

FATTORI E INDICATORI DI RISCHIO**FUMO E INQUINAMENTO AMBIENTALE****PIER MANNUCCIO MANNUCCI****Introduzione**

Il fumo di sigaretta attivo è una causa maggiore e indipendente di malattie cardiovascolari aterotrombotiche. Ciò è noto almeno dal 2004, sulla base di una miriade di dati epidemiologici, clinici e sperimentali contenuti in un rapporto del Surgeon General del US Department of Health and Human Service (1) e confermati da tanti studi successivi. Dopo questa pietra miliare, è stata successivamente dimostrata la relazione causale positiva tra esposizione involontaria al fumo di sigaretta (fumo passivo) e lo sviluppo di malattie cardiovascolari (2). Il fumatore perde 10 anni di vita per questo fattore di rischio, mentre la perdita corrispondente per l'ipertensione arteriosa grave è meno di 3 anni e meno di un anno per l'ipertensione lieve e moderata. Il fumo è responsabile per almeno il 50% delle morti evitabili, la metà delle quali sono da cause cardiovascolari. Inoltre, il rischio di mortalità cardiovascolare a 10 anni è raddoppiato nei fumatori rispetto ai non fumatori, e anche quelli di età inferiore a 50 anni hanno un rischio 5 volte più alto che nei non fumatori.

È dagli anni 2000 che si è anche acquisita solida e indiscussa evidenza sul ruolo dell'inquinamento dell'aria ambientale (outdoor) come fattore di rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare (3, 4). Per fornir-

re un certo grado di quantificazione dell'aumento del rischio per la salute umana determinato dall'esposizione ambientale alle sole polveri sottili con diametro aerodinamico inferiore a 2,5 micrometri ($PM_{2.5}$) (per non parlare dell' NO_2 e dell'ozono), una grande meta-analisi di 10 studi ha dimostrato un incremento del 6% per la mortalità per tutte le cause e del 15% per quella da cause cardiovascolari in associazione con un aumento cronico di 10 microgrammi di concentrazioni ambientali di $PM_{2.5}$, che sempre più viene considerato il più nocivo inquinante dell'aria ambientale (3). Le più importanti fonti di particolato fine e quindi di inquinamento dell'aria ambientale sono il traffico di veicoli a motore alimentati da combustibili fossili, le fonti di energia e l'uso sia di combustibili fossili che di biomasse per il riscaldamento degli ambienti domestici e pubblici.

Dimensione del rischio da fumo e inquinamento

Non vi è dubbio che il fumo sia un fattore di rischio più potente dell'inquinamento ambientale a livello di popolazione. Ciò è stato dimostrato chiaramente dai recenti risultati di grandi studi epidemiologici. Nel 2020 un rapporto del Health Effects Institute (HEI) offre un quadro completo e aggiornato al 2019 dei fattori di rischio per la

salute umana, espressi in numero di decessi annui a livello globale dovuti a tutte le cause (5). Come si vede dalla *figura 1*, il fumo di sigaretta (sia attivo che passivo) è il secondo più potente fattore di rischio per la salute dell'uomo dopo l'ipertensione arteriosa sistolica, e causa annualmente almeno 8 milioni di morti per cause respiratorie, cardiovascolari e tumori (5). In questa nefasta classifica, la presenza in atmosfera di alti livelli di particolato fine PM_{2.5} (colloquialmente definito come polveri sottili) si classifica sesta come fattore di rischio per la salute umana e ha determinato a livello globale 6,7 milioni di morti all'anno per le stesse cause del fumo di sigaretta (5). Per fornire un paragone, l'inquinamento dell'aria che respiriamo è ben più potente come fattore di rischio di mortalità dell'iperglicemia, aumento della massa corporea (BMI), colesterolo LDL, insufficienza renale e alcol. Solo parzialmente diversi sono i risultati ottenuti precedentemente nel 2017 nell'ambito di un colossale studio epidemiologico che coinvolge 204 paesi di tutte le etnie e livello socioeconomico: il Global Burden of Disease (6). In una classifica in cui l'ipertensione arteriosa sistolica è di nuovo il fattore di rischio più importante, responsabile di ben 10,4 milioni di decessi annuali, il fumo di sigaretta si posiziona secondo in classifica con 7,1 milioni di decessi evitabili, mentre l'inquinamento ambientale da polveri sottili è al decimo posto come causa di 4,3 milioni di morti (6), anche se secondo dati recentissimi il numero di morti annuali evitabili è molto più elevato di quasi il doppio (4).

L'inquinamento ambientale è un quindi fattore di rischio cardiovascolare più debole del fumo. Per esempio, una sigaretta genera quattro volte il particolato del motore di un camion o autobus acceso per lo stesso tempo in cui viene fumata la sigaretta. Bisogna però tenere conto del fattore che si

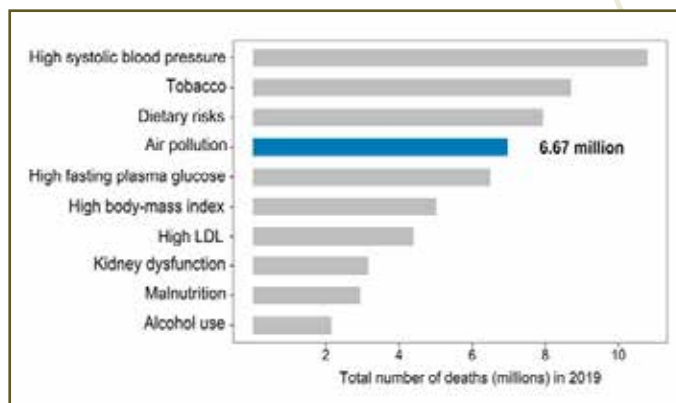


Figura 1 - Classifica globale dei fattori di rischio in base al numero totale di decessi per tutte le cause nel 2019.

chiama *population attributable fraction*. Un maggior numero di persone è infatti esposto a un fattore ambientale non facilmente evitabile a livello personale come l'inquinamento, sia dell'aria esterna che degli spazi chiusi (case di abitazione, scuole, uffici), rispetto a un fattore di rischio evitabile come il fumo di sigaretta. Inoltre, mentre l'esposizione sia al fumo che all'alcol come fattori di rischio comportamentali tende a diminuire globalmente nei paesi ad alto livello di sviluppo socioeconomico, ciò non si verifica soddisfacentemente per l'inquinamento ambientale outdoor (come pure per quello domestico indoor, che prevale nei paesi a basso livello socioeconomico ma non è trascurabile ovunque) (6).

Meccanismi patogenetici di fumo e inquinamento

Il fumo e l'inquinamento dell'aria ambientale hanno meccanismi biologici comuni che spiegano il loro ruolo di fattori di rischio di morbilità e mortalità soprattutto per malattie cardiovascolari aterosclerotiche e di morti da aritmie gravi. Ambedue infatti inducono vasocostrizione e perturbazione dell'endotelio vasale, l'aumento della pressione arteriosa sistolica e diastolica.

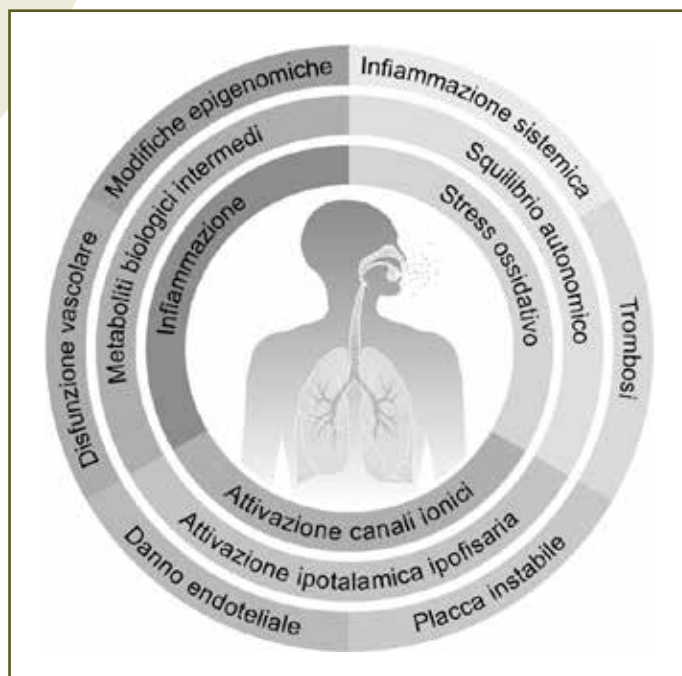


Figura 2 - Meccanismi degli effetti biologici del fumo di sigaretta e dell'inquinamento ambientale.

lica nonché l'attivazione protrombotica del sistema emostatico (ipercoagulabilità, attivazione piastrinica, ipofibrinolisi) (*Figura 2*) (3, 4). Ma soprattutto causano entrambi reazioni infiammatorie sistemiche e stress ossidativo cronico, che facilitano la progressione dell'aterosclerosi e uno squilibrio del sistema nervoso autonomo che può determinare disturbi del ritmo e anche l'arresto cardiaco (*Figura 2*) (3, 4). È quindi biologicamente plausibile che questi due importanti fattori di rischio possano interagire tra di loro quando la loro esposizione sia concomitantamente presente, con effetti additivi o moltiplicativi rispetto al rischio separato.

Interazione tra fumo e inquinamento

I primi studi epidemiologici che hanno valutato l'ipotesi di un'interazione positiva tra

fumo di sigaretta ed esposizione al particolato fine hanno fornito risultati parzialmente discordanti. Infatti, mentre il Harvard Six Cities Study non ha riscontrato un'interazione rilevante tra i due fattori di rischio (7), gli studi di Puett et al. (8) nell'ambito del Nurses' Health Study hanno rilevato un modesto aumento del rischio relativo legato all'esposizione al $PM_{2.5}$ tra i fumatori: ma, sorprendentemente, l'aumento era maggiore nei non fumatori! Successivamente altri importanti e autorevoli studi che hanno approfondito il problema dell'interazione tra i due fattori di rischio sono stati il frutto della collaborazione tra i gruppi di epidemiologi di Pope negli USA e di Burnett in Canada. Un primo studio di Arden Pope pubblicato nel 2011 (9) ha valutato la forma della curva dose-risposta tra malattie cardiovascolari e l'esposizione sia al fumo attivo e passivo che all'inquinamento dell'aria ambientale, dimostrando che la relazione tra dose di esposizione e risposta in termini di morbilità e mortalità cardiovascolare non è espressa da una semplice relazione lineare che passa dall'origine (come invece avviene per l'interazione tra fumo e tumore del polmone), ma da una curva dose-risposta che è ripida a livelli assai bassi di esposizione per poi appiattirsi a livelli più alti. In particolare, anche i livelli più bassi di esposizione al fumo di sigaretta (sia attivo che passivo) sono associati con un eccesso di rischio maggiore di quelli osservati con l'esposizione all'aria inquinata (9). Un importante aspetto da considerare nell'interpretazione di questi dati è che la quantità di polveri sottili che viene inalata con un'aria ambientale inquinata è molto minore di quella che viene introitata individualmente con il fumo di una sola sigaretta, soprattutto attivo ma anche passivo!

Più recentemente, il problema dell'interazione tra fumo di sigaretta e mortalità e

morbilità cardiovascolare è stato affrontato nel 2017 nell'ambito di una collaborazione internazionale USA-Canada che ha coinvolto anche epidemiologi spagnoli di Barcellona e Madrid (10). L'interazione è stata valutata utilizzando i dati di un grande studio prospettico dell'American Cancer Society (Cancer Prevention Study II), che ha valutato l'ipotesi dell'effetto combinato attraverso l'analisi di 146.495 casi di morti per tutte le cause e 64.339 morti da cause cardiovascolari (10). I risultati ottenuti dimostrano che l'aumento del rischio relativo dovuto all'interazione tra i due fattori di rischio era relativamente modesto (hazard ratio per l'interazione: 2,08 rispetto a 1,89 per il solo fumo di sigaretta e 1.08 per la sola esposizione a $PM_{2.5}$), e che in termini numerici l'interazione causava solo 32 morti addizionali su 100.000 morti da cause cardiovascolari, soprattutto per scompenso cardiaco, aritmie e arresto cardiaco.

Può apparire paradossale che gli effetti più rilevanti dell'esposizione alle polveri sottili $PM_{2.5}$ siano stati osservati nei non fumatori piuttosto che nei fumatori. La più probabile spiegazione è data dal tipo di modello statistico-epidemiologico impiegato in questi studi recenti. I modelli di Cox e anche quelli log-lineari usati per valutare l'interazione tra i due fattori di rischio sono modelli moltiplicativi, per cui anche le interazioni tra i co-fattori sono valutati su scala moltiplicativa. Quindi, quando si analizza l'interazione con un fattore di rischio molto forte come il fumo di sigaretta, a causa del quale i fumatori hanno un'incidenza basale di malattie cardiovascolari molto più elevata che i non fumatori, un incremento di effetto legato all'esposizione a un fattore di rischio più debole come l'inquinamento dell'aria da particolato sottile è difficile da verificarsi su scala moltiplicativa, per le enormi differenze del rischio di base tra fu-

matori e non fumatori. In altre parole, l'effetto dell'inquinamento ambientale su mortalità e morbilità cardiovascolare è più facilmente evidenziato nei non fumatori che nei fumatori sia attivi che passivi. Naturalmente il fatto che l'interazione tra questi due fattori di rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare non sia moltiplicativa non diminuisce il loro impatto combinato sugli individui sani e ancora di più su chi ha altre e tante comorbilità, come tipicamente l'anziano. Un'altra possibile causa di questo apparente paradosso può essere il cosiddetto harvesting effect, per cui i fumatori sono più precocemente affetti da malattie cardiovascolari che causano maggiore mortalità e grame mobilità.

Situazione attuale e prospettive

Il fumo di sigaretta è in diminuzione soprattutto nei paesi occidentali ad alto reddito, ma è in aumento nei paesi a basso sviluppo socioeconomico e paesi in densamente popolati e in grande crescita come la Cina e l'India: tra l'altro proprio quelli con più inquinamento dell'aria esterna e domestica! Tanto è vero che l'OMS ha lanciato recentemente la campagna "Impegnati a smettere" che, cogliendo l'occasione di un'altra attuale calamità come la pandemia da infezione con il coronavirus SARS-CoV-2, ha lo scopo di fare smettere di fumare 100 milioni di persone in un anno, servendosi per questo scopo anche di WhatsApp. L'Italia si barcamena, dopo il grande risultato ottenuto anni fa da Sirchia quando era ministro della Salute, riuscendo in ciò che tanti suoi predecessori meno determinati non avevano ottenuto. Devo dire però che mi ha colpito molto sfavorevolmente il fatto che durante il periodo di lockdown più rigido ed esteso nella primavera del 2020 le tabaccherie siano rimaste aperte come gli esercizi commerciali che

distribuiscono beni di prima necessità. Ma almeno in Italia la pubblicità del fumo e l'elogio dei fumatori non è così smaccato come negli USA (la Malboro Country!) dove peraltro il fumo è diffuso solo negli strati socioeconomici più fragili economicamente e culturalmente.

Per quanto riguarda l'inquinamento dell'ambiente esterno, molti paesi Europei hanno fatto passi avanti, soprattutto nella diminuzione dell'utilizzo dei combustibili solidi come il carbone, con l'eccezione significativa della Polonia. Ciò non toglie che se si prendono come limiti di inquinanti giornalieri e annuali da non superare quelli dell'OMS, ben più idonei a tutelare la salute di quelli dell'Unione Europea, più dell'90% delle aree urbane del continente sfiora questi limiti (11). Va sottolineato che nel prossimo decennio l'OMS intende abbassare ulteriormente questi limiti perché giudicati insufficienti, e così pure l'EPA degli USA, nonostante i tentativi dell'amministrazione Trump di impedire questa azione e di favorire l'uso dei combustibili fossili (11). L'Italia, che insieme alla Polonia è la maglia nera dell'EU, continua imperturbabile a collezionare procedure di infrazione per il costante superamento dei pur inadeguatamente alti limiti stabiliti dall'EU. Ho l'impressione che si sia capito che le procedure di infrazione EU sono più dimostrative che reali. Ciò è in parte anche dovuto al fatto che i morti da inquinamento sono visti come dati statistici che non riguardano il singolo, essendo difficile attribuire il singolo decesso o la singola malattia a questo fattore di rischio che manifesta i suoi effetti nefasti dopo mesi e anni. Ciò è avvalorato da una recente indagine condotta da Euro-media Research sull'opinione degli Italiani riguardo i settori da considerare prioritari per la futura destinazione dei fondi che sperabilmente arriveranno da Next Generation EU: solo il 3% degli intervistati ha

dichiarato vengano destinati in parte rilevante a clima e ambiente!

Fumo, inquinamento e COVID-19

La pandemia ha determinato una serie di restrizioni nella vita quotidiana che hanno portato nella primavera del 2020 ad una diminuzione marcata a livello locale degli spostamenti delle persone e quindi del traffico veicolare per la chiusura delle scuole, luoghi di lavoro e attività industriali. Vi sono stati come conseguenza danni assai importanti per l'economia a livello globale, ma per la prima volta da molti anni i paesi colpiti dalla pandemia e dalle relative restrizioni hanno visti di nuovo cieli azzurri, notti stellate e acque dei fiumi, laghi e mari limpide e pulite! I dati ottenuti dai satelliti e dalle stazioni di misurazioni sul territorio hanno dimostrato che vi è stata una marcata diminuzione soprattutto di biossido di azoto, un gas inquinante prodotto soprattutto dal traffico veicolare e, in misura minore, di particolato fine. La diminuzione di PM_{2.5} è stata più modesta nei paesi più settentrionali, dove nei mesi invernali del lockdown il riscaldamento domestico è continuato, dimostrando il grande impatto di questa fonte anche più importante del traffico veicolare (12). Al tempo stesso i livelli di un altro inquinante gassoso come l'ozono sembrano essere aumentati, legati forse a un maggiore irraggiamento solare nell'atmosfera più limpida. Naturalmente, da quando le misure restrittive sono state mitigate e abolite, le emissioni di inquinanti hanno ripreso a galoppare, per cui l'effetto temporaneo non ha potuto limitare a lungo termine gli effetti dell'inquinamento su mortalità e morbilità. Peraltro, i cieli azzurri, le notti stellate e le acque limpide ci hanno dimostrato, pure nella loro temporanea presenza, non solo ciò che l'inquinamento ci priva, ma

anche che la avvenuta mitigazione di questo inevitabile fattore di rischio dovrebbe convincerci della necessità di sostenere ogni misura collettiva per migliorare la qualità dell'aria (12). Perciò mi ha colpito il verdetto storico pronunciato da una corte di assise di Londra che per la prima volta al mondo ha sancito che l'inquinamento dell'aria sia stato indicato in giurisprudenza come la causa principale del decesso di una bambina di 9 anni, che viveva nel sud di Londra a breve distanza da un'autostrada ad altra intensità di traffico ed era affetta da una forma grave di asma bronchiale. Purtroppo nella Regione Lombardia, che una volta era un modello nazionale per la medicina preventiva, vi sono ben 2 milioni di caminetti domestici altamente inquinanti perché alimentati a legno o pellet. La fiamma è bella, allegra e vivifica gli ambienti, ma poche cause sono importanti come la combustione delle biomasse nel causare l'aumento dell'inquinamento indoor e outdoor!

Bibliografia

1. US Department of Health and Human Services. 2004. The health consequences of smoking: A report of the Surgeon General.
2. US Department of Health and Human Services. 2006. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke. A report of the Surgeon General.
3. Hoek G, Krishnan RM, Beelen R, Peters A, Ostro B, Brunekreef B, Kaufman JD. Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review. *Environ Health*. 2013; 28: 43.
4. Mannucci PM, Harari S, Franchini M. Novel evidence for a greater burden of ambient air pollution on cardiovascular disease. *Haematologica*. 2019; 104: 2349-2357.
5. Health Effects Institute 2020. State of Global Air 2020. Special report. Boston, MA. www.stateof-globalair.org/. last access 2020.
6. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392: 1923-1994.
7. Lepeule J, Laden F, Dockery D, Schwartz J. Chronic exposure to fine particles and mortality: an extended follow-up of the Harvard Six Cities study from 1974 to 2009. *Environ Health Perspect*. 2012; 120: 965-970.
8. Puett RC, Schwartz J, Hart JE, Yanosky JD, Speizer FE, Suh H, Paciorek CJ, Neas LM, Laden F. Chronic particulate exposure, mortality, and coronary heart disease in the nurses' health study. *Am J Epidemiol*. 2008; 168: 1161-1168.
9. Pope CA 3rd, Burnett RT, Turner MC, Cohen A, Krewski D, Jerrett M, Gapstur SM, Thun MJ. Lung cancer and cardiovascular disease mortality associated with ambient air pollution and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationships. *Environ Health Perspect*. 2011; 119: 1616-1621.
10. Turner MC, Cohen A, Burnett RT, Jerrett M, Diver WR, Gapstur SM, Krewski D, Samet JM, Pope CA 3rd. Interactions between cigarette smoking and ambient PM_{2.5} for cardiovascular mortality. *Environ Res*. 2017; 154: 304-310.
11. Mannucci PM. Cardiovascular health and ambient air pollution: lower is not enough. *Eur J Prev Cardiol*. 2020: accepted for publication
12. Mannucci PM. Traffic-related air pollution and the coronavirus pandemic: shadows and lights. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27: 1-4.