

MEDICINA SCIENZA E SOCIETÀ

INQUINAMENTO ATMOSFERICO, ATEROSCLEROSI E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Air pollution, atherosclerosis and cardiovascular risk

ANNA BELFIORE¹, PIERO PORTINCASA¹, AGOSTINO DI CIAULA^{1,2}

¹Clinica Medica "A. Murri", Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica - (DiMePRe-J) - Università degli Studi di Bari Aldo Moro;

²International Society of Doctors for Environment (ISDE), Arezzo

SUMMARY

Air pollution is responsible for approximately 3 million deaths each year from ischemic heart disease and stroke. For this reason, the European and American Society of Cardiology have attributed to air pollution the role of major cardiovascular risk factor, underlining its pathogenetic role in the induction of atherosclerotic disease. Over 80% of the world population living in urban areas is exposed to atmospheric concentrations of pollutants that exceed the thresholds suggested by the World Health Organization. Several epidemiological and experimental studies have demonstrated that air pollution has cardiovascular effects for short and long-term exposure, promoting atherosclerotic plaque formation and evolution. Indeed, air pollution plays a key role in the pathogenesis of cardiovascular events. Air pollutants are capable of altering lipid homeostasis and inducing oxidative stress, chronic systemic inflammation, endothelial dysfunction and prothrombotic effect. These pathogenetic effects lasts throughout the life span, worsen by a synergic interaction with other risk factors. Despite enormous diagnostic and therapeutic advances in the cardiovascular and metabolic fields and efforts to reduce air pollution in urban areas, the epidemiological burden (morbidity and mortality) of cardiovascular disease remains unacceptably high. The available evidence requires a decisive focus on primary prevention measures (e.g., reducing combustion processes, the use of fossils and other polluting sources such as livestock and intensive farming, preserving and increasing green areas) to try to reverse the growing epidemiological trend of diseases related to atherogenesis, reduce disabilities and the growing health care costs associated with it.

Key words: *Air pollution, atherosclerosis, particulate matter, cardiovascular disease.*

Introduzione

L'inquinamento atmosferico è riconosciuto come rilevante fattore di rischio ambientale, con innumerevoli effetti negativi sulla salute umana. La Commissione Lancet per l'Inquinamento e la Salute identifi-

Indirizzo per la corrispondenza

Anna Belfiore

E-mail: belfiore.murri@gmail.com

ca l'inquinamento ambientale come la principale causa evitabile di mortalità prematura a livello mondiale (1). In tale contesto, la patologia cardiovascolare concorre per il 60-80% alla mortalità correlata all'inquinamento atmosferico (2), principalmente attraverso l'induzione di processi aterogenici e, di conseguenza, le principali manifestazioni cliniche della malattia aterosclerotica quali l'infarto del miocardio e l'ictus.

Si stima che circa 3 milioni di morti/anno per cardiopatia ischemica e ictus siano attribuibili all'inquinamento atmosferico, che ha pertanto un impatto superiore a quello di altri fattori di rischio tradizionalmente considerati come obesità, dieta insalubre e basso livello di attività fisica.

Le stime del *Global Burden of Disease* (GBD) dimostrano come il solo inquinamento atmosferico sia responsabile di circa 9 milioni di decessi prematuri all'anno, corrispondenti ad un decesso su sei a livello globale (3). Gli effetti dell'inquinamento si sommano a quelli della deprivazione socio-economica e sono più gravi nei paesi a basso e medio reddito.

Recentemente le Società Europee (*European Society of Cardiology*, ESC) ed Americane (*American College of Cardiology*, ACC ed *American Heart Association*, AHA) di Cardiologia hanno attribuito all'inquinamento atmosferico il ruolo di fattore di rischio cardiovascolare maggiore per sottolinearne il ruolo patogenetico nell'induzione della malattia aterosclerotica (4, 5).

Gli effetti dell'inquinamento si sommano a quelli dei principali fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, fumo, obesità, insulino-resistenza, dislipidemia) ed amplificano il danno a livello vascolare favorendo la progressione della placca aterosclerotica. È tuttavia rilevante notare come l'inquinamento atmosferico possa anche peggiorare il peso epidemiologico di tali fattori di rischio, grazie a ben noti meccani-

smi fisiopatologici in grado di promuovere direttamente l'insorgenza e la progressione di ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, malattie metaboliche.

È dunque opportuno e urgente avere piena consapevolezza delle principali evidenze epidemiologiche e fisiopatologiche che inquadrano l'inquinamento atmosferico come fattore di rischio maggiore, anche al fine di promuovere iniziative finalizzate sia a strategie di prevenzione secondaria a livello individuale che a politiche di prevenzione primaria finalizzate a tutelare la salute pubblica.

Inquinamento atmosferico e rischio sanitario

L'inquinamento atmosferico è composto da una complessa miscela di inquinanti solidi (particolato atmosferico, indicato con l'acronimo PM, Particulate Matter) e gassosi (principalmente ossidi di azoto e zolfo, ozono, composti volatili organici (VOCs)) in grado di promuovere numerosi meccanismi fisiopatologici sia a livello di organi bersaglio che a livello sistemico. Ai fini della fisiopatologia cardiovascolare è rilevante ricordare che tali effetti si esprimono per esposizioni sia a breve (da ore a giorni) che a lungo termine (mesi-anni), generando patologie croniche ma anche favorendo l'insorgenza di eventi acuti (ad es. aritmie, scompenso emodinamico, sindromi coronariche acute).

Gli inquinanti possono essere rilasciati direttamente nell'atmosfera (inquinanti primari) o essere generati nell'ambiente a valle delle sorgenti inquinanti, attraverso reazioni chimico-fisiche con altre sostanze chimiche già presenti nell'ambiente (inquinanti secondari).

La composizione dell'inquinamento atmosferico è stata notevolmente influenzata, nel corso degli ultimi decenni, dai pro-

cessi di industrializzazione e di urbanizzazione che hanno favorito la combustione di fossili per la produzione di energia, ma anche da trasformazioni industriali, del settore agricolo e zootecnico, come conseguenza di allevamenti e colture intensive.

Il particolato deriva principalmente da processi di combustione e può veicolare composti organici e inorganici (ad es. metalli) all'interno dell'organismo. In base alle dimensioni, il particolato è distinto in tre classi principali che si caratterizzano per differente capacità di penetrazione nell'organismo. Il particolato grossolano (particelle con diametro di 2,5-10 μ) raggiunge le vie aeree superiori e inferiori. Il particolato fine (PM \leq 2,5 μ) ed ultrafine (PM $<$ 0,1 μ) è in grado superare la barriera alveolare e praticamente tutte le principali barriere dell'organismo (ad es. barriera emato-encefalica, placenta), raggiungendo con il flusso ematico qualunque distretto. Per tali motivi la pericolosità sanitaria del particolato è inversamente proporzionale alle sue dimensioni granulometriche e il particolato ultrafine (UFP) mostra la più potente azione patogenetica, generando il più rilevante rischio sanitario.

Il particolato è stato classificato dalla IARC Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro come cancerogeno certo (classe 1A), oltre ad essere causa ben nota di numerose patologie non oncologiche. Non è identificabile con certezza una soglia minima sotto la quale il particolato sia innocuo per la salute umana (6, 7) e gli effetti sanitari del particolato aumentano in misura proporzionale alla sua concentrazione atmosferica (7).

Principalmente a causa degli effetti del particolato fine nel breve termine (7) e dei suoi effetti cancerogenetici sul lungo termine (7, 8) l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha suggerito che "benefici per la salute pubblica deriveranno da

qualunque riduzione delle concentrazioni atmosferiche di PM_{2,5}, che i valori attuali siano o meno oltre o al di sotto dei limiti di legge" (9). È a questo proposito rilevante sottolineare come le più recenti linee guida OMS sulla qualità dell'aria indichino come soglie raccomandate, concentrazioni medie annuali sia di PM₁₀ (15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) che di PM_{2,5} (5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) (7) notevolmente inferiori rispetto a quelle consentite dalla normativa nazionale vigente. È altrettanto rilevante ricordare che, secondo stime OMS, almeno l'80% della popolazione mondiale vive in città dove il livello del PM_{2,5} è di gran lunga superiore ai livelli suggeriti.

La produzione e gli effetti degli inquinanti primari, infine, si somma agli effetti di altri inquinanti (ad esempio interferenti endocrini) e dei cambiamenti climatici. Questi ultimi sono in grado di avere effetti diretti sulla salute umana (anche a livello cardiovascolare), di incrementare la produzione e la pericolosità degli inquinanti primari e la formazione di inquinanti secondari.

Principali evidenze epidemiologiche sulle relazioni tra inquinamento atmosferico, aterosclerosi e malattie cardiovascolari

Si stima che la mortalità prematura attribuibile all'inquinamento da PM_{2,5} sia di circa 8,9 milioni di decessi, più del 50% dei quali attribuibili ad infarto o stroke (10). L'OMS stima che circa il 34% dei decessi per ictus e il 27% dei decessi per malattie cardiache sono attribuibili al particolato atmosferico.

Il primo studio che ha dimostrato l'esistenza di relazioni tra inquinamento atmosferico e malattie cardiovascolari è stato pubblicato nel 1967 (*Nashville Pollution Study* (11)). In quel momento gli autori di

chiaravano di non essere in grado di proporre una spiegazione scientifica dei meccanismi alla base di tale relazione, perché le conoscenze allora disponibili non lo consentivano. Risposte approfondite e complete sono arrivate nei decenni successivi, grazie a centinaia di pubblicazioni che, soprattutto negli ultimi 15 anni, hanno messo chiaramente in relazione l'inquinamento atmosferico, i meccanismi fisiopatologici che portano alla formazione della placca aterosclerotica e le alterazioni del metabolismo lipidico.

Il "Global Burden of Disease" della Lancet Commission ha indicato l'inquinamento atmosferico da particolato al quinto posto tra i fattori di rischio sanitario a livello globale. È da notare che tale posizione è superiore rispetto a quella di fattori di rischio "tradizionali" come obesità, dieta insalubre e basso livello di attività fisica (3).

A livello nazionale è stato recentemente pubblicato dall'Istituto Superiore di Sanità l'ultimo aggiornamento del rapporto "Sentieri", che analizza la mortalità e la morbilità tra i residenti nei siti di interesse nazionale (SIN), aree caratterizzate da considerevole inquinamento delle matrici ambientali a causa di insediamenti inquinanti. Oltre ad altre evidenze epidemiologiche (soprattutto di tipo oncologico e respiratorio) il rapporto ha confermato la presenza, tra i residenti in tali aree, di eccessi di ospedalizzazione per malattie del sistema circolatorio in entrambi i sessi, eccessi di ospedalizzazione per cardiopatia ischemica in entrambi i sessi, eccessi di ospedalizzazione per malattie cardiovascolari anche in età giovanile, ad ulteriore dimostrazione dell'inquinamento ambientale come grave fattore di rischio per tali patologie (12).

Sono ormai ben note le patologie cardiovascolari causate dalla esposizione a particolato. Questa forma di inquinamento è in grado, in un arco temporale di poche

ore o di pochi giorni, di causare effetti acuti come aritmie, crisi ipertensive, infarto del miocardio, riacutizzazione di scompenso cardiaco, sino all'arresto cardiaco. In seguito ad esposizione cronica, il particolato genera progressione dell'aterosclerosi e tutte le complicanze legate a questo processo patologico.

I principali studi epidemiologici che hanno valutato le relazioni tra esposizione a PM_{2,5} e aterosclerosi sono ampi studi di coorte, che dimostrano come l'esposizione cronica a particolato fine determini incremento dello spessore medio-intimale carotideo, incremento della calcificazione coronaria e aortica. Tutti questi effetti sono proporzionali all'entità dell'esposizione e sono presenti anche a basse concentrazioni atmosferiche di particolato (13-17).

Altra informazione di rilievo è che gli effetti patogenetici del particolato iniziano molto precocemente. Uno studio su un'ampia coorte di soggetti di età compresa tra 12 e 30 anni ha dimostrato una relazione diretta tra esposizione a lungo termine a PM_{2,5} e ossidi di azoto e lo spessore medio-intimale carotideo già in adolescenti e giovani adulti privi di ulteriori fattori di rischio (18).

Un recente e ampio studio epidemiologico condotto in Italia (19) ha dimostrato come l'inquinamento da particolato fosse correlato a picchi nei ricoveri giornalieri per malattie cardiovascolari. Lo stesso studio ha confermato la presenza di effetti negativi dell'inquinamento da particolato anche alle concentrazioni più basse. Il rilievo scientifico di questo studio deriva dall'aver considerato oltre 2 milioni di ospedalizzazioni acute nel periodo 2013-2015 e un ampio range di patologie cardiovascolari (malattie cerebrovascolari, ischemia cardiaca, scompenso cardiaco, aritmie) e dalla disponibilità di dati derivanti anche da aree urbane meno popolate con concentrazioni

di particolato molto inferiori a quelle raccomandate dall'organizzazione mondiale della sanità.

Ormai molto ben descritti sono anche i meccanismi fisiopatologici che legano gli inquinanti atmosferici alla formazione della placca ateromasi (Figura 1). Questa deriva dalla capacità degli inquinanti atmosferici di alterare l'omeostasi lipidica ma anche di indurre una serie di meccanismi fisiopatologici responsabili di stress ossidativo, infiammazione cronica sistemica, disfunzione endoteliale ed effetto protrombotico.

La relazione fra concentrazione atmosferica di particolato e rischio di malattia aterosclerotica è continua e lineare e non permette di identificare una soglia al disotto della quale l'esposizione possa essere considerata innocua per la popolazione. È stato calcolato che, sul lungo termine, un incremento delle concentrazioni di PM10 pari a

10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ aumenti il rischio di mortalità tra il 23 e il 67%. Nel breve termine, un incremento delle concentrazioni di PM2,5 pari a 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ è associato ad un incremento dello 0,63% (95%CI: 0,35%, 0,91%) nella mortalità da cause cardiovascolari (20).

Un recente studio condotto in 652 città distribuite in diversi stati fra il Nord America, l'Europa e il Sud-Est asiatico nel periodo compreso fra il 1986 e il 2015, ha valutato l'effetto dell'esposizione a breve termine al PM10 e al PM2,5. È stato dimostrato che un incremento di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ della concentrazione di PM10 si associava ad un aumento della mortalità giornaliera, cardiovascolare e respiratoria dello 0,44%. Lo stesso incremento delle concentrazioni atmosferiche di PM2,5 era associato ad un aumento della mortalità giornaliera dello 0,68% (21).

Lo studio PURE (*Prospective Urban and Rural Epidemiology*), effettuato in 21 paesi a

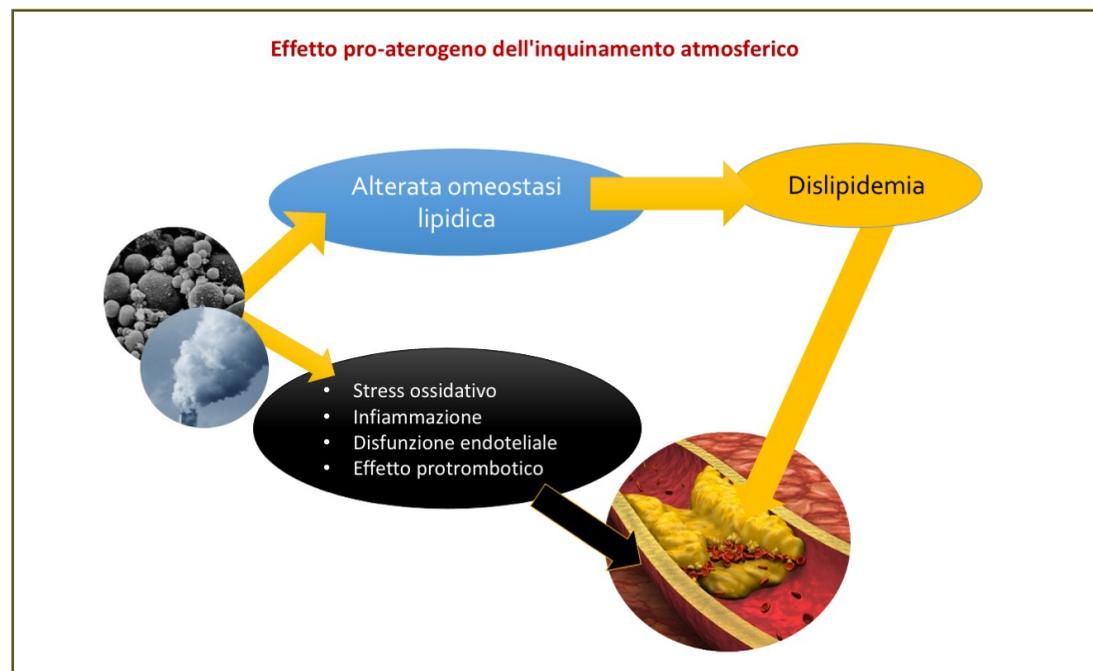


Figura 1 - Principali meccanismi fisiopatologici che legano l'esposizione acuta e cronica ad inquinanti atmosferici alla formazione della placca ateromasi.

basso, medio e basso reddito nel periodo compreso fra il 2003 e il 2018, ha evidenziato la correlazione fra eventi cardiovascolari in ambiente rurale e urbano e esposizione cronica a PM_{2,5}, con una più stretta associazione con lo stroke in ambiente rurale (22).

Anche la correlazione infarto del miocardio ed inquinamento atmosferico è stata ben valutata. Una metanalisi di 35 studi ha mostrato, per esposizioni a breve termine, un incremento del rischio relativo del 2,5% per ogni incremento di 10 µg/m³ di PM_{2,5} (23).

Lo studio europeo ESCAPE (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*), condotto su 11 coorti europee (100.106 partecipanti) ha valutato che l'esposizione a lungo termine a particolato aumenta il rischio di eventi coronarici acuti. In particolare, ha stimato un aumento di rischio del 12% per ogni incremento di 10 µg/m³ di PM₁₀, e del 13% per ogni incremento di 5 µg/m³ del PM_{2,5} (24). Lo studio ha confermato che il rischio di eventi coronarici persisteva anche a livelli di particolato inferiori ai limiti suggeriti dalla normativa europea. Dopo un evento coronarico acuto, la prognosi era peggiore nei soggetti cronicamente esposti alle emissioni di PM_{2,5} (25).

L'esposizione a lungo termine al PM_{2,5} sembra amplificare il rischio cardiovascolare principalmente attraverso la progressione della placca, mentre l'esposizione a breve termine può fungere da trigger per la rottura della stessa (26).

In Italia è stato condotto uno studio in 9 centri urbani, fra il 2001 e il 2005, per valutare l'associazione fra esposizione a PM₁₀ e ricoveri ospedalieri per malattie cardiologiche. È stato dimostrato un incremento dei ricoveri ospedalieri del 1,0% per incrementi pari a 10 µg/m³ PM₁₀. Gli effetti dell'esposizione al PM sono risultati più evidenti per i ricoveri per scompenso cardiaco e per sindrome coronarica acuta. I

soggetti nella fascia di età 75-84 anni risultavano a più alto rischio di ammissione per sindrome coronarica (27).

Uno studio prospettico condotto in Cina negli anni 2000-2015 ha confermato che per ogni incremento di 10 µg/m³ di PM_{2,5}, si osserva un incremento del rischio di mortalità per cardiopatia ischemica e per ictus. La correlazione si è dimostrata più robusta alle concentrazioni più elevate di PM_{2,5} (28). Da considerare che in tale area geografica le concentrazioni annue di PM_{2,5} sono mediamente più elevate rispetto a quelle Europee, nel range di 25,5-114 µg/m³. Lo studio ha anche dimostrato che i soggetti più anziani, i soggetti che vivevano in aree rurali e i non fumatori erano i più esposti agli effetti avversi dell'esposizione agli inquinanti ambientali.

Diversi studi hanno mostrato una correlazione positiva fra esposizione a lungo termine a PM_{2,5} e surrogati di rischio cardiovascolare quali lo spessore intima-media carotideo e il calcio coronarico (29). Nel MESA (*Multiethnic Study of Atherosclerosis*) è stata dimostrata una relazione continua fra PM_{2,5} e progressione del calcio coronarico, in una popolazione di 6 aree metropolitane americane (15). Gli autori dello studio PARADIGM (*Progression of Atherosclerotic Plaque Determined by Computed Tomographic Angiography Imaging*) hanno maggiormente dettagliato tale correlazione, evidenziando in un sottogruppo della popolazione esaminata la correlazione fra livelli di esposizione al PM_{2,5} e la progressione della placca aterosclerotica, con trasformazione in placca vulnerabile (ricca in contenuto lipidico e core necrotico) e conseguente rischio di sindrome coronarica acuta (16). Gli autori evidenziano come l'esposizione al PM_{2,5} si sia dimostrato un fattore di rischio per la rottura della placca, indipendentemente dagli altri fattori di rischio.

Nello studio AIRCHD (*Air Pollution and Cardiovascular Dysfunctions in Healthy Adults Living in Beijing*) è stato valutato il rapporto fra l'esposizione ad alti livelli di PM_{2.5} e marker di instabilità della placca. In particolare, è stato osservato che l'esposizione cronica ad alti livelli di PM_{2.5} determina un incremento delle metallo-proteinasi dal 8,6% al 141,4% (30).

In considerazione del ruolo dei lipidi nell'induzione del processo aterosclerotico, diversi studi hanno valutato la relazione fra profilo lipidico e inquinamento atmosferico. Tale relazione è ben documentata sia da studi epidemiologici sull'uomo (31-39) che in modelli animali. Studi su modelli animali hanno anche documentato più ampie alterazioni dell'omeostasi lipidica successive ad esposizione a PM_{2.5}, in grado di generare sia dislipidemia che steatosi epatica (40).

Uno studio italiano condotto su 500 soggetti obesi, ha evidenziato una correlazione positiva fra PM₁₀ e livelli di PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), ben riconosciuto fattore di danno tissutale e regolatore del recettore per LDL a livello epatico (41). Una serie di osservazioni ha segnalato un'alterazione della capacità di efflusso delle HDL. In particolare l'esposizione agli inquinanti atmosferici è stata associata ad una ridotta capacità di efflusso del colesterolo e del potenziale anti-infiammatorio e antiossidante di tale molecola, con riduzione della funzione ateroprotettiva (38).

Non è noto quale sia l'intervallo di tempo necessario perché l'esposizione ad inquinanti atmosferici induca un evento cardiovascolare. Sicuramente l'effetto cronico (anni di esposizione) agisce in soggetti ad alto rischio amplificando gli effetti degli altri fattori di rischio, secondo il cosiddetto "effetto raccolto". Questo concorda con l'osservazione che il maggior rischio si evi-

denza in soggetti anziani, con multipli fattori di rischio o pregressi eventi cardiovascolari, ma anche in soggetti apparentemente sani con coronaropatia asintomatica (10, 28).

Meccanismi fisiopatologici di induzione dell'aterogenesi e del danno cardiovascolare

Numerosi studi sperimentali hanno confermato che l'esposizione a inquinanti atmosferici può promuovere il processo aterosclerotico generando dislipidemia pro-aterogena, stato pro-infiammatorio cronico, stress ossidativo e disfunzione endoteliale.

Numerose evidenze dimostrano relazioni dirette tra esposizione a particolato, incremento di colesterolo totale, LDL, trigliceridi e riduzione del colesterolo HDL (31-38). Oltre agli effetti sul profilo lipidico, l'esposizione sia a particolato che ad inquinanti gassosi promuove la formazione della placca ateromasica generando accumulo lipidico nei macrofagi (42, 43), danno endoteliale, promuovendo stress ossidativo, incrementando le LDL ossidate (43), generando danno mitocondriale (44) e apoptosi cellulare (*Figura 2*).

È dimostrato che topi ApoE^{-/-} esposti cronicamente (6 mesi) a PM_{2.5} sviluppano placche aortiche a maggior contenuto lipidico e componente infiammatoria rispetto ai controlli esposti ad aria filtrata (45).

I complessi processi biologici indotti dal particolato atmosferico possono essere schematizzati in un continuum di 3 momenti in cui si distinguono:

- 1) la risposta iniziale al particolato a livello polmonare;
- 2) la generazione di molecole intermedie che favoriscono la propagazione del processo patologico;
- 3) i meccanismi di danno a carico dell'organo bersaglio (26).

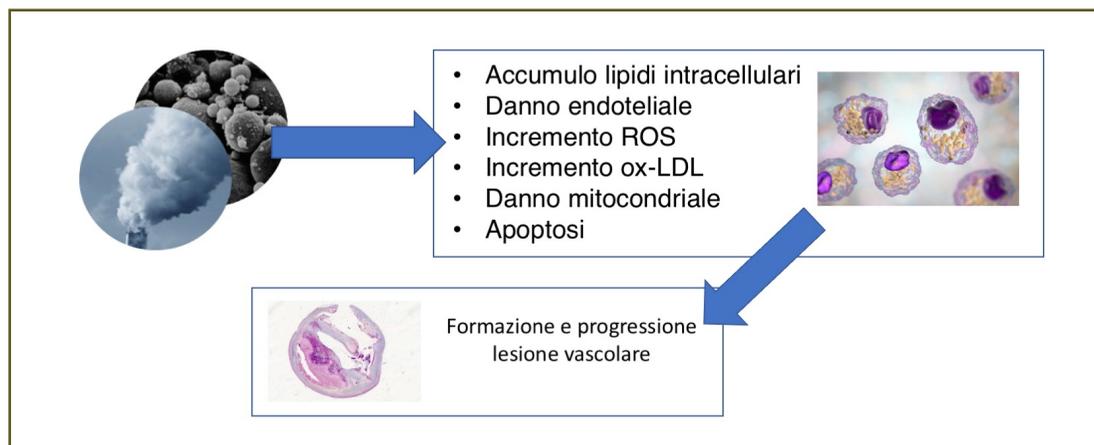


Figura 2 - Meccanismi biochimici e molecolari indotti da esposizione a particolato e inquinanti gassosi e in grado di promuovere origine e progressione della lesione aterosclerotica.

Il particolato ultrafine induce meccanismi di stress ossidativo a livello sistemico e in vari tipi cellulari (in particolare i macrofagi alveolari) e l'attivazione di processi pro-infiammatori (46). Il processo viene amplificato attraverso attivazione immunitaria e la generazione di mediatori biologici dell'infiammazione (lipidi ossidati, citochine, mRNA, endotelina). Una diretta attivazione dell'arco riflesso neuro-polmonare facilita l'infiammazione sistemica, l'attivazione del sistema simpatico e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. L'attivazione del sistema simpatico favorisce a sua volta l'ipertensione arteriosa, come è stato dimostrato in modelli animali (47).

Il particolato può inoltre stimolare la migrazione di popolazioni di monociti dal midollo e dalla milza a livello della lesione aterosclerotica. In tale sede i monociti si trasformano in cellule lipidiche e inducono processi di perossidazione lipidica. Diversi prodotti dell'ossidazione lipidica (come l'1-palmitoil-2-arachidonoil-glicerolo-3-fosforilcolina) sono stati implicati nella risposta patologica alla inalazione di PM_{2,5}, possono agire da secondo mediatore e facilitare il reclutamento di cellule

infiammatorie, la sintesi di citochine e l'ulteriore genesi di stress ossidativo a livello vascolare attraverso l'attivazione dei Toll-like receptor-4 (48). Il particolato ultrafine e i contaminanti tossici presenti sulla superficie delle nanoparticelle (metalli pesanti, idrocarburi aromatici, endotossine batteriche) possono passare in circolo e determinare ulteriore attivazione di cellule immuni o indurre direttamente danno ossidativo a livello delle cellule endoteliali (49). La via finale dello stress ossidativo delle cellule endoteliali è la ridotta disponibilità di ossido nitrico in risposta all'aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno (50).

L'attivazione di questi processi determina disfunzione endoteliale (51, 52), infiammazione a livello sistemico, attivazione della coagulazione (53), vasocostrizione e aumento della pressione arteriosa, danno secondario a livello vascolare con instabilità di placca (26).

Il particolato atmosferico, inoltre, è in grado, attraverso meccanismi epigenetici di modulazione dell'espressione genica, di alterare l'espressione di geni coinvolti nella infiammazione endoteliale, nella promo-

zione di processi infiammatori cronici, nell'omeostasi del colesterolo e nella disfunzione mitocondriale (54).

Tutti i processi fisiopatologici indicati non hanno un andamento lineare ma vanno intersecati con le variabili tempo di esposizione, caratteristiche degli inalanti e preesistenza di fattori di rischio che insistono sul danno endoteliale. Il danno cronico indotto dall'esposizione a lungo termine agli inquinanti atmosferici agisce pertanto da substrato per disordini cardio-metabolici quali l'ipertensione, il diabete, l'ipertrofia ventricolare sinistra, il danno renale e la progressione dell'aterosclerosi.

La necessità di ridurre l'esposizione agli inquinanti atmosferici

La salute umana è intimamente connessa con lo stato dell'ambiente e le evidenze che dimostrano strette relazioni fra inquinamento atmosferico e rischi per la salute impongono l'adozione di misure di contenimento dell'inquinamento come strategia di prevenzione primaria e secondaria.

Nonostante gli enormi progressi diagnostici e terapeutici in ambito cardiovascolare e metabolico e gli sforzi della comunità europea per ridurre l'inquinamento atmosferico nelle aree urbane, il peso epidemiologico (morbilità e mortalità) delle malattie cardiovascolari rimane inaccettabilmente alto. Secondo dati della commissione europea ogni anno ci sono, a livello continentale, circa 400.000 morti premature da inquinamento atmosferico e costi per le comunità che eccedono i 500 miliardi di euro (55).

Le regolamentazioni che limitano i livelli di PM_{2,5} si traducono in benefici per la salute pubblica (1). Negli Stati Uniti, il miglioramento della qualità dell'aria negli ultimi decenni è stato associato ad un incremento delle aspettative di vita, indipenden-

temente da fattori socioeconomici e demografici (56). Oltre a ridurre i processi di combustione, l'utilizzo di fonti fossili e le altre sorgenti note di inquinamento atmosferico come allevamenti e colture intensive, andrebbe preservata la quota di aree verdi e di biomasse vegetali non solo come misura di mitigazione dell'inquinamento atmosferico ma come vero e proprio atto preventivo-terapeutico. Numerose evidenze dimostrano infatti i benefici generati dalle aree verdi in zone abitate (57), anche in termini di riduzione del rischio cardiovascolare (58).

Una metanalisi di studi condotti in 18 paesi con riferimento a dati di più di 100.000 soggetti, ha dimostrato che l'incremento delle aree verdi è associato ad una riduzione del 2-3% della mortalità cardiovascolare e ad una riduzione dell'incidenza di ictus (59). Oltre ad un effetto mitigante sulle concentrazioni atmosferiche di inquinanti e sulle variazioni climatiche, la riduzione dello stress, il miglioramento della salute mentale, la promozione dell'attività fisica e dei contatti sociali, sono tutti potenziali meccanismi addizionali attraverso i quali gli spazi verdi possono agire da elementi di protezione cardiovascolare.

La comunità medico-scientifica deve indirizzare e sostenere tutte le possibili soluzioni per ridurre l'impatto dell'inquinamento atmosferico e migliorare la salute pubblica. Le società Europea ed Americane di Cardiologia raccomandano che i pazienti ad alto rischio cardiovascolare debbano essere informati del pericolo di sostare in aree ad elevata esposizione ad inquinanti atmosferici e sottolineano il ruolo di programmi di screening per pazienti che vivono in aree a rischio (4).

Oltre a misure generali di tutela della salute pubblica, è anche utile, infine, suggerire l'adozione di misure a livello individuale che hanno dimostrato di mitigare gli

effetti dell'esposizione (soprattutto a breve termine) agli inquinanti atmosferici, quali l'uso di maschere protettive nelle aree ad elevato inquinamento atmosferico, l'uso di depuratori d'aria per gli ambienti interni, la riduzione dell'uso di autoveicoli per gli spostamenti all'interno della città, l'abitudine ad evitare esercizi all'aperto nelle aree e nelle ore di maggiore esposizione agli inquinanti atmosferici (60).

Conclusioni

L'inquinamento atmosferico è riconosciuto come un fattore di rischio maggiore per aterosclerosi, ma viene spesso ignorato dalla classe medica. L'associazione fra processo aterosclerotico ed esposizione ad inquinanti ambientali è ampiamente dimostrata da studi epidemiologici e sperimentali.

Le attuali conoscenze evidenziano come i processi patologici dell'aterosclerosi si

manifestano per concentrazioni di inquinanti inferiori a quelli suggeriti dagli enti regolatori. Il problema diventa ancora più grave quando si considerano alcuni gruppi sociali ed aree geografiche maggiormente esposti agli effetti tossici degli inquinanti atmosferici.

Il particolato (PM_{2,5}) favorisce l'instabilità della placca attraverso l'induzione di mediatori dell'infiammazione e l'alterazione del profilo lipidico con riduzione della funzionalità delle HDL.

Misure di prevenzione personali e adozione di standard della qualità dell'aria (attraverso la riduzione di combustibili fossili) hanno dimostrato benefici in termini di riduzione di eventi cardiovascolari.

Pertanto, l'integrazione dei fattori ambientali con i classici fattori di rischio cardiovascolare, costituisce una opportunità per ampliare le misure di prevenzione e ridurre l'impatto della morbilità e mortalità cardiovascolare.

RIASSUNTO

Circa 3 milioni di morti/anno per cardiopatia ischemica e ictus sono attribuibili all'inquinamento atmosferico. Per questo le Società Europee ed Americane di Cardiologia hanno attribuito all'inquinamento atmosferico il ruolo di fattore di rischio cardiovascolare maggiore, sottolineandone il ruolo patogenetico nell'induzione della malattia aterosclerotica. Circa l'80% della popolazione residente in aree urbane è esposto a concentrazioni atmosferiche di inquinanti che superano le soglie suggerite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Numerosi studi epidemiologici e sperimentali hanno evidenziato come l'inquinamento atmosferico abbia conseguenze cardiovascolari per esposizioni a breve e lungo termine e, nel lungo termine, promuove la formazione e progressione della placca ateromastica, svolgendo un ruolo chiave nella patogenesi degli eventi cardiovascolari maggiori. Dal punto di vista patogenetico gli inquinanti atmosferici sono in grado di alterare l'omeostasi lipidica e di indurre stress ossidativo, infiammazione cronica sistemica, disfunzione endoteliale ed effetto protrombotico. Tali effetti patogenetici iniziano molto precocemente (età adolescenziale-giovanile) e continuano durante l'intero arco di vita, interagendo con altri fattori di rischio e amplificandone il peso. Nonostante gli enormi progressi diagnostici e terapeutici in ambito cardiovascolare e metabolico e gli sforzi per ridurre l'inquinamento atmosferico nelle aree urbane, il peso epidemiologico (morbilità e mortalità) delle malattie cardiovascolari rimane inaccettabilmente alto. Le evidenze disponibili impongono di puntare con decisione verso misure di prevenzione primaria (ad es. ridurre i processi di combustione, l'utilizzo di fossili e di altre sorgenti inquinanti come allevamenti e colture intensive, preservare e incrementare le aree verdi) per cercare di invertire il crescente trend epidemiologico di malattie legate all'aterogenesi, ridurre le disabilità e la crescente spesa sanitaria che ne derivano.

Parole chiave: *Inquinamento atmosferico, aterosclerosi, particolato, malattie cardiovascolari.*

Bibliografia

- Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet*. 2018; 391: 462-512.
- Lelieveld J, Evans JS, Fnais M, Giannadaki D, Pozzer A. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. *Nature*. 2015; 525: 367-371.
- Collaborators GBDRF. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396: 1223-1249.
- Brauer M, Casadei B, Harrington RA, Kovacs R, Sliwa K, Group WHFAPE. Taking a Stand Against Air Pollution-The Impact on Cardiovascular Disease: A Joint Opinion From the World Heart Federation, American College of Cardiology, American Heart Association, and the European Society of Cardiology. *Circulation*. 2021; 143: e800-e4.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022; 75: 429.
- Ware JH. Particulate air pollution and mortality-clearing the air. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1798-1799.
- World Health Organization. WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva, Switzerland: WHO. 2021.
- Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *The lancet oncology*. 2013.
- World Health Organization G. Review of evidence on health aspects of air pollution - REVIHAAP Project- first results. Denmark: World Health Organization - Regional Office for Europe; 2013.
- Burnett R, Chen H, Szyszkowicz M, Fann N, Hubbell B, Pope CA, 3rd, et al. Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115: 9592-9597.
- Zeidberg LD, Horton RJ, Landau E. The Nashville Air Pollution Study. VI. Cardiovascular disease mortality in relation to air pollution. *Arch Environ Health*. 1967; 15: 225-236.
- Bauleo L, Fabri A, De Santis M, Soggiu ME, Ancona C. (SENTIERI Project: air pollution and health impact of population living in industrial areas in Italy). *Epidemiol Prev*. 2023; 47: 338-353.
- Tian M, Zhao J, Mi X, Wang K, Kong D, Mao H, et al. Progress in research on effect of PM(2.5) on occurrence and development of atherosclerosis. *J Appl Toxicol*. 2021; 41: 668-682.
- Adar SD, Sheppard L, Vedal S, Polak JF, Sampson PD, Diez Roux AV, et al. Fine particulate air pollution and the progression of carotid intima-medial thickness: a prospective cohort study from the multi-ethnic study of atherosclerosis and air pollution. *PLoS Med*. 2013; 10: e1001430.
- Kaufman JD, Adar SD, Barr RG, Budoff M, Burke GL, Curl CL, et al. Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2016; 388: 696-704.
- Yang S, Lee SP, Park JB, Lee H, Kang SH, Lee SE, et al. PM_{2.5} concentration in the ambient air is a risk factor for the development of high-risk coronary plaques. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019; 20: 1355-1364.
- Kalsch H, Hennig F, Moebus S, Mohlenkamp S, Dragano N, Jakobs H, et al. Are air pollution and traffic noise independently associated with atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall Study. *Eur Heart J*. 2014; 35: 853-860.
- Chen SY, Hwang JS, Chan CC, Wu CF, Wu C, Su TC. Urban Air Pollution and Subclinical Atherosclerosis in Adolescents and Young Adults. *J Adolesc Health*. 2022; 71: 233-238.
- Stafoggia M, Renzi M, Forastiere F, Ljungman P, Davoli M, De' Donato F, et al. Short-term effects of particulate matter on cardiovascular morbidity in Italy: a national analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2022; 29: 1202-1211.
- Lu F, Xu D, Cheng Y, Dong S, Guo C, Jiang X, et al. Systematic review and meta-analysis of the adverse health effects of ambient PM_{2.5} and PM₁₀ pollution in the Chinese population. *Environ Res*. 2015; 136: 196-204.
- Liu C, Chen R, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, Guo Y, Tong S, et al. Ambient Particulate Air Pollution and Daily Mortality in 652 Cities. *N Engl J Med*. 2019; 381: 705-715.
- Hystad P, Larkin A, Rangarajan S, AlHabib KF, Avezum A, Calik KBT, et al. Associations of outdoor fine particulate air pollution and cardiovas-

- cular disease in 157 436 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet Planet Health*. 2020; 4: e235-e45.
23. Pope CA, 3rd, Muhlestein JB, May HT, Renlund DG, Anderson JL, Horne BD. Ischemic heart disease events triggered by short-term exposure to fine particulate air pollution. *Circulation*. 2006; 114: 2443-2448.
 24. Cesaroni G, Forastiere F, Stafoggia M, Andersen ZJ, Badaloni C, Beelen R, et al. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ*. 2014; 348: f7412.
 25. Tonne C, Wilkinson P. Long-term exposure to air pollution is associated with survival following acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1306-1311.
 26. Bevan GH, Al-Kindi SG, Brook RD, Munzel T, Rajagopalan S. Ambient Air Pollution and Atherosclerosis: Insights Into Dose, Time, and Mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021; 41: 628-637.
 27. Colais P, Faustini A, Stafoggia M, Berti G, Bisanti L, Cadum E, et al. Particulate air pollution and hospital admissions for cardiac diseases in potentially sensitive subgroups. *Epidemiology*. 2012; 23: 473-481.
 28. Liang F, Liu F, Huang K, Yang X, Li J, Xiao Q, et al. Long-Term Exposure to Fine Particulate Matter and Cardiovascular Disease in China. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 707-717.
 29. Provost EB, Madhloum N, Int Panis L, De Boever P, Nawrot TS. Carotid intima-media thickness, a marker of subclinical atherosclerosis, and particulate air pollution exposure: the meta-analytical evidence. *PLoS One*. 2015; 10: e0127014.
 30. Xu H, Wang T, Liu S, Brook RD, Feng B, Zhao Q, et al. Extreme Levels of Air Pollution Associated With Changes in Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Vulnerability and Thrombogenicity in Healthy Adults. *Circ Res*. 2019; 124: e30-e43.
 31. Shanley RP, Hayes RB, Cromar KR, Ito K, Gordon T, Ahn J. Particulate Air Pollution and Clinical Cardiovascular Disease Risk Factors. *Epidemiology*. 2016; 27: 291-298.
 32. Mao S, Li S, Wang C, Liu Y, Li N, Liu F, et al. Is long-term PM(1) exposure associated with blood lipids and dyslipidemias in a Chinese rural population? *Environ Int*. 2020; 138: 105637.
 33. Mao S, Chen G, Liu F, Li N, Wang C, Liu Y, et al. Long-term effects of ambient air pollutants to blood lipids and dyslipidemias in a Chinese rural population. *Environ Pollut*. 2020; 256: 113403.
 34. Sorensen M, Hjortebjerg D, Eriksen KT, Ketzler M, Tjønneland A, Overvad K, et al. Exposure to long-term air pollution and road traffic noise in relation to cholesterol: A cross-sectional study. *Environ Int*. 2015; 85: 238-243.
 35. Yitshak Sade M, Shi L, Colicino E, Amini H, Schwartz JD, Di Q, et al. Long-term air pollution exposure and diabetes risk in American older adults: A national secondary data-based cohort study. *Environ Pollut*. 2023; 320: 121056.
 36. Chen Z, Salam MT, Toledo-Corral C, Watanabe RM, Xiang AH, Buchanan TA, et al. Ambient Air Pollutants Have Adverse Effects on Insulin and Glucose Homeostasis in Mexican Americans. *Diabetes Care*. 2016; 39: 547-554.
 37. Liu Q, Wang Z, Lu J, Li Z, Martinez L, Tao B, et al. Effects of short-term PM(2.5) exposure on blood lipids among 197,957 people in eastern China. *Sci Rep*. 2023; 13: 4505.
 38. Ossoli A, Cetti F, Gomaschi M. Air Pollution: Another Threat to HDL Function. *Int J Mol Sci*. 2022; 24.
 39. Wang L, Chen G, Pan Y, Xia J, Chen L, Zhang X, et al. Association of long-term exposure to ambient air pollutants with blood lipids in Chinese adults: The China Multi-Ethnic Cohort study. *Environ Res*. 2021; 197: 111174.
 40. Ge CX, Qin YT, Lou DS, Li Q, Li YY, Wang ZM, et al. iRhom2 deficiency relieves TNF-alpha associated hepatic dyslipidemia in long-term PM2.5-exposed mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 493: 1402-1409.
 41. Macchi C, Ferri N, Favero C, Cantone L, Vigna L, Pesatori AC, et al. Long-term exposure to air pollution raises circulating levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in obese individuals. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26: 578-588.
 42. Yang L, Song Z, Pan Y, Zhao T, Shi Y, Xing J, et al. PM(2.5) promoted lipid accumulation in macrophage via inhibiting JAK2/STAT3 signaling pathways and aggravating the inflammatory reaction. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021; 226: 112872.
 43. Liu J, Liang S, Du Z, Zhang J, Sun B, Zhao T, et al. PM(2.5) aggravates the lipid accumulation, mitochondrial damage and apoptosis in macrophage foam cells. *Environ Pollut*. 2019; 249: 482-490.
 44. Chaulin AM, Sergeev AK. The Role of Fine Particles (PM 2.5) in the Genesis of Atherosclerosis and Myocardial Damage: Emphasis on Clinical and Epidemiological Data, and Pathophysiological Mechanisms. *Cardiol Res*. 2022; 13: 268-282.
 45. Sun Q, Wang A, Jin X, Natanzon A, Duquaine D, Brook RD, et al. Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. *JAMA*. 2005; 294: 3003-3010.

46. Araujo JA, Nel AE. Particulate matter and atherosclerosis: role of particle size, composition and oxidative stress. *Part Fibre Toxicol.* 2009; 6: 24.
47. Ying Z, Xu X, Bai Y, Zhong J, Chen M, Liang Y, et al. Long-term exposure to concentrated ambient PM_{2.5} increases mouse blood pressure through abnormal activation of the sympathetic nervous system: a role for hypothalamic inflammation. *Environ Health Perspect.* 2014; 122: 79-86.
48. Kampfrath T, Maiseyeu A, Ying Z, Shah Z, Deuliis JA, Xu X, et al. Chronic fine particulate matter exposure induces systemic vascular dysfunction via NADPH oxidase and TLR4 pathways. *Circ Res.* 2011; 108: 716-726.
49. Miller MR, Raftis JB, Langrish JP, McLean SG, Samueltai P, Connell SP, et al. Inhaled Nanoparticles Accumulate at Sites of Vascular Disease. *ACS Nano.* 2017; 11: 4542-4552.
50. Ying Z, Kampfrath T, Thurston G, Farrar B, Lippmann M, Wang A, et al. Ambient particulates alter vascular function through induction of reactive oxygen and nitrogen species. *Toxicol Sci.* 2009; 111: 80-88.
51. Hu T, Zhu P, Liu Y, Zhu H, Geng J, Wang B, et al. PM_{2.5} induces endothelial dysfunction via activating NLRP3 inflammasome. *Environ Toxicol.* 2021; 36: 1886-1893.
52. Krishnan RM, Adar SD, Szpiro AA, Jorgensen NW, Van Hee VC, Barr RG, et al. Vascular responses to long- and short-term exposure to fine particulate matter: MESA Air (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution). *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 2158-2166.
53. Wang K, Wang W, Lei L, Lan Y, Liu Q, Ren L, et al. Association between short-term exposure to ambient air pollution and biomarkers of coagulation: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res.* 2022; 215: 114210.
54. Chi GC, Liu Y, MacDonald JW, Barr RG, Donohue KM, Hensley MD, et al. Long-term outdoor air pollution and DNA methylation in circulating monocytes: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Environ Health.* 2016; 15: 119.
55. European Commission. Impact assessment. SWD (2013) 531 final. Commission Staff Working Document (SWD). Bruxelles: European Commission. 2013.
56. Pope CA, 3rd, Ezzati M, Dockery DW. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N Engl J Med.* 2009; 360: 376-386.
57. James P, Banay RF, Hart JE, Laden F. A Review of the Health Benefits of Greenness. *Curr Epidemiol Rep.* 2015; 2: 131-142.
58. Seo S, Choi S, Kim K, Kim SM, Park SM. Association between urban green space and the risk of cardiovascular disease: A longitudinal study in seven Korean metropolitan areas. *Environ Int.* 2019; 125: 51-57.
59. Liu XX, Ma XL, Huang WZ, Luo YN, He CJ, Zhong XM, et al. Green space and cardiovascular disease: A systematic review with meta-analysis. *Environ Pollut.* 2022; 301: 118990.
60. Al-Kindi SG, Brook RD, Biswal S, Rajagopalan S. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17: 656-672.