza, questo tipo di studi identifica varianti genetiche comuni (sono presenti in oltre il 5% della popolazione), che conferiscono un piccolo rischio di malattia (limitata forza dell'effetto, tipicamente con odd ratios da 1.1 a 2.0). Il presente capitolo, che prende in considerazione la suscettibilità genetica delle malattie, non pretende di essere né esaustivo, né completo, ma vuole essere un'introduzione allo studio di questo settore della genetica e del genoma, la cui crescita si sta svolgendo in modo esponenziale, che si occupa della medicina e della scienza respiratoria.

Malattie monogeniche

Le malattie monogeniche sono quelle malattie rare (tabella 1) attribuibili a varianti genetiche che hanno un effetto rilevante sullo

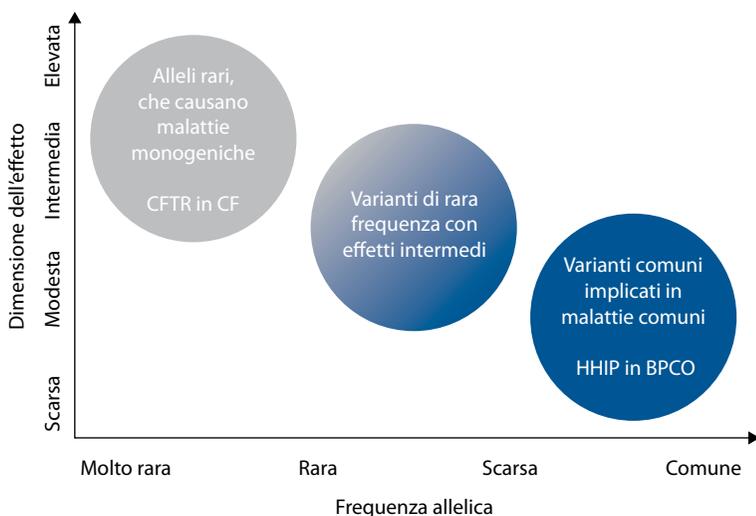


Figura 2 – Frequenza allelica versus rischio di malattia. CFTR: regolatori alla conduttanza della fibrosi cistica; CF: fibrosi cistica; HHIP: proteina interagente a riccio; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva.

stato della patologia. Dal momento che le variazioni sono ad alta penetranza, la malattia viene tipicamente trasmessa secondo la classica modalità "mendeliana" (dominante o recessiva). Le patologie respiratorie di questa famiglia, conosciute meglio, sono la CF e il deficit di α_1 -antitripsina; tuttavia ne sono state identificate altre centinaia. Indirizziamo il lettore che fosse interessato al sito web Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), il quale è un omnicomprendivo, autorevole compendio del genoma e dei fenotipi genetici umani, che viene aggiornato continuamente (vedi ulteriore lettura).

Fibrosi cistica

La fibrosi cistica è causata da un disordine genetico di tipo autosomico recessivo (la malattia si verifica solo se entrambe le copie del gene mutato vengono trasmesse; detta in altro modo, basta una sola copia del gene sano per prevenire la CF); la causa è una mutazione di quel gene sul cromosoma 7, che regola la conduttanza transmembrana nella fibrosi cistica (CFTR). La proteina CFTR è un canale ionico che regola il trasporto degli ioni cloruro (Cl^-) nelle cellule epiteliali delle vie aeree, del pancreas, del fegato, dell'intestino e della pelle. Sono state descritte oltre 1000 mutazioni del gene. In Europa la mutazione più comune è la DF508 (una delezione di tre basi del DNA). La proteina CFTR che ne risulta ha un amminoacido mancante (fenilalanina) in posizione 508. Tra la popolazione di discendenza europea, un individuo su 25 è portatore di un allele mutante di CFTR e una persona su 2000-3000 è affetta dalla CF. Varie mutazioni causano differenti difetti della proteina CFTR, che compromettono il trasporto di cloruro e sodio attraverso la membrana delle cellule epiteliali; la conseguenza è rappresentata da secrezioni vischiose (muco o catarro).

I modulatori e i potenziatori di CFTR sono farmaci che hanno lo scopo di correggere il difetto che provoca la CF, modificando la funzione della proteina CFTR. Dato che gli effetti terapeutici di questi modulatori sono basati su difetti individuali della proteina, la conoscenza del genotipo di entrambi gli alleli è una condizione indispensabile per la selezione appropriata dei pazienti. Per esempio, ivacaftor, il cui uso è stato approvato dall'US Food and Drug Administration nel gennaio del 2012, ha come bersaglio la mutazione specifica G551D (nella quale la glicina in posizione 551 è sostituita dall'acido aspartico), migliora la funzionalità respiratoria e riduce i sintomi e le riacutizzazioni respiratorie in malati di CF, i quali abbiano almeno una mutazione G551D.

Difetto di α_1 -antitripsina

α_1 -antitripsina è un inibitore di proteasi, prodotto principalmente dal fegato, che protegge il polmone dal danno proteolitico determinato dall'enzima elastasi neutrofilo. α_1 -antitripsina è codificata da un gene specifico. Come la CF, anche questo difetto segue la trasmissione ereditaria autosomica recessiva e affligge in Europa una persona ogni 2000-5000. Aumenta il rischio di patologia epatica, BPCO ed enfisema polmonare. I pazienti con due copie del difetto più grave, mutazione "Z" (genotipo ZZ) hanno livelli molto bassi di α_1 -antitripsina. Il fumo di sigarette aumenta significativamente il rischio di BPCO in presenza del difetto di α_1 -antitripsina: ne deriva un enfisema polmonare a insorgenza precoce, causato dalla distruzione dei setti alveolari nel polmone, come conseguenza dello sbilanciamento del sistema proteasi – antiproteasi.

Discinesia primitiva delle ciglia

La discinesia primitiva delle ciglia (PCD), o sindrome delle ciglia immobili, è un disordine genetico eterogeneo di tipo autosomico recessivo, causato dalla perdita della funzionalità di parti differenti delle ciglia allineate sulle cellule epiteliali della mucosa delle vie aeree che sono deputate a rimuovere le secrezioni e materiale estraneo. I pazienti con PCD soffrono di infezioni ricorrenti del tratto respiratorio superiore e inferiore, che spesso provocano bronchiectasie, a causa del lume anormale delle vie aeree. Circa metà degli individui con PCD ha la sindrome

Gene/locus	Gene/nome	Localizzazione cromosomica#	Prodotto genico: funzione proteica	Malattia
<i>CFTR</i>	CF transmembrane conductance regulator	7q31.2	Canale ionico: trasporto del cloruro	CF
<i>SERPINE1</i>	α_1 -antitrypsin	14q32.13	Inibitore della proteasi per la serina	Deficit di α_1 -antitripsina (BPCO, enfisema, malattia epatica)
<i>DNAI1</i>	Dynein, axonemal, intermediate chain 1	9p13.3	Braccio della dineina: funzione ciliare	CILD con o senza situs inversus (sindrome di Kartagener)
<i>CYBB</i>	p91-phox (phagocyte oxidase): beta subunit of cytochrome b, component of the phagocyte NADPH oxidase complex	Xp11.4	Eliminazione di microbi nei fagociti per mezzo di derivati attivi di O ₂	CGD X-linked
<i>CYBA</i>	p22-phox (phagocyte oxidase): alpha subunit of cytochrome b, component of the phagocyte NADPH oxidase complex	16q24.3	Eliminazione di microbi nei fagociti per mezzo di derivati attivi di O ₂	CGD autosomica recessiva
<i>SFTPC</i>	Surfactant, pulmonary-associated protein C	8p21.3	Proteine del surfattante: essenziali per la funzionalità del polmone, ne prevengono il collasso abbassando la tensione superficiale	Sindrome del distress respiratorio del prematuro
<i>SFTPB</i>	Surfactant, pulmonary-associated protein B	2p11.2	Proteine del surfattante: essenziali per la funzionalità del polmone, ne prevengono il collasso abbassando la tensione superficiale	Sindrome del distress respiratorio del prematuro

Tabella 1 – Malattie respiratorie monogeniche (trasmesse secondo l'ereditarietà di tipo mendeliano). Solo 7 dello oltre 100 malattie respiratorie monogeniche sono indicate nella tabella. #: p indica il braccio corto del cromosoma, q indica il braccio lungo. Il numero localizzatore dopo p e dopo q definisce la distanza relativa dal centromero del cromosoma (numerazione per convenzione). CF: fibrosi cistica; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; CILD1: discinesia ciliare primitiva tipo 1; NADPH: nicotinamide adenina dinucleotide fosfato; CGD: malattia granulomatosa cronica.

di Kartagener, caratterizzata da PCD più "situs inversus viscerum" (condizione nella quale la posizione degli organi principali è simmetrica, rispetto alla normalità).

Altre malattie monogeniche comprendono malattie causate da mutazioni di proteine del surfattante, che sono cruciali nel diminuire le forze di tensione durante il respiro. La conseguenza di questo difetto è rappresentata dalla sindrome da distress respiratorio del prematuro. Mutazioni del citocromo b, un enzima coinvolto nell'eliminazione dei microbi nelle cellule fagocitarie, predispongono gli individui a infezioni respiratorie ricorrenti (vedi la sezione sulle granulomatosi croniche, più avanti in questo capitolo).

Malattie complesse

Asma

Utilizzando l'approccio basato sul gene candidato (discusso in precedenza in questo capitolo), molti geni sono stati associati con l'asma o con condizioni correlate all'asma, come l'allergia e alte concentrazioni di immunoglobuline E (IgE) nel siero (tabella 2).

Alcuni di questi geni sospettati di suscettibilità per l'asma sono stati replicati in molteplici studi indipendenti. Un gruppo di gene suscettibile per l'asma (allergico) è coinvolto nella risposta immunitaria innata, e comprende recettori per il riconoscimento dei profili, citochine immunoregolatorie e molecole coinvolte nella presentazione dell'antigene. Un secondo gruppo di geni di suscettibilità per l'asma riveste un ruolo chiave nella differenziazione e nella funzione operativa dei linfociti di tipo T-helper 2 (Th2). I Th2 sovrintendono alla produzione di immunoglobuline allergiche (IgE) e alla infiammazione cronica delle vie aeree nell'asma (allergico).

Studi di linkage in famiglie hanno identificato ex novo numerosi geni di suscettibilità per l'asma che sono espressi nelle cellule epiteliali e/o nelle cellule muscolari lisce delle vie aeree (tabella 2). Anche se il ruolo funzionale di questi geni non è stato ancora pienamente compreso, si ritiene che essi siano coinvolti nel mantenere l'integrità della barriera epiteliale, nel rimodellare le vie aeree nella iperreattività bronchiale. Indicano l'importanza che rivestono le alterazioni della comunicazione tra l'epitelio e le sottostanti cellule muscolari lisce nella patogenesi dell'asma.

Il primo studio esteso di associazione tra genoma e asma ha dimostrato che marcatori multipli sulla sezione cromosomica 17q21, comprendenti varianti genetiche singole o associate, erano associati con l'asma dei bambini. L'associazione del locus specifico con l'asma a inizio precoce è ulteriormente aumentata nei bambini esposti al fumo di tabacco ambientale, il che indica un'interazione tra gene e ambiente. Nell'infanzia il fumo passivo incrementa significativamente il rischio di sviluppare l'asma. Uno studio esteso di associazione su larga scala eseguito dal gruppo europeo Gabriel ha rilevato che alcuni geni coinvolti nella comunicazione del danno epiteliale al sistema immunitario adattativo sono geni suscettibili per l'asma (tabella 2). Ha inoltre dato conferma della presentazione degli antigeni e del gene per la citochina dei LTh2 (interleuchina 13) nella patogenesi dell'asma. Molti di questi geni di suscettibilità per l'asma sono stati confermati dal gruppo America EVE. Infine, è stata rilevata l'associazione tra numerosi loci cromosomici e l'incremento del livello di IgE. Questi sono trasduttori del segnale e attivatori della trascrizione, recettori Fc ad alta affinità per IgE e un antigene leucocitario umano.

Gene/locus	Localizzazione cromosomica	Nome del gene	Meccanismo
Studi di associazione per geni candidati			
<i>TLR2</i>	4q31.3	Toll-like receptor 2	Riconoscimento dei patogeni
<i>CD14</i>	5q31.3	Cluster of differentiation 14: monocyte antigen	LPS azione di segnalazione
<i>IL10</i>	1q32.1	Interleukin-10	T cellule regolatrici con attività antiinfiammatoria
<i>TGFB</i>	19q13.2	Transforming growth factor- β	Azione antiinfiammatoria con attività di rimodellamento delle vie aeree
<i>HLA-DR</i>	6p21.32	Human leukocyte antigens	Presentazione antigenica
<i>HLA-DQ</i>	6p21.32	Human leukocyte antigens	Presentazione antigenica
<i>HLA-DP</i>	6p21.32	Human leukocyte antigens	Presentazione antigenica
<i>IL4</i>	5q31.1	Interleukin-4	Risposta del Th2/produzione di IgE
<i>IL13</i>	5q31.1	Interleukin-13	Produzione di muco/produzione di IgE
<i>IL4R</i>	16p12.1	Interleukin-4 receptor	Risposta del Th2/produzione di IgE
<i>STAT6</i>	12q13.3	Signal transducer and activator of transcription 6	Fattore di trascrizione (risposta Th2)
Studi di associazione genome-wide			
<i>ORMDL3</i>	17q21	Orosomucoid like 3	Sconosciuto
<i>IL2R</i>	10p15.1	Interleukin-2 receptor	Risposta Th1, proliferazione cellule T
<i>IL18R1</i>	2q12.1	Interleukin-18 receptor 1	Risposta Th1, proliferazione cellule T
<i>IL13</i>	5q31.1	Interleukin-13	Produzione di muco/produzione IgE
<i>IL33</i>	9p24.1	Interleukin-33	Immunità innata/segnale di pericolo
Studi di linkage e positional cloning			
<i>ADAM33</i>	20p13	A disintegrin and metalloproteinase	Rimodellamento delle vie aeree/ iperresponsività bronchiale
<i>DPP10</i>	2q14.1	Dipeptidyl peptidase 10	
<i>GPRA</i>		G-protein coupled receptor for asthma susceptibility	Sconosciuto

Tabella 2 – Suscettibilità genetica all'asma. Questa è una lista parziale di geni selezionati, intesa come un esempio illustrato della suscettibilità genetica all'asma. LPS: liposaccaride; Th: T-helper tipo 2; IgE: immunoglobuline E. #: p indica il braccio corto del cromosoma, q il braccio lungo. Il numero di localizzazione dopo p e q riflette la distanza relativa dal centromero (numerazione per convenzione).

Broncopneumopatia cronica ostruttiva ed enfisema

Dato che solo il 20% dei fumatori sviluppa la BPCO, si ritiene che fattori di rischio genetico siano coinvolti nella patogenesi di questa malattia. Il fattore genetico di rischio conosciuto meglio per l'enfisema è il difetto di α_1 -antitripsina, che implica un'alterata proporzione tra proteasi (elastasi neutrofila) e antiproteasi (α_1 -antitripsina) nella patogenesi. Due metanalisi di studi effettuati sulle cause genetiche della BPCO hanno identificato con certezza solo pochi altri geni di suscettibilità: tumor necrosis factor α , glutatione S-transferasi e superossido dismutasi 3.

Studi di associazione estesi hanno identificato tre loci maggiori di suscettibilità: il locus 4q22, un locus prossimo al precedente, e un locus sul cromosoma 15 (vedi la sezione su dipendenza dalla nicotina e sulla cessazione dal fumo, più avanti in questo capitolo). Recentemente, si è avuto conferma che numerosi determinanti genetici della funzionalità polmonare siano fattori di rischio per la BPCO, compresi geni implicati nello sviluppo polmonare e nella crescita, così come la proteina hedgehog-interacting (vedi la sezione sulla funzionalità respiratoria, più avanti in questo capitolo).

Tra asma e BPCO vi sono delle somiglianze che comprendono sia il fenotipo della malattia che la sua fisiopatologia: per questo motivo si è sospettato che alcuni geni di suscettibilità siano comuni a entrambe le patologie, mentre altri geni sarebbero specifici per l'una o per l'altra. Sia l'asma che la BPCO sono malattie molto eterogenee con fenotipi molteplici e distinti, di conseguenza il grado di sovrapposizione tra le suscettibilità genetiche dipenderà dai fenotipi di asma e BPCO che vengono presi in considerazione. La infiammazione delle vie aeree e il loro rimodellamento seguono percorsi patogenetici comuni, che possono spiegare la comune suscettibilità genetica. Alcuni geni come quelli degli inibitori della serina proteasi sono stati associati specificamente con l'allergia e l'asma allergico, ma non con la BPCO. In contrasto, geni come quelli dell' α_1 -antitripsina sono specificamente coinvolti nella patogenesi dell'enfisema, un fenotipo importante di BPCO.

Fibrosi Polmonare

Anche se la sua causa è ignota (idiopatica), si ritiene che circa lo 0.5-2.0% dei casi di fibrosi polmonare idiopatica (IPF) sia familiare. Si è acclarato che numerose mutazioni e fenomeni di polimorfismo in geni differenti incrementano la suscettibilità alla IPF: mutazioni nel gene della transcriptasi inversa della telomerasi, la subunità catalitica dell'enzima; mutazioni nel gene di un componente RNA della telomerasi; mutazione dell'attivatore del gene che codifica la proteina B della mucina. Un polimorfismo del gene che codifica la proteina A1 del surfattante polmonare influenza la suscettibilità per la IPF dei non fumatori e una mutazione del gene che codifica la proteina A2 del surfattante polmonare può causare la malattia.

Sarcoidosi

Si sospetta che la sarcoidosi venga causata dalla combinazione tra l'esposizione ambientale a un agente sconosciuto (microorganismo o materiale inorganico) e suscettibilità genetica. Molecole di classe II del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), chiamate anche antigeni leucocitari (HLA), sono proteine della superficie cellulare che presentano antigeni estranei processati ai linfociti T. In questo modo essi vengono stimolati a diventare le cellule che effettuano le risposte immuni adattative. Vi è un alto grado di polimorfismo nei loci genetici della classe II MHC.

La variazione del gene sul locus 6p21.3 (locus 1 per la suscettibilità alla sarcoidosi: SS1) interferisce con la presentazione dell'antigene ai linfociti T e contribuisce in modo



determinante allo sviluppo della malattia. Sul locus 6p21.32 si trova il secondo locus di suscettibilità ed è associato con la variazione del gene della proteina Butyphilin-like, che può regolare l'attivazione delle cellule T. Il più forte segnale ricavato da studi estesi di associazione è da attribuire al gene sul locus 10q22.3, appartenente alla famiglia dell'annessina. Le variazioni genetiche di un'altra molecola della classe II di MHC conferiscono suscettibilità alla sarcoidosi e alla malattia cronica da berillio, una patologia da ipersensibilità del polmone causata dall'esposizione al berillio (usato in diverse attività, come nell'industria aerospaziale). Entrambe le malattie sono caratterizzate da una risposta immune adattativa cronica, che conduce alla formazione di granulomi nel polmone e nei linfonodi.

Infezioni respiratorie e polmonite

Fattori genetici possono incrementare il rischio di infezioni respiratorie, come la bronchite acuta e la polmonite. Molto spesso un polimorfismo genetico è alla base di vulnerabilità a infezioni ricorrenti, ma in casi rari ne sono responsabili difetti monogenici (tabella 1). Episodi ripetuti di infezioni respiratorie possono essere in relazione a difetti strutturali del polmone (bronchiectasie dovute a CF o PCD), o a difetti genetici del sistema immunitario. Questo sistema di difesa può essere suddiviso nel sistema immunitario innato, che riconosce strutture generiche di microbi ampiamente conservate, recettori di superficie cellulare (chiamati pattern-recognition receptors), e il sistema immunitario adattativo, che comporta il riconoscimento di parti specifiche delle strutture microbiche, per mezzo di recettori altamente specifici sui linfociti T (che producono citochine) e la produzione di immunoglobuline (Ig, anticorpi, presenti nel siero IgM e IgG e nella saliva IgA), da parte dei linfociti B.

Un disordine caratterizzato dalla compromissione della risposta immunitaria verso agenti infettivi viene definito un'"immunodeficienza". Questa può essere ereditata o acquisita (per es. sindrome della deficienza immunitaria acquisita, AIDS, causata dal virus dell'immunodeficienza umana, HIV). Numerosi difetti genetici possono compromettere la risposta immunitaria dell'ospite all'infezione, provocando immunodeficienze ereditarie. Difetti genetici che riguardano l'immunità innata provocano a numerosi gruppi di immunodeficienze. Primo, le granulomatosi croniche (tabella 1) sono causate dalla compromissione dell'attività di soppressione intracellulare dei microbi da parte delle cellule fagocitarie (neutrofili o macrofagi). Secondo, il riconoscimento difettoso di microbi, causato da polimorfismo genetico o mutazioni dei recettori pattern-recognition, può aumentare il rischio di infezioni provocate da microorganismi particolari. Il difetto di recettori Toll-like 3 (TLR3), che riconoscono RNA a doppio filamento conferisce suscettibilità a infezioni virali (herpesvirus), mentre il difetto di TLR5, che riconosce la flagellina, aumenta il rischio di infezioni (polmonite da Legionella). Infine, il comune deficit di lectina legante il mannosio, un'attivatrice del complemento,

umenta il rischio di infezioni batteriche e fungine. Un difetto genetico nel sistema immunitario adattativo può influenzare lo sviluppo e la funzione dei linfociti B e causare un livello diminuito di immunoglobuline (deficit di IgA), o della funzione dei linfociti T (compromissione della immunità cellulare e predisposizione alle infezioni opportunistiche). Le cause più gravi di immunodeficienza acquisita sono già palesi nell'infanzia e sono causate dalla compromissione di entrambe le linee cellulari (sindrome di immunodeficienza grave combinata collegata al cromosoma X, SCID).

Tubercolosi

Un terzo della popolazione globale ha un'infezione tubercolare latente. Infatti l'esposizione al micobatterio della TBC può condurre a sviluppare una forma asintomatica "latente" o alla forma clinica eclatante. Non si conosce il motivo per cui solo il 10% degli individui infetti sviluppi la malattia attiva, tuttavia molte variazioni genetiche sono state associate con la suscettibilità o con la resistenza alla patologia (tabella 3). Queste varianti genetiche comprendono uno spettro che va dalla suscettibilità in casi rari alla predisposizione molto modesta nella popolazione generale.

Gene/locus	Localione cromosomica#	Nome del gene	Meccanismo
Suscettibilità genetica alla tubercolosi			
<i>CISH</i>	3p21.2	Cytokine-inducible SH2-containing protein	Immunità adattativa
<i>CD209</i>	19p13.2	DC-SIGN: membrane lectin receptor of dendritic cells	Riconoscimento del patogeno/adesione cellulare
<i>MCP1</i>	17q12	Monocyte chemotactic protein 1 or CCL2	Attrazione chimica
<i>VDR</i>	12q13.11	Vitamin D receptor	Immunità innata e adattativa
<i>MTBS1</i>	2q35	M. tuberculosis susceptibility locus 1	Sconosciuto
<i>MTBS2</i>	8q12-q13	M. tuberculosis susceptibility locus 2	Sconosciuto
<i>MTBS3</i>	20q13.31-q33	M. tuberculosis susceptibility locus 3	Sconosciuto
Azione protettiva verso la tubercolosi			
<i>TIRAP</i>	11q24.2	TIR domain-containing adaptive protein	TLR4, azione di segnalazione
<i>IFNG</i>	12q15	Interferon- γ	Th1, immunità adattativa
<i>IFNGR1</i>	6q23.3	Interferon- γ receptor 1	Th1, immunità adattativa

Tabella 3 – Suscettibilità genetica o azione protettiva verso il *Mycobacterium tuberculosis*. Questa è una lista parziale di geni e loci selezionati con esempio illustrativo della suscettibilità genetica alla tubercolosi. #: p indica il braccio corto del cromosoma, q il braccio lungo. DC-SIGN: DC-SIGN: dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin; CCL2: chemokine ligand 2; TIR: Toll/IL1R; TLR4: Toll-like receptor 4; Th1: T-helper type 1.

“
Il locus
comprendente
l'assetto genico
CHRNA3
e CHRNA4
(recettore
acetilcolinico
per la nicotina)
sul cromosoma
15q24-25 è
stato associato
con la
dipendenza
da nicotina
”

Cancro del polmone

Il fumo costituisce un rischio maggiore per il cancro del polmone. Numerosi studi hanno mostrato che una storia familiare di cancro in un parente di primo grado aumenta di circa 2 volte il rischio di sviluppare la malattia, il che implica una sorta di aggregazione familiare del cancro del polmone. Studi vasti di associazione hanno evidenziato una regione del cromosoma 15 (15q25.1), che contiene il gene della subunità del recettore acetilcolinico per la nicotina; questo è associato con la dipendenza da nicotina (numero di sigarette fumate al giorno) e con il cancro del polmone. Un'intensa attività di ricerca sta cercando di verificare se la variazione genetica di questo recettore aumenti il rischio del cancro solo indirettamente attraverso la dipendenza dalla nicotina, o se influenzi direttamente l'evoluzione dell'epitelio polmonare verso la carcinogenesi (figura 3). Sia nel caso del carcinoma a piccole cellule che nel carcinoma non a piccole cellule sono state descritte numerose mutazioni somatiche e aberrazioni cromosomiche entro le cellule tumorali. È chiaro che una loro descrizione dettagliata sia oltre lo scopo di questo capitolo. Per questo motivo indirizziamo il lettore che sia interessato a una delle eccellenti revisioni sulla genetica del cancro del polmone (vedi ulteriori letture).

Embolia

La maggior parte delle embolie polmonari si verifica a causa di coaguli di sangue che si formano nelle vene profonde degli arti. I fattori di rischio di della trombosi venosa profonda e dell'embolia acuta includono l'immobilità, la chirurgia, i tumori maligni, l'obesità e la gravidanza, ma anche la suscettibilità genetica. Se i fattori di rischio appena menzionati sono assenti (tromboembolismo venoso non indotto) o se è presente una storia familiare di tromboembolia venosa, allora si deve sospettare una trombofilia ereditaria o uno stato di ipercoagulabilità. Lo stato di ipercoagulabilità ereditaria più comune è dovuto a una mutazione nel gene del fattore V della coagulazione (chiamata mutazione del fattore V Leiden), che causa resistenza al fattore anticoagulante chiamato proteina C. La condizione di eterozigosi (una copia sola

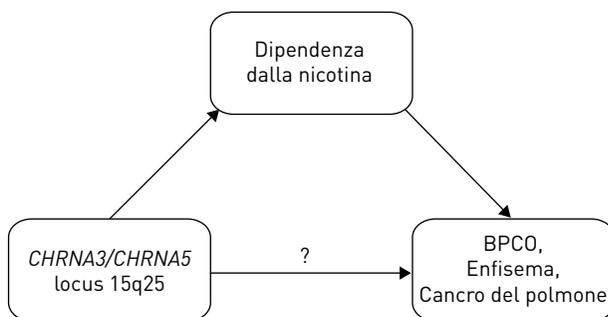


Figura 3 – Effetti diretti verso indiretti della variazione genetica nel gruppo genico del recettore acetilcolinico per la nicotina (inclusi i geni *CHRNA3* e *CHRNA5*) sulla suscettibilità a BPCO, enfisema e cancro del polmone.

del gene mutato) per il fattore V Leiden è presente in circa il 5% della popolazione di origine caucasica, invece l'omozigosi (due copie del gene mutato) in circa l'1%. L'omozigosi per la mutazione del fattore V Leiden comporta un rischio più che raddoppiato durante la vita di sviluppare una trombosi venosa profonda, con o senza embolia polmonare. Altre trombofilie ereditarie comprendono la mutazione del gene della protrombina (fattore II della coagulazione), difetto di antitrombina III, di proteina C e proteina S. Il difetto di questi fattori della coagulazione aumenta di 7 – 8 volte il rischio di sviluppare un episodio tromboembolico venoso durante la vita. L'utilizzo di contraccettivi orali (principalmente quelli di terza generazione) aumenta il rischio tromboembolico venoso, soprattutto nel caso di mutazione eterozigote od omozigote del fattore V Leiden, implicando un'interazione gene-ambiente.

Caratteristiche complesse

Dipendenza da nicotina e fumo

Il locus che comprende il raggruppamento genico sul cromosoma 15q24-25 (recettore acetilcolinico per la nicotina) è stato associato con la dipendenza dalla nicotina, che viene misurata dal numero di sigarette fumate per giorno. Questo raggruppamento genico è stato associato anche con malattie correlate al fumo quali l'arteriopatia periferica, il cancro del polmone, la BPCO e l'enfisema. Se questo raggruppamento genico (recettore acetilcolinico per la nicotina) conferisca un rischio aumentato di sviluppare malattie correlate al fumo, come la BPCO, l'enfisema e il cancro del polmone, oltre a quello che è il suo impatto maggiore, cioè sull'abitudine al fumo, è motivo di discussione e di intensa attività di ricerca (figura 3).

Funzionalità respiratoria

Sia l'asma che la BPCO sono classificate come malattie respiratorie ostruttive. Il rapporto individuale tra Volume Espiratorio Forzato in 1 secondo (FEV_1) e Capacità Vitale Forzata (FVC), cioè il rapporto FEV_1/FVC è un indicatore di ostruzione del flusso nelle vie aeree; un valore ridotto del rapporto FEV_1/FVC è un criterio primario per definire l'ostruzione delle vie aeree. Il primo studio ampio di associazione sul genoma riguardante la funzionalità respiratoria, eseguito con lo studio Framingham Hearth negli USA, ha identificato SNPs in prossimità del gene sul cromosoma 4q31, che è stato associato con il rapporto FEV_1/FVC . Due ulteriori grandi studi ampi di associazione hanno sia confermato il locus sia identificato molteplici nuovi loci associati con il rapporto FEV_1/FVC (tabella 4). Grazie alla collaborazione tra due grandi gruppi di ricerca, CHARGE (Cohorts for Hearth and Aging Research in Genomic Epidemiology) e SpiroMeta sono stati identificati 16 loci genetici addizionali associati con la funzionalità respiratoria, incluso il recettore B per l'acido retinoico. Dato che numerosi geni indentificati giocano un ruolo cruciale nello sviluppo polmonare attraverso la regolazione della morfogenesi a diramazione, (lo sviluppo dell'albero bronchiale durante la vita fetale), i risultati di questi studi ampi di associazione suggeriscono che le variazioni genetiche associate allo sviluppo e alla crescita dei polmoni potrebbero essere determinanti genetiche della funzionalità respiratoria nei bambini e negli adulti, sia in individui sani, che in pazienti con malattie delle vie aeree (asma e BPCO).

Conclusioni e prospettive future

La fibrosi cistica e il deficit di α_1 -antiprisina sono malattie monogeniche trasmesse secondo la modalità mendeliana recessiva (è indispensabile che entrambi gli alleli siano mutati perché vi

sia la malattia). Tuttavia il termine “monogenico” è una eccessiva semplificazione, dato che il gene causale interferisce con altri geni e con le condizioni ambientali nel corso della malattia. Infatti numerosi geni, più modificati, influenzano la gravità della malattia nella CF, implicando un’interazione gene-gene nel suo sviluppo. Il fumo, sia attivo che passivo, ha un effetto deleterio nei soggetti con deficit di α_1 -antitripsina, facendo postulare che vi siano interazioni importanti gene-ambiente nello sviluppo dell’enfisema panlobulare.

Le malattie respiratorie croniche più comuni, l’asma e l’enfisema, sono malattie complesse delle vie aeree, le quali risultano dall’interazione tra l’esposizione a molteplici condizioni ambientali e molti fattori di rischio genetici. Grazie allo sviluppo di nuovi potenti strumenti per gli studi di genetica, sono stati scoperti molti loci genici associati con l’asma, l’allergia, l’abitudine al fumo, la funzionalità respiratoria e la BPCO. Nonostante i progressi impressionanti che sono stati fatti nell’ultima decade riguardo alla genetica dell’asma e della BPCO, rimangono sfide maggiori. Primo, una vasta proporzione della varianza genetica nel rischio di malattia rimane inspiegata. Molte varianti genetiche identificate fino a ora mediante gli studi ampi di associazione conferiscono solo un piccolo incremento di rischio e spiegano solo una piccola proporzione delle associazioni familiari. Quello che resta, ereditarietà “mancante”, può essere attribuito a modifiche genetiche

Gene	Nome del gene	Funzione genica
HHIP	Hedgehog-interacting protein	Sviluppo polmonare
GPR126	G-protein-coupled receptor 126	Sconosciuto
ADAM19	A disintegrin and metalloproteinase 19	Migrazione e adesione cellulare, Interazioni cellula-matrice
AGER	Advanced glycation end products receptor	Recettore per segnali di pericolo, attivazione geni pro-infiammazione
FAM13A	Family with sequence similarity 13, member A	Traduzione del segnale
GSTCD	Glutathione S-transferase, C-terminal domain containing	Detossificazione
HTR4	5-hydroxytryptamine receptor-4	Recettore per la serotonina, modula il rilascio di neurotrasmettitori
PTCH1	Patched 1	Recettore per HHIP, sviluppo del polmone
MMP15	Matrix metalloproteinase 15	Rottura della matrice extracellulare
TGFB2	Transforming growth factor- β 2	Sviluppo embrionale
HDAC4	Histone deacetylase 4	Regolazione trascrittiva, progressione del ciclo cellulare e sviluppo
RARB	Retinoic acid receptor, beta	Regolazione trascrittiva, limita la crescita cellulare

Tabella 4 – Geni associati con la funzionalità polmonare.

non ancora identificate, comprese variazioni strutturali (variazioni del numero di coppie di geni) e variazioni di sequenze rare. Secondo, l'assetto biologico e il meccanismo molecolare coinvolti nella patogenesi della malattia cronica delle vie aeree devono essere chiariti per tradurre queste nuove acquisizioni nel miglioramento delle strategie preventive e terapeutiche.

Le applicazioni dei test genetici in medicina respiratoria, sia le attuali che le future, comprendono lo screening, (screening dei neonati per la CF), diagnosi prenatale, diagnosi precoce e predizione del rischio di malattia (rischio di tromboembolismo venoso ricorrente secondo la presenza di una condizione di trombofilia ereditaria). Le applicazioni farmacogenetiche e farmacogenomiche miglioreranno le nostre capacità di utilizzare i farmaci più efficacemente e con meno rischi (per es. ottimizzando la dose dell'anticoagulante warfarin secondo la costituzione genetica del paziente). Infine, questa rivoluzione genetica condurrà alla scoperta di nuovi percorsi di cause, guiderà la ricerca dei meccanismi delle malattie respiratorie e rivelerà nuovi bersagli terapeutici.

Lecture ulteriori



Generali

- Attia J, Ioannidis JP, Thakkinstian A, et al. How to use an article about genetic association. A: Background concepts. JAMA 2009; 301: 74–81.
- Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. N Engl J Med 2010; 363: 166–176.
- Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. Nature 2009; 461: 747–752.
- McCarthy M. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. N Engl J Med 2010; 363: 2339–2350.
- McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). Online Mendelian Inheritance in Man. www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
- National Human Genome Research Institute. A catalog of published genome-wide association studies. www.genome.gov/GWAstudies
- Nature ENCODE. The encyclopedia of DNA elements. www.nature.com/encode
- Ober C, Butte AJ, Elias JA. Getting from genes to function in lung disease. A national Heart, Lung, and Blood Institute workshop report. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 732–737.
- Soler Artigas M, Wain LV, Tobin MD. Genome-wide association studies in lung disease. Thorax 2012; 67: 271–273.
- Todd JL, Goldstein DB, Ge D, et al. The state of genome-wide association studies in pulmonary disease. A new perspective. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 873–880.

Specifiche

- Borczuk AC, Toonkel RL, Powell CA. Genomics of lung cancer. Proc Am Thorac Soc 2009; 6: 152–158.
- Hancock DB, Eijgelsheim M, Wilk JB, et al. Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function. Nat Genet 2010; 42: 45–52.
- Heist RS, Sequist LV, Engelman JA. Genetic changes in squamous lung cancer: a review. J Thorac Oncol 2012; 7: 924–933.
- Kabisch M. Novel asthma-associated genes from genome-wide association studies. What is their significance? Chest 2010; 137: 909–915.
- Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. N Engl J Med 2010; 363: 1211–1221.
- Netea MG, van der Meer JW. Immunodeficiency and genetic defects of pattern- recognition receptors. N Engl J Med 2011; 364: 60–70.
- Silverman EK, Sandhaus RA. Alpha1-antitrypsin deficiency. N Engl J Med 2009; 360: 2749–2757.
- Soler Artigas M, Loth DW, Wain LV, et al. Genome-wide association and large-scale follow up identifies 16 new loci influencing lung function. Nat Genet 2011; 43: 1082–1090.

Introduzione



Punti chiave

- I maggiori fattori di rischio per la patologia respiratoria nelle fasi precoci della vita comprendono lo sviluppo anormale del polmone prima della nascita, il basso peso alla nascita, la prematurità e la displasia broncopolmonare, l'esposizione al fumo passivo e alle infezioni virali.
- Lo sviluppo anormale del polmone prima della nascita è una condizione comune, gravata da un alto rischio di mortalità.
- Il basso peso alla nascita e la prematurità sono fattori di rischio chiave per la patologia respiratoria.
- L'esposizione a fumo di tabacco, durante la gravidanza e dopo la nascita, può avere ripercussioni respiratorie durante l'infanzia, ed è un fattore di rischio per l'asma e le malattie infettive.
- Le infezioni respiratorie di natura virale molto precoci possono avere un impatto a lungo termine sulla funzione respiratoria nell'infanzia e su asma o episodi di respiro sibilante.

I prematuri, nati molto pretermine, possono richiedere la supplementazione di ossigeno per diversi mesi. Il ricovero ospedaliero è frequente nei primi due anni di vita, nella maggior parte dei casi per problemi respiratori. La riospedalizzazione è particolarmente aumentata sia nei bimbi con displasia broncopolmonare (BPD), che richiedano la somministrazione di ossigeno per oltre 28 giorni dopo la nascita, sia nel caso di infezione delle vie aeree inferiori (LRTI) da virus respiratorio sinciziale (RSV) - vedi capitolo 16. I sintomi respiratori continuano a essere comuni nei bambini di età scolastica che sono stati prematuri; quelli maggiormente interessati dalla patologia rimangono sintomatici in età adulta; è un evento avverso che può essere più comune nelle femmine. I prematuri, in particolare quelli che manifestano un reperto obiettivo di sibili ai controlli successivi, hanno evidenza di ostruzione delle vie aeree (aumento della resistenza delle vie aeree e "air trapping") nei primi due anni di vita. La loro funzionalità respiratoria migliora con l'età, ma anche nell'adolescenza rimane presente una limitazione di flusso in coloro che hanno BPD, particolarmente in coloro che manifestano sintomi respiratori ricorrenti. Sono state descritte sia anomalie nello scambio dei gas che iperreattività delle vie aeree; l'ostruzione delle vie aeree può essere riscontrata in giovani adulti che hanno avuto una grave BPD.

Da più di 20 anni è stato verificato che la funzionalità delle vie aeree è diminuita in adulti nati sotto peso ed è stato postulato che lo stato di nutrizione prenatale possa programmare lo sviluppo del polmone fetale. Tuttavia il basso peso alla nascita è solo uno dei fattori che si pensa influenzino la patologia respiratoria in bambini nel primo

“

I sintomi respiratori continuano a essere comuni nei bambini in età scolare nati prematuri; quelli che ne sono affetti in modo più serio rimangono sintomatici nell'età adulta”

periodo della vita e in adulti; altri fattori potenziali sono l'allattamento al seno, complicazioni ostetriche materne, e la qualità dell'aria interna ed esterna. Questo capitolo si focalizzerà sui fattori di rischio maggiori.

Sviluppo anormale del polmone

Lo sviluppo anormale del polmone, che può determinare un'ipoplasia polmonare (sviluppo incompleto del polmone), è comune: è stato riportato essere presente nel 15-20% dei decessi neonatali precoci. La quota di mortalità è elevata, particolarmente se la crescita anomala si sia verificata come conseguenza di oligoidramnios con rottura delle membrane tra le 14 e le 19 settimane di gestazione, o in associazione con l'ernia diaframmatica congenita (CDH). Questa può essere primitiva, ma più usualmente si verifica come conseguenza di una varietà di problemi, che possono essere divisi in quelle condizioni che riducono lo spazio intratoracico, i movimenti respiratori fetali o il volume del fluido amniotico. Ne è stata trovata un'associazione con la trisomia 18 e 21. La ipoplasia polmonare può avere origine su base genetica e può verificarsi in gemelli e in famiglie. La malnutrizione, sia pre che postnatale, può influenzare negativamente lo sviluppo del polmone. La vitamina A è essenziale per lo sviluppo normale degli alveoli e il deficit di vitamina A diminuisce lo sviluppo dei setti alveolari.

Interventi prenatali

Determinare se un feto abbia un'anormalità cromosomica importante è la chiave essenziale per concordare con i genitori eventuali interventi ante nascita per favorire lo sviluppo del polmone. Comunque, sia l'amniocentesi che l'analisi dei villi del corion nel primo trimestre sono stati associati con la presenza di sintomi respiratori nell'infanzia e anormalità della funzionalità polmonare ai controlli programmati.

Gli interventi ante nascita per la prevenzione sono: amnio-infusione, che può facilitare l'esame ultrasonico, ma che non è stata dimostrata migliorare lo sviluppo polmonare; comunicazione toraco-amniotica, che può risultare efficace nel drenaggio del versamento pleurico, facilitando la rianimazione, ma che è di solito eseguita troppo tardi in gravidanza per influenzare lo sviluppo del polmone. È stata tentata la correzione chirurgica intrauterina di CDH, ma una tecnica più promettente è rappresentata dal piazzamento di un palloncino in trachea per ostruire la normale uscita di fluido fetale.

“
Ci sono fattori di rischio della patologia respiratoria modificabili nei bambini nati sotto peso: per esempio si è verificato che l'abitudine al fumo ha maggiore prevalenza negli adulti che sono nati sottopeso
”

Si potrebbe ritenere che la supplementazione prenatale di antiossidanti influenzi la crescita e lo sviluppo del polmone fetale e riduca lo stress ossidativo implicato nello sviluppo di BPD. Tuttavia il follow-up di bambini le cui madri erano state supplementate con alte dosi di vitamina C ed E in uno studio randomizzato non ha dimostrato alcun miglioramento della loro condizione respiratoria.

Basso peso alla nascita

È stato riportato che bambini e adulti nati sottopeso abbiano un rischio aumentato di respiro sibilante, infezioni respiratorie e anomalie della funzionalità polmonare. Questo è vero sia nel caso che l'essere sotto peso sia stato la conseguenza di un ritardo di crescita intra uterina o di una nascita prematura. Nonostante la profilassi prima e dopo la nascita, i bambini sotto peso per la loro età gestazionale hanno manifestato una prognosi peggiore in età neonatale e infantile, rispetto a coloro che hanno un peso adeguato. Da rilevare come vi siano fattori di rischio modificabili di patologia respiratoria: per esempio si è rilevato che il fumo sia più comune negli adulti nati sotto peso.

Prematurità e BPD

Durante il periodo infantile i prematuri hanno un aumentato rischio di malattia respiratoria cronica, in particolare coloro che sono affetti da BPD. Questa viene diagnosticata in neonati che siano dipendenti dall'ossigeno per più di 28 giorni dopo la nascita. I prematuri sono classificati come affetti da BPD lieve, moderata o grave, sull'entità del supporto respiratorio necessario all'età gestazionale di 36 settimane. Nel passato, i bambini che sviluppavano BPD frequentemente erano quelli che avevano avuto la necessità di essere curati con alte pressioni di insufflazione ed elevate concentrazioni di ossigeno, a causa di insufficienza respiratoria grave. Attualmente la BPD si può verificare in neonati molto prematuri con segni iniziali di malattia polmonare lievi o anche assenti: sono i cosiddetti "nuovi" BPD. In costoro, rispetto ai "vecchi" BPD, vi è meno fibrosi interstiziale, ma si verifica l'arresto dello sviluppo degli acini polmonari, il che si traduce in alveoli meno numerosi e più ampi; c'è anche la riduzione del numero di arterie. È stato suggerito che lo sviluppo vascolare anormale possa condurre ad anomalie nella crescita del polmone e che quindi la "nuova" BPD rappresenti l'esito di una sequenza di alterato sviluppo; questo potrebbe risultare tale a causa di fenomeni di interferenza e/o di interruzione dei meccanismi, che indirizzano la maturazione finale e la formazione degli alveoli nei bambini gravemente prematuri.

La BPD ha un'eziologia multifattoriale (figura 1). Può verificarsi in neonati a termine che abbiano un episodio di insufficienza respiratoria grave, ma è comune soprattutto nei gravi prematuri. Si riteneva originariamente che la BPD fosse causata dalla tossicità dell'ossigeno: i bambini prematuri hanno un deficit dei sistemi enzimatici antiossidanti alla nascita; possono quindi avere bassi livelli di agenti antiossidanti, il che li rende maggiormente vulnerabili nei confronti della tossicità da ossigeno. L'applicazione di pressioni elevate nelle vie aeree è stata associata con lo sviluppo della BPD, con una relazione inversa tra bassi livelli di biossido di carbonio e manifestarsi della BPD. Il trauma volumetrico nei primi minuti dopo la nascita può essere dannoso per il polmone. La BPD è più comune nei neonati che sviluppano un dotto arterioso pervio, specialmente se questo sia correlato in sequenza a un episodio infettivo. La corionamniosite può aumentare il rischio di BPD, ma solo se associata con "altri insulti", come un'infezione dopo la nascita e la necessità di essere sottoposti a ventilazione meccanica per oltre 7 giorni. Alcuni bambini hanno una storia familiare di BPD; inoltre certi polimorfismi genetici sono stati associati con lo sviluppo di questa patologia.

Esposizione al fumo di tabacco

L'esposizione al fumo prima della nascita è un fattore di rischio importante per l'aumento dei sintomi respiratori e per l'alterazione della funzionalità respiratoria in neonati e bambini. È stato verificato che bambini di età inferiore ai due anni hanno un rischio di malattia delle vie aeree inferiori aumentato del 72%, se la madre fuma. Anche se l'aumento di questo rischio è di entità minore nei bambini più grandi, il fumo può tuttavia essere ritenuto responsabile di circa il 20% di tutte le forme asmatiche in età pediatrica. L'esposizione ambientale della madre al fumo di tabacco (ETS) durante il terzo trimestre di gravidanza si associa all'asma e ai sintomi dell'allergia in età prescolare. Certi bambini in età infantile hanno una suscettibilità genetica agli effetti negativi dell'esposizione ambientale al fumo,

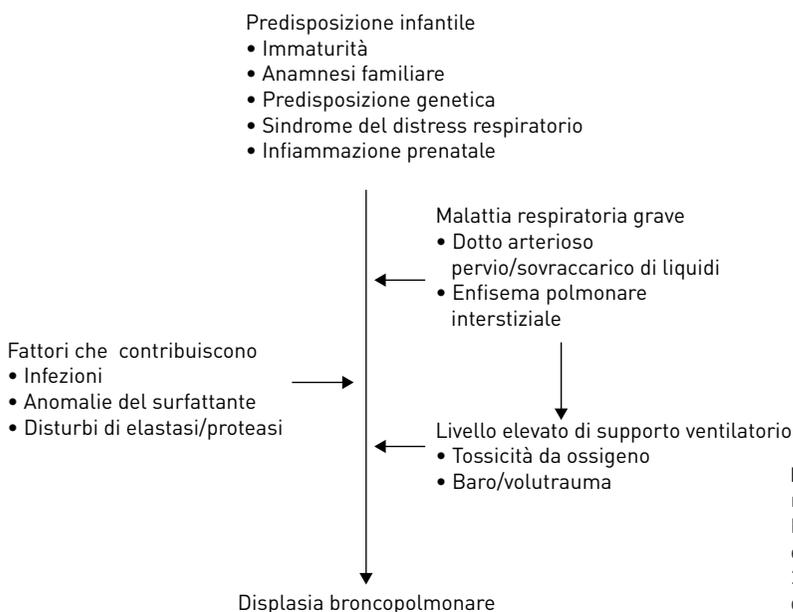


Figura 1 – L'eziologia multifattoriale della displasia broncopolmonare. Riprodotto e modificato da: Rennie et al., 2005, autorizzazione concessa dall'editore.



Bimbi di età < 6 mesi

Prematuri

Malattia cronica

Displasia broncopolmonare

Altra patologia cronica respiratoria

Patologia congenita del cuore

Patologia neurologica

Immunodeficienza

Fattori materni

Asma

Fumo durante la gravidanza

Fattori ambientali

Povertà

Sovraffollamento

Fumo passivo

Tabella 1 – Fattori di rischio per infezione grave da virus respiratorio sinciziale. Modificata da: Greenough e Broughton, 2005.

sia indirettamente, tramite la madre durante la gravidanza, che direttamente, dopo la nascita. L'esposizione al fumo prima della nascita in alcuni studi, anche se non in tutti, ha determinato un effetto negativo sulla funzionalità polmonare durante l'infanzia. In bambini più grandi l'esposizione al fumo prima della nascita è stata associata alla riduzione della funzionalità delle vie aeree.

Gli effetti del fumo passivo variano con i fattori genetici, il sesso, la razza e l'esposizione ad altri agenti inquinanti. L'esposizione a ETS e una abitudine successiva di fumo attivo aggrava i sintomi e ha un effetto negativo sulla funzionalità respiratoria. L'esposizione al fumo passivo nei primi tre mesi di vita aumenta anche il rischio di ricovero ospedaliero per malattie infettive. L'evidenza di questa associazione è forte soprattutto nei primi sei mesi dopo la nascita, ma in gruppi vulnerabili, come i prematuri, si mantiene fino agli 8 anni di vita. Anche la bronchiolite si verifica più di frequente nei figli di madri che fumano. L'esposizione a ETS in bambini di età superiore è associata con l'incremento dei sintomi respiratori, anche se l'effetto sembra diminuire con la crescita.

L'esposizione al fumo prima della nascita può avere un effetto più deleterio dell'esposizione successiva al fumo passivo. L'analisi della banca dei dati del Questionario British Births ha mostrato che l'incidenza dei ricoveri ospedalieri per LRTI nei primi 5 anni di vita e gli episodi di bronchite siano stati rispettivamente il 2.3% e il 14.1%, nei figli di non fumatori, il 3.1% e il 18.2% nei figli di madri fumatrici solo dopo la nascita, ma addirittura il 5.9% ed il 18.9% nei figli di donne fumatrici solo durante la gravidanza.

Il RSV (virus respiratorio sinciziale) è il patogeno respiratorio più comune nella prima infanzia, dato che la maggior parte dei bambini ha un'infezione da RSV entro i primi due anni di vita. Di solito questo comporta solo un banale raffreddore, che non richiede alcun intervento medico, ma alcuni bimbi sviluppano la bronchiolite o la polmonite da RSV, che richiedono il ricovero ospedaliero ed eventualmente anche l'accesso in terapia intensiva. Vi sono diversi fattori di rischio per l'infezione grave da RSV (tabella 1) e perciò per l'aumento della patologia respiratoria riscontrata nei controlli clinici programmati. Numerosi studi hanno dimostrato che l'infezione da RSV in bimbi altrimenti sani determina come risultato sequele respiratorie a lungo termine.

Tuttavia l'effetto sembra diminuire con la crescita: in uno studio a una coorte, statisticamente significativo, i bambini che hanno avuto episodi di RSV LRTI hanno manifestato un maggior numero di episodi di broncospasmo rispetto al gruppo di controllo fino ai 5 anni di età; tale differenza non è stata più significativa tra i 5 e i 10 anni. Altri studi riportano un aumento dell'asma negli adulti in seguito a un episodio di infezione da RSV nell'infanzia. Per altri versi, studi che hanno investigato l'iperreattività bronchiale o la sensibilizzazione allergica dopo un'infezione di RSV in bambini nati a termine, hanno avuto risultati conflittuali. In prematuri con BPD, l'ospedalizzazione a causa di RSV nei primi due anni di vita si è associata con l'aumento dell'utilizzo dell'assistenza sanitaria e con l'aumento dei costi relativi fino ai 7 anni di età. Alterazioni della funzionalità respiratoria sono state riscontrate sia nei nati a termine che nei prematuri in occasione di controlli clinici programmati dopo un episodio di LRTI da RSV.

Il 30-50% dei bambini con episodi di broncospasmo indotti da episodi virali nell'infanzia progrediscono nello sviluppo dell'asma: questo dato suggerisce che le infezioni respiratorie virali causino lesioni alle vie aeree e promuovano il rimodellamento delle vie aeree, che conducono all'asma. In base all'evidenza, comunque, bimbi affetti da forme sintomatiche di RSV LRTI in età infantile possono partire da una funzionalità polmonare diminuita preesistente, nello specifico soprattutto alterazioni delle piccole vie aeree. Comunque in uno studio i risultati non sono stati statisticamente significativi e i dati virologici sono stati disponibili solo per i due bambini in età infantile ospedalizzati. I controlli programmati di questo studio di coorte hanno sottolineato che il livello della funzionalità respiratoria a 11 anni di età era simile a quelli pre-infezione; questo suggerisce che l'infezione non aveva provocato effetti negativi. Quei prematuri, che alla 36ª settimana di età gestazionale hanno avuto le resistenze del sistema respiratorio più elevate, hanno mostrato più frequentemente un quadro obiettivo di broncospasmo nei controlli programmati dopo RSV LRTI e, in uno studio di coorte più vasto, una maggiore ospedalizzazione per RSV. Alcuni polimorfismi singoli dei nucleotidi (SNPs) sono stati associati con forme più gravi di infezione da RSV, tali da richiedere il ricovero ospedaliero. Inoltre SNPs in geni che codificano per interleuchina (IL)-8, IL-19, IL-20, IL-13, lectina legante il mannosio, interferone (IFN)- γ e la citochina RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed, and secreted) sono stati associati con episodi di respiro sibilante dopo RSV LRTI in bimbi nati a termine.

Vi è evidenza che altre infezioni respiratorie di tipo virale possano essere associate con una condizione di morbosità cronica nell'infanzia. Sono state frequentemente segnalate alterazioni polmonari croniche in bambini dopo infezioni da adenovirus. Analogamente l'asma è significativamente più comune nei bambini di 5 anni già ospedalizzati per infezione da metapneumovirus umano (hMPV) o per bronchiolite da RSV. In occasione di controlli programmati, i prematuri con un hMPV o un RSV LRTI hanno mostrato più frequentemente

tosse e respiro sibilante, oltre che alterazioni della funzionalità respiratoria, in particolare resistenze delle vie aeree più elevate.

Può essere che l'impatto di altri virus, come i rhinovirus (RV), sia anche maggiore del RSV. Il fattore di rischio più significativo per lo sviluppo di asma in età prescolare, tra i bimbi che hanno un rischio comunque aumentato di sviluppare allergie e asma, è stata la forma infettiva sintomatica di RV durante l'infanzia. In un altro studio, il RV, tra 14 virus respiratori, è stato associato più frequentemente a episodi ricorrenti a 12 mesi di broncospasmo in bambini ospedalizzati per un primo episodio di bronchiolite.

L'associazione tra episodi di respiro sibilante in corso di RV e lo sviluppo di asma è stata presa in considerazione con svariate ipotesi. Queste includono che la predisposizione da sensibilizzazione allergica riduca la risposta IFN in bimbi con asma. Come conseguenza dell'esposizione al fumo, all'inquinamento e/o a infezioni virali si verifica l'aumento della replicazione virale e l'alterazione della funzione di barriera, che comportano malattie e lesioni delle vie aeree più gravi. È stata proposta "un'ipotesi dei due eventi" per atopia e infezioni virali; infatti, nello studio di coorte Perth Birth, si è verificato l'aumento del rapporto di probabilità (odds ratio) di sviluppare l'asma a 6 anni in pazienti atopici con un maggior numero di infezioni respiratorie di tipo virale nel primo anno di vita.

In questo studio RV è stato il patogeno più comune a essere associato con un'infezione respiratoria acuta. Il controllo programmato prospettico di un altro studio di coorte ha rilevato che la sensibilizzazione allergica precedeva episodi di respiro sibilante causati da RV, ma non l'inverso. Quindi i ricercatori suggeriscono di prendere in considerazione la sequenza temporale degli eventi unitamente al meccanismo che permette alla sensibilizzazione allergica di favorire episodi più gravi di RV: queste considerazioni depongono a favore di un ruolo causale del virus nel percorso di sviluppo della malattia asmatica.

È stato suggerito che lo sviluppo dell'asma possa essere in relazione con una risposta immunitaria immatura ai virus respiratori e che il fattore temporale dell'infezione ne sia un predittore importante. Nello studio Tennessee Database, i bimbi nati 4 mesi prima del picco virale invernale avevano una probabilità del 30% maggiore di sviluppare l'asma, rispetto i bimbi nati 12 mesi prima. Le infezioni virali, RV in particolare, possono attivare un numero di percorsi pro-infiammatori e di rimodellamento delle vie aeree, che potrebbero avere un effetto deleterio sulle vie aeree dei bimbi, se sono in rapida fase di crescita. Può anche esservi una predisposizione funzionale a sviluppare broncospasmo in corso di RV, così come nei casi nei quali vi sia aumento delle resistenze del sistema respiratorio prima che si sia verificata l'infezione.

“
*Il 30–50%
dei bambini
con episodi di
respiro sibilante
indotti da forme
virali finisce
per sviluppare
l'asma; questo
suggerisce
che le infezioni
respiratorie
di natura
virale causano
danni alle
vie aeree e ne
promuovono il
rimodellamento;
fattori che
conducono
all'asma*
”

Bronchiolite con sibili

Anche se bambini che sviluppano episodi di bronchiolite con sibili raggiungono una funzionalità respiratoria normale all'inizio dell'età adulta, quando costoro vengono riesaminati intorno ai 45-50 anni, si verifica che sono andati incontro a un declino più rapido di questa funzione rispetto ai controlli. Se questo andamento persiste può favorire lo sviluppo della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) nell'età avanzata. Lo sviluppo di BPCO è favorito anche da inquinanti nell'ambiente interno ed esterno.

Conclusioni

Ci sono vari fattori di rischio per le malattie respiratorie dell'età infantile e adulta nelle fasi iniziali della vita; molti di queste sono prevenibili. È importante che i futuri genitori ricevano informazioni più esaustive sugli effetti negativi che il fumo potrebbe avere per i loro bimbi. Vi è la necessità di sviluppare e valutare adeguatamente agenti profilattici efficaci contro i virus respiratori, i rhinovirus in particolare. Gli interventi invasivi prima della nascita, diagnostici o terapeutici, dovrebbero essere introdotti nella pratica clinica solo dopo un'attenta valutazione del loro impatto sui bambini. Inoltre, è indispensabile sviluppare studi randomizzati che valutino la condizione respiratoria durante controlli programmati, per determinare quale sia il modo migliore di assistere i neonati molto prematuri.

Lecture ulteriori



- Greenough A, Milner AD. Chronic lung disease. In: Rennie JM, Robertson NRC. *Textbook of Neonatology*. 4th Edn. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2005; pp. 448-467.
- Hallam M, Marttila R, Pertile R, et al. Genes and environment in common neonatal lung disease. *Neonatology* 2007; 91: 298-302.
- Narang I, Bush A. Early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 112-118.

Sviluppo anormale del polmone prima della nascita

- Greenough A, Shaheen SO, Shennan A, et al. Respiratory outcomes in early childhood following antenatal vitamin C and E supplementation. *Thorax* 2010; 65: 998-1003.
- Greenough A, Yuksel B, Naik S, et al. First trimester invasive procedures: effects on symptom status and lung volume in very young children. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 415-422.

Basso peso alla nascita

- Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671-675.

Prematurità e displasia broncopolmonare

- Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007; 357: 1946–1955.
- Jobe AH, Bancalari E. NICHD/NHLBI/ORD Workshop Summary. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723–1729.
- Jobe AH. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999; 46: 641–643.
- Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Chronic lung disease of prematurity (bronchopulmonary dysplasia). *Lancet* 2006; 367: 1421–1431.
- Peacock, JL, Lo JW, D'Costa W, et al. Respiratory morbidity at follow-up of small-for-gestational age infants born very prematurely. *Pediatr Res* 2012 [In press DOI: 10.1038/pr.2012.201].
- Van Marter LJ, Ammann O, Allred EN, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2002; 140: 171–176.

Esposizione al fumo di tabacco

- Cook DG, Strachan DP, Carey IM. Health effects of passive smoking. Parental smoking and spirometric indices in children. *Thorax* 1998; 53: 884–893.
- Gilliland FD, Berhane K, Li YF, et al. Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 917–924.
- Jones LL, Hashim A, McKeever, et al. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systemic review and meta-analysis. *Respir Res* 2011; 12: 5.
- Kwok MK, Schooling CM, Ho LM, et al. Early life second-hand smoke exposure and serious infectious morbidity during the first 8 years: evidence from Hong Kong's "Children of 1997" birth cohort. *Tob Control* 2008; 17: 263–370.
- Landau LI. Tobacco smoke exposure and tracking of lung function into adult life. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9: 39–44.
- Milner AD, Rao H, Greenough A. The effects of antenatal smoking on lung function and respiratory symptoms in infants and children. *Early Hum Dev* 2007; 83: 707–711.
- Taylor B, Wadsworth J. Maternal smoking during pregnancy and lower respiratory tract illness in early life. *Arch Dis Child* 1987; 62: 786–791.

Infezioni virali nell'infanzia

- Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671–675.
- Ermers MJ, Jansen RJ, Onland-Moret NC, et al. IL10 family member genes IL19 and IL20 are associated with recurrent wheeze after respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Res* 2011; 70: 518–523.
- Gern JE. Rhinovirus and the initiation of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 73–78.
- Greenough A, Alexander J, Boit P, et al. School age outcome of hospitalisation with respiratory syncytial virus infection of prematurely born infants. *Thorax* 2009; 64: 490–495.
- Greenough A, Broughton S. Respiratory syncytial virus infection: outcome, management and prevention. *Infant* 2005; 1: 14–17.
- Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 281–285.
- Kusel M, de Klerk N, Keadze T, et al. Early life respiratory viral infections, atopic sensitization and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1105–1110.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541–545.

Bronchite con sibili

- Edwards CA, Osman LM, Godden DJ, et al. Wheezy bronchitis in childhood: a distinct clinical entity with lifelong significance? *Chest* 2003; 124: 18–24.

Introduzione



Punti chiave

- **Alcuni aspetti della dieta sono fattori di rischio di numerose malattie respiratorie, ma non ne consegue sempre che gli interventi sulla dieta siano efficaci.**
- **Persone con peso nella norma e sovrappeso hanno una mortalità per malattie respiratorie inferiore rispetto a quelle sottopeso.**
- **Interventi finalizzati a recuperare la massa libera da grasso sono consigliati nella broncopneumopatia cronica ostruttiva.**
- **Una "dieta bilanciata" con molta frutta, verdura e pesce riduce il rischio di sviluppare malattie dell'apparato respiratorio, specialmente l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva.**

La maggior parte delle malattie respiratorie è la conseguenza di interazioni complesse tra i geni e l'ambiente. Dato che la modifica dei primi non è attualmente praticabile, l'attenzione è stata rivolta decisamente alla gestione di fattori ambientali importanti, così come l'inattività fisica, l'inquinamento dell'aria, il fumo e la dieta. Attualmente gli argomenti a favore del ruolo della dieta nella patogenesi delle malattie respiratorie sono rilevanti e ne supportano l'evidenza; nello stesso modo è fuori discussione la rilevanza per la salute di determinati interventi nutrizionali: per esempio nel contesto della riabilitazione respiratoria.

Questo capitolo riassume l'evidenza che un cattivo stato di nutrizione possa essere sia un fattore di rischio che un modulatore della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), di allergia e asma, cancro del polmone, tromboembolismo venoso e infezioni respiratorie. Si pone come una revisione della valutazione nutrizionale e degli effetti degli interventi nutrizionali sulle malattie respiratorie. Si conclude, infine, con le raccomandazioni da parte della World Health Organization (WHO) e delle società accademiche per la prevenzione primaria e secondaria delle malattie respiratorie.

Dieta come fattore di rischio

Anche nelle società sviluppate le popolazioni e gli individui sono potenzialmente esposti ai due pericoli

“

Un'area maggiore dei recenti progressi nella fibrosi cistica è stata l'enfatizzazione sul ruolo centrale della malnutrizione

”

nutrizionali principali: sovr'alimentazione e sottonutrizione. Nel 2013, un'ampia metanalisi di dati ricavati da studi di coorte su soggetti sani, per un totale di 2.88 milioni di soggetti, ha mostrato che un indice di massa corporea (BMI) fino a 30 kg·m² – la linea di confine tra stato di sovrappeso e obesità – potrebbe avere un effetto protettivo contro la morte. Inoltre, in un ampio studio di coorte che ha coinvolto oltre 1 milione di Sud Coreani di età tra 30 e 95 anni in un periodo di 12 anni, la sovr'alimentazione ha avuto un evidente effetto protettivo nei confronti della morte da cause respiratorie in donne non fumatrici e in uomini fumatori e non. Questionari sulla dieta e, più recentemente, analisi dell'assetto della dieta hanno mostrato come l'assunzione di sostanze nutritive definite e comportamenti alimentari specifici possano avere effetti protettivi o potenzialmente dannosi, indipendentemente dal totale delle calorie assunte. Questo approccio è stato usato per investigare il ruolo della dieta in numerose malattie croniche, ma fino a ora vi sono pochi studi sulle malattie respiratorie. Lo studio degli assetti dietetici può facilitare la comprensione in profondità degli effetti positivi o negativi su prevalenza o gravità delle malattie respiratorie, che possano avere combinazioni di cibi e/o nutrienti. Deve comunque essere chiaro che l'esistenza di una connessione epidemiologica tra un fattore di rischio e un fenotipo respiratorio non significa necessariamente che gli interventi volti a modificare la dieta siano giustificati: per prima cosa si devono effettuare ampi studi controllati, prospettici e randomizzati (tabella 1).

Patologia respiratoria ostruttiva

Asma

Sono importanti per la patogenesi e il progredire dell'asma sia l'esposizione agli elementi della dieta di per se stessi (cibo, nutrienti e assetto della dieta), che il periodo nel quale l'esposizione avviene (prima della nascita, fanciullezza, età adulta).

L'apporto dietetico di antiossidanti è stato associato con l'asma, nelle varie fasi della vita. Studi di coorte, che hanno esaminato anche il periodo prima della nascita, hanno suggerito un legame tra l'asma nei bambini e un ridotto apporto materno di vitamina E, zinco, frutta e verdura: comunque si sente la mancanza di studi randomizzati e controllati (RCTs).

Una metanalisi recente di 62 studi ha esaminato gli effetti dell'alimentazione dei bambini (apporto di cibo e nutrienti) sul rischio di sviluppare broncospasmo o asma: le conclusioni sono state che vi è l'evidenza (anche se debole) degli effetti protettivi forniti dalle vitamine A, D ed E, zinco, frutta e verdura e dalla dieta Mediterranea sullo sviluppo dell'asma. Negli adulti si è trovata un'associazione tra asma e riduzione dell'apporto di antiossidanti, tuttavia i dati da RCTs non supportano la supplementazione con vitamina C o selenio.

Condizioni	Dati da studi epidemiologici	Efficacia dell'intervento, prevenzione primaria#	Efficacia dell'intervento, prevenzione secondaria#	Raccomandazioni disponibili
Allergia e asma	Fattori di rischio: bassi livelli di antiossidanti, scarsa disponibilità di vitamina D, rapporto elevato acidi grassi polinsaturi omega-6/omega-3 Fattori protettivi: dieta mediterranea durante l'infanzia (risultati conflittuali negli adulti)	NA	NA	Nessuna raccomandazione specifica
BPCO e insufficienza respiratoria cronica	Fattori di rischio: correlati alla dieta "occidentale" tradizionale, salumi Fattori protettivi: frutta, verdure e fibre	NA	Di tre RTCs, uno risultato positivo per rallentare il declino in FEV ₁ . Una metanalisi (2012) ha mostrato un impatto positivo per la supplementazione orale su composizione e funzionamento dell'organismo nei pazienti malnutriti con BPCO	Raccomandazione WHO sulle malattie croniche (2009) Linee guida ATS/ERS sulla riabilitazione respiratoria (aggiornamento 2013)
Cancro del polmone	Fattori protettivi: frutta e verdura	Due RTCs su chemioprevenzione sono risultati negativi per benefici, con rischio più elevato nel braccio supplementato per β-carotene; prevenzione positiva a lungo termine in soggetti con elevata assunzione di frutta, verdure e carotenoidi	Risultati negativi per supporto nutrizionale	Nessuna raccomandazione specifica
Tromboembolismo venoso	Fattori di rischio: BMI elevato	NA	NA	Prevenzione dell'obesità nella popolazione generale
Infezioni polmonari	Fattori di rischio: scarsa disponibilità di vitamina D, malnutrizione	RTC positive per assunzione di vitamina D	RTC positive per assunzione di vitamina D	Raccomandazioni generali per assunzione di vitamina D
Fibrosi cistica	NA	NA	Studi di coorte positivi, ma non RTCs	Raccomandazioni specifiche su supporto nutrizionale per prevenire la malnutrizione

Tabella 1 – Fattori di rischio dietetici, fattori protettivi e interventi nelle malattie respiratorie. BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; NA: non disponibile; RTC: studi randomizzati, controllati; FEV₁: volume respiratorio forzato a 1 sec; WHO: World Health Organization; AI S: American Thoracic Society; ERS: European Respiratory Society; BMI: body mass index; #: la prevenzione primaria è la prevenzione della malattia nella popolazione sana; la prevenzione secondaria serve ad arrestare o rallentare il decorso di una malattia in persone già malate.

Studi osservazionali hanno definito l'associazione tra asma e apporto elevato di acidi grassi omega-6 polinsaturi, così come con la diminuzione dell'apporto di omega-3, durante tutta la vita, compreso il periodo prenatale. Comunque gli RTCs sono pochi e hanno mostrato benefici minimi o assenti in seguito a interventi dietetici negli adulti.

Studi di coorte alla nascita, costruiti per valutare l'associazione tra l'apporto di vitamina D nella dieta materna durante la gravidanza e il verificarsi di broncospasmo e asma, hanno fornito risultati conflittuali. Studi in bambini, già diagnosticati asmatici in precedenza, hanno mostrato l'associazione tra bassi livelli di vitamina D e riacutizzazioni della malattia. Questi studi hanno anche dimostrato che in pazienti con asma lieve o moderato persistente, trattato con corticosteroidi per via inalatoria, livelli corretti di vitamina D sono associati a una migliore funzionalità respiratoria. Questi risultati suggeriscono la necessità di tenere sotto controllo i livelli di vitamina D nei bambini asmatici. Uno studio longitudinale, su bambini australiani, ha rilevato che bassi livelli di vitamina D a 6 e 14 anni di età predicono fenotipi allergici e iperreattività bronchiale, ma non l'asma a quelle età. Comunque bassi livelli di vitamina D in bambini di 6 anni sono risultati predittivi riguardo lo sviluppo successivo dell'asma e di fenotipi atopici a 14 anni di età. Un RTCs che ha impiegato i dati dal Northern Finland Birth Cohort 1966 ha riportato che la supplementazione con dosi elevate di vitamina D nell'infanzia era associata con l'aumento del rischio di atopia, rinite allergica e asma a insorgenza più tardiva, nel corso della vita (a 31 anni di età). Sono stati realizzati pochi studi negli adulti, ma uno studio di origine USA, eseguito di recente, ha riportato che la vitamina D ha un forte potere protettivo nei riguardi del broncospasmo e della riacutizzazione asmatica, supportando il dato che la vitamina D potrebbe influenzare il rischio di patologia respiratoria.

Gli studi non supportano l'associazione tra l'assetto della dieta in gravidanza e il broncospasmo o l'asma nei bambini. Anche se alcuni ricercatori suggeriscono un'associazione tra il tipo di dieta e le due condizioni patologiche, nei bambini, bisogna considerare che tutti questi studi sono stati basati sul campionamento trasversale; quindi, in teoria, potrebbero fornire un'attribuzione scorretta di causa ed effetto. Negli adulti i risultati complessivi sono conflittuali: certi tipi di dieta sono stati associati con l'asma, sempre grazie a studi effettuati con il campionamento trasversale, dati non confermati in indagini di tipo longitudinale. Sono stati eseguiti solo pochi studi per verificare il rapporto tra gravità dell'asma e il controllo della dieta, tuttavia il tipo di dieta "occidentale" (per es. cereali raffinati, salumi e carni rosse, dolci e patatine fritte) è risultato associato con una frequenza più elevata di attacchi di asma e insufficiente controllo della malattia.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Anche se il fattore di rischio principale per la BPCO nelle nazioni sviluppate è costituito dal fumo di sigaretta, tuttavia fino a 1/3 dei pazienti che ne sono affetti (specialmente nelle nazioni in via di sviluppo) non ha mai fumato; questo dato implica che altri fattori siano importanti. La dieta è probabilmente uno di questi, ma i dati sull'associazione dieta-BPCO sono scarsi.

Nell'ultima decade è cresciuto l'ambito della ricerca riguardo fattori dietetici con proprietà antiossidanti o antiinfiammatorie che potrebbero influire sulla funzionalità respiratoria o sui sintomi della BPCO. Molti di questi studi epidemiologici sono a campionamento trasversale, tuttavia alcuni studi longitudinali hanno mostrato la presenza di un'associazione tra fattori specifici della dieta e un declino più lento della funzionalità respiratoria. Una dieta caratterizzata da un elevato apporto di frutta, verdure, pesce e preparati con cereali integrali è stata in grado di diminuire il rischio di nuove diagnosi di BPCO, al contrario della dieta "occidentale" (ampi studi prospettici, eseguiti negli USA). Più recentemente è stato mostrato che un regime dietetico "tradizionale" (con un elevato apporto di carni rosse, carni lavorate, verdure bollite, grassi aggiunti, caffè, birra e patate, con consumi ridotti di prodotti di soia,



latticini a basso contenuto di grassi, tè, cereali a colazione, riso integrale, pizza, spremute e frutta) sia associato con la riduzione della funzionalità respiratoria e una maggiore prevalenza di BPCO. Un elevato apporto di cibi raffinati è risultato essere associato a un declino accelerato della funzionalità respiratoria a 5 anni.

In relazione a cibi specifici, un'attenzione speciale è stata attribuita all'apporto di fibre. È stato da più gruppi riportato che l'assunzione di fibre con la dieta ha una associazione inversa indipendente con l'incidenza e i sintomi della BPCO e con il declino della funzionalità respiratoria. Numerosi studi si sono focalizzati non solo sugli effetti potenzialmente benefici di cibi e sostanze nutrienti, ma anche su quelli negativi. Due studi hanno riportato l'associazione tra consumo frequente e/o elevato di salumi con il rischio di sviluppare BPCO. Uno studio recente ha esteso questa associazione così da includere l'evoluzione della malattia, rilevando che l'elevato consumo di salumi è legato all'aumento del rischio di riammissione in ospedale per BPCO.

I fattori nutrizionali sono anche importanti in relazione alla mortalità da BPCO; un basso valore di BMI è un predittore maggiore della mortalità di pazienti con BPCO, come risulta da numerosi lavori in letteratura. Il valore del BMI come fattore prognostico negativo è stato confermato da uno studio recente, dove la mortalità era più elevata nei pazienti con recente perdita di peso.

Altre malattie respiratorie

Cancro del polmone

Il cancro del polmone è la causa principale di decessi mondiali per neoplasie negli uomini e la seconda nelle donne. L'evidenza da numerosi studi osservazionali, retrospettivi e prospettici, suggerisce che un elevato consumo di frutta, verdura, o di entrambi, riduca il rischio di cancro del polmone di circa il 20-30%, con un simile rapporto di riduzione per fumatori attivi, ex fumatori e non fumatori.

Invece la supplementazione vitaminica non si è dimostrata in grado di ridurre il rischio di cancro del polmone. Infatti il risultato di due studi maggiori di prevenzione primaria, randomizzati, sulla supplementazione con vitamine, ha mostrato una più elevata incidenza di cancro del polmone nel gruppo che riceveva alte dosi di beta-carotene. Una ri-analisi dei dati dal beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) ha evidenziato che un consumo elevato di frutta e vegetali diminuiva il rischio di cancro del polmone nel braccio del placebo, dopo 12 anni di controlli seriati. Allo stesso modo, nell'Alfa-Tocopherol Beta-Carotene trial (ATBC), un elevato regime dietetico e alti valori nel siero di carotenoidi, carotene compreso, sono stati correlati alla diminuzione del rischio di cancro del polmone, dopo 14 anni di follow-up. Questi risultati suggeriscono che giochino un ruolo altri fattori dietetici

potenzialmente protettivi, associati con frutta e verdura.

Tromboembolismo venoso

In uno studio di coorte prospettico su 87.226 infermiere, il rischio di nuovi casi di embolia polmonare è stato circa 6 volte più elevato in quelle con un BMI $\geq 35 \text{ kg}\cdot\text{m}^2$. Il rischio era presente in diversi sottogruppi e aumentava in modo lineare con il BMI.

Infezioni respiratorie

Anche se le vie aeree sono solo al terzo posto come sede di infezione, risultano essere al primo posto dal punto di vista della letalità: spesso rappresentano il “percorso comune e finale” che complica molti stati di malnutrizione. Per esempio, i decessi delle persone denutrite sono frequentemente dovuti alla polmonite. La vitamina D è stata dimostrata avere un effetto protettivo nel prevenire le infezioni polmonari.

Stato nutrizionale e interventi

Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Come succede nel caso di altre malattie croniche, anche la BPCO è spesso accompagnata da anomalie della composizione corporea. Questo può significare perdita della massa muscolare e cachessia (deperimento), ma anche, e sempre di più, obesità. Abbiamo a disposizione diversi indicatori per stimare la sottanutrizione nella BPCO: comprendono un BMI $< 21 \text{ kg}\cdot\text{m}^2$, perdita involontaria di oltre il 5% del peso corporeo totale nell'ultimo anno, e un basso indice di massa libera da grasso ($< 14.5 \text{ kg}\cdot\text{m}^2$ nelle donne e $< 16 \text{ kg}\cdot\text{m}^2$ negli uomini).

Lo scarso apporto alimentare nei pazienti con BPCO è la conseguenza di meccanismi complessi e multipli, quindi l'intervento nutrizionale non è in grado di soddisfare da solo tutte le esigenze che si pongono. Di conseguenza, le linee guida cliniche consigliano che l'intervento nutrizionale sia effettuato nel contesto della riabilitazione respiratoria in tutti i pazienti con BPCO, in particolare in coloro che sono già denutriti. Dopo decenni di scetticismo attualmente si raccomandano gli interventi nutrizionali volti a recuperare la massa libera da grasso; una recente metanalisi di dati originali ha dimostrato un effetto benefico da questi interventi di supplementazione. Questi dovrebbero essere integrati con la riabilitazione respiratoria, sia in una fase precoce che terminale, quando i malati sono ormai in ossigeno-terapia a lungo termine e/o in ventilazione non invasiva.

Allergie e asma

I dati epidemiologici sottostimano l'importanza di condurre studi prospettici e trial clinici per chiarire il ruolo degli antiossidanti, degli acidi grassi omega-3 polinsaturi e della vitamina D nell'ambito delle allergie e dell'asma, sia nei bambini che negli adulti. Sono necessari studi ulteriori per capire meglio quanto le abitudini della dieta possano modulare la gravità e/o il controllo dell'asma negli adulti. Una revisione recente, completa, dell'associazione tra asma e dieta ha concluso che, in attesa dei risultati degli ultimi studi in atto, le conseguenze pratiche dell'attività di ricerca sui legami tra dieta e asma sono minimali; quindi, in base all'evidenza attuale, non vi è indicazione a consigliare modifiche o supplementazioni di dieta agli asmatici, alle donne in gravidanza, ai genitori e ai bambini, per trattare o ridurre il rischio di sviluppare la malattia.

“
*Bassi livelli
di vitamina D
a 6 anni di età
sono predittivi
dello sviluppo
successivo di
asma e atopia*
”

Studi clinici epidemiologici suggeriscono che vi sia una forte relazione tra obesità e scarso controllo dell'asma; è stato proposto l'approccio chirurgico per la perdita di peso nei casi molto gravi.

Carcinoma bronchiale

I principi nutrizionali indicano che una dieta sana dovrebbe comprendere frutta e verdura, almeno in modica quantità, ma i dati disponibili suggeriscono che un aumento generale nel consumo di frutta e verdura avrebbe uno scarso effetto sui casi di tumore, almeno nelle popolazioni ben nutrite. La attività di informazione riguardo a dieta e cancro dovrebbe includere il consiglio di consumare adeguate quantità di frutta e verdura, ma dovrebbe enfatizzare soprattutto i ben noti effetti negativi di obesità e dosi elevate di alcol. Interventi nutrizionali specifici nei pazienti in cura per cancro non risultano migliorare la qualità della vita.

Malattia delle apnee ostruttive del sonno e sindrome dell'ipoventilazione nell'obeso

L'obesità, specialmente quella che affligge collo e tronco, è un fattore di rischio maggiore per la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS); anche se altri fattori possono contribuire alla loro patogenesi, l'obesità è descritta nel 60-90% degli individui con OSAS.

I pazienti con sindrome dell'ipoventilazione nell'obeso (OHS) usualmente sono affetti da obesità molto grave, spesso nel livello "patologico" (un BMI > 40 kg·m⁻²). Anche se OHS è meno comune di OSAS, la sua prevalenza sta aumentando in molte nazioni, in parallelo con "l'epidemia" di obesità della popolazione. Entrambe le patologie possono coesistere con la BPCO, soprattutto nei fumatori, aumentando lo stato patologico. La perdita di peso può consentire la risoluzione di OSAS o OHS; tuttavia questo approccio così efficace richiede verosimilmente diversi mesi di tempo, così in individui gravemente obesi può essere consigliabile l'approccio chirurgico. Non si dovrebbe differire l'intervento specifico per i problemi respiratori, in attesa della perdita di peso (vedi il capitolo 23).

Fibrosi cistica

L'enfaticizzazione dei problemi correlati alla malnutrizione costituisce un ambito maggiore del progresso recente riguardo alla fibrosi cistica. La dieta e il BMI del paziente sono monitorati molto accuratamente, l'insufficienza pancreatica

dovrebbe essere combattuta con l'impiego della supplementazione con l'enzima pancreatico.

Sclerosi laterale amiotrofica

La sclerosi laterale amiotrofica è causa di grave debolezza dei muscoli respiratori. La nutrizione enterale (direttamente nello stomaco od oltre nel tratto digestivo) unitamente alla ventilazione non invasiva può garantire un effetto palliativo e prolungare la vita con effetti collaterali accettabili. Bisogna considerare la gastrostomia percutanea endoscopica (PEG) per stabilizzare il peso e prolungare la sopravvivenza.

Raccomandazioni cliniche

A seguire presentiamo le raccomandazioni da parte di WHO, European Food Safety Authority (EFSA), European Respiratory Society (ERS), American Thoracic Society (ATS) e Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF).

Consumare cibo ricco di antiossidanti può compensare il danno rappresentato per il corpo dallo stress ossidativo; infatti gli antiossidanti "rastrellano" i radicali liberi e prevengono i danni che potrebbero causare. Le sorgenti di vitamina C includono gli agrumi (arance, limoni, pompelmi), kiwi, broccoli e peperoni verdi; il beta-carotene è presente nelle albicocche, mango, carote, peperoni e spinaci; la vitamina E può trovarsi nei cereali, germi del grano, mandorle e arachidi; il licopene si trova nei pomodori e nei prodotti derivati; infine i cereali, le noci del Brasile, prodotti animali (specialmente le fragole) e i frutti di mare contengono selenio.

Il magnesio, essenziale per la salute, è quantitativamente al quarto posto tra i minerali del corpo. Aiuta le azioni enzimatiche che facilitano le reazioni chimiche nel corpo. Il magnesio può anche facilitare il rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree e aiutare l'organismo nel controllo della risposta alle infezioni. È contenuto in noci, cereali, semi, carote, spinaci e frutti di mare.

Gli acidi polinsaturi omega-3 sono essenziali per la salute, tuttavia sono assenti dalla dieta della maggior parte della gente. Gli acidi grassi omega-6 sono ugualmente essenziali, ma vengono consumati in modo abbondante. Il rapporto ideale nella dieta tra omega-6 e omega-3 è 4 a 1. Tuttavia nella dieta moderna il rapporto medio è circa 20 a 1. Gli acidi grassi omega-3 si trovano solo nell'olio di pesce, nei molluschi, nella soia e negli ortaggi a foglia.

Una dieta bilanciata

Una dieta bilanciata con un elevato apporto di frutta, verdura e pesce riduce il rischio di sviluppare malattie respiratorie, specialmente l'asma e la BPCO. Anche gli effetti della dieta sono ancora oggetto di studio, è chiaro che i seguenti consigli possono aiutare a mantenere i polmoni in buona salute:

- Consuma una dieta bilanciata con molta frutta, verdura e pesce.
- Riduci l'apporto di sale.
- Diminuisci l'ammontare di acidi grassi trans- e omega-6 nella dieta.
- Mantieni un peso ideale, con un BMI di 21-30 kg·m⁻².
- Intraprendi un esercizio moderato.

Letture ulteriori



Dieta come fattore di rischio per morbosità e mortalità respiratoria

- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309: 71–82.
- Gallicchio L, Boyd K, Matanoski G, et al. Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 372–383.
- Jee SH, Sull JW, Park J, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med* 2006; 355: 779–787.
- Varraso R. Nutrition and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 201–210.
- Varraso R, Camargo CA Jr. More evidence for the importance of nutritional factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1301–1302.

Verifica dello stato nutrizionale e interventi sulle malattie respiratorie

- Allan K, Devereux G. Diet and asthma: nutrition implications from prevention to treatment. *J Am Diet Assoc* 2012; 111: 258–268.
- Aniwidyaningsih W, Varraso R, Cano N, et al. Impact of nutritional status on body functioning in chronic obstructive pulmonary disease and how to intervene. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 435–442.
- Cohen-Cyberknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1463–1471.
- Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 508–515.
- Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 724–733.

Raccomandazioni di WHO, ERS/ATS, SPLF

- Collins PF, Stratton RJ, Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1385–1395.
- European Food Safety Authority. Dietary reference values and dietary guidelines. www.efsa.europa.eu/topics/topic/drvtm 2012
- Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390–1413.
- Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandation pour la pratique clinique. Prise en charge de la BPCO. Mise à jour 2009. *Rev Mal Respir* 2010; 27: 522–548.
- World Health Organization. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO Technical Report Series 916. Geneva, World Health Organization, 2003. whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_916.pdf

Introduzione



Punti chiave

- Una vasta proporzione delle popolazioni europee vive in aree con qualità dell'aria ambientale insalubre, di conseguenza non può evitare l'esposizione agli effetti dannosi dell'inquinamento dell'aria.
- Gli effetti dell'inquinamento dell'aria sono il risultato di una miscela di agenti gassosi e particolati, che agiscono sia singolarmente che in gruppo.
- Gli effetti acuti e cronici dell'inquinamento dell'aria sono distinti tra di loro e devono essere studiati indipendentemente.
- Le variazioni giornaliere dell'inquinamento aereo causano variazioni giornaliere della mortalità e dei sintomi respiratori.
- A lungo termine l'inquinamento dell'aria può ridurre l'aspettativa di vita, alterare lo sviluppo polmonare, aumentare l'incidenza dell'asma e provocare altre malattie respiratorie.

Così come il fumo di tabacco, l'inquinamento ambientale dell'aria è una causa ben conosciuta di morbosità e mortalità. Tuttavia, diversamente dal fumo, l'inquinamento dell'aria non è uno stile di vita scelto, ma un'esposizione ambientale involontaria, che può interessare il 100% della popolazione dal grembo materno fino alla morte. Gran parte della popolazione europea continua a vivere in aree con una qualità dell'aria insalubre. Rispetto ad alcuni inquinanti e in alcune regioni la situazione non sta migliorando, ma anzi peggiorando. Variazioni nelle tecnologie di combustione e dei carburanti, la produzione industriale, la circolazione delle merci e la pianificazione urbana sono tutti elementi che influenzano l'inquinamento atmosferico, e quindi la possibilità di tossicità, oltre al grado di esposizione.

Inquinamento: composizione e fonti

L'inquinamento dell'aria è il risultato di una complessa miscela di migliaia di agenti. Può includere particelle solide e liquide sospese nell'aria (particolati, PM) e diversi gas, come l'ozono (O₃), ossidi nitrici (NO₂ o NO_x), composti organici volatili (VOCs) e monossido di carbonio (CO). La composizione varia con la posizione geografica e con le sorgenti di emissione. Le particelle variano per numero, grandezza, forma, area di superficie e composizione chimica; inoltre sia le particelle che i gas hanno

“

L'inquinamento dell'aria costituisce un'esposizione ambientale ubiquitaria involontaria, che può interessare il 100% della popolazione dal grembo materno alla morte”

caratteristiche variabili sia dal punto di vista della solubilità che della tossicità. La combustione dei carburanti fossili, usati nelle automobili, camion, aeroplani, navi o altri mezzi a motore, così come nell'industrie, nelle centrali o nei sistemi di riscaldamento degli edifici, è la causa principale dell'inquinamento dell'aria.

Tradizionalmente, gli studi che hanno indagato gli effetti sulla salute da parte dell'inquinamento aereo hanno misurato alcuni indicatori, per es. frazioni di PM specifiche per dimensioni, come particelle con un diametro $< 10 \mu\text{m}$ (PM_{10}) o $< 2.5 \mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2.5}$), rispettivamente, o NO_2 . Vengono usati comunemente indicatori indiretti di inquinamento correlato al traffico, come la densità del traffico nella strada più vicina o la distanza di un'area residenziale dalle strade trafficate.

Effetti fisiopatologici degli inquinanti ambientali

È pur vero che studi sperimentali hanno dimostrato tutta una serie di effetti correlati ai singoli agenti inquinanti, tuttavia si deve sottolineare come gli effetti dell'inquinamento ambientale non possano essere attribuiti a un singolo agente della miscela. Come nel caso del fumo di tabacco, molti fattori inquinanti agiscono insieme in una serie di meccanismi che interagiscono: ne risultano le associazioni che si osservano tra i livelli di inquinamento e una serie di ripercussioni sulla salute. I meccanismi maggiormente nocivi che vengono posti in atto dopo l'inalazione di sostanze inquinanti sono indicati essere lo stress ossidativo e l'infiammazione, locale e sistemica. Una prima fase può essere costituita dalla generazione di derivati reattivi dell'ossigeno nelle cellule del polmone (cioè dal contatto con il nucleo di carbonio di particelle inalate dove sono adsorbite sostanze tossiche come solfati, nitrati e metalli). È stato dimostrato che PM di varie dimensioni e gas altamente ossidativi (per es. O_3 o NO_x) inducono reazioni locali nel polmone correlate allo stress ossidativo. Reazioni infiammatorie, locali e sistemiche, mediate da citochine e chemochine, sono state rilevate nel corso di studi sperimentali eseguiti su sistemi cellulari e su animali, come anche nel corso di studi basati su camere di esposizione con soggetti umani.

Eventuali proclami che un aspetto specifico o un costituente particolare dell'inquinamento sia "più importante" di altri devono essere interpretati con grande cautela. Alcune comparazioni sono intrinsecamente difficili da realizzare, dato che l'effetto dipende dal risultato sotto studio, dai tempi considerati (per es. effetto acuto piuttosto che a distanza), dalla suscettibilità individuale dei soggetti esposti e probabilmente dalla natura e dalle concentrazioni degli agenti co-inquinanti.

“
 Il numero
 giornaliero
 dei decessi
 rispecchia
 le fluttuazioni
 giornaliere
 dell'inquina-
 mento aereo
 ”

Indicatori di inquinamento aereo	Dati da questionari sulla salute respiratoria	Indicatori respiratori oggettivi	Indicatori biologici di effetto	Utilizzo del sistema sanitario	Effetto acuto sulla mortalità	Effetti a lungo termine su mortalità/ aspettativa di vita
Particolati	Sintomi respiratori	Funzionalità respiratoria diminuita, compromesso lo sviluppo funzionale	Infiammazione delle vie aeree, malattia respiratoria cronica	Accesso in P. S. per patologia respiratoria, asma	Incremento della mortalità giornaliera	Incremento della mortalità da patologia cardiopolmonare
Ozono	Sintomi respiratori	Diminuzione della funzionalità respiratoria	Infiammazione delle vie aeree	Accesso in P. S. per asma	Incremento della mortalità giornaliera	Suggestivo di morte per patologia respiratoria
Ossidi di azoto	Sintomi respiratori	Aumento della reattività bronchiale, compromesso lo sviluppo funzionale	Infiammazione delle vie aeree, alterazioni delle difese polmonari	Accesso in P. S. per patologia respiratoria	Incremento della mortalità giornaliera	Incremento della mortalità a lungo termine da patologia cardiorespiratoria

Tabella 1 – Esempi di associazioni riconosciute tra gli indicatori di inquinamento aereo usati frequentemente e indicatori di esito respiratori. Gli indicatori dell'inquinamento aereo sono spesso correlati tra di loro con effetti aspecifici sulla salute. Anche se l'inquinamento dell'aria viene considerato causa di questi effetti negativi sulla salute, non possono essere discriminati i singoli meccanismi di azione.

Effetti sulla salute in ambito respiratorio

Le vie aeree sono la porta d'ingresso degli inquinanti aerei, di conseguenza il polmone è il primo organo a esserne interessato. La serie di malattie respiratorie che possono essere causate dall'esposizione all'inquinamento è ampia. Gli studi che considerano l'impatto sulla salute degli inquinanti atmosferici distinguono tra effetti acuti e cronici. Quelli acuti divengono palesi entro ore o giorni dall'esposizione, mentre altri risultano dall'esposizione agli inquinanti per lunghi periodi e provocano malattie croniche. Quando gli effetti acuti e cronici dell'inquinamento sono parzialmente interconnessi, è importante distinguerli nella pianificazione e nell'interpretazione degli studi epidemiologici, come anche per l'elaborazione delle scelte politiche. La tabella 1 riassume gli effetti più importanti sulla salute in ambito respiratorio dell'inquinamento aereo e come si possano misurare.

Effetti respiratori a breve termine dell'inquinamento

Mortalità giornaliera

Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato come il numero giornaliero di morti, soprattutto a causa di malattie cardiovascolari e respiratorie, sia connesso alle fluttuazioni giornaliere dell'inquinamento atmosferico. Un'analisi seminale europea "multi-city time series", APHEA (Inquinamento Atmosferico e Salute: Un Approccio Europeo), condotto in 29 centri di studio, ha rilevato un aumento dei decessi per malattia dello 0.6% ogni 10 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ di incremento della concentrazione giornaliera di PM_{10} e risultati simili sono stati osservati in centinaia di città di tutto il mondo.

Studi sulla mortalità a breve termine dimostrano, in generale, come il rischio relativo dovuto all'inquinamento atmosferico abbia maggiori conseguenze respiratorie che cardiovascolari, ma dal momento che sempre più persone muoiono a causa di malattie cardiovascolari, il numero assoluto di decessi cardiovascolari dovuto all'inquinamento atmosferico è pari se non maggiore dei decessi respiratori attribuibili all'inquinamento atmosferico.

Riacutizzazioni respiratorie giornaliere

La variazione giornaliera del carico patologico costituito dall'inquinamento urbano è dimostrata anche dall'aumento delle visite in pronto soccorso e dei ricoveri ospedalieri causati dalle malattie respiratorie, asma compreso. Lo studio APHEA ha mostrato queste variazioni per l'aumento di 10 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ della concentrazione di PM_{10} : 1.2% asma nei bambini; 1.1% asma negli adulti fino a 64 anni di età; 0.9% tutte le malattie respiratorie (compresa la broncopneumopatia cronica ostruttiva, BPCO, l'asma e le altre patologie) negli anziani.

I pazienti asmatici, soprattutto i bambini che non stanno assumendo terapia antiinfiammatoria o broncodilatatrice si riacutizzano a partire dal giorno stesso e nei giorni seguenti l'esposizione a livelli più elevati di inquinanti. I sintomi dell'asma mostrano una variabilità individuale rilevante, giorno per giorno, e vi sono molti fattori concomitanti che li influenzano; di conseguenza gli effetti sui pazienti asmatici non sono facilmente dimostrabili senza una rigorosa aderenza al protocollo dello studio e senza la determinazione dell'esposizione individuale.

Comunque impiego di questi metodi rigorosi mediante studi a pannello (studio longitudinale, nel quale i partecipanti forniscono informazioni ripetutamente lungo un dato periodo di tempo) su pazienti asmatici, ha permesso di rilevare: incremento del broncospasmo, tosse e attacchi di dispnea, accompagnati da deterioramento della funzionalità respiratoria e dal bisogno di terapia addizionale, in associazione con le variazioni giornaliere di PM , NO_2 e/o O_3 .

Il tempo atmosferico influenza in modo rilevante la variazione giornaliera delle concentrazioni degli inquinanti; così temperature eccessivamente alte (come le ondate di calore) o basse,

hanno conseguenze sulla salute. Di conseguenza, tutti gli studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento devono tenere presenti gli effetti delle variazioni climatiche e di altri fattori che variano con il tempo.

I metodi epidemiologici moderni sono in grado di distinguere gli effetti di questi fattori di covarianza da quelli attribuibili agli inquinanti.

Conseguenze a lungo termine

L'esposizione a lungo termine o nel corso della vita agli inquinanti ambientali può anche provocare effetti patologici che infine determinano disturbi cronici. L'attività di ricerca su questi effetti usualmente necessita di studi ampi e, idealmente, di controlli programmati nel corso di molti anni; di conseguenza gli studi eseguiti in questo ambito sono scarsi. Tuttavia, negli ultimi 10 anni, numerosi studi hanno confermato che esistono anche effetti cronici negativi dell'inquinamento dell'aria.

Mortalità e aspettativa di vita

La mortalità e l'aspettativa di vita sono indicatori importanti della morbosità nel corso della vita e quindi rivestono un ruolo importante nell'ambito della ricerca sull'inquinamento dell'aria. Studi eseguiti in Europa, negli USA e in Canada hanno confermato che gli effetti complessivi dell'inquinamento sulla mortalità sono di gran lunga superiori alla quota attribuita all'esposizione acuta. In generale, la patologia respiratoria è meno frequentemente causa di morte rispetto a quella cardiovascolare; i due tipi di mortalità sono spesso combinati nella categoria della cosiddetta "cardiopulmonare". La mortalità cardiopolmonare è stata associata con differenze a lungo termine di PM e concentrazioni di solfati tra diverse città, nello studio Harvard Six Cities e nello studio della American Cancer Society (ACS). La comparazione del livello delle concentrazioni di PM sottili nelle comunità rispetto ai tassi di mortalità 16 anni dopo tra più di 500.000 partecipanti nello studio ACS ha mostrato un aumento del 6% delle morti per cause cardiopolmonari, per un incremento di $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ di $\text{PM}_{2,5}$, in modelli che hanno preso in considerazione una serie di altri fattori. In un'analisi successiva di dati dall'area di Los Angeles (USA) ottenuti con 18 anni di controlli seriati, sono stati assegnati dei modelli di concentrazioni di $\text{PM}_{2,5}$ a ciascuna zona di residenza. Questa maggiore accuratezza nell'attribuire l'esposizione ha consentito una stima più attendibile della mortalità, evidenziando l'aumento della mortalità cardiopolmonare del 20% per un incremento di $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ della concentrazione di $\text{PM}_{2,5}$. Anche se l'inquinamento correlato al traffico continua a giocare il ruolo principale in Europa, altre sorgenti possono provocare effetti negativi, comprese la combustione di biomasse o la presenza di PM originati da sabbia di origine sahariana.

Studi di coorte europei sono stati in grado di confermare la relazione tra rischio di morte cardiopolmonare e inquinamento (figura 1). In tre studi europei è stato possibile analizzare separatamente i dati relativi alla mortalità respiratoria e cardiovascolare. I risultati mostrano che l'inquinamento dell'aria urbana, individualizzato per tutti i partecipanti in base a un modello di emissione di NO_x causata dal traffico, è associato con la mortalità complessiva, con quella da cardiopatia ischemica, respiratoria, da cancro del polmone, e (debolmente) con quella cerebrovascolare. Uno studio di coorte olandese, basato su dati di esposizione raccolti per 20 anni, ha osservato una debole associazione tra densità del traffico (rilevata sulla strada principale prossima) e mortalità cardiovascolare. Le morti per patologie respiratorie sono state correlate alla concentrazione di NO_2 , all'inquinamento da particolati (fumo nero), alla densità del traffico entro un raggio di 100 m, e al vivere vicino a una strada principale.

Malattie respiratorie croniche nei bambini

I bambini sono più attivi degli adulti e sono impegnati più di costoro in attività all'esterno. Essi respirano più rapidamente e hanno un rapporto metabolico più alto. Dato che il loro sistema immunitario non è completamente sviluppato, l'incidenza di infezioni respiratorie è più elevata. I loro polmoni sono ancora in fase di sviluppo: ogni anomalia relativa allo sviluppo avrà un impatto sul complesso della loro vita. Inoltre, fattori che possono generare elementi di confusione e di cambiamento, come il fumo attivo, l'esposizione occupazionale a polveri e fumi, e le terapie mediche sono largamente assenti, rendendo più lineare l'interpretazione dei dati epidemiologici. L'attività di ricerca sullo sviluppo della funzione polmonare nei bambini e l'incidenza dell'asma – la malattia cronica dell'infanzia più importante – sono particolarmente attinenti e interessanti.

Sintomi

Fin dai primi anni '80, sono stati eseguiti molti studi a sezione trasversale in Germania, Svizzera, Francia e USA, i risultati dei quali hanno mostrato che bimbi, in età scolare o prescolare, appartenenti a comunità esposte a livelli più elevati di polveri, diossido di zolfo (SO_2) e NO_2 , soffrivano maggiormente di tosse e bronchite acuta, rispetto a bambini in regioni meno inquinate. Questo fenomeno è stato confermato in studi recenti.

Funzionalità respiratoria (spirometria)

Più recentemente, molti studi a sezione trasversale hanno evidenziato volumi polmonari inferiori in bambini che vivono in zone più inquinate. È di eccezionale importanza lo studio a lungo termine più vasto e più dettagliato mai condotto sull'inquinamento dell'aria e sullo sviluppo dei polmoni nei bambini, denominato "the University of Southern California (USC) Children's Health Study from the greater Los Angeles area". L'esame di numerose coorti,

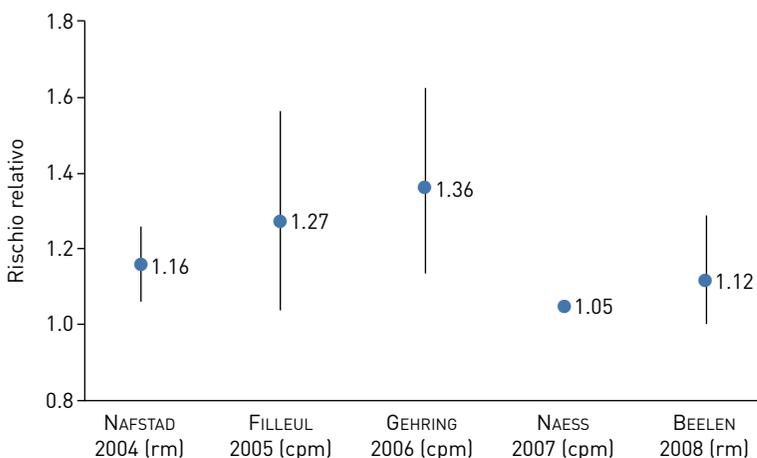


Figura 1 – Rischi relativi (RR) di mortalità respiratoria (rm) o cardiopolmonare (cpm) con intervalli di confidenza del 95% da studi europei di coorte sull'inquinamento dell'aria, espresso per un aumento di NO_2 o NO_x di $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

reclutate durante le scuole elementari e medie inferiori e seguite nell'età adulta, conferma che l'inquinamento aereo ambientale ha un effetto a macchia di leopardo sullo sviluppo del polmone, il cui risultato è costituito dalla riduzione dei volumi polmonari e del flusso espiratorio massimale a 18 anni di età.

Asma nei bambini

Anche se le riacutizzazioni dell'asma sono correlate chiaramente con la qualità dell'aria, la comparazione geografica evidenzia che la prevalenza dell'asma o delle allergie non segue le differenze del livello degli inquinanti nelle zone urbane, come il $PM_{2.5}$ o il PM_{10} . Attualmente, con un nuovo tipo di approccio, si integrano le misure localizzate degli inquinanti legati al traffico, i sistemi di informazione geografica, le informazioni concernenti l'uso del territorio e le tecniche di modellismo spaziale, utilizzate per caratterizzare la distribuzione degli inquinanti legati al traffico entro le comunità. Le persone che vivono nei pressi di strade trafficate sperimentano un'esposizione agli inquinanti primari causati dal traffico numerose volte più elevata rispetto a coloro che vivono 50 – 100 metri oltre. Gli studi epidemiologici, che studiano la prevalenza dell'asma nei bambini come funzione della vicinanza al traffico, suggeriscono che il rischio di sviluppare l'asma nell'infanzia sia fortemente aumentato vivendo vicino a una strada congestionata, anche se si prendono in considerazione i fattori che potrebbero alterare la chiarezza dei dati. Nonostante le strutture urbane, gli assetti del traffico e i modelli degli automezzi siano piuttosto differenti, questi reperti sono stati confermati in studi di coorte, a partire dal concepimento, realizzati negli USA (per es. USC Children Health Study) e in Europa. Cosa più importante, uno studio di coorte europea, dove i bambini sono stati seguiti fino agli otto anni di età, ha confermato un'incidenza più elevata dell'asma, in relazione all'inquinamento dell'aria. I risultati dello studio USC sono fortemente suggestivi per un'interazione tra fattori genetici ed esposizione agli agenti inquinanti correlati al traffico.

Il contrasto tra la mancanza di associazione inizio dell'asma – inquinamento di aree urbane, in concomitanza con la forte associazione tra prossimità alle arterie del traffico con l'incidenza di asma – verificando per le differenze socioeconomiche – suggerisce che gli inquinanti a concentrazioni molto elevate lungo corridoi stradali (per es. particelle ultrafini, nero di carbonio, metalli legati a particelle) giochino un ruolo chiave nella genesi dell'asma. Infatti, numerose revisioni recenti hanno concluso che gli inquinanti aerei correlati al traffico stradale hanno un rapporto di causa rispetto all'asma nei bambini. Quindi la pianificazione urbana può avere notevoli implicazioni sulla salute pubblica. Questi risultati pongono al centro del dibattito politico le automobili a motore diesel, i camion e gli autobus, che emettono concentrazioni particolarmente elevate di fuliggine e di un gran numero di sostanze assai tossiche, caricate sulle particelle da scarico, abrasione, e sospensione. Anche se alcuni ritengono che l'impatto dell'inquinamento dell'aria da traffico sulla prevalenza dell'asma sia scarso, numerosi studi, che ne hanno verificato l'influenza sulla salute, hanno concluso che il carico sulla

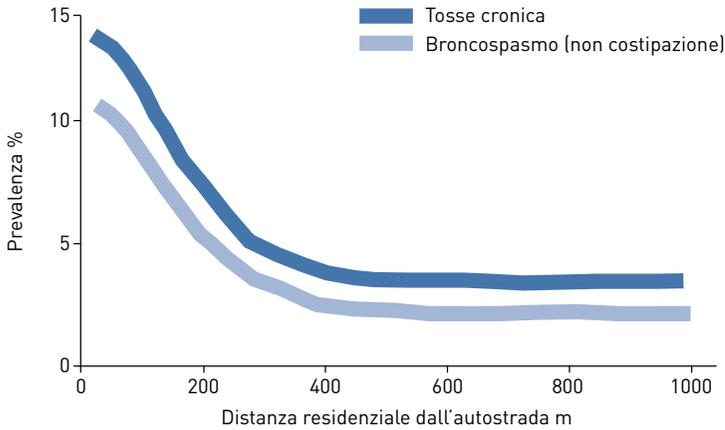


Figura 2 – La frequenza di tosse e asma è molto elevata in Svizzeri adulti che vivono vicino alle autostrade. La distribuzione spaziale dei sintomi segue la distribuzione spaziale degli inquinanti da traffico, così come particolati ultra-fini, fuliggine di diesel, monossido di carbonio e altri inquinanti primari. Le associazioni sono aggiustate per altri fattori di rischio. Adattato da: HAZENKAMP-VON ARX et al., 2011.

salute rappresentato dal vivere in prossimità di una strada movimentata è notevole. Questo è in particolare il caso dell'Europa, dove una vasta proporzione di cittadini urbani vive lungo strade strette e congestionate dal traffico.

Malattie respiratorie croniche negli adulti

Il fattore di rischio più importante per le malattie respiratorie croniche negli adulti è il fumo; i suoi effetti hanno molto in comune con quelli dell'inquinamento dell'aria. Gli studi che valutano l'impatto dell'inquinamento su malattie come la BPCO e l'asma negli adulti devono prendere in considerazione le interrelazioni di questi fattori, oltre alle caratteristiche individuali come età, sesso, e fattori genetici. I risultati ottenuti da persone che non abbiano mai fumato sono particolarmente preziosi.

Sintomi

La tosse cronica e il catarro sono stati associati con l'esposizione a lungo termine a PM ambientali in numerosi studi, ripetuti, a sezione trasversale in USA e in Europa. Lo Swiss study on Air Pollution and Lung Disease in Adults (SAPALDIA) ha confermato che la prevalenza dei sintomi cronici è andata diminuendo con il miglioramento della qualità dell'aria a cui gli individui sono esposti presso la propria residenza. Alcuni studi hanno dimostrato che i sintomi respiratori sono maggiormente prevalenti tra coloro che vivono vicino alle strade principali, indipendentemente dalle concentrazioni degli inquinanti in zona. Come già accennato nell'introduzione di questo capitolo, l'inquinamento dell'aria è una miscela complessa di costituenti e i dati riscontrati possono essere indicativi del ruolo indipendente di alcuni inquinanti (o di gruppi di inquinanti) nel causare ripercussioni sulla salute uguali o simili. La figura 2 mostra la distribuzione della prevalenza di tosse e broncospasmo tra Svizzeri adulti, in funzione della loro distanza di residenza dalle autostrade. La via di transito transalpina costituisce la fonte principale di inquinanti correlati direttamente al traffico in questa vallata rurale. A differenza dei particolati fini, distribuiti in modo più omogeneo, gli inquinanti primari da traffico, quali le polveri ultrafini, la fuliggine da diesel, il CO, il NO e le particelle risospese, ricche di metallo, seguono lo stesso modello spaziale di distribuzione.

Funzionalità respiratoria e BPCO

Molti studi (principalmente a sezione trasversale, cioè in un unico momento temporale) hanno identificato l'associazione tra funzionalità respiratoria e inquinamento dell'aria, con un certo grado di inconsistenza nei risultati, forse per motivi metodologici. È soprattutto importante che la riduzione dell'esposizione agli inquinanti abbia mostrato di ridurre il declino della funzionalità respiratoria legato all'età – un dato altamente rilevante osservato nello studio SAPALDIA, dove

“
*Vivere vicino
a una strada
affollata
aumenta
il rischio
di sviluppare
l'asma
nell'infanzia,
anche se si
considerano
i fattori che
possono
ingenerare
confusione*
”

l'esposizione all'inquinamento ambientale fu stimato al livello individuale, prendendo accuratamente nota dei cambi di residenza durante gli 11 anni di controlli seriat. Anche se un certo numero di studi supporta la nozione che l'inquinamento dell'aria possa contribuire allo sviluppo della BPCO, sono necessarie ulteriori indagini. Le difficoltà maggiori in questo tipo di indagine sono in relazione con sfide e incertezze più generali nel campo della ricerca sulla BPCO. Anche se l'inquinamento aereo è chiaramente associato con un alterato sviluppo polmonare nei bambini (come discusso in precedenza), la via attraverso la quale una scarsa funzionalità respiratoria nelle prime fasi della vita possa collegarsi al successivo sviluppo della BPCO non è definita o compresa chiaramente. Inoltre l'inquinamento aereo innesca dei sintomi respiratori e aumenta le infezioni, ma non si sa come tutto questo sia correlabile con lo sviluppo della BPCO, anche se studi di coorte confermano che individui che presentino sintomi cronici e infezioni ripetute ne sono a più alto rischio. Infine, e non è una considerazione secondaria, non è stato ben acclarato se la BPCO nei fumatori e nei non fumatori possa essere considerata lo stesso fenotipo di malattia.

Incidenza nell'asma negli adulti

Come nei bambini anche negli adulti l'asma non è correlato con un livello di inquinamento in zone urbane pari a $PM_{2.5}$. Comunque i pochi studi che hanno investigato il contributo dell'inquinamento dell'aria da traffico all'asma degli adulti hanno ottenuto risultati simili a quelli che hanno studiato l'incidenza dell'asma nei bambini. Sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire questi risultati e l'interazione con l'atopia, la genetica e altri fattori legati all'ospite.

Cancro del polmone

Nei non fumatori il cancro del polmone è una malattia relativamente rara con un lungo periodo di latenza. L'intervallo di tempo dalla diagnosi al decesso è spesso relativamente breve e il trattamento ha un successo limitato. Gli studi che prendono in considerazione il cancro del polmone in popolazioni necessitano di un campione ampio e una serie di controlli seriat prolungati nel tempo. Quindi, nonostante la coerenza tra le informazioni sperimentali, gli studi occupazionali e molti risultati di studi in popolazioni, non tutti gli studi epidemiologici a lungo termine hanno mostrato un legame tra inquinamento dell'aria e mortalità per cancro del polmone.

Nello studio di coorti ACS l'incidenza del cancro del polmone è risultata aumentare di 8% per incremento dei livelli di $PM_{2.5}$ di $10 \mu g.m^{-3}$, misurati come differenze tra città; in uno studio danese di coorti l'incidenza del cancro del polmone è cresciuta del 3.7% per un aumento di $10 \mu g.m^{-3}$ in NO_x , usato come indicatore di esposizione agli inquinanti da traffico. Di assoluta rilevanza è che le particelle, specialmente quelle da motori diesel, si caricano di agenti cancerogeni. L'Agenzia Californiana per l'Ambiente, così come l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro classificano la combustione del diesel come un carcinogeno riconosciuto.

Lo European Study of Cohorts for Air Pollution (ESCAPE), su larga scala, recherà nuove acquisizioni all'evidenza degli effetti a lungo

termine dell'inquinamento dell'aria sulle malattie croniche, includendo una serie di disturbi respiratori, come l'incidenza dell'asma e della BPCO e i sintomi della bronchite, così come lo sviluppo della funzionalità respiratoria e il cancro del polmone (www.escaproject.eu). La valutazione rigorosa e standardizzata dell'esposizione dei cittadini europei all'inquinamento da traffico farà luce sui requisiti metodologici futuri per affrontare il problema della qualità dell'aria lungo strade e autostrade trafficate.

L'importanza della suscettibilità

Comprendere e interpretare gli effetti osservati sulla salute respiratoria è cruciale per acquisire la conoscenza di rilevanti fattori di suscettibilità (o protettori) che modulano le reazioni degli individui agli agenti inquinanti. L'identificazione dei fattori di suscettibilità è oggetto di intensa attività di ricerca. Data l'importanza dei meccanismi fisiopatologici menzionati in precedenza, non deve sorprendere che sempre più studi evidenzino come gli inquinanti aerei esercitino i loro effetti più forti su soggetti con una capacità limitata sia di difesa contro lo stress ossidativo che di bilanciare la risposta infiammatoria. Questi fattori di modulazione possono essere legati al sesso, all'età, a malattie sottostanti, all'assunzione di sostanze pro-ossidanti e anti-ossidanti, così come a una serie di caratteristiche genetiche. Per esempio, uno studio controllato su bambini messicani, non solo ha confermato l'associazione tra O_3 e salute respiratoria, ma ha anche rilevato l'esistenza di interazioni con le sequenze che si instaurano durante lo stress ossidativo: i bambini sottoposti a terapia anti-ossidante sono stati decisamente meno danneggiati da O_3 rispetto al gruppo del placebo; inoltre i bambini con varianti del gene GSTM sono stati protetti nei confronti degli effetti negativi dell'ozono sulle vie respiratorie.

Rilevanza e prospettive

Proprio come la medicina dovrebbe basarsi sull'evidenza, così la sanità pubblica e la politica dovrebbero essere fondate sulla scienza. A dispetto delle molte domande senza risposta, l'evidenza è sufficiente per invocare miglioramenti sostenuti della qualità dell'aria in Europa. Così la conoscenza scientifica attuale deve raggiungere i responsabili politici in un modo comprensibile. Questo è particolarmente urgente nell'Unione Europea, dove gli standard della qualità dell'aria sono meno stringenti che in molti singoli stati membri e in altre aree del mondo, in conflitto con i risultati della ricerca e le linee guida proposte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO).

Come nel caso del fumo di tabacco le asserzioni dei professionisti della sanità sono di valido aiuto nell'indirizzare le opinioni del pubblico e dei responsabili politici. I risultati della ricerca europea rappresentano una forte spinta per sostenere la salute pubblica, migliorando la qualità dell'aria. Infatti, la determinazione dell'impatto precoce sulla salute pubblica in tre nazioni europee ha enfatizzato quello che numerose analisi locali e trans-europee avevano fino a ora affermato: l'impatto dell'inquinamento dell'aria sulla salute pubblica è un problema molto importante; di conseguenza i benefici ottenuti dalla sua riduzione saranno importanti, sia in termini di morbosità rilevante per i costi sia per l'aspettativa di vita, indicatore complessivo della salute. Come è stato recentemente dimostrato da indagini recenti sul rapporto tra asma dei bambini e inquinamento dell'aria, il beneficio ottenibile dal purificare l'aria è stato quanto meno sottostimato in passato.



Revisioni e determinazioni del rischio

- Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 693–718.
- Götschi T, Heinrich J, Sunyer J, et al. Long-term effects of ambient air pollution on lung function: a review. *Epidemiology* 2008; 19: 690–701.
- Gowers AM, Cullinan P, Ayres JG, et al. Does outdoor air pollution induce new cases of asthma? Biological plausibility and evidence: a review. *Respirology* 2012; 17: 887–898.
- Jacquemin B, Schikowski T, Carsin AE, et al. The role of air pollution in adult-onset asthma - a review of the current evidence. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 606–619.
- Künzli N, Perez L, Rapp R. Air Quality and Health. Lausanne, European Respiratory Society, 2010. www.ersnet.org/airquality (in English, French, German, Italian, Turkish, and Catalan).
- Pope CA 3rd, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc* 2006; 56: 709–742.
- Schikowski T, Mills IC, Anderson HR, et al. Ambient air pollution: a cause for COPD? *Eur Respir J* 2013 [In press DOI: 10.1183/09031936.00100112].
- World Health Organization. Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Global update 2005. WHO/SDE/PHE/OEH/06.02. 2005. Geneva, World Health Organization, 2005.

Studi in relazione alle figure

- Beelen R, Hoek G, van den Brandt PA, et al. Long-term effects of traffic-related air pollution on mortality in a Dutch cohort (NLCS-AIR study). *Environ Health Perspect* 2008; 116: 196–202.
- Filleul L, Rondeau V, Vandentorren S, et al. Twenty five year mortality and air pollution: results from the French PAARC survey. *Occup Environ Med* 2005; 62: 453–460.
- Gehring U, Heinrich J, Krämer U, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and cardiopulmonary mortality in women. *Epidemiology* 2006; 17: 545–551.
- Hazenkamp-von Arx ME, Schindler C, Ragettli MS, et al. Impacts of highway traffic exhaust in alpine valleys on the respiratory health in adults: a cross-sectional study. *Environ Health* 2011; 10: 13.
- Naess Ø, Nafstad P, Aamodt G, et al. Relation between concentration of air pollution and cause-specific mortality: four-year exposures to nitrogen dioxide and particulate matter pollutants in 470 neighborhoods in Oslo, Norway. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 435–443.
- Nafstad P, Håheim LL, Wisløff T, et al. Urban air pollution and mortality in a cohort of Norwegian men. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 610–615.

Studi ulteriori su inquinamento e salute respiratoria

- Brandt SJ, Perez L, Künzli N, et al. Costs of childhood asthma due to traffic-related pollution in two California communities. *Eur Respir J* 2012; 40: 363–370.
- Castro-Giner F, Künzli N, Jacquemin B, et al. Traffic-related air pollution, oxidative stress genes, and asthma (ECHRS). *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1919–1924.
- Curjuric I, Imboden M, Nadif R, et al. Different genes interact with particulate matter and tobacco smoke exposure in affecting lung function decline in the general population. *PLoS One* 2012; 7: e40175.
- Downs SH, Schindler C, Liu LJ, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med* 2007; 357: 2338–2347.
- Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004; 351: 1057–1067.
- Gehring U, Wijger AH, Brauer M, et al. Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 596–603.
- Gilliland FD. Outdoor air pollution, genetic susceptibility, and asthma management: opportunities for intervention to reduce the burden of asthma. *Pediatrics* 2009; 123: Suppl. 3, S168–S173.
- Imboden M, Schwartz J, Schindler C, et al. Decreased PM10 exposure attenuates age-related lung function decline: genetic variants in p53, p21, and CCND1 modify this effect. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1420–1427.
- Jacquemin B, Kauffmann F, Pin I, et al. Air pollution and asthma control in the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *J Epidemiol Community Health* 2012; 66: 796–802.

- Jacquemin B, Sunyer J, Forsberg B, et al. Association between modelled traffic-related air pollution and asthma score in the ECRHS. *Eur Respir J* 2009; 34: 834–842.
- Künzli N, Bridevaux PO, Liu LJ, et al. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers. *Thorax* 2009; 64: 664–670.
- Künzli N, Kaiser R, Medina S, et al. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet* 2000; 356: 795–801.
- Nafstad P, Håheim LL, Oftedal B, et al. Lung cancer and air pollution: a 27 year follow up of 16 209 Norwegian men. *Thorax* 2003; 58: 1071–1076.
- Perez L, Declercq C, Iñiguez C, et al. Chronic burden of near-roadway traffic pollution in 10 European cities (APHEKOM network). *Eur Respir J* 2013 [In press DOI: 10.1183/09031936.00031112].
- Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002; 287: 1132–1141.
- Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Hvidberg M, et al. Air pollution from traffic and risk for lung cancer in three Danish cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1284–1291.
- Romieu I, Garcia-Esteban R, Sunyer J, et al. The effect of supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids on markers of oxidative stress in elderly exposed to PM2.5. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1237–1242.
- Romieu I, Sienna-Monge JJ, Ramírez-Aguilar M, et al. Genetic polymorphism of GSTM1 and antioxidant supplementation influence lung function in relation to ozone exposure in asthmatic children in Mexico City. *Thorax* 2004; 59: 8–10.
- Samoli E, Peng R, Ramsay T, et al. Acute effects of ambient particulate matter on mortality in Europe and North America: results from the APHENA study. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1480–1486.
- Schindler C, Keidel D, Gerbase MW, et al. Improvements in PM10 exposure and reduced rates of respiratory symptoms in a cohort of Swiss adults (SAPALDIA). *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 579–587.

Fattori di rischio occupazionale

Introduzione



Punti chiave

- **L'anamnesi dettagliata è la chiave per assegnare a un lavoratore il rischio di esposizione occupazionale e formulare la diagnosi. La latenza della patologia respiratoria può variare da poche ore a 50 anni.**
- **Organi nazionali e internazionali determinano le concentrazioni massime tollerabili sul luogo di lavoro per un'ampia lista di sostanze. Tuttavia questi limiti non sono di solito fissati a un livello tale da evitare la sensibilizzazione.**
- **Gli effetti dell'esposizione sul luogo di lavoro possono avere ripercussioni decisive sulla vita, dato che possono estrinsecarsi con una serie di eventi nocivi, dal danno acuto causato dall'inalazione al cancro del polmone, secondo uno spettro completo dell'apparato respiratorio che comprende la patologia pleurica, interstiziale e forme infiammatorie.**

La patologia occupazionale respiratoria comprende un gran numero di malattie, che risultano da inalazione di particelle specifiche, gas, vapori o fumo. Prima che venissero stabilite linee guida sulla salute sul luogo di lavoro, le malattie occupazionali erano una causa maggiore di morbidità e mortalità. In alcune aree interventi adeguati sul luogo di lavoro hanno ridotto, per esempio, l'esposizione a polveri inorganiche come silice o asbesto. Tuttavia, a causa della lunga latenza, l'incidenza del cancro del polmone occupazionale, la cui causa sia attribuibile a questi particolari agenti, rimane ancora molto alta. Come altro esempio, la riduzione dell'esposizione al lattice in ambiente ospedaliero ha dato come risultato la diminuzione dell'asma indotta da lattice, ma questa riduzione è stata effettuata solo in alcune nazioni e non in altre. In molti luoghi di lavoro l'esposizione a una varietà di agenti irritanti, sensibilizzanti, fibrogenici e carcinogeni costituisce ancora una sfida maggiore. In totale, gli agenti occupazionali sono responsabili di circa il 15% (uomini) ed il 5% (donne) di tutte le forme di cancro respiratorio, il 17% di tutti i casi di asma negli adulti, il 15-20% dei casi di broncopneumopatie croniche ostruttive (BPCO) e il 10% dei casi di malattie interstiziali polmonari. Dato che le malattie occupazionali sono, in linea di principio, prevenibili, è molto importante che i clinici raccolgano le anamnesi lavorative, così da identificare le cause potenziali e costruire le basi per la prevenzione di malattie future.

Questo capitolo si focalizzerà sui rischi potenziali da esposizione: le malattie corrispondenti sono discusse nel capitolo 24.

Il contributo dell'ambiente di lavoro alle malattie delle vie

“

I meccanismi immunologici che sono alla base degli effetti della maggior parte degli agenti a basso peso molecolare non sono stati ancora completamente definiti

”

aeree e dei polmoni è cambiato, e sta tutt'ora cambiando, in molte nazioni. La pneumoconiosi, causa di invalidità, con la associazione di tubercolosi, non è più comune nei Paesi sviluppati, ma ha ancora un'elevata prevalenza in quelli in fase di rapida industrializzazione. Nelle nazioni sviluppate l'utilizzo dell'asbesto è diminuito considerevolmente, mentre è ancora impiegato largamente in quelle in via di sviluppo (figura 1). Così il tributo in mortalità nelle nazioni in via di sviluppo può essere previsto. D'altro canto l'esposizione ai diisocianati e al berillio, per esempio, è ancora in fase di aumento in Europa; di conseguenza i casi di asma e di berilliosi sono visti attualmente nelle nostre cliniche.

Anamnesi e determinazione dell'esposizione

Molte malattie respiratorie, come il cancro del polmone, la patologia interstiziale del polmone, l'asma e la BPCO possono essere causate sia da fattori non occupazionali che occupazionali. Quindi un'anamnesi di esposizione occupazionale è cruciale nel determinare il rischio di un lavoratore e nello stabilire la diagnosi di malattia respiratoria lavorativa. Sfortunatamente molti medici non hanno una conoscenza adeguata e/o non impiegano il loro tempo per raccogliere un'anamnesi adeguata sull'esposizione.

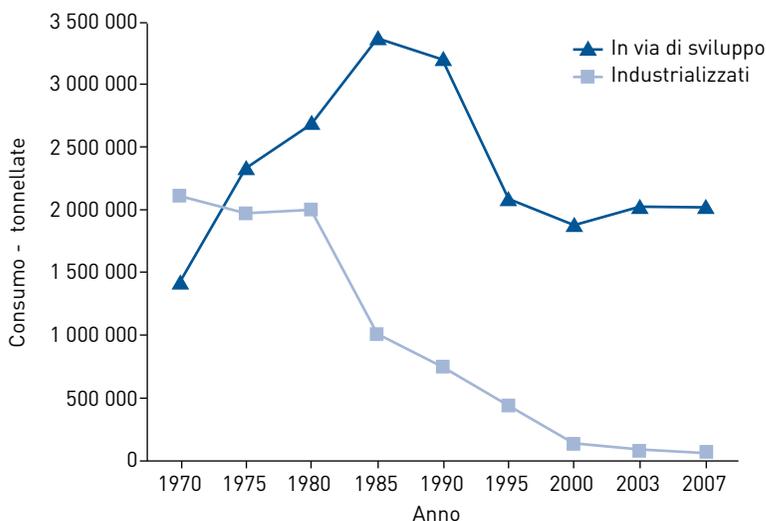


Figura 1 - Variazioni del consumo di asbesto nel mondo, 1970-2007, nelle nazioni in via di sviluppo e industrializzate. Riprodotto da: RICE, 2011, con il permesso dell'editore.

“
In molti
luoghi
di lavoro
l'esposizione
a una varietà
di agenti
cancerogeni
costituisce
ancora un
problema
maggiore
”

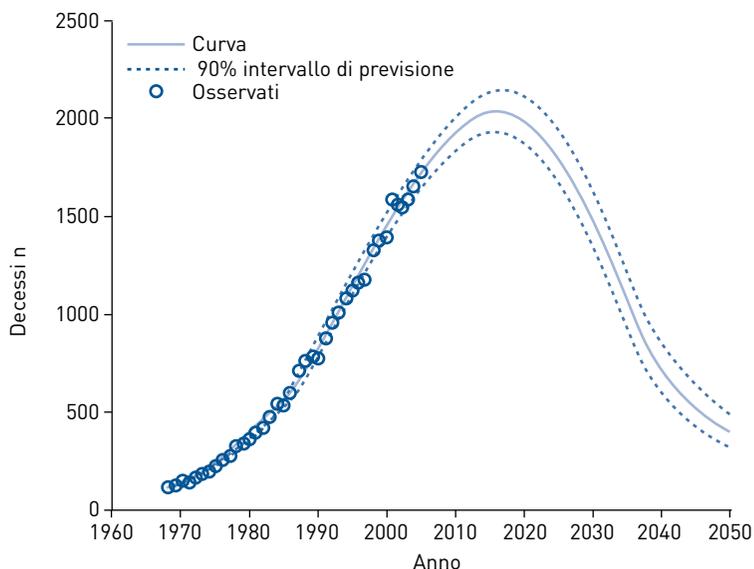


Figura 2 - Decessi osservati e previsti da mesotelioma nel Regno Unito (UK) con la curva del 50° percentile e il 90% intervallo di previsione. Riprodotto da: TAN et al., 2010.

Sequenza temporale

Alcune malattie respiratorie occupazionali hanno una lunga latenza e un livello cumulativo di esposizione critico (per esempio il cancro del polmone e la patologia polmonare interstiziale). Altre condizioni hanno una latenza breve e così la sequenza temporale dei sintomi è critica. Per il primo gruppo, in particolare, la raccolta anamnestica dell'esposizione occupazionale dovrebbe essere completa e iniziare dal primo impiego.

Dose

Sono necessari alti livelli di polveri per un lungo periodo di tempo per causare, per esempio, una pneumoconiosi o la BPCO. In contrasto, solo poche settimane di esposizione all'asbesto possono condurre al mesotelioma maligno 50 anni dopo. Alcune malattie allergiche occupazionali possono insorgere anche quando i livelli sono entro i limiti di legge, perché questi limiti non vengono generalmente definiti per escludere la sensibilizzazione.

Cofattori

Il fumo aumenta non solo il rischio di cancro del polmone occupazionale, ma anche alcune forme di asma e BPCO occupazionali. Allergie preesistenti possono aumentare il rischio di sensibilizzarsi a agenti lavorativi. I presidi di protezione respiratoria, se utilizzati in modo adeguato, possono ridurre il rischio di alcune patologie respiratorie occupazionali, ma la loro efficacia è molto limitata, per esempio, nei confronti dell'asma. In generale questi presidi costituiscono solo la "terza linea di difesa" dopo gli interventi tecnici e organizzativi per ridurre l'esposizione agli agenti sul luogo di lavoro.

Approccio clinico

Le componenti di un'accurata anamnesi occupazionale comprendono:

- Tipo di lavoro e attività: datore di lavoro, produzione della ditta, qualifica, anni di lavoro, descrizione di ruolo e attività, descrizione di tutti i presidi e del materiale utilizzato, descrizione dei processi di cambiamento e dei dati relativi e la associazione temporale tra sintomi e giorni lavorati.
- Stima dell'esposizione: polveri visibili o nebbie nell'aria e visibilità stimata, polveri sulle superfici, polveri visibili sull'espettorato (o secrezioni nasali) alla fine del turno lavorativo, ore lavorate per giorno e giorni per settimana, sistemi di processo lavorativo aperti o chiusi, presenza e descrizione di controlli tecnici e processi lavorativi (per esempio processi a umido, ventilazione locale delle combustioni), equipaggiamento protettivo personale usato (tipo, addestramento e prove di adeguatezza e comodità e luoghi di deposito), colleghi malati.
- Esposizione sul lavoro: attività lavorativa e materiali usati nelle stazioni di lavoro ambientali, tempi di pulizia del luogo di lavoro (durante o dopo i turni), procedure individuali di pulizia e processo impiegato (secco verso umido).
- Esposizione a casa: lavoro del partner, se il partner indossa o meno abiti lavorativi a casa, chi li pulisce, industrie nella zona.
- Altri: passatempi, animali domestici, problemi di riscaldamento o di condizionamento dell'aria, umidificatori, uso di vasca da idromassaggio, allagamenti domestici.

Latenza tra esposizione e malattia

Molti agenti inalati causano sintomi al momento dell'esposizione. Questi comprendono gli "allergeni di tipo I" (quelli che provocano una risposta immediata, anche se possono provocare anche una risposta ritardata) e gli agenti irritanti. Dopo l'esposizione può trascorrere un periodo di latenza di circa 8 – 16 ore in pazienti che sviluppano edema polmonare tossico e alveolite allergica estrinseca (polmonite da ipersensibilità). All'altro estremo, il lento accumulo di polveri minerali può provocare la malattia molti anni dopo. Il cancro respiratorio occupazionale nella maggior parte dei casi insorge dopo un periodo di latenza di almeno 10 anni dall'esposizione a carcinogeni. Nel caso del mesotelioma maligno il periodo di latenza dura fino a 50 anni e, di conseguenza, il picco di incidenza di questa malattia non è stato ancora raggiunto (figura 2).

Concentrazioni massime sul luogo di lavoro

In generale lo scopo principale per definire le massime concentrazioni sul luogo di lavoro è proteggere la salute del lavoratore, in base all'evidenza scientifica. In Germania i valori MAK ("Maximale Arbeitsplatzkonzentration: concentrazione massima sul luogo di lavoro) sono derivati dalla DFG Commission for Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, conosciuti meglio come la Commissione MAK. Questo organo indipendente è stato incaricato dalla German Research Foundation (DFG) di stabilire lo stato attuale della ricerca sui rischi che sostanze e materiali usati in ambito lavorativo pongono sulla salute, informandone di conseguenza le autorità. Il principale risultato pratico ottenuto dalla Commissione sono le raccomandazioni scientifiche per definire i valori MAK e BAT (valori di tolleranza biologica per l'esposizione occupazionale), per classificare le sostanze

“
La latenza
del mesotelioma
maligno
dura fino a
50 anni...
il picco di
incidenza non
è stato ancora
raggiunto

”

Gas irritanti

Alta solubilità in acqua, *per es.* ammoniacca, anidride solforosa, cloruro di idrogeno

Moderata solubilità in acqua, *per es.* cloro, idrogeno solforato

Bassa solubilità in acqua, *per es.* ozono, biossido di azoto, fosgene

Composti chimici organici

Acidi organici, *per es.* acido acetico

Aldeidi, *per es.* formaldeide, acroleina

Isocianati

Amine, *per es.* idrazina, clorammina

Gas lacrimogeno (CS), iprite

Solventi organici, compresi alcuni spray lucidanti per scarpe

Alcuni prodotti agrochimici (paraquat, inibitori della colinesterasi)

Composti metallici

Vapori di mercurio

Ossidi metallici, *per es.* quelli di cadmio, vanadio, manganese, osmio

Alogenuri, *per es.* cloruro di zinco, tetracloruro di titanio, pentacloruro di antimonio, esafloruro di di uranio

Nichel tetracarbonile

Idruri di boro, litio, arsenico, antimonio

Fumi di metallo

Miscela complesse

Fumi di incendi

Prodotti di pirolisi da plastica

Miscela di solventi

Spore e tossine da microorganismi

Fumi di polimeri

Tabella 1 – Cause di polmonite chimica.

carcinogeniche, embrio/fetotossiche, mutagene delle cellule embrionali e per la valutazione dei metodi di misura. Queste raccomandazioni sono liberamente consultabili on line (vedi oltre). A livello comunitario, la Commissione Europea ha designato lo Scientific Committee on Occupational Exposure Limit Values (SCOEL), con il mandato di informare la Commissione sui limiti di esposizione delle sostanze chimiche sul luogo di lavoro. La realizzazione pratica di questo compito consiste nella preparazione di raccomandazioni scientifiche per la Commissione, che sono utilizzate per proporre i regolamenti relativi ai valori limite di esposizione occupazionale alle sostanze chimiche sul luogo di lavoro (OELVs). La procedura prevede che personalità

	Operatori sanitari	Altre occupazioni
Virus, per via aerea		
Varicella	Tutti	
Morbillo	Medici e infermieri	
Rosolia	Tutti	
Parotite	Pediatrati e dentisti	
Pertosse	Tutti	
Infezione da parvovirus B 19	Infermieri	
Infezione da RSV	Tutti	
Infezione da adenovirus	Membri dello staff di cliniche oculistiche, terapie intensive e assistenza pediatrica a lungo termine	
Influenza	Medici e infermieri	Impiegati
SARS-coronavirus A	Medici, infermieri, assistenti sanitari e altri, assistenti casa di cura, addetti alle pulizie, personale di laboratorio	Addetti ai trasporti, viaggiatori per affari, venditori di animali esotici
Virus H5N1 dell'influenza aviaria	Medici, infermieri, assistenti sanitari	Allevatori di polli, addetti all'agricoltura e ai mercati
Infezione da micoplasma	Tutti	
Batteri, per via aerea		
Tubercolosi	Infermieri, medici, patologi, assistenti di laboratorio, addetti alle pulizie	
Antrace	Fornitori ospedalieri	Addetti all'agricoltura, addetti alla lana, addetti alle poste
Psittacosi		Addetti alla lavorazione della carne di tacchino
Virus, per via ematica		
Infezione da HIV	Medici, infermieri, dentisti e addetti all'odontoiatria, assistenti di laboratorio, tecnici di unità dialitiche, terapisti respiratori	Imbalsamatori e tecnici di anatomia patologica
Infezione da Ebola	Infermieri	

Tabella 2 – Infezioni respiratorie che possono essere acquisite per via occupazionale. RSV: virus respiratorio sinciziale; SARS: sindrome respiratoria acuta grave. Riprodotto da: Ho et al. 2007, con autorizzazione dell'editore.

autorevoli vengano consultate riguardo la bozza delle raccomandazioni elaborata da SCOEL, per permettere alle parti interessate di inviare commenti e dati ulteriori, che siano basati sull'evidenza scientifica. Le raccomandazioni elaborate da SCOEL sono disponibili anche on line (vedi oltre). Negli USA i valori limite di soglia (TLVs) e gli indici di esposizione biologica (BELs), definiti dalla American Conference of Governmental Industrial Hygienist, sono determinazioni eseguite da un organo di volontari indipendenti e riconoscibili. Questi rappresentano l'opinione della comunità scientifica, dopo la revisione dei dati disponibili, che l'esposizione a livelli uguali o inferiori di TLV o Bel non origini un rischio eccessivo di malattia o danno (vedi www.acgih.org/TLV).

Agenti di alto peso molecolare

Zecche, acari
Alghe
Antigeni di origine animale
Artropodi
Enzimi biologici
Crosteacei, frutti di mare, pesci
Farina
Muffe
Funghi
Piante
Prodotti naturali derivati dalle piante
Pollini
Gomme vegetali

Agenti di basso peso molecolare

Ammine alifatiche (etilenammine e altre)
Anidridi
Ammine aromatiche
Diisocianati
Farmaci
Flussi di saldatura
Fungicidi
Metalli
Ammine quaternarie
Coloranti reattivi
Polvere di legno e corteccia
Varie sostanze chimiche

Tabella 3 – Cause di asma occupazionale.

Minerali

Carbone
Fibre di vetro artificiali
Miscele di oli
Cemento "portland"
Silice
Silicati

Metalli

Osmio
Vanadio
Polveri di acciaio

Polveri organiche

Cotone
Grano
Legno

Sostanze chimiche/gas/fumi

Ammoniaca
Esposizioni dei vigili del fuoco
Cadmio
Isocianati
Biossido di zolfo
Fumi di saldatura
Fumo di tabacco ambientale
Nerofumo

Tabella 4 – Agenti che, nel caso di condizioni igieniche lavorative trascurate, possono causare la bronchite occupazionale e la broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Esposizioni e loro effetti

Il danno da inalazione acuta può causare varie manifestazioni cliniche e può danneggiare sia le vie aeree che il parenchima polmonare. In linea di principio, la sede del danno dipende dalla natura dell'agente inalato. Le cause della polmonite chimica possono essere raggruppate in quattro categorie principali (tabella 1).

Inoltre, certi agenti organici possono causare (principalmente) febbre da inalazione. Un'elevata esposizione a batteri, funghi ed endotossine in cotonifici, impianti di trattamento delle granaglie, in allevamenti e in ambienti paragonabili è all'origine della polmonite tossica da agenti organici.

Infezioni occupazionali

Paragonate alle malattie respiratorie occupazionali causate dall'esposizione a gas, vapori e polveri sul lavoro, le infezioni respiratorie acquisite con il lavoro hanno ricevuto una scarsa attenzione fino all'epidemia di sindrome infettiva virale respiratoria acuta grave (SARS) nel 2003 che colpì più di 8000 individui, globalmente, un quinto dei quali era costituito da operatori sanitari.

Numerose infezioni occupazionali, comunque, sono state riconosciute come tali da molto tempo. In anni recenti si sono ripresentate infezioni come la tubercolosi – in particolare la TBC multiresistente ai farmaci – e l'antrace. Un'altra infezione virale occupazionale che è emersa nell'ultimo decennio è l'influenza aviaria (H5N1) (tabella 2).

Asma occupazionale

Gli agenti lavorativi noti che causano asma allergico occupazionale comprendono sia composti ad alto (glicoproteine di origine animale e vegetale) che a basso peso molecolare. Le proteine ad alto peso molecolare e alcuni composti a basso peso (come i sali di platino, coloranti reattivi, anidridi acide, sulfone cloramide e alcune specie di legno) agiscono attraverso un meccanismo conosciuto IgE mediato. Invece non sono ancora stati ben caratterizzati i meccanismi immunologici che sono alla base degli effetti della maggior parte degli agenti a basso peso molecolare (come isocianati, sali persolfati, aldeidi e polveri di legno).

La distribuzione degli agenti causali varia largamente nelle varie aree geografiche e dipende dal tipo di attività industriali e/o agricole. Sono stati identificati tra 350 e 400 agenti come causa di asma occupazionale. Liste aggiornate di agenti causali e occupazionali sono disponibili on line (vedi per esempio www.asthme.csst.qc.ca). Le cause più comuni di asma occupazionale sono elencate nella tabella 3.

Un problema maggiore che si incontra nell'ambito dell'asma occupazionale è costituito dal fatto che gli agenti pertinenti vengono identificati principalmente da organizzazioni non in grado di decidere riguardo le norme da mettere in atto; quindi la maggior parte di essi non è soggetta a regolamenti. Ogni anno vengono riconosciuti circa 10 nuovi agenti.

BPCO occupazionale

Alcuni disordini ostruttivi delle vie aeree correlati al lavoro possono venire classificati come BPCO, anche se non rientrano precisamente in questa categoria. Per esempio, si possono verificare situazioni variabili di limitazione delle vie aeree dopo l'esposizione lavorativa a polveri organiche come il cotone (cioè la bissinosi), lino, canapa, juta, sisal e cereali vari (tabella 4).

Questi disturbi delle vie aeree, indotti da polveri organiche, sono talvolta classificati come disordini simili all'asma, tuttavia l'esposizione cronica può determinare sia una condizione di bronchite cronica sia di limitazione del flusso delle vie aeree poco reversibile. Bronchiolite obliterante e asma indotto da agenti irritanti sono altre situazioni che possono sovrapporsi clinicamente alla BPCO occupazionale.

Il termine "polvere fastidiosa" è usato di frequente per definire un'esposizione ritenuta generalmente senza effetti nocivi sulla salute. Vi è comunque un'evidenza abbondante che questo sia un termine inappropriato. Anche se, a priori, non sussistono ragioni biologiche per il non verificarsi di una risposta simile agli inalanti occupazionali irritanti, è stato in qualche modo più difficile, fino in tempi recenti, dimostrare un'associazione tra esposizione lavorativa e BPCO in studi epidemiologici. Per la BPCO è stato individuato un rischio dovuto a fattori occupazionali attribuibile alla popolazione (PAR) di circa il 15-20%.

“
*L'esposizione
ai diisocianati
e al berillio
è ancora in
aumento, di
conseguenza
si osservano
attualmente
casi di asma e
berilliosi*
”

Polveri inorganiche di struttura fibrosa

Amianto
Palygorskites (attapulgite e sepiolite)
Wollastonite
Zeoliti
Carbonato di silice (carborundum)
Ossido di alluminio
Batuffoli di nylon

Polveri inorganiche di struttura non fibrosa

Silice cristallina
Polvere di carbone
Composti del carbonio (grafite, nerofumo, scisto bituminoso)
Mica
Caolino
Nefelina
Farina fossile
Talco

Metalli inalati e composti metallici

Berillio
Cobalto
Alluminio
Titanio
Zirconio
Terre rare (lantanidi)
Ferro, stagno, bario (causa di 'pneumoconiosi benigne')

Tabella 5 – Cause di pneumoconiosi.

Interstiziopatie polmonari occupazionali

Sono stati individuati molti agenti, differenti tra di loro, essere causa di interstiziopatie polmonari, alcuni ben descritti, altri poco caratterizzati; comunque questa lista è attualmente in fase di incremento. Queste malattie sono state in precedenza definite come le "pneumoconiosi", ma la lista delle cause di interstiziopatie occupazionali conosciute si estende ben oltre le forme tradizionali, da carbone, asbesto e silice (tabella 5). In ampi studi circa il 5-10% dei casi di interstiziopatie polmonari si rivela essere causato da agenti occupazionali.

Un'altra forma importante di interstiziopatia è costituita dall'alveolite allergica estrinseca (conosciuta anche come polmonite da ipersensibilità) – vedi anche il capitolo 24. Vi è una lista estesa e tutt'ora in espansione di agenti occupazionali che sono causa riconosciuta di questa malattia (tabella 6).

Malattia	Esposizione
Polmone da condizionatore d'aria	Umidificatori
Polmone dell'allevatore	Polveri di pelo, particelle di capelli, urina secca di ratto
Bagassosi	Canna da zucchero ammuffita
Polmone dell'ornitologo	Deiezioni e piume
Polmone degli addetti ai caseifici	Muffe del formaggio
Polmone del contadino	Fieno, paglia e grano ammuffiti
Polmone della vasca da idromassaggio	Batteri nel vapore nelle vasche da idromassaggio
Polmone dei lavoratori del malto	Malto ammuffito
Malattia degli addetti alla corteccia di acero	Corteccia d'acero ammuffita
Polmone degli addetti ai funghi	Composti di funghi ammuffiti
Sequoiosi	Segatura ammuffita
Malattia dei fanghi di depurazione	Polvere di fanghi trattati con il calore
Polmone del coleottero del grano	Grano ammuffito, farina, polvere
Suberosi	Polvere di sughero ammuffito
Malattia dei lavoratori della pasta del legno	Truciolini di legno ammuffiti

Tabella 6 – Cause di alveolite allergica estrinseca/polmonite da ipersensibilità.

Evidenza sufficiente	Evidenza limitata
Prodotti dell'alluminio	Miscela di acidi, forti inorganici
Arsenico e prodotti dell'arsenico inorganico	Fabbricazione di vetro artistico, contenitori di vetro, prodotto pressato
Amianto (tutte le forme)	Immissione nell'ambiente interno di utilizzo domestico di combustibile a biomasse (principalmente legno)
Berillio e composti del berillio	Fabbricazione di elettrodi a carbone
Bis (clorometil) etere	Esposizione combinata a toluene alfa-clorato e cloruro di benzile
Clorometil metil etere (technical grade)	Metalli di cobalto con carbonato di tungsteno
Cadmio e composti del cadmio	Creosoti
Composti del cromo esavalente	Scarichi di motori, diesel
Carbone, emissione nell'ambiente interno da combustione familiare	Frittura, emissioni da alte temperature
Gasificazione del carbone	Insetticidi nonarsenicali (esposizione occupazionale nella diffusione mediante spray e nell'applicazione)
Pece di catrame originata dal carbone	Processi di stampa
Produzione di carbon fossile	2,3,7,8-tetraclorodibenzo-para-diossina
Miniere di ematite (sotto suolo)	Fumi di saldatura
Fonderie di ferro e acciaio	
MOPP (miscela di vincristina-prednisone-mostarda azotata-procarbazona)	
Composti del nichel	
Tinture	
Plutonio	
Radon 222 e prodotti del suo decadimento	
Industria di produzione della gomma	
Polvere di silice, cristallina	
Fuliggine	
Senape di zolfo	
Fumo di tabacco, passivo	
Fumo di tabacco	
Raggi X, raggi gamma	

Tabella 7 – Cause occupazionali di cancro del polmone. Adattato da: Cogliano et al., 2011, con il permesso dell'editore.

Cancro del polmone occupazionale

Facendo seguito a una discussione scientifica approfondita, l'International Agency for Research on Cancer ha classificato gli agenti causali con sufficiente e quelli con limitata evidenza di essere causa di cancro del polmone (tabella 7). Come si può vedere, è notevole la quantità di attività industriali e occupazionali che aumentano il rischio di cancro del polmone. Tuttavia la maggior parte dei tumori maligni occupazionali del polmone è causata dall'asbestosi.

Malattie pleuriche occupazionali

L'asbesto causa sia il mesotelioma maligno che varie malattie pleuriche non maligne (ispessimento diffuso, placche non calcifiche e calcifiche), versamento pleurico benigno. Anche esposizioni molto limitate e per brevi periodi di tempo sono in grado di causare il mesotelioma maligno. Questo è un segnale dell'esposizione all'asbesto, sia sul lavoro che nell'ambiente e, come è stato discusso in precedenza, il suo periodo temporale di latenza dura fino a 50 anni. Di conseguenza l'approccio a malati con mesotelioma deve comprendere una dettagliata anamnesi occupazionale. Liste riassuntive possono essere utili per medico e paziente (vedi anche il capitolo 24).

Lectures ulteriori



Generali

- Newman LS. Occupational illness. N Engl J Med 1995; 333: 1128–1134.

Danni da inalazione

- Palmieri TL, Enkhbaatar P, Sheridan R, et al. Studies of inhaled agents in inhalation injury. J Burn Care Res 2009; 30: 169–171.

Asma e BPCO

- Balmes JR, Nowak D. COPD caused by occupational exposure. In: Donner CF, Carone M, eds. COPD. Oxford, Clinical Publishing, 2007; pp. 85–96.
- Baur X, Bakehe P, Vellguth H, et al. Bronchial asthma and COPD due to irritants in the workplace – an evidence-based approach. J Occup Med Toxicol 2012; 7: 19.
- Vandenplas O. Occupational asthma: etiologies and risk factors. Allergy Asthma Immunol Res 2011; 3: 157–167.

Interstiziopatie e pneumoconiosi

- Glazer CS, Newman LS. Occupational interstitial lung disease. Clin Chest Med 2004; 25:

Infezioni

- Ho PL, Becker M, Chan-Yeung MM. Emerging occupational lung infections. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 710–721.

Cancro del polmone e mesotelioma

- Cogliano VJ, Baan R, Straif K, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1827–1839.
- Rice J. The global reorganization and revitalization of the asbestos industry, 1970–2007. *Int J Health Serv* 2011; 41: 239–254.
- Tan E, Warren N, Darnton AJ, et al. Projection of mesothelioma mortality in Britain using Bayesian methods. *Br J Cancer* 2010; 103: 430–436.

Livelli di esposizione

- Deutsche Forschungsgemeinschaft. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics
- European Commission. Scientific Committee on Occupational Exposure Limits document library. ec.europa.eu/social/keyDocuments.jsp?type=0&policyArea=82&subCategory=153&country=0&year=0&advSearchKey=recommendation&mode=advancedSubmit&langId=en&orderBy=docOrder

Introduzione



Punti chiave

- **L'esposizione al fumo di tabacco ambientale viene classificata da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità come cancerogeno umano. Non ci sono livelli di esposizione sicuri.**
- **I bambini esposti a "fumo di seconda mano" subiscono l'aumento del rischio di sindrome della morte improvvisa del lattante, infezioni respiratorie acute, otite e aggravamento dell'asma. Il fumo dei genitori causa nei bambini sintomi respiratori e ne rallenta lo sviluppo polmonare.**
- **Legislazioni anti fumo hanno come risultato la riduzione statisticamente significativa dei sintomi respiratori e l'aumento della funzionalità respiratoria.**

Fumo passivo significa: 1) esposizione a fumo di seconda o terza mano dopo la nascita, respirando aria che contiene sostanze tossiche che risultano dalla combustione dei prodotti del tabacco; 2) esposizione nell'utero a sangue materno contaminato dalla combustione degli stessi prodotti.

Fumo di seconda mano (SHS) o fumo di tabacco ambientale (ETS) è il nome attribuito alla miscela di "fumo principale" (proveniente dall'espriato di un fumatore) e "fumo collaterale" (emesso dal tabacco che brucia tra un'aspirazione della sigaretta e l'altra), contaminanti immessi nell'aria durante l'aspirazione e che diffondono attraverso la parte cartacea della sigaretta e attraverso la bocca tra le aspirazioni. È una miscela complessa di gas di circa 4000 particolati chimici, che vengono generati dalla combustione e dal fumo di prodotti del tabacco. Fra questi, ≥ 250 sono riconosciuti essere tossici o carcinogeni.

La maggior parte dei composti presenti nel fumo principale si forma durante la combustione. I costituenti di fumo principale e collaterale sono ampiamente simili, ma ci sono importanti differenze nei loro rapporti di emissione nell'aria: infatti il modo in cui la sigaretta brucia durante e tra le aspirazioni risponde a criteri fisici e chimici diversi. Il fumo principale si origina durante l'inalazione a una temperatura di circa 800 - 900°C, più elevata rispetto al fumo collaterale (600°C) causa dell'aumento dei livelli di ossigeno che passa attraverso la sigaretta. Inoltre il primo ha un pH di 6.0 - 6.7, più acido del secondo (pH 6.7-7.5). Il processo di combustione che genera il fumo collaterale produce inoltre particolati (PM) di dimensioni molto inferiori, con la presenza di

“

Provvedimenti, come separare fumatori e non fumatori, pulire l'aria, ventilare gli edifici, non prevengono l'esposizione dei non fumatori al fumo "di seconda mano"

”

molti carcinogeni e tossine a concentrazioni più alte. Tuttavia la diluizione, le reazioni chimiche, la deposizione e altri processi di rimozione possono diminuire la concentrazione di costituenti SHS trasportati nell'aria, alterare la distribuzione delle dimensioni delle particelle sospese e modificare chimicamente alcuni dei costituenti SHS più reattivi (tabella 1). Fumo di terza mano è il nome attribuito a sostanze che sono emesse nuovamente nell'aria, provenendo da superfici solide, dove erano state depositate durante il fumo.

Effetti nocivi sulla salute di SHS

Molti rapporti del governo USA, andando a ritroso fino al 1972 (Surgeon General's report "The Health Consequences of Smoking") hanno discusso gli effetti nocivi di SHS. National Research Council ed Environmental Protection Agency (EPA) hanno anche verificato in modo indipendente gli effetti sulla salute dell'esposizione a ETS (figura 1).

Il rapporto EPA, pubblicato nel 1992, ha confermato gli effetti respiratori di ETS, compresi:

- Il cancro del polmone negli adulti non fumatori. Il fumo passivo è considerato un agente causale del cancro del polmone negli adulti; così ETS, dato il peso dell'evidenza, appartiene alla categoria di composti classificati da EPA come carcinogeni di gruppo A (umani conosciuti).
- Malattie e disturbi respiratori non tumorali.
 - L'esposizione dei bambini a ETS da fumo parentale è associato come agente di causa

Costituente	Emissione di SS per sigaretta	Quantità di SHS per m ³
Benzene	163–353 µg	4.2–63.7 µg
Benzo[a]pirene	45–103 ng	0.37–1.7 ng
NNK	201–1440 ng	0.2–29.3 ng
4-Aminobifenile	11.4–18.8 ng	
2-Naftilamina	63.1–128 ng	
1,3-Butadiene	98–205 µg	0.3–40 µg
Formaldeide	233–485 µg	143 µg

Tabella 1 – Carcinogeni nel fumo di sigarette "collaterale" (SS) e di "seconda mano" (SHS). NNK: 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanone.



“
*Il fumo
passivo è un
agente causale
associato
al cancro
del polmone
degli adulti*
”

a: aumento della prevalenza dei sintomi respiratori di irritazione (tosse, catarro e broncospasmo); aumento della prevalenza di versamento nell'orecchio medio (un segno di otite media); e una lieve riduzione della funzionalità respiratoria, che tuttavia è statisticamente significativa, come può essere confermato misurando le capacità polmonari. In bambini asmatici l'esposizione a ETS viene considerata un agente causale di ulteriori episodi di broncospasmo e di aggravamento della malattia.

- L'evidenza epidemiologica è suggestiva, ma non conclusiva, che l'esposizione a ETS aumenti il numero di nuovi casi di asma in bambini che non hanno mostrato sintomi in precedenza. Sulla base di questa evidenza e degli effetti ben conosciuti di ETS sul sistema immunitario e sui polmoni (per es. atopia e iperresponsività delle vie aeree), la conclusione è stata che ETS è un fattore di rischio per l'induzione dell'asma in bambini precedentemente asintomatici. I dati suggeriscono che sono necessari livelli di esposizione relativamente elevati per indurre nuovi casi di asma nei bambini.
- Effetti sfumati, ma significativi, del fumo passivo sul sistema respiratorio degli adulti non fumatori, comprendenti tosse, produzione di catarro, dispnea e riduzione della funzionalità respiratoria.

Quando sono state pubblicate le prime relazioni vi è stata incertezza circa il rapporto di SHS con la sindrome della morte improvvisa del neonato (SIDS), le infezioni delle vie aeree superiori e l'otite media nei bambini. In ogni caso, a partire dal 2006, quando US Surgeon General ha pubblicato "The Health -Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke", è stato possibile stabilire che:

- SHS causa decessi prematuri e patologie in bambini e in adulti che non fumano.
- I bambini esposti a SHS hanno un rischio aumentato di SIDS, infezioni respiratorie acute, otiti e asma più grave. L'abitudine al fumo dei genitori provoca sintomi respiratori e rallenta lo sviluppo polmonare dei loro figli.
- SHS ha effetti immediati nocivi sull'apparato cardiovascolare degli adulti e causa la malattia coronarica del cuore e il cancro del polmone.
- L'evidenza scientifica indica che non vi sono livelli di esposizione da SHS liberi da rischi.
- Molti milioni di Americani, sia bambini che adulti, sono ancora esposti a SHS nelle loro abitazioni e nei loro luoghi di lavoro, nonostante progressi effettivi riguardo al controllo del tabacco.
- Il divieto di fumare negli ambienti interni protegge in modo esaustivo i non fumatori dall'esposizione a SHS. Tuttavia provvedimenti come la separazione tra fumatori e non fumatori, la pulizia dell'aria e la ventilazione degli edifici non possono prevenire l'esposizione dei non fumatori a SHS.

Europa

Negli ultimi 10 anni in Europa sono state pubblicate due relazioni circa l'onere della malattia causata da SHS: "Analysis of the Science and Policy in Europe for the Control of Tobacco" (ASPECT) nel 2005; e "Lifting the Smokescreen: 10 Reasons for a Smoke Free Europe" da Smoke Free Partnership (SFP) nel 2006.

Entrambe trattano l'entità degli effetti sulla salute di SHS nelle nazioni europee, svolgendo anche considerazioni economiche. Il rapporto SFP stima che 79.449 adulti siano deceduti nel 2002 all'interno dell'Unione Europea a causa dell'esposizione di SHS; stima inoltre la mortalità per ciascuno degli stati membri. Nel marzo 2002 il Royal College of Physicians ha pubblicato un rapporto intitolato "Fumo Passivo e Bambini". È stato focalizzato sulla situazione nel Regno Unito; inoltre ha presentato l'evidenza scientifica tratta dalla letteratura mondiale sugli effetti nocivi del fumo passivo sui feti e sulla riproduzione. Gli autori del rapporto hanno stimato che nel Regno Unito, SHS provochi ogni anno 121.400 nuovi casi di otite media, 20.500 casi di nuove infezioni delle vie aeree inferiori e 22.600 nuovi casi di broncospasmo, così come 40 casi di SIDS.

USA

Secondo la relazione EPA del 1992, si stima che ETS causi circa 3.000 decessi per cancro del polmone per anno tra i non fumatori (individui che non hanno mai fumato ed ex fumatori) di entrambi i sessi negli USA. Anche se in questa stima ci sono incertezze statistiche e relative al modello impiegato, e di fatto le cifre potrebbero essere superiori o inferiori, l'intervallo di confidenza complessivo in questa stima si pone da medio ad alto, e la premessa impiegata nel calcolo tenderebbe a sottostimare il rischio attuale della popolazione.

In bambini esposti a ETS a causa dell'abitudine al fumo dei genitori (specialmente la madre), in particolare nei lattanti, si riscontra, come conseguenza, l'aumento del rischio di infezioni delle vie aeree inferiori (polmonite, bronchite e bronchiolite). La relazione EPA ha stimato, con un intervallo di confidenza elevato, che l'esposizione a ETS negli USA provochi ogni anno 150.000 –

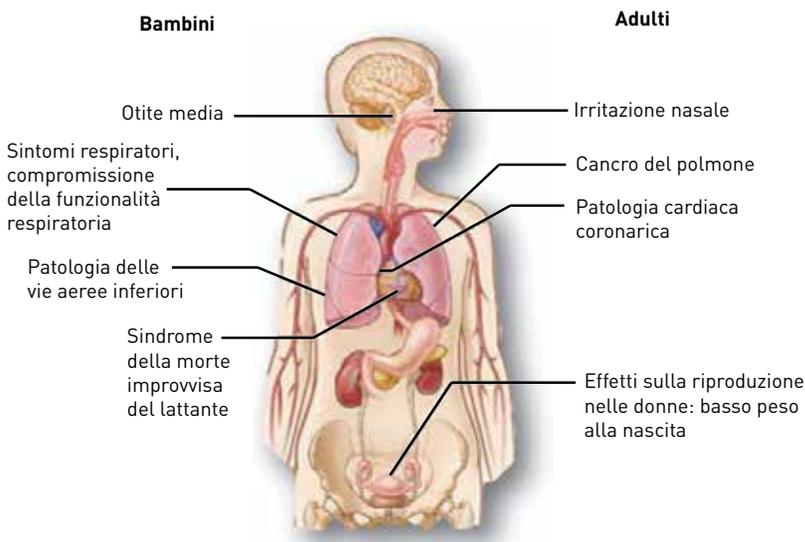


Figura 1. Il danno da esposizione a fumo di "seconda mano". Riprodotto da US Surgeon General's report "How Tobacco Smoke Causes Disease", 2010.

300.000 di queste infezioni in neonati e bambini di età inferiore ai 18 mesi; ne conseguono 7.500-15.000 ricoveri ospedalieri. Bambini fino ai tre anni di età sono stati identificati a rischio per le infezioni delle vie aeree inferiori, ma non è stata elaborata una stima dei dati per quelli con oltre 18 mesi.

La relazione ha inoltre stimato che l'esposizione a ETS riacutizzi i sintomi in circa il 20% dei 2-5 milioni di bambini asmatici negli USA e che sia un fattore maggiore di aggravamento in circa il 10%.

Misurazione di SHS

Il metodo di misurare l'esposizione a ETS più diretto e più ampiamente usato è il monitoraggio personale delle particelle respirabili e della nicotina. Essi forniscono un buon indice di esposizione cumulativa per un periodo relativamente corto di tempo. Tuttavia hanno delle limitazioni rilevanti, per la durata delle misure, la rappresentatività dell'attività e il costo.

Particelle

Il particolato, o PM, è il termine che definisce le piccole particelle di materiale solido o semi-solido che si trovano nell'atmosfera. Consiste di varie combinazioni di frammenti solidi secchi, nuclei solidi con rivestimento liquido e piccole gocce di liquido. Nel caso di particelle di origine aerea, le dimensioni iniziali di quelle prodotte dal fumo di sigaretta sono state indicate essere 0.3-1.0 μm . Questa immagine non è accettata da tutti, comunque: le dimensioni delle particelle da fumo "collaterale" sono classicamente definite 0.01-1.0 μm , mentre quelle da fumo "principale" sono 0.1-1.0 μm .

I fotometri, i contatori ottici di particelle (OPCs) e i contatori di particelle a condensazione (CPCs) misurano le particelle di origine aerea in tempo reale. Ciascuna tecnologia ha una sensibilità unica per caratteristiche specifiche delle particelle, come dimensioni, massa e indice refrattario.

Gli strumenti usati più comunemente per le misurazioni di PM sono il profilatore per aerosol di particolato Met One Aerocet 531 (Met One Instruments) e il profilatore di particelle a condensazione TSI SidePak AM510 (TSI).

Nicotina

Il vapore di nicotina può essere raccolto su filtri campione da campionatori passivi e analizzato usando il gas cromatografo/spettrometro di massa (GC/MS). Possono essere determinate concentrazioni a partire da 0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$.



Marcatori biologici

I marcatori biologici sono utili anche per determinare l'esposizione a ETS, perché ci permettono di predire i rischi potenziali per la salute di individui esposti e di aumentare la nostra comprensione dei meccanismi del cancro correlato al tabacco. Essi ci offrono la possibilità di evitare molte fonti di bias o i problemi che potrebbero insorgere riguardo all'accuratezza della segnalazione dei dati da parte dei partecipanti agli studi.

I biomarcatori più specifici su esposizione a SHS sono il tiocianato, la nicotina (su saliva, plasma o urine) e la cotinina, un metabolita della nicotina (su saliva, plasma, urine o capelli). Quest'ultima è considerata comunemente il marcatore di scelta, perché è il più specifico e sensibile per fumatori e non fumatori, e riflette l'esposizione alla nicotina, che è pressoché interamente specifica del tabacco, mentre il tiocianato è influenzato dalla dieta. Anche la carbossiemoglobina nel sangue e il monossido di carbonio nell'aria espirata sono marcatori relativamente facili da utilizzare per quantificare l'esposizione al tabacco, ma non sono specifici – sia il traffico stradale che l'emissione domestica ne possono influenzare i valori. Altre sostanze che possono essere misurate con più difficoltà e specificità variabile sono: la quantità di 4-aminobifenile legato all'emoglobina nei globuli rossi, di benzopirene legato al DNA nei globuli bianchi, di idrocarburi policiclici aromatici (PAHs) all'albumina nel plasma, di nitrosamine derivate dalla nicotina nelle urine, di idrossiprolina nelle urine e di n-nitrosoprolina nelle urine.

Benefici sulla salute delle legislazioni proibizionistiche riguardo al fumo

Benefici sulla salute respiratoria

La conoscenza e l'esperienza degli effetti benefici dei provvedimenti legislativi proibizionistici riguardanti il fumo sono acclamate. Studi sugli effetti precoci, realizzati negli USA, hanno

“
*Anche se
i bambini
possono
beneficiarne
in generale,
la legge non
protegge
dall'esposizione
in utero, a casa
o nei veicoli
privati*
”

mostrato benefici immediati sulla salute respiratoria dei baristi. L'introduzione di provvedimenti legislativi proibizionistici prima in Irlanda, in seguito in Scozia e in altre nazioni, ha consentito l'opportunità di misurarne gli effetti positivi sulla salute in singoli individui e nelle popolazioni. Studi differenti hanno confermato i risultati dello studio USA, mostrando una significativa riduzione dei sintomi respiratori e il miglioramento della spirometria. Negli studi irlandesi questi dati sono stati accompagnati dalla riduzione della cotinina e del monossido di carbonio nell'espriato; inoltre è stato anche riscontrato un significativo miglioramento dello scambio respiratorio dei gas. Gli effetti erano statisticamente significativi sia per i non fumatori che per gli ex fumatori, ma non per i fumatori attivi. È inoltre degno di nota come questi soggetti non fossero pazienti: erano in età lavorativa, avevano una funzionalità respiratoria normale; inoltre gli effetti positivi sono stati palesi un anno dopo il bando del fumo.

Effetti sulla salute cardiovascolare

Studi, effettuati su pazienti in USA, Italia e Scozia, hanno dimostrato una netta riduzione dell'infarto acuto del miocardio, da 17% in Scozia, a 11% in Italia. Effetti simili sono stati evidenziati da un piccolo studio regionale irlandese. Più recentemente, anche uno studio inglese ha mostrato una riduzione più lieve, ciò nonostante sicura, equivalente al 2.5%.

Altri benefici

Ci si aspetta che sarà necessario del tempo per vedere e analizzare con sicurezza gli effetti sul cancro del polmone ottenuti grazie a politiche proibizionistiche riguardo al fumo.

Recentemente vi sono state molte segnalazioni riguardo agli effetti positivi ottenuti in Irlanda e Scozia nell'ambito di gravidanza e bambini.



Protezione dall'esposizione a SHS

L'esposizione a SHS è quasi completamente prevenibile. La Commissione Europea e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), attraverso l'Articolo 8 di Framework Convention for Tobacco Control (FFCTC) e una Raccomandazione del Consiglio, hanno rispettivamente affermato il diritto delle persone di essere protette da SHS in pubblico e indicato come procedere. Essi hanno indicato di riconoscere ufficialmente gli effetti nocivi di SHS, la necessità di introdurre provvedimenti di legge specifici per prevenire il danno; inoltre dal momento che non vi sono livelli sicuri di esposizione (SHS è un carcinogeno di gruppo 1, secondo WHO) soluzioni che prevedano la ventilazione artificiale non sono accettabili. Da quando l'Irlanda ha varato provvedimenti di legge proibizionistici nel marzo 2004, si sono aggiunte molte altre nazioni: Norvegia, Regno Unito, Svezia, Finlandia, Slovenia, Lituania, Bulgaria e Turchia. Italia e Francia hanno varato in pratica leggi equivalenti. Spagna, Portogallo e Grecia avevano inizialmente introdotto leggi inadeguate, secondo gli standard di FCTC; tuttavia Grecia e Spagna (nel 2010 e nel 2011, rispettivamente) hanno già emendato le loro leggi, dato che hanno verificato la mancanza di efficacia di una limitazione parziale.

Le leggi anti fumo attuali proteggono gli adulti nei luoghi di lavoro e nelle sedi di intrattenimento. Anche se i bambini possono beneficiarne in generale, la legge non protegge dall'esposizione in utero, a casa o nei veicoli privati. Sono quindi necessari provvedimenti legislativi, possibilmente riguardo ai veicoli privati, dove sappiamo che in presenza di fumo i livelli di tossine possono essere molto elevati e causare malattie nei bambini esposti. Anche il terreno di gioco nei parchi pubblici è sempre più soggetto al divieto di fumo in Irlanda e USA. È anche necessario istituire servizi che aiutino le donne in gravidanza a smettere di fumare. Anche se provvedimenti legislativi che impediscano il fumo nelle abitazioni private non sono considerati possibili o appropriati al presente, si dovrebbe insistere su educazione, forte incoraggiamento e consigli. La legislazione su alloggi comunali e condomini potrebbe diventare una scelta ovvia, qualora l'approccio basato sulle scelte volontarie fallisca.

In conclusione, SHS causa morte e invalidità. Si può prevenire e sono stati largamente evidenziati benefici in termini di salute, per bambini e adulti, grazie ai provvedimenti legislativi anti fumo.

Letture ulteriori



- ASPECT consortium. Tobacco or Health in the European Union: Past, Present and Future. Luxembourg, European Commission, 2004. ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/Tobacco/Documents/tobacco_fr_en.pdf
- Baker RR. Product formation mechanisms inside a burning cigarette. Prog Energ Combust Sci 1981; 7: 135–153.
- Barone-Adesi F, Vizzini L, Merletti F, et al. Short-term effects of Italian smoking regulation on rates of hospital admission for acute myocardial infarction. Eur Heart J 2006; 10: 1093–1097.
- Claxton LD, Morin RS, Hughes TJ, et al. A genotoxic assessment of environmental tobacco smoke using bacterial bioassays. Mutat Res 1989; 222: 81–99.

- Cronin EM, Kearney PM, Kearney PP, et al. Impact of a national smoking ban on hospital admission for acute coronary syndromes: a longitudinal study. *Clin Cardiol* 2012; 35: 205–209.
- Eisner MD, Smith AK, Blanc PD. Bartenders' respiratory health after establishment of smoke-free bars and taverns. *JAMA* 1998; 280: 1909–1914.
- European Commission. Proposal for a Council Recommendation on Smoke-free Environments, 2009. ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/Tobacco/Documents/tobacco_prec2009_en.pdf
- Goodman P, Agnew M, McCaffrey M, et al. Effects of the Irish smoking ban on respiratory health of bar workers and air quality in Dublin pubs. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 840–845.
- Goodman PG, Haw S, Kabir Z, et al. Are there health benefits associated with comprehensive smoke-free laws? *Int J Public Health* 2009; 54: 367–378.
- International Agency for Research on Cancer. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monographs 2004; 83. monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/volume83.pdf
- Juster HR, Loomis BR, Hinman TM, et al. Declines in hospital admissions for acute myocardial infarction in New York State after implementation of a comprehensive smoking ban. *Am J Public Health* 2007; 97: 2035–2039.
- Kabir Z, Alpert HA, Goodman PG, et al. The effects of smokefree-home and workplace policies on second-hand smoke exposure levels in children: an evidence summary. *Pediatric Health* 2010; 4: 391–403.
- Kabir Z, Clarke V, Conroy R, et al. Low birth weight and preterm birth rates 1 year before and after the Irish workplace smoking ban. *BJOG* 2009; 116: 1782–1787.
- Kabir Z, Manning PJ, Holohan J, et al. Second-hand smoke exposure in cars and respiratory health effects in children. *Eur Respir J* 2009; 34: 629–633.
- Mackay DF, Nelson SM, Haw SJ, et al. Impact of Scotland's smoke-free legislation on pregnancy complications: retrospective cohort study. *PLoS Med* 2012; 9: e1001175.
- National Research Council, Committee on Advantages in Assessing Human Exposure to Airborne Pollutants. *Human Exposure Assessment to Airborne Pollutants: Advantages and Opportunities*. Washington DC, National Academy Press, 1991.
- Pell JP, Haw S, Cobbe S, et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2008; 359: 842–891.
- Rees VW, Connolly GN. Measuring air quality to protect children from secondhand smoke in cars. *Am J Prev Med* 2006; 31: 363–368.
- Report on Carcinogens. 11th Edn. Washington, United States Department of Health and Human Services, National Institute of Health, National Institute of Environmental Health Services, National Toxicology Program, 2005. ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s176toba.pdf
- Royal College of Physicians. *Passive Smoking and Children. A Report by the Tobacco Advisory Group*. London, Royal College of Physicians, 2010. bookshop.rcplondon.ac.uk/contents/pub305-e37e88a5-4643-4402-9298-6936de103266.pdf
- Sargent RP, Shepard RM, Glantz SA. Reduced incidence of admissions for myocardial infarction associated with public smoking ban: before and after study, *BMJ* 2004; 328: 977–980.
- Sims M, Maxwell R, Bauld L, et al. Short term impact of smoke-free legislation in England: retrospective analysis of hospital admissions for myocardial infarction. *BMJ* 2010; 340: c2161.
- Smoke Free Partnership. *Lifting the Smokescreen: 10 Reasons for a Smoke Free Europe*. www.european-lung-foundation.org/416-lifting-the-smokescreen.htm
- US Department of Health and Human Services. *A Report of the Surgeon General: How Tobacco Smoke Causes Disease: What It Means to You*. Washington DC, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010 www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/consumer_booklet/pdfs/consumer.pdf
- US Dept of Health and Human Services. *The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: a Report of the Surgeon General*. Atlanta, US Department of Health and Human Services, 2006. www.surgeongeneral.gov/library/reports/secondhandsmoke/fullreport.pdf
- US Dept of Health and Human Services. *The Health Consequences of Involuntary Smoking: a Report of the Surgeon General*. Atlanta, US Department of Health and Human Services, 1986. profiles.nlm.nih.gov/ps/access/NNBCPM.pdf

- US Dept of Health, Education and Welfare. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Washington DC, US Dept of Health, Education and Welfare, 1972. profiles.nlm.nih.gov/ps/access/NNBBPN.pdf
- US Environmental Protection Agency. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders. Publication EPA/600/6-90/006F. Washington DC, US Environmental Protection Agency, 1992. oaspub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=36793
- World Health Organization. The Framework Convention on Tobacco Control (FCTC). Guidelines on Protection from Exposure to Tobacco Smoke. www.who.int/fctc/cop/art%208%20guidelines_english.pdf

Fumo di tabacco

Introduzione



Punti chiave

- Il fumo condiziona le abitudini, causa dipendenza fisica e provoca decessi da cancro del polmone, BPCO, patologia cardiovascolare e una serie di altri disturbi come asma e tubercolosi.
- Anche se si è verificato il declino della prevalenza del fumo in Europa, il tabacco rimane un problema enorme, dato che almeno un quarto degli adulti europei fuma; questa quota eccede addirittura il 40% in alcune nazioni.
- Gli interventi di cessazione del fumo, mediante farmaci o attraverso l'informazione e il supporto, sono delle misure molto efficaci in rapporto ai costi, nei fumatori attivi.
- Le politiche di prevenzione del fumo, come l'informazione, il divieto di vendita e la tassazione elevata, giocano un ruolo inestimabile nella prevenzione del fumo giovanile: la società coglierà il benefici di queste politiche nelle decadi future.

Il fumo di tabacco è la causa principale di morbosità e mortalità da cancro del polmone, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e patologia cardiaca coronarica; rimane il più importante pericolo per la salute in Europa.

Attualmente abbiamo a disposizione strumenti efficaci nel rapporto costi-benefici per aiutare i fumatori a smettere e, grazie all'azione politica, abbiamo una legislazione efficace, anche se perfezionabile, che consente di ridurre la prevalenza del fumo.

L'effetto più grande sulla riduzione di morbosità e mortalità nei prossimi 10 – 20 anni verrà dalla cessazione dal fumo da parte di coloro che ne hanno l'abitudine, mentre l'intervento finalizzato alla prevenzione primaria – impedire alla gente di prenderne l'abitudine – avrà principalmente l'effetto di ridurre i disturbi indotti dal fumo tra più di 20 anni. In ogni caso i due tipi di intervento sono complementari.

Epidemiologia



Il capitolo 1 illustra l'andamento a lungo termine della prevalenza del fumo giornaliero nelle nazioni europee, che ne abbiano fornito i dati. Nel complesso il fumo costituisce ancora un problema imponente e ci sono grandi differenze regionali nella prevalenza del fumo.

“

Il fumo è la causa principale prevenibile di morbosità e mortalità dovute al cancro del polmone, alla BPCO e alla patologia cardiovascolare

”

La figura 1 mostra le quote nazionali del fumo in Europa nel 2010, basate sui dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO). È da rilevare che la prevalenza del fumo non viene definita sempre nello stesso modo: in molte nazioni i dati sono basati sul “fumo giornaliero di qualsiasi prodotto del tabacco”, mentre in altre si descrive come il “fumo attuale di ogni prodotto del tabacco”. Con questi distinguo in base alle due definizioni, nel 2010 la prevalenza del fumo nelle 28 nazioni dell'Unione Europea (EU) è stata 27.8% nelle donne e 41.4% negli uomini, mentre nel complesso delle nazioni europee che appartengono a WHO, le medie sono state 24.1% nelle donne e 47.3% negli uomini.

I dati più recenti sulla prevalenza del fumo provengono dall'indagine di European Commission's /EC's Eurobarometer, e sono basati su 26.751 interviste espletate nel 2012 in 27 nazioni dell'EU. La prevalenza totale del fumo è stata 28% (32% nei maschi e 24% nelle femmine), essendo soggetta a variazioni notevoli con l'età (29% nella fascia 15 – 24 anni; 37% in quella 25–39 anni; 34% in quella 40–45 anni; 17% in quella 55 anni e oltre).

L'uso del tabacco non è diffuso allo stesso modo: secondo i dati 2011 da Organisation of Economic Co-operation and Development (OECD), la prevalenza del fumo in Islanda è notevolmente bassa, il 14% nei due sessi. A lungo raggio, la legislazione californiana volta a strutturare una comunità senza fumo ha permesso di ottenere una prevalenza di meno del 10%, con un significativo risparmio della spesa sanitaria, un esempio degli obiettivi che si possono ottenere con la giusta volontà politica.

La lotta contro l'uso del tabacco sta facendo progressi. I dati OECD del 2011, provenienti da 26 nazioni europee, mostrano che la prevalenza del fumo è diminuita in media del 36% nelle femmine e del 32% nei maschi tra il 1979 e il 2010, ma con ampie variazioni tra le nazioni da 0% a 71% (vedi il capitolo 1, figura 10). Tra gli uomini la tendenza globale nelle nazioni europee mostra un declino graduale della prevalenza del fumo, livellatosi negli ultimi 10 anni. Anche tra le femmine si è verificato un declino complessivo, ma in una minoranza di nazioni la prevalenza del fumo è rimasta ostinatamente costante negli ultimi 30–40 anni.

La riduzione dell'onere costituito dal tabacco coinvolge sia il trattamento che la prevenzione. Per diminuire la morbosità e la mortalità dovuta al fumo nei prossimi 20 anni, il tipo di intervento più efficace è persuadere i fumatori a smettere oggi. Infatti dato che lo sviluppo delle malattie causate dal fumo richiede 20 o più anni, il modo più efficace di ridurre morbosità e mortalità oltre quel periodo è legiferare ora per diminuire il fumo tra i giovani. In pratica i nostri obiettivi devono essere sia cessazione che prevenzione.

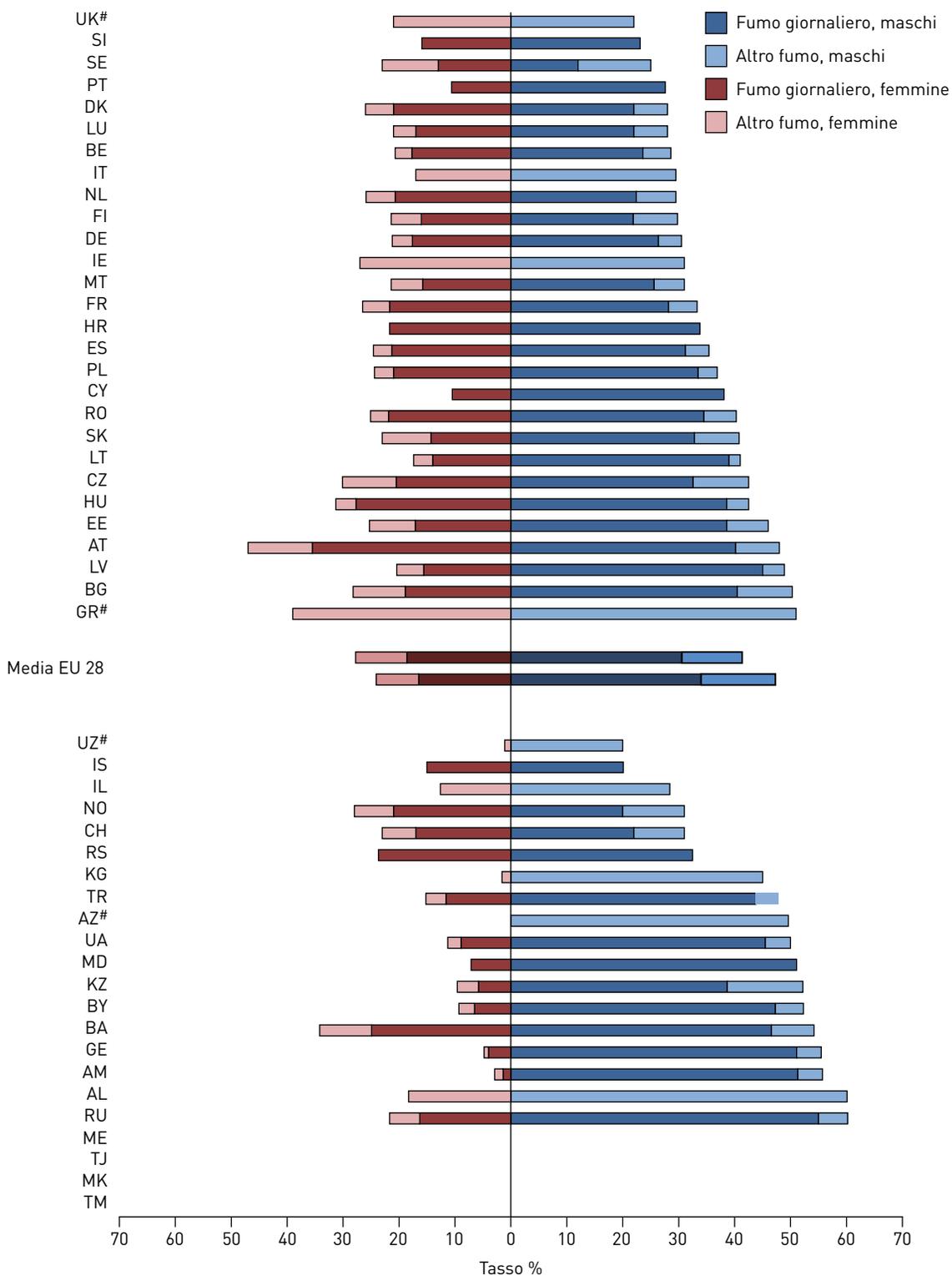


Figura 1 – Prevalenza del fumo giornaliero e di altro tipo negli adulti, 2010. #: fumo attuale di sigaretta. Fonte: World Health Organization Global Health Observatory.

Gli effetti tossici del fumo di tabacco

Il fumo di tabacco contiene più di 4000 componenti, compresi carcinogeni come N-nitrosamine e idrocarburi aromatici, e anche sostanze tossiche come ammoniaca, ossido di azoto, cianuro di idrogeno, monossido di carbonio e nicotina. I carcinogeni sono la causa principale di cancro indotto dal fumo: del polmone, della laringe e della vescica; inoltre il monossido di carbonio ha un ruolo importante nell'eziologia della patologia cardiovascolare. Comunque non si sa di preciso quali componenti del fumo siano responsabili della BPCO. La nicotina non riveste nessun ruolo riguardo al cancro e alla BPCO; inoltre, il suo ruolo per lo sviluppo della BPCO è minore. La tabella 1 riassume i componenti del fumo implicati nel causare malattie non maligne, mentre nel capitolo 8 sono passati in rassegna più dettagliatamente gli effetti tossici del fumo.

Disturbi indotti dal fumo di tabacco

Il fumo è la causa principale di malattie respiratorie e uno dei fattori di rischio principali della patologia cardiovascolare, del cancro di vari organi e di molte altre condizioni patologiche. In base a stime correnti circa 1/3 di tutti i casi di cancro sono causati dall'abitudine al fumo. Fra questi il cancro del polmone è il più importante: nella maggior parte delle società 80–90% di tutti i casi di cancro del polmone sono attribuibili al tabacco. Quello del polmone uccide più persone in UE che ogni altro tipo di cancro. Il fumo di tabacco gioca anche un ruolo causale nel cancro della bocca, della laringe, della faringe, del naso, dei seni cranici, dell'esofago,

Effetti non cancerogeni	Costituenti del fumo	NCRI
Effetti respiratori	Acroleina	172
	Acetaldeide	3.78
	Formaldeide	0.83
	Cadmio	0.52
	Cromo (esavalente)	0.26
	Acronitrile	0.22
	Nichel	0.011
	Ammoniaca	0.006
Effetti cardiovascolari	Acido cianidrico	1.97
	Arsenico	1.17
	m + p Cresolo	0.18
	O-Cresolo	0.071
	Monossido di carbonio	0.068
	Benzene	0.039
	Fenolo	0.0022

Tabella 1 – Indici di rischio per patologia non cancerosa (NCRI) per i costituenti chimici individuali nel fumo di sigaretta diretto, basato su una singola sigaretta per giorno. I livelli di esposizione di riferimento (REL) sono una guida per proteggere gli individui sensibili dagli effetti cronici per un lungo periodo di esposizione continua. NCRI è uguale alla concentrazione, definita come frazione di REL, assumendo che il volume totale di aria respirata ogni giorno sia uguale a 20 m³. I numeri in grassetto indicano un valore di NCRI maggiore di 1.0, che indica il possibile raggiungimento della soglia critica per eventi avversi anche per persone che fumino una sola sigaretta al giorno. Riprodotto da Fowles et al., 2003, con il permesso dell'editore.

“
*In Europa
 il fumo provoca
 oltre 650.000
 decessi
 prematuri
 ogni anno*
 ”

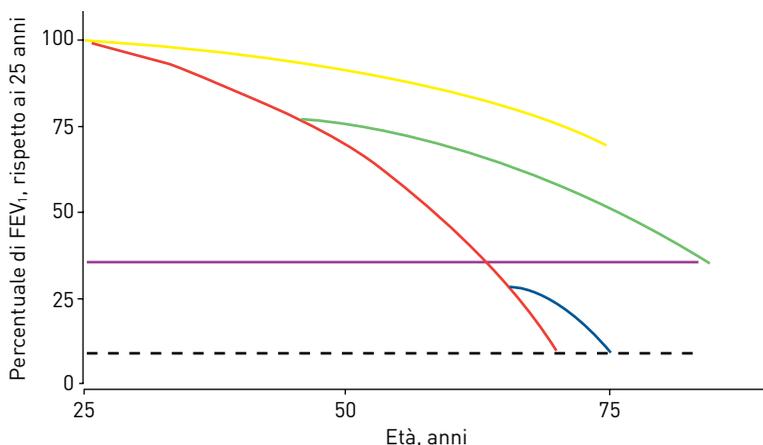


Figura 2 – Diagramma schematico del declino della funzionalità respiratoria con l'età in non fumatori, fumatori e in coloro che smettono. Nero: non fumatori (mai) o non suscettibili al fumo; rosso: fumatori attivi e suscettibili al fumo; verde: ex fumatori dall'età di 45 anni; blu: ex fumatori dall'età di 65 anni. FEV₁: volume espiratorio forzato a 1 s. La linea rosa orizzontale indica il livello per cui i sintomi sono verosimilmente invalidanti, la linea nera intermittente il livello per cui è probabile il decesso. Notare che la cessazione del fumo rallenta il declino della funzionalità respiratoria.

dello stomaco, del fegato del pancreas, del rene, della cistifellea, della cervice uterina e della vescica, così come un tipo di cancro dell'ovaio e alcuni tipi di leucemia. Il fumo è la causa principale di BPCO, principalmente in Europa (in alcune altre parti del mondo l'esposizione ai combustibili da biomasse è relativamente più importante). Il fumo riduce lo sviluppo della funzionalità respiratoria durante l'adolescenza, che si traduce nella riduzione del volume espiratorio forzato al primo secondo (FEV₁) alla maturità - il FEV₁ è misura chiave della funzionalità respiratoria. Il fumo ne accelera poi il declino nella maturità e nella vecchiaia. La figura 2 mostra schematicamente gli effetti del fumo sul FEV₁ in non fumatori sani e in fumatori sensibili, come anche gli effetti dello smettere di fumare.

Il fumo è anche causa dell'asma nei bambini e un fattore di rischio per lo sviluppo dell'asma negli adulti e si associa con l'aumento del rischio di mortalità, di attacchi di asma, di riacutizzazioni, di gravità e di maggiore difficoltà nel controllo della malattia. Predisporre alle infezioni ed è un fattore di aggravamento della tubercolosi.

Oltre per l'apparato respiratorio il fumo di sigaretta è un fattore di rischio per l'osteoporosi, disturbi dell'apparato riproduttivo, complicazioni postoperatorie e ritardata guarigione delle ferite, ulcera gastrica e duodenale, patologia del periodonto e diabete. Costituisce un rischio maggiore e modificabile di patologia cardiovascolare, compresa la coronaropatia, ictus, malattia vascolare periferica e scompenso cardiaco congestizio. Il risultati di studi sulle relazioni tra fumo di sigaretta e malattia cardiovascolare mostrano che questo è associato con maggiori livelli serici di colesterolo, vasospasmo coronarico, aggregazione piastrinica e stato protrombotico.

Costi del fumo per la società

L'onere che le malattie correlate al fumo costituisce per la società è enorme. È stato stimato che circa 100 milioni di persone nel mondo siano state uccise dal tabacco nel XX secolo e che il numero si incrementerà fino a un miliardo nel XXI secolo. Si ritiene che nel 2000 vi siano stati circa 4.83 milioni di decessi nel mondo attribuibili al fumo (12% della mortalità totale tra gli adulti di età superiore o uguale a 30 anni). Le cause principali di morte a causa del tabacco sono state dovute alle malattie cardiovascolari (1.69 milioni), BPCO (0.97 milioni) e cancro del polmone (0.85 milioni). In Europa il fumo è la causa di oltre 650.000 decessi prematuri ogni anno. Solo il 15% della popolazione mondiale vive in Europa, tuttavia circa un terzo delle malattie dovute al tabacco si verifica lì.

Il fumo costituisce un onere economico tremendo per le società in tutto il mondo. L'WHO stima che il salasso sull'economia mondiale sia così importante da eccedere la spesa totale per la salute da parte di tutte le nazioni a reddito medio e basso. Il costo economico del tabacco riduce la ricchezza nazionale, espressa come prodotto interno lordo (PIL) del 3.6%. In Europa l'onere del fumo, secondo una relazione sottoposta a EC nel 2012, ha provocato un costo in termini economici di € 544 miliardi nel 2009, equivalenti a circa 4.6% del PIL dell'EU.

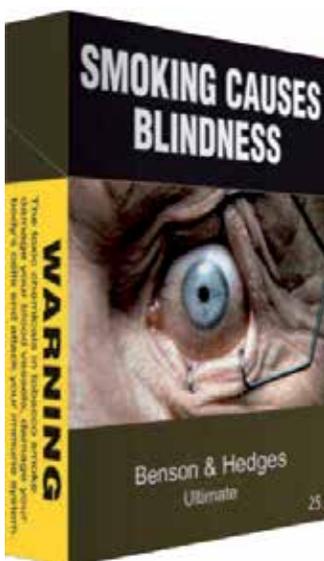
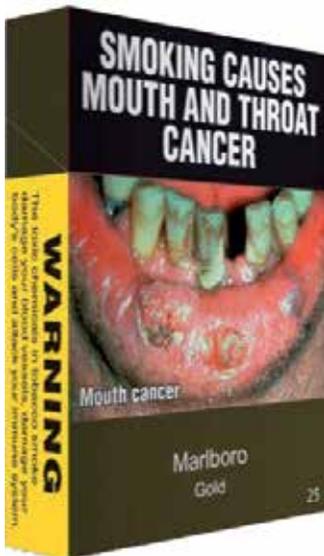
Secondo l'WHO, il peso economico del tabacco è particolarmente elevato nei Paesi in via di sviluppo; entro il 2030 i quattro quinti dei decessi che ne sono correlati avverranno in queste nazioni. I poveri ne sono sproporzionatamente colpiti perché l'acquisto del tabacco storna le risorse da necessità quali cibo, protezione, educazione e assistenza sanitaria.

Il prezzo economico del fumo si estende oltre i costi diretti dovuti alle malattie e ai decessi che ne sono collegati e può essere attribuito a quattro elementi:

- 1) spesa dell'assistenza sanitaria attribuibile al trattamento delle malattie collegate al fumo nei fumatori attivi e in quelli interessati dal fumo di seconda mano.
- 2) Perdita di entrate, assenze dal lavoro e riduzione della produttività lavorativa.
- 3) Il costo monetizzato della mortalità prematura e dell'invalidità, valutato dall'indicatore attesa di vita corretta per la disabilità.
- 4) Altri costi indiretti come il danno da incendi dovuti al fumo e i costi correlati alle pulizie dopo il fumo. Il fumo è la causa principale della produzione di rifiuti in molte città. La coltivazione del tabacco provoca estesi danni all'ambiente per la deforestazione e la contaminazione ambientale da pesticidi e fertilizzanti.

Dipendenza dal tabacco

Il fumo di sigaretta è una patologia che cronicamente si ripete. È definita come disturbo o malattia in WHO International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). Uno dei problemi più importanti per il fumo a lungo termine è la dipendenza fisica da nicotina, anche se sono coinvolte componenti psicologiche, abitudini e influenze genetiche. Sono stati identificati nel cervello recettori specifici per la nicotina; inoltre è stato accertato che ratti resi dipendenti alla nicotina cessano la dipendenza, qualora questi recettori vengano distrutti. Il legame della nicotina ai recettori causa il rilascio di dopamina. Dato che la dipendenza dalla nicotina gioca un ruolo importante nel continuare a fumare, non è semplice smettere; tra coloro che tentano di farlo è di regola osservare a un anno una



percentuale di successo di 10–35%. Si può identificare un fumatore dipendente attraverso due semplici domande: 1) fuma oltre 8–10 sigarette al giorno; 2) fuma la prima sigaretta entro 30 minuti dal risveglio. È importante realizzare che il fumo non costituisce una semplice scelta di vita, ma un disturbo, e che smettere non è solo una questione di volontà, anche se la motivazione è un fattore di successo significativo.

Legislazione e prevenzione del fumo

Il The 2005 WHO Framework Convention for Tobacco Control è stato il primo accordo internazionale negoziato da WHO a offrire un progetto per il controllo del tabacco. Tutti i membri della EU fanno parte delle 176 nazioni che lo hanno siglato, ma un rinforzo efficace del FFCTC richiede che vi siano scelte politiche determinate, per poter raggiungere l'obiettivo della WHO, cioè la riduzione del 40% della prevalenza globale del fumo tra il 2010 e il 2025.

Le imposte come mezzo per prevenire il consumo del tabacco

Il prezzo è probabilmente il mezzo più potente per ridurre il consumo di tabacco. Vi è una relazione tra aumento del prezzo e la riduzione della domanda per il fumo (elasticità della domanda rispetto al prezzo). In generale si verifica una caduta del consumo equivalente a 3–4% per ogni aumento del 10% del prezzo. Un'indagine recente eseguita in 11 nazioni della EU a cura del progetto Pricing Policy and Control of Tobacco (PPACTE) ha confermato che questa relazione è molto forte nel complesso, e ha inoltre individuato numerosi aspetti importanti. Per esempio, la parte di popolazione con un livello socioeconomico inferiore e i giovani sono molto sensibili all'aumento dei prezzi, mentre l'aumento delle disponibilità economiche riduce l'elasticità della domanda rispetto al prezzo.

Le industrie del tabacco si oppongono all'incremento delle tasse e spesso riescono a persuadere i ministri delle finanze che l'aumento del prezzo diminuirebbe le entrate a causa del contrabbando. L'evidenza, come si ricava da molti studi, compreso il PPACTE, conclude invece per il contrario. Il prezzo non è la sola causa dell'aumento del contrabbando (nemmeno la principale).

Quest'ultimo dipende da altri fattori, come la presenza di reti di distribuzione, alti livelli di corruzione, coinvolgimento del crimine organizzato, basse sanzioni penali e scarsa probabilità di detenzione, in presenza di controlli non efficienti. Un fattore importante nei paesi della EU è anche la prossimità delle frontiere con nazioni ove un alto volume di sigarette a buon mercato è disponibile per il contrabbando.

Vietare il tabacco ai minori

È stato spesso affermato che la vendita del tabacco dovrebbe essere completamente vietata. Alcune nazioni, come la Finlandia, prevedono di essere in grado di vietarla nel 2040, senza che vi sia la possibilità di farlo oggi completamente. Invece sembra molto più possibile e utile vietare la vendita del tabacco ai minori e ad applicare provvedimenti restrittivi per ridurre il fumo negli adolescenti. L'importanza di queste misure è attestata dal fatto che l'abitudine al fumo comincia in circa l'85% dei casi nell'adolescenza.

Direttive EU sui prodotti del tabacco

Il divieto di pubblicità, patrocinio e promozione è ovviamente un aspetto importante del controllo sul tabacco. Questo tipo di provvedimenti sono diffusi in Europa, sostenuti da una direttiva di EC sulla pubblicità. Questa direttiva non riscuote un'adesione unanime e, naturalmente, non è applicabile fuori della EU. Nelle nazioni in via di sviluppo la pubblicità del tabacco è ancora capillare. Nella EU la lotta si è focalizzata sul confezionamento del tabacco. Attualmente la Direttiva 2001/37/EC (la Direttiva sui Prodotti del Tabacco) è stata sottoposta a revisione, con un ulteriore irrigidimento della normativa. La stampa di avvertimenti sanitari e, più recentemente, di immagini grafiche di malattie causate dal tabacco sui pacchetti delle sigarette è diventata una pratica comune in molte nazioni. Tra le immagini più usate vi sono spesso quelle di malattie cancerose in stato avanzato. Queste immagini sono ritenute efficaci nel modificare le abitudini al fumo. L'Australia è stata la prima nazione a introdurre quello che è stato definito "impacchettamento semplice": le immagini caratteristiche delle varie ditte produttrici di tabacco vengono sostituite da una semplice descrizione della marca; nello stesso tempo vengono aggiunte note e immagini di prevenzione sanitaria. In Australia è stata approvata per legge la cessazione della libera vendita delle sigarette nel 2035. Dopo questa data saranno disponibili in farmacia solo con la ricetta. Nel campo della prevenzione del fumo si è dimostrata molto attiva la European Respiratory Society (ERS); il suo organo Tobacco Control Committee è stato indirizzato sugli aspetti legislativi e di prevenzione relativi al controllo del tabacco, svolgendo un'azione di pressione politica in questo ambito.

Variazioni in Europa

Nonostante sia stato ratificato da tutti i componenti della EU il "Framework Convention of Tobacco Control", la legislazione relativa al controllo del tabacco varia ampiamente entro le diverse nazioni. Nel 2011 l'Association of European Cancer Leagues ha pubblicato una relazione sull'attività di controllo del tabacco, che riguardava 31 Paesi. In questo modo è stata stilata una statistica secondo una scala a 100 punti, secondo la rispettiva legislazione su prezzi, protezione ambientale, pubblicità e promozione e confezionamento, prendendo anche in considerazione l'esecuzione di campagne di pubblica informazione e di servizi per la cessazione del fumo. Solo cinque nazioni hanno raggiunto oltre 60 punti (figura 3), con in testa il Regno Unito. Otto paesi hanno raggiunto 40 punti o meno, di questi Austria e Grecia hanno ottenuto l'ultimo posto dal punto di vista delle misure di controllo.

Farmacoterapia per smettere di fumare

Sono state eseguite numerose metanalisi riguardo agli studi sugli interventi farmacologici di cessazione del fumo, le cui linee guida sono state pubblicate da numerose organizzazioni. I farmaci di prima linea sono i prodotti che sostituiscono la nicotina (cerotti, gomme da masticare, inalanti, spray nasali, pastiglie e spray orali), vareniclina e bupropione, l'efficacia dei

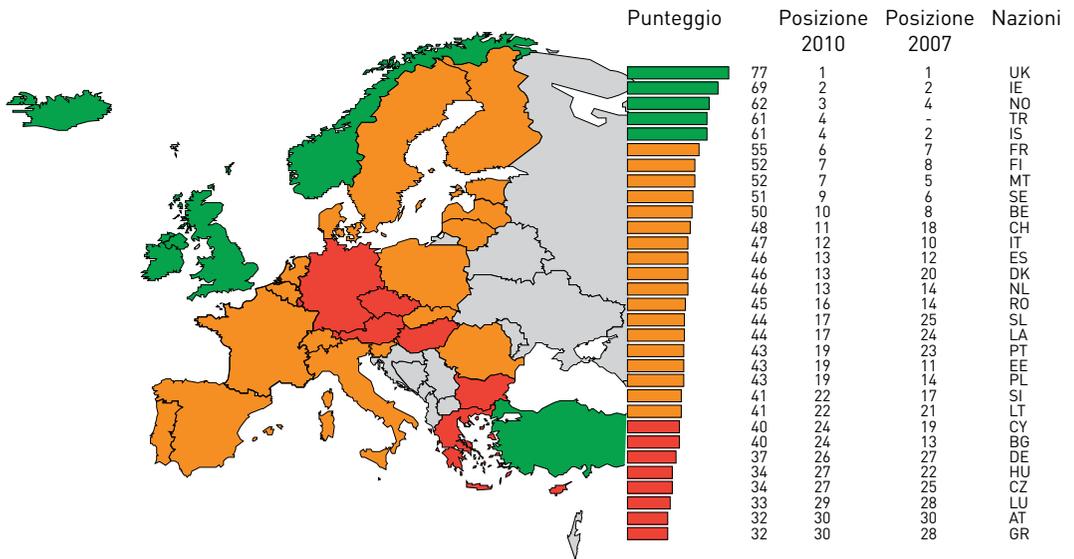


Figura 3 – Tobacco Control Scale 2010. Le nazioni sono classificate a partire da un valore di 100 sulla base della rigidità dei rispettivi provvedimenti legislativi sul controllo del tabacco. Un punteggio più elevato indica leggi più severe. Riprodotto da Association of European Cancer Leagues. 2011, con permesso dell'editore.

quali è stata scientificamente ben documentata, quando usati per 2–3 mesi. I loro effetti collaterali sono lievi e, comparati al placebo, sono in grado come minimo di raddoppiare le quote di cessazione a un anno (tabella 2). In ogni caso il risultato del 100% non è raggiungibile; nella maggior parte degli studi viene generalmente osservato un rapporto di cessazione di circa 25–35%, simile a quello di altre dipendenze come alcol e oppiacei. Smettere di fumare significa spezzare una rete complessa di abitudine e dipendenza; per ottenere risultati tangibili è necessario integrare il supporto psicologico con i farmaci.

Attività di supporto per smettere di fumare

Se l'intervento è minimale - tipo la fornitura di materiale per stimolare l'autodecisione - l'effetto è per lo più scarso. Il supporto telefonico è efficace e può trovare impiego sia insieme che in alternativa al contatto personale, in aggiunta a interventi di auto aiuto. Un breve intervento informativo (meno di 3 minuti) a cura del medico di famiglia o di personale infermieristico provoca l'incremento piccolo, ma significativo, delle quote di cessazione, intorno al 2 – 3%. In ogni caso c'è un'efficacia dose – risposta nel caso di supporto da persona a persona, che dipende dalla durata e dalla frequenza degli interventi. La terapia di gruppo sembra avere la stessa efficacia degli interventi individuali.

	OR (95% CI)	Rapporto % di interruzione a 1 anno
Placebo	1.0	13.6
Monoterapia		
Vareniclina	3.1 (2.5–3.8)	33.2
Cerotti alla nicotina ad alto dosaggio	2.3 (1.7–3.0)	26.5
Gomme alla nicotina (per più di 14 settimane)	2.2 (1.5–3.2)	26.1
Bupropione SR	2.0 (1.8–2.2)	24.2
Terapia di combinazione		
Cerotto + terapia sostitutiva della nicotina a piacere	3.6 (2.5–5.2)	36.5
Cerotto + Bupropione SR	2.5 (1.9–3.4)	28.9
Cerotto + inhaler	2.2 (1.3–3.6)	25.8

Tabella 2 – Efficacia dei farmaci di prima linea per la cessazione del fumo. Metanalisi di dati da studi sulla cessazione del fumo, verso placebo, controllati, che riportano le quote di interruzione a un anno, utilizzando i farmaci sopra indicati per 3 mesi, insieme con attività di supporto. Il paragone è dato dal braccio del placebo, che non prevede i farmaci, ma il supporto. I risultati sono mostrati come odds ratio (OR) con il 95% di intervallo di confidenza (CI) e come % dei soggetti che non fumano a 1 anno; OR esprime l'incremento proporzionale della quota di interruzione in paragone al placebo (per esempio, con vareniclina la quota di interruzione è stata 3.1 volte rispetto al placebo). Modificato da: Fiore et al., 2008.

Benefici dalla cessazione del fumo

In paragone a coloro che non hanno mai fumato i fumatori abituali a lungo termine di sigarette soffrono di una maggiore mortalità a causa delle malattie indotte dal fumo. Gli ex fumatori hanno una sopravvivenza media più lunga dei fumatori attivi. L'evidenza che proviene da uno studio longitudinale effettuato nel Regno Unito in dottori maschi è particolarmente convincente: la mortalità nei fumatori è risultata quasi il doppio rispetto a coloro che non avevano mai fumato, la BPCO ha manifestato una prevalenza superiore di 13 volte e il cancro del polmone di 15 volte.

Dopo un periodo di osservazione di 50 anni le conclusioni sono state che i fumatori muoiono 10 anni prima rispetto i non fumatori. Smettere di fumare a 60, 50, 40 o 30 anni di età garantisce circa 3, 6, 9 o 10 anni di aspettativa di vita, rispettivamente.

La figura 2 illustra schematicamente l'effetto della cessazione sulla percentuale di diminuzione del FEV₁.

È necessario istituire uno studio di intervento nel quale i fumatori smettono e ne viene osservato l'esito, per stabilire un nesso causale tra cessazione del fumo e benefici per la salute. Uno degli studi migliori è US Lung Health Study, ampio, randomizzato e controllato, eseguito in 5587 pazienti con BPCO lieve: i suoi risultati hanno evidenziato come interventi ripetuti durante 5 anni abbiano provocato un rapporto di cessazione dal fumo del 37%. Dopo 14.5 anni la funzionalità respiratoria era sensibilmente migliore in coloro che avevano smesso; costoro avevano inoltre un rapporto di sopravvivenza maggiore rispetto coloro che avevano continuato a fumare.

In un altro studio la qualità della vita di pazienti BPCO, moderata o grave, era significativamente migliore un anno dopo la cessazione del fumo rispetto ai fumatori attivi.

Costo – efficacia della cessazione del fumo

“
*Gli interventi
di cessazione
del fumo sono
efficaci in
termini di costi
– benefici:
£ 1.100 – 2.800
per QALY
garantito*
”

La cessazione del fumo mediante supporto e farmaci è uno degli interventi più efficaci in medicina per ridurre la patologia e prolungare la vita. Questa affermazione è confermata da oltre 200 studi scientifici; inoltre più intensivo è l'intervento più è elevato il rapporto costo – efficacia. La valutazione costo – efficacia di una serie di interventi di assistenza sanitaria, sulla base dell'attesa di vita corretta per la disabilità (QALYs), ha permesso di verificare come la rinuncia a fumare, in seguito a colloquio con il medico di famiglia, sia al terzo posto della scala, che comprende 21 interventi di tipo medico e chirurgico, destinati a prevenire o curare malattie. Gli interventi di cessazione del fumo hanno avuto un elevato rapporto costo – beneficio, circa £1.120 – 2.800 per il miglioramento di QALYs, sulla base di una relazione del UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Analogamente, una recente metanalisi olandese, effettuata su pazienti con BPCO, ha rilevato un miglioramento di QALY di solo € 2.400, in seguito a supporto intensivo più terapia farmacologica.

Una ricerca USA ha rilevato come la copertura assicurativa di interventi di cessazione del fumo migliori l'attività di supporto basata sull'evidenza e l'apporto di farmaci: ne consegue che la quota di popolazione che smette di fumare è superiore.

Dal 2000 l'UK National Health Service ha offerto supporto e farmaci gratuiti; il tema del rimborso è materia di dibattito nella maggior parte degli altri Paesi europei. Infatti il rimborso delle spese per il supporto e le medicine sembra aumentare l'adesione alle linee guida e i risultati che conseguono i fumatori coinvolti nel programma di cessazione del fumo.

Linee guida ERS sulla cessazione del fumo

Nel 2007 l'ERS ha pubblicato le linee guida relative alla cessazione del fumo in pazienti con patologia respiratoria. Le conclusioni più importanti sono:

- 1) Pazienti affetti da malattie respiratorie hanno un bisogno di smettere di fumare maggiore e più urgente, rispetto alla media dei fumatori.
- 2) Il trattamento di cessazione del fumo dovrebbe essere integrato con la cura delle condizioni respiratorie.

- 3) La terapia dovrebbe includere l'impiego di farmaci (terapia sostitutiva della nicotina, bupropione o vareniclina) insieme con il supporto motivazionale.
- 4) I medici che si occupano di malattie dell'apparato respiratorio dovrebbero essere addestrati per fornire loro le conoscenze, l'attitudine e le competenze per fornire questi interventi o per individuare lo specialista appropriato.

Secondo una relazione da "Europe Quitting: Progress and Pathways", oltre 78 milioni di fumatori europei vorrebbero smettere, ma la metà di coloro che abbiano tentato di farlo giudicano i servizi di cessazione del fumo inadeguati, scarsi e inaccettabili. I curricula di tutti

Sviluppi futuri



La priorità dovrebbe essere la prevenzione primaria. Inoltre è importante rendere gli interventi di cessazione del fumo disponibili per tutti i fumatori con patologia respiratoria. Vi sono interventi con un buon rapporto costo – efficacia, ma sono sottoutilizzati. Gli amministratori ospedalieri e le società respiratorie nazionali hanno un loro ruolo nel tentare di migliorare la qualità dell'assistenza, in questo ambito. Inoltre è necessario che l'ERS continui a guidare questo processo di miglioramento.

Conclusioni

- 1) Per prevenire l'abitudine al fumo nei giovani è importante aumentare le aree pubbliche ove sia vietato il fumo e incrementare il prezzo delle sigarette, così da ridurre morbosità e mortalità a 20 anni e oltre.
- 2) Dovrebbero essere ulteriormente implementati gli interventi globali contro il fumo nelle comunità, nelle nazioni e in ambito EU, compreso la neutralizzazione delle confezioni e l'arresto graduale delle vendite.
- 3) Per ridurre l'onere della patologia respiratoria indotta dal tabacco, soprattutto BPCO e cancro del polmone, è importante incoraggiare tutti i fumatori attivi a smettere per ridurre la morbosità e la mortalità da fumo nel corso dei due decenni successivi.
- 4) La cessazione del fumo (supporto in combinazione con farmaci) è uno dei trattamenti medici più efficaci in termini di costi; dovrebbe essere impiegato più diffusamente e i suoi costi dovrebbero essere rimborsati completamente. Note di educazione e addestramento in questo campo dovrebbero essere incluse nei curricula di tutti gli operatori sanitari e degli studenti in medicina.
- 5) Il modello britannico, che prevede cliniche pubbliche per la cessazione del fumo ogni 150.000 persone e il rimborso della terapia relativa, potrebbe essere tale anche per le altre nazioni europee.
- 6) Le proposte contenute nel WHO Framework Convention of Tobacco Control dovrebbero essere ulteriormente implementate in ambito europeo.



Epidemiologia del fumo

- European Commission. Special Eurobarometer: Attitudes of Europeans Towards Tobacco. ec.europa.eu/health/tobacco/docs/eurobaro_attitudes_towards_tobacco_2012_en.pdf
- Lightwood J, Glantz SA. The effect of the California Tobacco Control Program on smoking prevalence, cigarette consumption, and healthcare costs: 1998–2008. *PLoS One* 2013; 8: e47145.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442.
- World Health Organization. Tobacco Factsheet. 2011. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The MPOWER Package. Geneva, World Health Organization, 2008. www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_full_2008.pdf
- World Health Organization Global Health Observatory. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic 2011: Warning About the Dangers of Tobacco. Geneva, World Health Organization, 2011. whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240687813_eng.pdf
- Zatoński W, Przewoźniak K, Sulkowska U, et al. Tobacco smoking in countries of the European Union. *Ann Agric Environ Med* 2012; 19: 181–192.

Malattie associate al fumo

- Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer* 2005; 14: 426–429.
- Fowles JE, Dybing E Application of toxicological risk assessment principles to the chemical constituents of cigarette smoke. *Tob Control* 2003;12: 424–430
- GHK. A Study on Liability and the Health Costs of Smoking. DG SANCO (2008/C6/046). Updated Final Report, April 2012. ec.europa.eu/health/tobacco/docs/tobacco_liability_final_en.pdf
- Peto R, Lopez A, Boreham J, et al. Mortality from Smoking in Developed Countries 1950–2000. 2nd Edn. New York, Oxford University Press, 2006.
- Pirie K, Peto R, Reeves GK, et al. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 2013; 381: 133–141.
- Schroeder SA. New evidence that cigarette smoking remains the most important health hazard. *N Engl J Med* 2013; 368: 389–390.
- Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368: 351–364.

Dipendenza dalla nicotina

- Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 531–541.
- US Dept of Health and Human Services. Nicotine Addiction. A Report of the Surgeon General. Rockville, US Dept of Health and Human Services, 1998.

I benefici ottenuti dalla cessazione del fumo

- Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 675–679.
- Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233–239.

Cessazione del fumo

- EQUIPP: Europe Quitting: Progress and Pathways. London, Bridgehead International, 2011. www.ensp.org/sites/default/files/uploads/EQUIPP_report.pdf
- Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006103.
- Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Clinical Practice Guideline. Treating Tobacco use and Dependence: 2008 Update. Rockville, US Dept of Health and Human Services, 2008.
- Jha P, Ramasundaramhettige C, Landsman V, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368: 341–350.
- Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD000146.
- Strassmann R, Bausch B, Spaar A, et al. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009; 34: 634–640.
- Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29: 390–417.

Costi benefici della cessazione del fumo

- Cromwell J, Bartosch WJ, Fiore MC, et al. Cost-effectiveness of the clinical practice recommendations in the AHCPR guideline for smoking cessation. *JAMA* 1997; 278:1759–1766.
- NHS Centre for Reviews & Dissemination. A Rapid and Systematic Review of the Clinical and Cost Effectiveness of Bupropion SR and Nicotine Replacement Therapy (NRT) for Smoking Cessation. York, NHS Centre for Reviews & Dissemination, 2002.
- Parrott S, Godfrey C, Raw M, et al. Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. *Thorax* 1998; 53: Suppl. 5, S1–S38.

Legislazione anti-tabacco

- Association of European Cancer Leagues. The Tobacco Control Scale 2010 in Europe. Brussels, Association of European Cancer Leagues, 2011. www.europeancancerleagues.org/images/stories/The_TCS_2010_in_Europe_Final_4.pdf
- Chaloupka FJ, Yurekli A, Fong GT. Tobacco taxes as a tobacco control strategy. *Tob Control* 2012; 21: 172–180.
- Chen J, Millar WJ. Age of smoking initiation: implications for quitting. *Health Rep* 1998; 9: 39–49.
- Currie L, Townsend J, Leon Roux M, et al. Pricing Policies and Control of Tobacco in Europe. Policy Recommendations for Tobacco Taxation in the European Union. Dublin, TobaccoFree Research Institute, 2012. www.ppacte.eu/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=194&Itemid=29
- DiFranza JR. Which interventions against the sale of tobacco to minors can be expected to reduce smoking? *Tob Control* 2012; 21: 436–442.
- Kemp FB. Smoke free policies in Europe. An overview. *Pneumologia* 2009; 58: 155–158.
- McRobbie H, Raw M, Chan S. Research priorities for Article 14 – demand reduction measures concerning tobacco dependence and cessation. *Nicotine Tob Res* 2013; 15: 805–816.
- Raw M. Framework Convention on Tobacco Control (FCTC) Article 14 guidelines: a new era for tobacco dependence treatment. *Addiction* 2011; 106: 2055–2057.
- US Dept of Health and Human Services. Preventing Tobacco Use Among Young People: A Report of the Surgeon General. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, 1994.
- World Health Organization. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Geneva, World Health Organization, 2003. whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241591013.pdf.111

Introduzione



Punti chiave

- **La gente trascorre la maggior parte del tempo in ambienti interni, di conseguenza la qualità dell'aria interna ha delle implicazioni prioritarie per la salute.**
- **L'inquinamento dell'aria interna può contribuire allo sviluppo di ampi effetti sulla salute respiratoria, dalla sensibilizzazione allergica al cancro.**
- **L'inquinamento dell'aria interna è in gran parte il risultato dell'attività umana, come il fumo di tabacco, l'utilizzo di combustibili per cucinare o riscaldare, l'utilizzo di prodotti per pulire e solventi, e perfino la respirazione. Svariati agenti inquinanti possono interagire in un ambiente determinato.**
- **Anche inquinanti naturali come allergeni, umidità, muffa e radon possono avere effetti significativi sulla salute.**
- **Coerentemente con la complessità del fenomeno inquinamento dell'ambiente interno, i metodi di riduzione più efficaci sono quelli incentrati sull'ambiente domestico, con interventi strutturati per essere polivalenti.**

L'ambiente interno contribuisce in modo significativo all'esposizione umana complessiva agli inquinanti aerei, dato che la gente passa la maggior parte del suo tempo all'interno. La qualità dell'aria interna è influenzata da: penetrazione dell'aria esterna; sorgenti interne specifiche di inquinanti; interazioni tra sistemi/tecniche di costruzioni e occupanti. Alcuni inquinanti possono raggiungere concentrazioni 2-5 volte superiori all'interno rispetto all'esterno. Essi possono avere un impatto biologico importante anche a basse concentrazioni per lunghi periodi di esposizione. L'esposizione interna avviene principalmente nelle case e nelle scuole, ma anche in centri diurni, ambienti di ricreazione sociale o microambienti come automobili, autobus, treni, metropolitane e aeroplani. L'esposizione nell'interno del luogo di lavoro viene trattata per convenzione separatamente come esposizione occupazionale (vedi il capitolo 7).

Il progetto European Union (EU)-funded Towards Healthy Air in Dwellings in Europe (THADE) ha mostrato che l'inquinamento aereo nelle abitazioni è un problema sanitario importante in Europa. Il progetto EU-funded European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA) project, Indoor Air Pollution in Schools, ha chiarito che il diritto di respirare aria pulita a scuola è largamente ignorato in molte nazioni, ove sono frequenti valori elevati dei comuni inquinanti interni a causa di problemi costruttivi e di manutenzione degli edifici, pulizia e ventilazione insufficienti. La qualità dell'aria interna è particolarmente importante per le sotto popolazioni vulnerabili, come i bambini (i loro meccanismi di difesa sono ancora in evoluzione, inoltre inalano un volume d'aria rispetto al peso corporeo superiore a quello dell'adulto), gli anziani, i soggetti con malattie cardiache e respiratorie e quelli in cattive condizioni socio economiche.

“ *L'inquinamento dell'ambiente interno è l'ottavo fattore di rischio di malattia più importante, ed è responsabile per il 2.7% dell'onere complessivo costituito dalla patologia* ”

Inquinanti interni e loro effetti sulla salute

È stato riportato dallo Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER), uno dei comitati scientifici indipendenti guidato dal Directorate-General for Health and Consumer Protection of the European Commission, che nell'aria di ambienti interni sono stati individuati 900 componenti. La figura 1 mostra i principali agenti inquinanti dell'aria interna e le loro sorgenti rispettive. La maggior parte di questi deriva dalle attività umane (inquinanti antropogenici). L'anidride carbonica (CO₂) è un prodotto della respirazione umana; può raggiungere livelli elevati in ambienti affollati con cattiva qualità dell'aria interna a causa del ricambio inadeguato. Gli allergeni – principalmente dovuti alla presenza di polvere, umidità, animali da compagnia o insetti, ma anche introdotti dall'esterno - e gli agenti infettivi giocano un ruolo importante nell'inquinamento interno. Esso costituisce l'ottavo principale fattore di rischio per le malattie, essendo stimato responsabile di circa 2.7% dell'onere totale della patologia (4% nei Paesi a basso reddito). Stime prudenziali mostrano che tra 1.5–2 milioni di decessi ogni anno potrebbero essere attribuiti all'inquinamento interno; vi è inoltre una robusta evidenza che l'esposizione agli inquinanti aerei interni aumenti il rischio di numerosi sintomi e

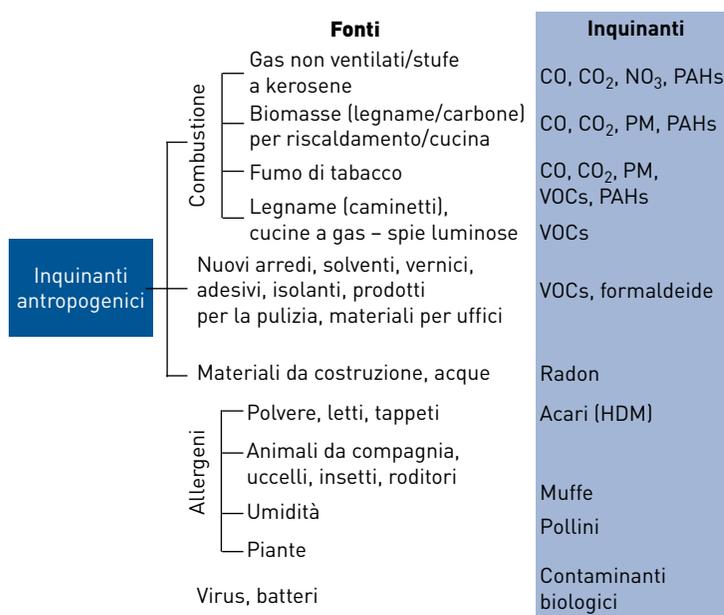


Figura 1 – I principali inquinanti interni e le loro fonti. CO: monossido di carbonio; CO₂: anidride carbonica; NO₂: biossido di azoto; PHAs: idrocarburi policiclici aromatici; PM: particolati; VOCs: composti organici volatili; HDM: acaro della polvere di casa.

“
Nei bambini e nei lattanti l'esposizione a VOCs aumenta il rischio di disturbi respiratori e allergici, come l'asma, il broncospasmo, la bronchite cronica, la diminuzione della funzionalità respiratoria, l'atopia e la gravità della sensibilizzazione, la rinite e le infezioni respiratorie
 ”

patologie di natura respiratoria/allergica. I fattori di rischio più comuni in tal senso con i rispettivi effetti sulla salute sono riportati nella figura 2.

Negli ambienti interni frequentati da fumatori il fumo è una sorgente maggiore di polveri (PM), e giustifica la presenza del 50–90% della presenza interna totale di PM (vedi anche il capitolo 8). Per esempio è stato dimostrato in Scozia e Irlanda, in abitazioni che utilizzano combustibili solidi o gas per il riscaldamento e la cucina, che solo in presenza di fumo di sigaretta si riscontrano concentrazioni di particelle sottili con un diametro aerodinamico < 2.5 µm (PM_{2.5}) molto superiori a quelle considerate compatibili con una buona qualità dell'aria. Nelle nazioni industrializzate sono stati eseguiti pochi studi sulla misura di PM; quelli che abbiamo a disposizione riguardano principalmente i bambini. È stata dimostrata una relazione positiva tra la presenza di PM nell'aria interna e i sintomi respiratori; per esempio l'aumento stimato di incidenza di sintomi notturni e broncospasmo in bambini asmatici è il 6–7% per ogni singolo incremento di 10 µg.m⁻³ di PM_{2.5} nell'ambiente interno. Un altro studio ha evidenziato che l'aumento della prevalenza dell'asma in alunni nell'anno precedente fosse dovuto alla loro esposizione scolastica a elevati valori di PM_{2.5}. Sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire se l'esposizione ambientale interna a polveri sia associata con la gravità dell'asma o della bronchite nella popolazione generale, e anche con lo sviluppo della patologia respiratoria.

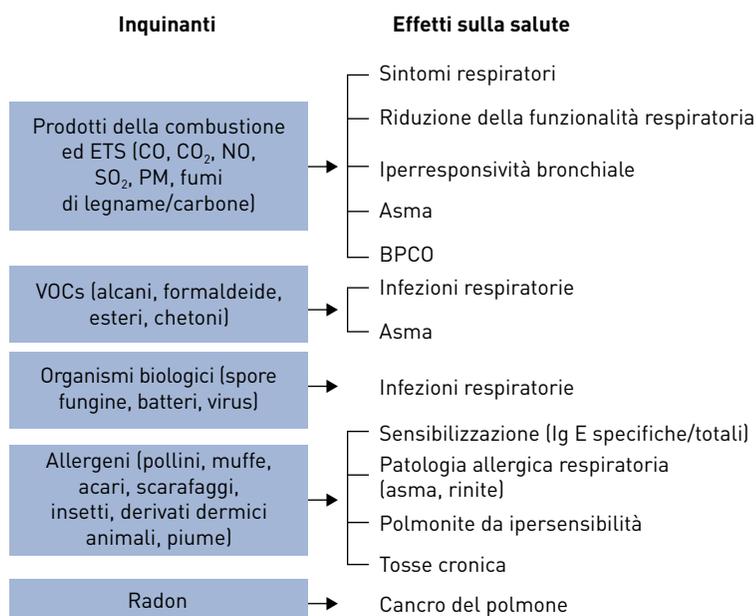


Figura 2 – Gli effetti principali sulla salute respiratoria dei comuni inquinanti dell'ambiente interno. ETS: fumo di tabacco nell'ambiente; CO: monossido di carbonio; CO₂: anidride carbonica; NO_x: ossidi di azoto; SO₂: biossido di zolfo; PM: particolati; VOCs: composti organici volatili; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Carburanti a biomasse

Quasi il 50% della popolazione mondiale (circa 3 miliardi di persone) non può accedere in modo sufficiente alle fonti moderne di energia e deve utilizzare combustibili a biomasse per cucinare, riscaldarsi e illuminare. Questi frequentemente vengono bruciati all'interno delle abitazioni in bracieri e stufe inefficienti. Nelle aree rurali dell'America Latina, il 30–75% delle famiglie usa carburanti a biomasse per cucinare; ne consegue una drammaticamente elevata produzione di PM e monossido di carbonio (CO). La stessa cosa accade nelle regioni rurali della Cina. In Cina l'inquinamento causato da combustibili a biomasse è responsabile per circa 1.000.000 di decessi prematuri ogni anno, mentre sono circa 1.200.000 quelli stimati essere dovuti all'inquinamento da PM dell'aria ambientale esterna. Una recente stima dell'onere della patologia, causato da differenti fattori di rischio, indica che nel 2010 oltre 3.5 milioni di decessi siano attribuibili globalmente all'inquinamento causato dall'utilizzo familiare di combustibili solidi. Questo valore rappresenta oltre il 50% dei decessi totali attribuibili all'inquinamento da polveri fini e azoto.

La figura 3 mostra gli effetti respiratori principali associati con l'esposizione ai fumi provenienti da combustibili a biomasse. L'evidenza è forte di aumento del rischio delle infezioni delle vie aeree inferiori nei bambini (che provocano almeno 2 milioni di decessi nei bambini di età < 5 anni). Analogamente si riscontra l'associazione con il rischio di sviluppare broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), specialmente le donne, tubercolosi e asma.

I prodotti aerei che originano della combustione interna del carbone sono classificati dall'International Agency for Research on Cancer come carcinogeni di gruppo 1, cioè carcinogeni riconosciuti per gli esseri umani. Infatti vi è una forte evidenza che le donne esposte ai fumi del carbone domestici hanno un rischio elevato di sviluppare il cancro del polmone (figura 3), mentre l'evidenza è moderata per gli uomini.

Metanalisi eseguite relativamente a nazioni con basso reddito hanno consentito di stimare che l'utilizzo di combustibile solido provoca un incremento del rischio di infezione respiratoria acuta nel bambino pari a 3.5 volte, di bronchite cronica nella donna pari a 2.8 volte e di BPCO e di tutte le forme di bronchite cronica negli adulti, in genere, pari 2.3 volte.

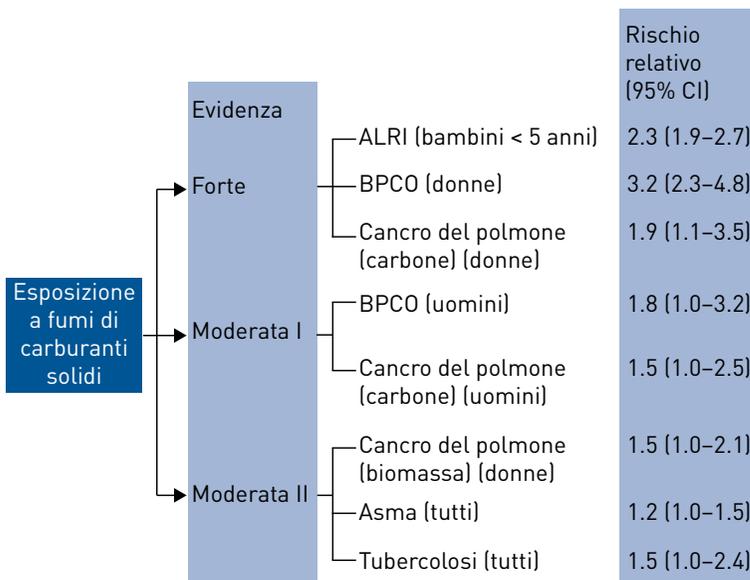


Figura 3 – I principali effetti sulla salute respiratoria associati con l'esposizione ai fumi dei combustibili a biomasse e solidi. ALRI: infezione acuta delle vie aeree inferiori; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; CI: intervallo di confidenza. Riprodotto e modificato da: Torres-Duque et al. 2008.

Biossido di azoto

La provenienza del biossido di azoto (NO₂) negli ambienti interni deriva principalmente dal gas utilizzato come combustibile per cucinare e riscaldare. I risultati da studi longitudinali effettuati su popolazioni di asmatici, prevalentemente bambini, o a rischio di sviluppare l'asma, indicano l'esistenza di un'associazione positiva tra concentrazioni di NO₂ e sintomi respiratori, quali broncospasmo, difficoltà a respirare, pesantezza toracica, accorciamento del respiro e tosse. Le ripercussioni negative sulla salute della popolazione generale sono meno evidenti. Uno studio recente ha indicato che l'esposizione a NO₂ nell'aria esterna, ma non in quella interna, nel primo anno di vita aumenta il rischio di tosse persistente. I risultati contrastanti potrebbero essere dovuti, almeno in parte, alla difficoltà di determinare l'ammontare dell'esposizione, dato che questa può fluttuare, dipendendo principalmente dalla stagione e dalle sorgenti specifiche di NO₂ (vedi i picchi di concentrazione che si verificano durante le attività di cucina e di riscaldamento).

Composti organici volatili

L'esposizione a composti organici volatili (VOCs) può correlarsi a un ampio spettro di malattie, da quelle lievi (semplice irritazione) alle molto gravi (cancro). Inoltre i livelli di esposizione che vengono comunemente rilevati nella popolazione generale sono elevati. Nei lattanti l'esposizione a VOCs aumenta il rischio di disturbi respiratori e allergici, come l'asma, il broncospasmo, la bronchite cronica, la riduzione della funzionalità respiratoria, l'atopia e la gravità della sensibilizzazione, la rinite e le infezioni respiratorie. Una metanalisi recente ha stimato un incremento del rischio di asma nei bambini pari al 17% per ogni singolo aumento di 10 µg·m⁻³ della concentrazione di formaldeide. Uno studio francese, rappresentativo della realtà nazionale, a sezione trasversale, ha verificato come elevati valori domestici di VOCs fossero associati all'aumento della prevalenza di asma e rinite.

I maggiori rischi per la salute collegati a VOCs sono ritenuti: la bronchite cronica, per un aumento di esposizione alla formaldeide pari a 8 volte; l'aumento di immunoglobuline (Ig) E specifiche nel latte, per un aumento pari a 11 e 8 volte di composti aromatici e alifatici, rispettivamente; il broncospasmo persistente, per un aumento pari a 3.4 volte di derivati della plastica/plasticanti; infezioni respiratorie, per un aumento pari a 5.6 volte di derivati delle vernici. L'aumento del rischio di diagnosi d'asma varia da 1.2 a 2.9. Molti degli effetti osservati nei bambini sono comuni anche negli adulti. L'esposizione a VOCs generati da detersivi è un fattore di rischio per l'asma; è stato anche suggerito che la produzione di VOCs da parte di muffe (mVOCs) possa contribuire all'asma.

Associazioni positive sono state riscontrate nella popolazione tra mVOCs e dispnea notturna, asma e sintomi che mimano la bronchite cronica. Comunque il ruolo giocato da mVOCs è ancora soggetto a controversie, a causa della loro scarsa specificità, se si rapportano ai funghi e alle loro decisamente basse concentrazioni nell'aria

dell'ambiente interno. Anche gli ftalati meritano una menzione specifica. Sono composti organici semi-volatili, che derivano dall'acido ftalico. La fonte principale di esteri di ftalati negli ambienti interni sono i materiali plastici derivati dal polivinilcloruro (PVC), utilizzati nella copertura di pavimenti e pareti, tende delle docce, adesivi, pelle sintetica, giocattoli, cosmetici e molti altri prodotti di consumo. Ci sono molte riserve circa l'utilizzo degli ftalati in relazione alla riproduzione e allo sviluppo umano; alcuni studi recenti hanno identificato l'esistenza di associazioni tra gli ftalati nella polvere degli ambienti interni e i sintomi respiratori da allergie.

È necessario eseguire studi epidemiologici su larga scala riguardo alle popolazioni differenti e a condizioni abitative, per studiare gli effetti respiratori dell'esposizione agli ftalati.

Radon

Nei primi anni '20 del XX secolo si riscontrò che i lavoratori in miniere con alti livelli di radon nell'Europa Orientale avessero un rischio elevato di sviluppare il cancro del polmone, cosa che ne suggerì un nesso causale. Studi successivi effettuati su minatori, compresi quelli non fumatori, hanno evidenziato una forte associazione tra esposizione al radon e rischio di cancro del polmone. La presenza naturale del radon negli ambienti interni, case comprese, è quindi fonte di preoccupazione per la salute pubblica. Inoltre numerosi studi hanno rivelato che il radon rappresenta un rischio per ogni livello di esposizione, indipendentemente dal fumo. Dopo il fumo di sigaretta, il radon è la seconda causa principale di cancro del polmone nella popolazione generale, estranea all'esposizione occupazionale, ed è una causa certa di cancro del polmone in pazienti che non hanno mai fumato. Il radon negli ambienti interni aumenta in modo significativo il rischio relativo di cancro del polmone – probabilmente in modo lineare – secondo una relazione dose – risposta senza una soglia – dell'8–16% per ogni incremento della sua concentrazione di $100 \text{ Bq}\cdot\text{m}^{-3}$. Ogni anno negli Stati Uniti 2.100 – 2.900 casi di cancro del polmone sono attribuibili all'esposizione al radon, mentre nel Regno Unito i decessi per lo stesso motivo sarebbero 1.100. L'analisi di dati aggregati nel Nord America ha mostrato che il rischio di cancro del polmone aumenta del 10% per ogni incremento del radon residenziale pari a $100 \text{ Bq}\cdot\text{m}^{-3}$; una metanalisi europea ha mostrato simili risultati (un aumento del rischio di 10.6% per $100 \text{ Bq}\cdot\text{m}^{-3}$).

Allergeni

La relazione esposizione – risposta tra gli allergeni interni e le condizioni respiratorie/allergiche è complessa e dipende da numerosi fattori, come la suscettibilità genetica, o le interazioni gene/ambiente. I risultati che vengono riportati sono contrastanti, in presenza di numerosi studi che evidenziano effetti respiratori causati dall'esposizione ad allergeni interni, compresa la sensibilizzazione allergica e lo sviluppo dell'asma.

Le endotossine derivano dalla parete cellulare di batteri Gram-negativi e sono ubiquitarie nell'ambiente. L'esposizione elevata alle endotossine è associata significativamente al rischio di BPCO e di sintomi simili alla BPCO, ma anche all'iperreattività bronchiale e al broncospasmo. Tuttavia altri studi hanno evidenziato come l'esposizione precoce o in grado elevato sia agli allergeni del pelo di gatto che a quelli correlati all'umidità abbia un effetto protettivo contro asma/broncospasmo/atopia. Questo effetto protettivo è stato ampiamente discusso; è necessario effettuare studi ulteriori per comprendere meglio le possibili interazioni con il sistema immunitario. L'analisi di dati aggregati, provenienti da un ampio database di studi europei di coorte per nascita (22.000 bambini), definisce che il possesso di un animale domestico nelle fasi precoci della vita non sembra né aumentare né ridurre il rischio dei sintomi di asma o rinite allergica in bambini di 6 – 10 anni di età.

Tuttavia è stato verificato mediante uno studio recente che bambini asmatici, sensibilizzati ed esposti a bassi livelli di allergeni domestici comuni, compresi la muffa, la polvere, il pelo di gatto e di cane, hanno maggiori probabilità di ammalarsi.



Umidità/muffa

L'umidità è presente nel 10–50% delle case. Le muffe sono una sorgente di allergeni, mVOCs e micotossine. Lavori di metanalisi mostrano che la presenza di umidità/muffa si associa con l'aumento del 30–50% di indicatori di salute respiratoria e correlati all'asma, quali asma attuale, asma comunque diagnosticato, sintomi delle vie aeree superiori, tosse, broncospasmo e lo sviluppo di asma. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), fattori correlati all'umidità sono associati anche con la dispnea, infezioni respiratorie, bronchite e rinite allergica. In bambini/lattanti o giovani adulti è stata riscontrata un'associazione positiva, anche se non statisticamente significativa, tra concentrazione di funghi (definita come conta delle colonie nella cultura) e rischio di sensibilizzazione allergica e asma. Sono state anche trovate associazioni statisticamente significative tra l'esposizione alle muffe e i sintomi respiratori o la diagnosi medica di asma, indipendentemente dall'atopia.

Alcuni studi, ma non tutti, hanno evidenziato un aumento del rischio di broncospasmo e sensibilizzazione asmatica in conseguenza dell'esposizione a ergosterolo (un marcatore della muffa). Altri studi epidemiologici hanno valutato l'esposizione alla muffa basandosi sui β -glucani (componenti della parete cellulare batterica) o le micotossine (prodotto fungino). L'esposizione ai β -glucani non influenza i disturbi respiratori/allergici, mentre l'evidenza è insufficiente per potere coinvolgere le micotossine nelle ripercussioni respiratorie causate dalla muffa. Recentemente è stato sviluppato un nuovo metodo per misurare il DNA fungino come marcatore della muffa su polvere/aria. Il vantaggio principale di utilizzare il DNA è la possibilità di identificare anche organismi morti o inattivi. Sono state riportate associazioni positive statisticamente significative tra la quantità di DNA contenuto in certi funghi con il broncospasmo, la tosse secca notturna, la tosse persistente, la dispnea di giorno o la diagnosi di asma.

Effetto combinato

Molti studi si sono indirizzati a valutare il rischio respiratorio di esposizione a un singolo inquinante. Tuttavia l'esposizione a due o più agenti è comune. Infatti l'ambiente interno contiene sempre una miscela complessa di sostanze da sorgenti differenti, che possono combinarsi per contribuire all'effetto tossico. Vi è evidenza, principalmente da studi in vitro o su animali, dell'esistenza di un'interazione tra inquinanti aerei e allergeni nello sviluppo delle malattie respiratorie allergiche. In uno studio su esseri umani, volto a valutare tali interazioni, è stata individuata un'associazione statisticamente significativa tra sintomi respiratori (corrispondenti a riacutizzazione dell'asma) e PM, peraltro solamente in bambini asmatici che possedevano un animale domestico. Un altro studio ha rilevato che in asmatici lievi l'esposizione a una concentrazione di NO_2 , tipica per ambiente domestico, rafforza la diminuzione del flusso nelle vie aeree associato all'inalazione di allergeni. Uno studio recente su bambini ad alto rischio per asma, ha rilevato che l'esposizione combinata ad allergeni del pelo di cane e NO_2 , oppure ad allergeni

del pelo di cane e fumo di tabacco ambientale sembra aumentare il rischio di asma. In un ampio studio dell'Indiana (circa 100.000 donne e 57.000 uomini, di età 20–49 anni), abitudini di vita caratterizzate dall'utilizzo delle biomasse per cucinare e combustibili solidi si sono rivelate a più alto rischio di sviluppo dell'asma, nelle donne, mentre il fumo di tabacco è stato associato con una maggiore prevalenza di asma in entrambi i sessi. L'effetto combinato rispetto al rischio di sviluppare l'asma provocato dall'utilizzo di biomasse e combustibile solido più fumo di tabacco è risultato maggiore nelle donne. Può essere rilevante anche la combinazione di VOCs e allergeni.

Qualità dell'aria dentro le scuole

La qualità dell'aria all'interno delle scuole ha ricevuto particolari attenzioni in anni recenti, dato che la quota di tempo che i bambini trascorrono all'interno degli ambienti scolastici è notevole. L'inquinamento dell'aria nelle scuole è il risultato di un effetto combinato di fattori fisici, chimici e biologici, e dipende dal livello della ventilazione ambientale. L'aria all'interno delle scuole è spesso di cattiva qualità. Le scuole spesso sono mal ventilate (come dimostrano gli elevati valori di CO₂) e numerosi sono stati identificati nelle aule, come batteri, muffe, VOCs e PM. Sono state riportate associazioni tra la concentrazione di inquinanti e l'inizio di problemi sanitari nei bambini in età scolare, soprattutto sintomi e malattie respiratorie/allergiche. Raramente è possibile effettuare il paragone diretto fra i differenti studi a causa delle diverse metodologie. Due studi europei multicentrici, che hanno impiegato uno stesso criterio di procedure sono comunque stati in grado di fornire dati provenienti da Paesi differenti. La figura 4 mostra le concentrazioni medie giornaliere di PM₁₀ misurato all'interno delle aule scolastiche negli studi EU-funded Health Effects of School Environment (HESE) e School Environment And Respiratory Health of Children (SEARCH), promossi dal Regional Environmental Centre for Central and Eastern Europe (REC) (search.rec.org/search1/documents.html).

Interventi

Sono stati eseguiti diversi studi di intervento per il miglioramento della qualità dell'aria. Questi comprendono: un programma di sostituzione delle stufe a legna, per ridurre globalmente le concentrazioni interne di PM_{2,5}; riscaldamento domestico non inquinante, per ridurre il livello di NO₂; programmi educativi per diminuire l'esposizione ad allergeni interni; la ventilazione a

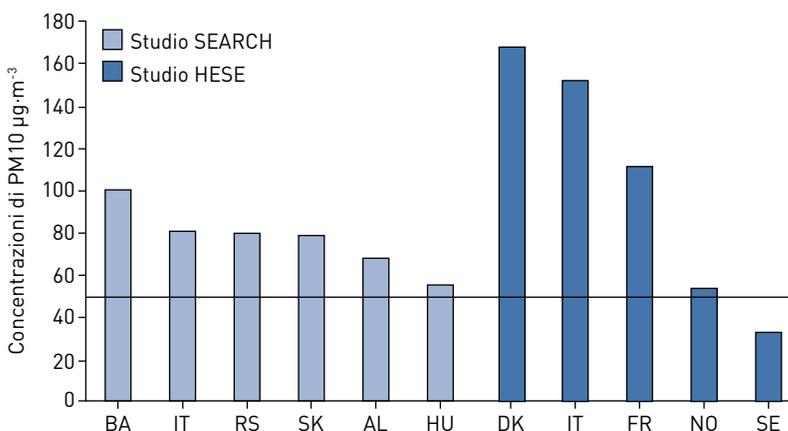


Figura 4 – Concentrazioni medie giornaliere interne di particolati con un diametro aerodinamico < 10 µm (PM₁₀) misurato in aule di diverse scuole europee. La linea a 50 µg·m⁻³ rappresenta lo standard annuale di US Environmental Protection Agency. SEARCH: School Environment And Respiratory Health of Children; HESE: Health Effects of School Environment.

“
L'installazione di sistemi di riscaldamento non inquinanti nelle abitazioni di bambini asmatici riduce in modo statisticamente significativo i sintomi dell'asma, le assenze da scuola, l'utilizzo dell'assistenza sanitaria e l'acquisto di farmaci
”

dislocamento, per ridurre CO₂, formaldeide e batteri vitali; sistemi di pulizia dell'aria elettrostatici, per ridurre le concentrazioni delle particelle di tutte le dimensioni. La valutazione degli effetti degli interventi finalizzati a ridurre l'esposizione interna dovrebbe tenere in considerazione l'impatto sulla salute in termini di relazioni dose – risposta.

In sintesi, gli interventi, basati sull'intervento domestico, su più variabili di scatenamento, a componenti multiple, sono efficaci nel migliorare globalmente la qualità della vita e la produttività di bambini e adolescenti con asma. Gli interventi che riducono la quantità di allergeni (per esempio l'installazione di sistemi di ventilazione artificiale e di recupero del calore) diminuiscono in modo statisticamente significativo i sintomi dell'asma, come la dispnea da sforzo, il broncospasmo e la tosse, diurna e notturna. Inoltre, l'installazione di sistemi di riscaldamento non inquinanti dentro le case dei bambini asmatici riduce in modo statisticamente significativo i sintomi dell'asma, i giorni di assenza da scuola, l'utilizzo dell'assistenza sanitaria e l'acquisto di farmaci. L'educazione e la bonifica ambientale domestica di allergeni e tabacco riduce la morbosità associata all'asma nei bambini affetti da asma atopico, che vivono in città.

L'efficacia degli interventi negli adulti non è sicura, dato che gli studi relativi sono pochi e i risultati privi di autorevolezza. Tuttavia installare in loco sistemi di purificazione dell'aria può recare beneficio agli impiegati affetti da sintomi respiratori, come è stato evidenziato da uno studio sperimentale. In generale l'aumento della ventilazione al di sopra dei criteri e delle linee guida adottate correntemente migliora verosimilmente la salute respiratoria. I Paesi a reddito medio – basso necessitano di programmi e iniziative sanitarie volte a ridurre l'inquinamento dell'aria negli ambienti interni. Nelle nazioni in via di sviluppo l'utilizzo del camino, a sostituire il braciere tradizionale, riduce l'esposizione a CO e il rischio di sviluppare i sintomi respiratori nel loro complesso.

Conclusioni

Gli effetti negativi sulla salute causati dall'esposizione all'inquinamento dell'aria negli ambienti interni sono stati dimostrati per mezzo di molti studi epidemiologici e sperimentali. È necessario che vengano effettuate scelte politiche rivolte a migliorare la qualità sanitaria degli ambienti interni, pubblici e privati, qualora si voglia ottenere miglioramenti significativi in termini di salute pubblica.



Inquinamento degli ambienti interni ed effetti sulla salute

- Annesi-Maesano I, Agabiti N, Pistelli R, et al. Subpopulations at increased risk of adverse health outcomes from air pollution. *Eur Respir J* 2003; 21: Suppl. 40, 57s–63s.
- Annesi-Maesano I, Hulin M, Lavaud F, et al. Poor air quality in classrooms related to asthma and rhinitis in primary schoolchildren of the French 6 Cities Study. *Thorax* 2012; 67:682–688.
- Cai GH, Hashim JH, Hashim Z, et al. Fungal DNA, allergens, mycotoxins and associations with asthmatic symptoms among pupils in schools from Johor Bahru, Malaysia. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 290–297.
- European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations. Towards Healthy Air in Dwellings in Europe. The THADE Report. Brussels, European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations, 2004. www.efanet.org/wp-content/uploads/2012/07/THADEReport.pdf

Qualità dell'aria interna negli edifici scolastici

- Heinrich J. Influence of indoor factors in dwellings on the development of childhood asthma. *Int J Hyg Environ Health* 2011; 214: 1–25.
- Hulin M, Simoni M, Viegi G, et al. Respiratory health and indoor air pollutants based on quantitative exposure assessments. *Eur Respir J* 2012; 40: 1033–1045.
- Kim JL, Elfman L, Mi Y, et al. Indoor molds, bacteria, microbial volatile organic compounds and plasticizers in school – associations with asthma and respiratory symptoms in pupils. *Indoor Air* 2007; 17: 153–163.
- Maio S, Simoni M, Baldacci S, et al. Indoor air pollution and airway disease. In: Pawankar R, Holgate ST, Rosenwasser LJ, eds. *Allergy Frontiers: Epigenetic, Allergens and Risk Factors*. Vol.1. Tokyo, Springer, 2009; pp. 387–401.
- Scientific Committee on Health and Environmental Risks. Opinion on Risk Assessment on Indoor Air Quality. Brussels, European Commission, 2007.
- Simoni M, Annesi-Maesano I, Sigsgaard T, et al. School air quality related to dry cough, rhinitis, and nasal patency in children. *Eur Respir J* 2010; 35: 742–749.
- Simoni M, Cai GH, Norback D, et al. Total viable molds and fungal DNA in classrooms and association with respiratory health and pulmonary function of European schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 843–852.
- Viegi G, Simoni M, Scognamiglio A, et al. Indoor air pollution and airway disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1401–1415.

Biomasse

- Kurmi OP, Semple S, Simkhada P, et al. COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010; 65: 221–228.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2224–2260.
- Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2011; 66: 232–239.
- Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, et al. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 577–590.
- Zhang JJ, Smith KR. Household air pollution from coal and biomass fuels in China: measurements, health impacts, and interventions. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 848–855.

Biossido di Azoto

- Esplugues A, Ballester F, Estarlich M, et al. Indoor and outdoor concentrations and determinants of NO₂ in a cohort of 1-year-old children in Valencia, Spain. *Indoor Air* 2010; 20: 213–223.

Composti organici volatili

- Billionnet C, Gay E, Kirchner S, et al. Quantitative assessments of indoor air pollution and respiratory health in a population-based sample of French dwellings. *Environ Res* 2011; 111: 425–434.
- McGwin G, Lienert J, Kennedy JI. Formaldehyde exposure and asthma in children: a systematic review. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 313–317.
- Mendell MJ. Indoor residential chemical emissions as risk factors for respiratory and allergic effects in children: a review. *Indoor Air* 2007; 17: 259–277.

Muffe/umidità

- Hulin M, Moularat S, Kirchner S, et al. Positive associations between respiratory outcomes and fungal index in rural inhabitants of a representative sample of French dwellings. *Int J Hyg Environ Health* 2013; 216: 155–162.
- Mendell MJ, Mirer AG, Cheung K, et al. Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: a review of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 748–756.

Radon

- Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, et al. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5626–5645.
- Schmid K, Kuwert T, Drexler H. Radon in indoor spaces: an underestimated risk factor for lung cancer in environmental medicine. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 181–186.

Allergeni da animali domestici

- Gent JF, Kezik JM, Hill ME, et al. Household mold and dust allergens: exposure, sensitization and childhood asthma morbidity. *Environ Res* 2012; 118: 86–93.
- Kelly LA, Erwin EA, Platts-Mills TA. The indoor air and asthma: the role of cat allergens. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 29–34.
- Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, et al. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One* 2012; 7: e43214.
- Lombardi E, Simoni M, La Grutta S, et al. Effects of pet exposure in the first year of life on respiratory and allergic symptoms in 7-yr-old children. The SIDRIA-2 study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 268–276.

Effetti di combinazione

- Agrawal S. Effect of indoor air pollution from biomass and solid fuel combustion on prevalence of self-reported asthma among adult men and women in India: findings from a nationwide large-scale cross-sectional survey. *J Asthma* 2012; 49: 355–365.
- Carlsten C, Brauer M, Dimich-Ward H, et al. Combined exposure to dog and indoor pollution: incident asthma in a high-risk birth cohort. *Eur Respir J* 2011; 37: 324–330.

Prevenzione ed interventi

- Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multi-component interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. *Am J Prev Med* 2011; 41: Suppl. 1, S5–S32.
- Howden-Chapman P, Pierse N, Nicholls S, et al. Effects of improved home heating on asthma in community dwelling children: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: a1411.
- Laurendi G, Mele S, Centanni S, et al. Global alliance against chronic respiratory diseases in Italy (GARD-Italy): strategy and activities. *Respir Med* 2012; 106: 1–8.
- Sheehan WJ, Rangsitienchai PA, Wood RA, et al. Pest and allergen exposure and abatement in inner-city asthma: a work group report of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Indoor Allergy/Air Pollution Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 575–581.

- Smith-Sivertsen T, Díaz E, Pope D, et al. Effect of reducing indoor air pollution on women's respiratory symptoms and lung function: the RESPIRE Randomized Trial, Guatemala. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 211–220.
- Sundell J, Levin H, Nazaroff WW, et al. Ventilation rates and health: multidisciplinary review of the scientific literature. *Indoor Air* 2011; 21: 191–204.