



SOCIETÀ ITALIANA  
PER LE MALATTIE  
RESPIRATORIE INFANTILI  
SIMRI

# Pneumologia Pediatrica

Volume 14, n. 54

Rivista trimestrale  
Spedizione in A.P. - 45%  
art. 2 comma 20/b  
legge 662/96 Pisa  
Reg. Trib. P.I. n. 12  
del 3 giugno 2002

L'ambiente outdoor e i disturbi respiratori in età pediatrica

Organo ufficiale  
della Società Italiana per le  
Malattie Respiratorie  
Infantili (SIMRI)

Official Journal  
of the Italian Pediatric  
Respiratory Society

[www.simri.it](http://www.simri.it)

L'ambiente outdoor e  
i disturbi respiratori in età pediatrica <

Inquinamento atmosferico ed effetti  
sulla salute respiratoria in età pediatrica:  
i risultati degli studi CNR in Italia <

Lo studio DRIAS: disturbi respiratori  
nell'infanzia e ambiente in Sardegna <

Inquinamento atmosferico e ricoveri ospedalieri  
urgenti per cause respiratorie in età pediatrica:  
i risultati del progetto multicentrico EpiAir <

New methods for personal monitoring  
of air pollution through the use  
of passive sensors during childhood <

Cambiamenti climatici, eventi metereologici estremi  
e salute respiratoria in età pediatrica <



**INDICE**

## SUMMARY

Editoriale	3
<i>View point</i>	
L'ambiente outdoor e i disturbi respiratori in età pediatrica	5
<i>The outdoor environment and respiratory problems in children</i>	
<i>I. Annesi-Maesano</i>	
Inquinamento atmosferico ed effetti sulla salute respiratoria in età pediatrica: i risultati degli studi CNR in Italia	12
<i>Air pollution and effects on respiratory health in children: results of studies by CNR in Italy</i>	
<i>M. Simoni, S. Baldacci, S. Cerrai, S. Maio, G. Sarno, G. Viegi</i>	
Lo studio DRIAS: disturbi respiratori nell'infanzia e ambiente in Sardegna	18
<i>DRIAS study: respiratory symptoms and environmental exposures in Sardinian children</i>	
<i>R. Pirastu, C. Bellu, G. Accetta, A. Biggeri e il gruppo DRIAS</i>	
Inquinamento atmosferico e ricoveri ospedalieri urgenti per cause respiratorie in età pediatrica: i risultati del progetto multicentrico EpiAir	26
<i>Air pollution and emergency hospital admissions due to respiratory causes in children: results of the EpiAir multicentric study</i>	
<i>E.R. Alessandrini, C. Galassi, G. Berti, A. Faustini, A. Bruni, C. Canova, G. Carreras, A. Cernigliano, M. Chiusolo, G. Randi, M. Stafoggia, E. Stivanello, F. Forastiere, E. Cadum, Gruppo Collaborativo EpiAir2</i>	
New methods for personal monitoring of air pollution through the use of passive sensors during childhood	32
<i>Nuove metodologie di monitoraggio personale dell'inquinamento atmosferico mediante utilizzo di monitor passivi in età pediatrica</i>	
<i>D.A. Sarigiannis, A. Gotti</i>	
Cambiamenti climatici, eventi meteorologici estremi e salute respiratoria in età pediatrica	39
<i>Climate change, extreme weather events and respiratory health in children</i>	
<i>M. De Sario, S. Vecchi, P. Michelozzi</i>	
Dai premi SIMRI 2013	44
<i>From SIMRI awards 2013</i>	
<i>M. Ghezzi, M. Silvestri, O. Sacco, S. Panigada, S. Rosina, E. Ribera, G.A. Rossi</i>	
Conferenze e meeting	47
<i>Conferences and meetings</i>	
Articoli del prossimo numero	48
<i>Forthcoming articles</i>	

# Pneumologia Pediatria

**Organo ufficiale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)**

**Volume 14, n. 54 - Giugno 2014**

Spedizione in A.P. - 45%  
art. 2 comma 20/b  
legge 662/96 - N. 1047 del 12/07/2002 - Pisa  
Reg. Trib. PI n. 12 del 3 giugno 2002

*Direttore scientifico*

Francesca Santamaria (Napoli)

*Codirettori scientifici*

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

*Segreteria scientifica*

Silvia Montella (Napoli)

*Comitato editoriale*

Eugenio Baraldi (Padova)

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

*Direttore responsabile*

Eugenio Baraldi (Padova)

© Copyright 2014 by Primula Multimedia  
Finito di stampare nel mese di luglio 2014

*Editore*

Primula Multimedia S.r.l.

Via G. Ravizza, 22/b

56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Tel. 050 9656242; fax 050 3163810

e-mail: info@primulaedizioni.it

www.primulaedizioni.it

*Redazione*

Massimo Piccione

*Realizzazione Editoriale*

Primula Multimedia S.r.l.

*Stampa*

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)



## Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, CHIEDE AL PRESIDENTE della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili di essere ammesso quale socio ordinario. Pertanto, riporta i seguenti dati personali:

### DATI PERSONALI

Cognome	Nome		
Luogo e data di nascita			
Domicilio (via/piazza)			
CAP	Città	Prov.	Regione
Sede di lavoro			Reparto
Indirizzo			
Recapiti telefonici: Casa		Studio	Fax
Ospedale	Cellulare		e-mail

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea \_\_\_\_\_

Specializzazioni \_\_\_\_\_

Altri titoli \_\_\_\_\_

### CATEGORIA

- Universitario       Ospedaliero       Pediatra di libera scelta

### QUALIFICA UNIVERSITARIA

- Professore Ordinario       Professore Associato       Ricercatore       Altro \_\_\_\_\_

### QUALIFICA OSPEDALIERA

- Dirigente di 2° Livello       Dirigente di 1° Livello       Altro \_\_\_\_\_

Con la presente autorizzo la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili al trattamento dei miei dati personali ai sensi del D.L. del 30 giugno 2003 n. 196.

Data \_\_\_\_\_ Firma del Richiedente \_\_\_\_\_

Soci presentatori (cognome e nome) \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

1) \_\_\_\_\_

2) \_\_\_\_\_

Compilare in stampatello e spedire insieme con la copia dell'avvenuto versamento (quota sociale di **euro 30,00. Specializzandi euro 10,00**) a:

Biomedica srl - Segreteria Amministrativa SIP - Via Libero Temolo 4, 20126 Milano  
c/c postale N. **67412643** intestato a: **Società Italiana di Pediatria**

È auspicabile l'iscrizione anche alla SIP (quota sociale di **euro 90,00**), in tal caso può essere fatto un unico versamento indicando chiaramente nella causale per quali società affiliate viene effettuato.

Per informazioni: **Biomedica srl** - tel. **02/45498282** - fax **02/45498199** e-mail: **segreteria@sip.it**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che il 33% delle malattie dei bambini di età inferiore a cinque anni è da imputare a fattori ambientali. Il ruolo dell'esposizione ambientale ad inquinanti sui disturbi respiratori dei bambini è stato discusso nella *Dichiarazione di Parma* del 2010, sottolineando la necessità di realizzare ogni sforzo per ridurre l'incidenza di malattie respiratorie acute e croniche.

Successivamente, nelle *Conclusioni del Consiglio dell'Unione Europea* del 2 dicembre 2011 su "prevenzione, accertamento precoce e trattamento delle malattie respiratorie croniche dei bambini..." (2011/C 361/05) si afferma che, combinati tra loro, "predisposizione genetica ed esposizione ambientale alle sostanze e particelle inalate, cattiva qualità dell'aria interna e inquinamento dell'aria esterna sono i maggiori fattori di rischio per lo sviluppo delle malattie respiratorie croniche".

Gli articoli pubblicati in questo fascicolo di "Pneumologia Pediatrica" offrono un prezioso contributo sui principali *hot topic* di Epidemiologia ambientale respiratoria, focalizzando i risultati dei grandi studi italiani sugli effetti dell'esposizione ad inquinanti a breve e lungo termine nelle aree sia urbane sia industriali.

Il fascicolo si arricchisce di due preziosi contributi di Autori stranieri.

Il primo di essi esamina criticamente l'evidenza attuale a favore della relazione causale tra inquinamento atmosferico e disturbi respiratori in età pediatrica, fornendo le principali informazioni sui differenti inquinanti *outdoor* e sul rischio di sviluppo di asma.

Il secondo fornisce una rassegna delle più recenti tecnologie sviluppate nell'ambito di progetti di ricerca scientifica o disponibili sul mercato per quanto riguarda le possibilità di ottenere dati di esposizione individuale dei bambini, che potranno facilitare e migliorare nel prossimo futuro la comprensione degli effetti ambientali sui disturbi respiratori.

Il contributo che affronta il tema dei rischi per la salute respiratoria dei bambini conseguenti ai cambiamenti climatici rimarca la forte plausibilità biologica e la necessità di potenziare la ricerca per chiarire l'entità degli effetti in termini di occorrenza di sintomi e di malattie respiratorie.

L'impegno dei ricercatori, molto attivo in questo settore scientifico, costituisce una sfida molto ardua sia per le competenze epidemiologiche necessarie ad esplorare e comprendere le relazioni di interesse, sia per la necessità di avviare ed implementare collaborazioni multidisciplinari capaci di affrontare in modo strutturato ed innovativo le richieste di caratterizzazione precoce e puntuale dell'esposizione nelle fasce più vulnerabili della popolazione.

Sono fiduciosa che questo fascicolo potrà costituire un valido strumento di aggiornamento per tutti noi. Ringrazio i Colleghi che hanno aderito con entusiasmo all'invito inviando contributi originali e la Redazione che, con pazienza, ha collaborato ad ogni fase degli elaborati.

Buona lettura!

Stefania La Grutta  
stefania.lagrutta@ibim.cnr.it



## Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione degli articoli

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino. I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche.

La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

### NORME EDITORIALI GENERALI

Il **testo** in lingua italiana o inglese, deve essere materialmente digitato col programma Microsoft Word® 2004 e successive (per Mac OS X e Windows) e corredato di:

- 1) nome, cognome e affiliazione di ciascun Autore;
- 2) titolo del lavoro in italiano e in inglese;
- 3) parole chiave in italiano e in inglese;
- 4) riassunto in italiano (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare le 1.500);
- 5) nome, cognome, indirizzo ed e-mail dell'Autore referente della corrispondenza;
- 6) bibliografia completa con voci numerate progressivamente con richiami univoci nel testo;
- 7) didascalie e legende delle tabelle e delle figure.

Il testo va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire l'uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo un'introduzione, descrivere i materiali e i metodi, l'indagine statistica utilizzata, i risultati, e la discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Le **quantità** editoriali devono essere le seguenti:

Articolo	Caso clinico
Al massimo 20.000 caratteri spazi inclusi (compreso il riassunto, esclusa la bibliografia e le tabelle)	Al massimo 15.000 caratteri spazi inclusi (compreso il riassunto, esclusa la bibliografia e le tabelle)
Al massimo 4 figure o tabelle da 1/4 di pagina	Al massimo 4 figure o tabelle da 1/4 di pagina
Al massimo 23 referenze bibliografiche	Al massimo 15 referenze bibliografiche

L'**editoriale** a firma del curatore del fascicolo avrà uno sviluppo massimo di 3.000 caratteri spazi inclusi.

Le **tabelle** devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme) e numerate progressivamente.

Le **figure** vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: *tif*, *jpg* e *eps* e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure file vettoriali generati da Adobe Illustrator®. Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Microsoft PowerPoint® e da Microsoft Word®. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini generate da CorelDRAW®. La Redazione si riserva di rifiutare il materiale iconografico ritenuto tecnicamente non idoneo.

La **bibliografia** va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a tre si riportano tutti, se sono quattro o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al".

Ecco alcuni esempi di corrette citazioni bibliografiche distinte per tipologia:

#### Articoli e riviste

Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis*. J Pediatr 1989; 114: 392-395.

#### Libri

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

#### Capitoli di libri o atti di congressi

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di *grant* o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia. Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in "Scienze" (1954; 120: 1078). I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

Per la corrispondenza scientifica

**Dott.ssa Francesca Santamaria**

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali,

Sezione di Pediatria,

Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Via Sergio Pansini, 5 - 80131 Napoli

santamar@unina.it

#### RICHIESTA ESTRATTI

L'Editore si impegna a fornire agli Autori che ne facciano richiesta un pdf del proprio Articolo.

#### ABBONAMENTI

*Pneumologia Pediatrica* è trimestrale. Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti:

Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

Isabella Annesi-Maesano\*-\*\*

\* Epidemiologia delle Malattie Allergiche e Respiratorie (EPAR), UMR-S 1136 IPLESP, INSERM, Paris (Francia); \*\* Epidemiologia delle Malattie Allergiche e Respiratorie (CEPAR), UMR-S 1136 IPLESP, UPMC Sorbonnes Universités, Paris (Francia)

# L'ambiente outdoor e i disturbi respiratori in età pediatrica

## *The outdoor environment and respiratory problems in children*

**Parole chiave:** asma, diossido di azoto, particolato, traffico, sintomi respiratori, suscettibilità

**Keywords:** *asthma, nitrogen dioxide, particulate matter, traffic, respiratory symptoms, susceptibility*

**Riassunto.** L'inquinamento atmosferico è responsabile di un deterioramento della salute respiratoria nei bambini. L'inquinamento provocato dalle automobili sembra chiaramente coinvolto nello sviluppo dell'albero respiratorio e di sintomi e malattie respiratorie infantili. I risultati degli studi epidemiologici hanno segnalato un effetto dell'inquinamento atmosferico sul rischio di sviluppo dell'asma. Particolato e ozono sono gli inquinanti di maggiore preoccupazione, anche se si sospettano nuovi candidati come i componenti organici volatili. Abitare in prossimità del traffico è stato associato all'asma. L'effetto dell'inquinamento è modesto perché l'asma è una malattia multifattoriale. Ricordiamo, tuttavia, che se anche il rischio è basso a livello individuale, riguarda comunque tutta la popolazione, poiché nessuno può sfuggire all'inquinamento dell'aria. Si tratta quindi di una questione importante di salute pubblica. Inoltre, l'evidenza attuale è sufficiente per attribuire una relazione causale tra inquinamento atmosferico dovuto alle polveri sottili e decessi per disturbi respiratori nel periodo post-neonatale.

*Accettato per la pubblicazione il 3 giugno 2014.*

Corrispondenza: Isabella Annesi-Maesano, EPAR, UMR-S 1136 IPLESP, INSERM e UPMC, Facoltà di Medicina "Saint-Antoine", 27 rue Chaligny, 75571 Paris Cedex 12 (Francia)  
e-mail: [isabella.annesi-maesano@inserm.fr](mailto:isabella.annesi-maesano@inserm.fr)

### Introduzione

L'impatto dell'inquinamento atmosferico *outdoor* sulla salute è stato ampiamente studiato negli ultimi decenni. I pazienti con malattia respiratoria sono ora consapevoli degli effetti nocivi dell'inquinamento atmosferico sulla loro salute e richiedono informazioni e raccomandazioni al loro medico o al pneumoallergologo.

I bambini sono particolarmente vulnerabili agli effetti dell'inquinamento atmosferico per più motivi. Il principale è la loro immaturità polmonare: il sistema respiratorio, completamente immaturo alla nascita, subisce un'intensa morfogenesi durante l'infanzia per diventare funzionale solamente all'età di 6-7 anni e continua a svilupparsi fino alla fine dell'adolescenza [1].

In termini fisiologici, i bambini inalano più che gli adulti e principalmente con la bocca senza utilizzare la barriera del filtro nasale. Inoltre, la superficie di scambio polmonare nei bambini è proporzionalmente maggiore rispetto a quella degli adulti. Infine, i bambini hanno una più intensa attività fisica e trascorrono più tempo all'aria aperta rispetto agli adulti. Conseguentemente, una maggiore quantità di inquinanti raggiunge l'epitelio polmonare nei bambini rispetto agli adulti e vi rimane più a lungo.

A questi fattori si deve aggiungere un'immaturità fisiologica dei sistemi immunitario e di disintossicazione, utili nella risposta agli inquinanti. Queste caratteristiche illustrano perché i bambini siano più

vulnerabili agli effetti dell'inquinamento atmosferico rispetto agli adulti. I bambini molto piccoli, e probabilmente anche i feti, sono molto sensibili all'inquinamento atmosferico.

## Generalità sull'inquinamento atmosferico outdoor

### Introduzione

L'inquinamento atmosferico è definito come la presenza nell'atmosfera di gas e particolato che causano un effetto misurabile sull'essere umano, sugli animali, sulla vegetazione o sui diversi materiali. Queste sostanze di solito non sono presenti nella normale composizione dell'aria oppure lo sono ad un livello di concentrazione trascurabile. Gli inquinanti possono essere di origine antropica, cioè prodotti dall'uomo, o naturali. Le fonti d'inquinamento atmosferico *outdoor* antropiche sono fisse (industria) o mobili (traffico sulle strade, aerei...).

I principali inquinanti atmosferici si dividono in due grandi gruppi distinti: inquinanti primari, cioè liberati nell'ambiente come tali direttamente da fonti industriali fisse o mobili, come il traffico stradale (ossidi di carbonio (CO, CO<sub>2</sub>), ossidi di zolfo (SO<sub>2</sub>), ossidi di azoto (NO, NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>), idrocarburi leggeri, composti organici volatili (COV), particolato (PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub>)), ed inquinanti secondari (ozono (O<sub>3</sub>), perossiacetilnitrato (PAN), aldeidi, chetoni, etc.), generati dalla trasformazione, a determinate condizioni, d'inquinanti primari.

Nelle zone urbane, gli inquinanti secondari si formano nella bassa atmosfera per azione della luce solare e del calore. Non solo le modalità di produzione e di liberazione dei vari inquinanti sono estremamente varie, ma sono moltissime anche le variabili che possono intervenire nella loro diffusione in atmosfera.

### Principali inquinanti atmosferici outdoor

I principali inquinanti atmosferici *outdoor* si dividono in gas e polveri.

Il monossido di azoto (NO) è un gas incolore e inodore che tende a trasformarsi in diossido di azoto (NO<sub>2</sub>); le sue fonti sono l'attività e i processi industriali pesanti, il traffico automobilistico e il riscaldamento domestico. Questi gas sono irritanti per l'apparato respiratorio e provocano lesioni infiammatorie irreversibili del tessuto polmonare in caso di forte esposizione.

Il monossido di carbonio (CO) si forma sempre nei fenomeni di combustione incompleta; le sue

fonti principali si ritrovano nel riscaldamento industriale, nel traffico automobilistico e nelle molteplici attività e processi industriali. La sua nocività sta essenzialmente nel fatto che si fissa stabilmente all'emoglobina del sangue, impedendone la normale funzione trasportatrice dell'ossigeno.

I COV provengono da attività e processi industriali, da riscaldamento domestico e industriale e dall'evaporazione del carburante. Essi entrano nel sistema di complesse reazioni chimiche note come "smog fotochimico". Possono dar luogo ad anemia, disturbi nervosi, leucemia, ma soprattutto aumentano il rischio di cancro. Combinati con altri agenti inquinanti, potrebbero contribuire allo sviluppo di malattie del sangue e disturbi genetici.

Alcuni, come il benzene, sono riconosciuti come mutageni. Alcuni dati recenti stabiliscono un nesso tra l'asma ed il benzene. L'O<sub>3</sub> si forma in seguito a complesse reazioni chimiche tra i COV e i NO<sub>x</sub> in presenza di radiazione solare e temperatura elevata. Essendo un potente ossidante l'O<sub>3</sub> attacca i tessuti delle vie aeree, provoca disturbi alla respirazione e aggrava gli episodi di asma. La sua reattività danneggia quindi i tessuti polmonari, ne riduce la funzionalità e ne aumenta la sensibilità ad altre sostanze irritanti; pertanto, non colpisce solamente i soggetti con l'apparato respiratorio danneggiato, come gli asmatici, ma anche gli adulti sani e i bambini.

L'anidride solforosa o biossido di zolfo (SO<sub>2</sub>) è un gas incolore, irritante. Le sue fonti principali sono costituite da attività e processi industriali che necessitano di molta energia (raffinerie, acciaierie, centrali termoelettriche, etc.), dal riscaldamento domestico (l'uso del metano ha ridotto drasticamente l'emissione di questa sostanza) e dal traffico veicolare pesante (trazione diesel). L'SO<sub>2</sub> contribuisce all'insorgere ed al peggioramento delle affezioni delle vie respiratorie (tosse persistente, bronchite, sinusiti); concentrazioni molto forti possono causare la distruzione dei tessuti polmonari. Le polveri costituiscono l'inquinante che oggi è considerato di maggiore impatto nelle aree urbane. In particolare, cresce l'attenzione per il particolato fine composto di particelle di diametro inferiore a 2,5 micron (PM<sub>2,5</sub>) che, per le sue caratteristiche chimico-fisiche, è il maggior responsabile degli effetti tossici del PM. Tra i disturbi respiratori attribuiti al particolato fine e ultrafine (PM<sub>10</sub> e soprattutto PM<sub>2,5</sub>) vi sono patologie acute (attacchi d'asma e sindromi respiratori, soprattutto nei soggetti che soffrono di malattie polmonari) e croniche a carico

dell'apparato respiratorio (declino della funzione respiratoria, asma, bronchiti, enfisema, allergia, tumori) e cardiocircolatorio (aggravamento dei sintomi cardiaci nei soggetti predisposti). Il PM urbano è responsabile di un eccesso di mortalità cardiorespiratoria prematura. Il meccanismo dettagliato con cui il PM interferisce con l'organismo non è ancora stato chiarito; è noto che al diminuire delle dimensioni la possibilità d'interazione biologica aumenta, in quanto le particelle più piccole possono penetrare più profondamente nelle vie aeree e qui rilasciare parte delle sostanze inquinanti (Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA),  $SO_2$  e  $NO_x$ ...) trasportate. Le nanopolveri penetrerebbero nelle cellule, rilasciando direttamente le sostanze trasportate, con evidente maggior pericolo. I danni possono essere ancora più fondamentali. È stato osservato che bastano solo sette giorni con livelli di  $PM_{10}$  sopra la soglia limite per scatenare un fenomeno di riprogrammazione dei geni. Il livello di metilazione del DNA – ovvero l'aggiunta di particolari gruppi chimici a regioni specifiche di DNA – negli esposti è differente rispetto a quello di soggetti che non lo sono.

## Evoluzione dell'inquinamento

I dati degli ultimi decenni mostrano una tendenza al miglioramento della situazione nei paesi industrializzati, anche se il declino è a volte insufficiente per taluni inquinanti e in alcune città in termini di emissioni o di concentrazioni ([www.eea.eu](http://www.eea.eu)). Così, le concentrazioni di  $SO_2$ ,  $NO_2$ , piombo, indice di fumo nero o di  $PM_{10}$  hanno subito una tendenza al ribasso. Al contrario, l'inquinamento da  $PM_{2.5}$  e  $O_3$ , il cui impatto sulla salute umana è stabilito, non diminuisce in termini di concentrazioni. L'inquinamento da  $PM_{2.5}$  stagna a valori superiori a quelli preconizzati dall'OMS (media annuale di  $10 \mu g/m^3$ ). L'inquinamento da  $O_3$  sembra essere in aumento nella maggior parte delle città nei periodi estivi.

Nonostante il benzene non sia più presente nella benzina, il suo declino non è sufficiente, anche se le concentrazioni nelle aree urbane sono tutte al di sotto del valore limite fissato a  $10 \mu g/m^3$  per decreto. Il miglioramento della qualità dell'aria è legato alla modernizzazione delle industrie e alla creazione di regolamenti in materia di trattamento dei rifiuti. Ma il miglioramento della qualità dell'aria esterna dipende anche dall'espansione della

produzione di energia elettrica e dalle modifiche agli autoveicoli (principalmente l'uso di catalizzatori), che sono i principali emettitori di sostanze inquinanti.

## Effetti sulla salute

### Introduzione

Gli inquinanti sono all'origine di effetti dannosi per la salute dei bambini ed in primo luogo per la loro salute respiratoria. Il loro impatto dipende da vari fattori, tra i quali la quantità di inquinante nell'aria al quale si è esposti, la durata dell'esposizione e la pericolosità dell'inquinante stesso. La risposta all'esposizione all'inquinamento atmosferico dipende da una variabilità interindividuale ora ben documentata (Tabella 1).

Gli effetti sulla salute possono essere di piccola entità e reversibili (come un sintomo respiratorio) oppure debilitanti (come un aggravamento dell'a-

**Tabella 1** Fattori che influenzano la risposta all'inquinamento atmosferico nel bambino.

Familiarità per asma ed allergia

Fattori alimentari

- Vitamine C ed E

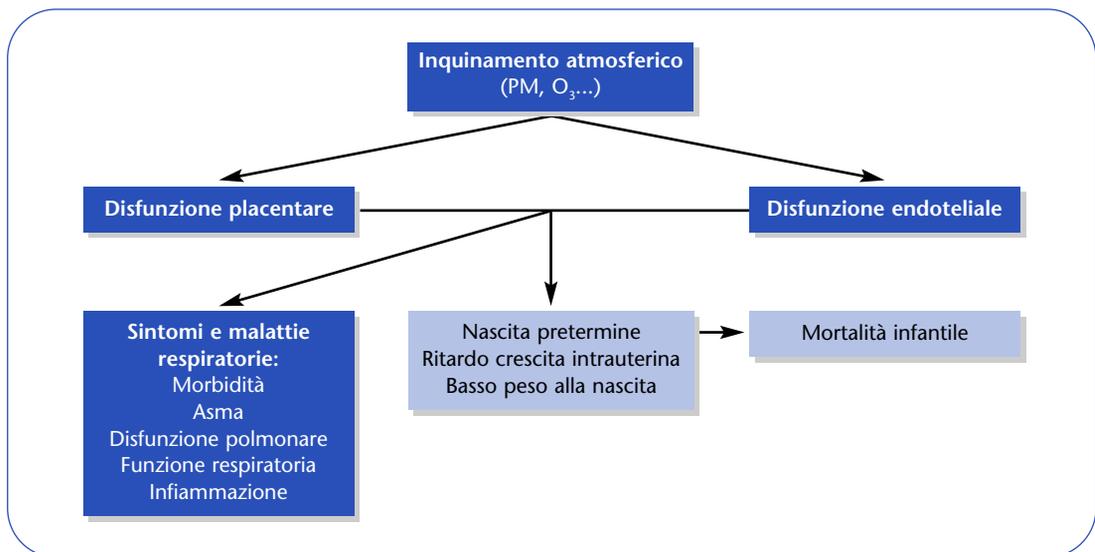
Fattori genetici

- Polimorfismi dei geni legati allo stress ossidativo (NQO1, GSTM1, GSTP1) che intervengono nelle risposte cliniche, funzionali e biologiche all'ozono e alla combinazione pollini più particelle diesel
- Polimorfismi legati all'azione della glutatione-S-transferasi (GST): GSTM1...
- Polimorfismi della risposta infiammatoria (TNF) all'ozono

Ineguaglianze di esposizione all'inquinamento

asma) o anche fatali (come il decesso per disturbi respiratori nel periodo post-neonatale). Gli studi hanno anche dimostrato che l'esposizione del feto all'inquinamento può tradursi in un ritardo di crescita intrauterina, un basso peso alla nascita o un parto pretermine, eventi associati ai disturbi respiratori e alla mortalità infantile (Figura 1).

Due approcci permettono di studiare l'impatto dell'inquinamento atmosferico sulla salute. L'approccio sperimentale, nel caso degli effetti tossicologici di uno o più inquinanti, può essere effettuato *in vivo* sugli organismi viventi od *in vitro* su differenti tipi cellulari (nasali, tracheali o della mucosa bronchiale). Il vantaggio principale degli



**Figura 1** Esposizione precoce all'inquinamento e disturbi respiratori. PM, particolato atmosferico; O<sub>3</sub>, azoto.

studi sperimentali è che permettono di controllare le condizioni d'esposizione alla sostanza inquinante. Tuttavia, l'estrapolazione all'uomo dei risultati sperimentali è difficile perché il protocollo sperimentale non tiene conto della multiesposizione a più inquinanti che caratterizza la vita reale e anche perché i livelli d'esposizione degli esperimenti sono generalmente molto elevati.

L'approccio epidemiologico, a sua volta, esplora vantaggiosamente i legami tra inquinamento e malattia negli esseri umani in situazione reale di esposizione, rendendolo un approccio di riferimento. In questo contesto, la determinazione dell'esposizione all'inquinamento atmosferico rimane una sfida, anche se negli ultimi anni sono stati fatti progressi significativi. Gli studi epidemiologici hanno utilizzato indicatori d'esposizione indiretta, basati sui livelli degli inquinanti forniti dalle reti di monitoraggio della qualità dell'aria o sulla distanza del luogo di vita dalle fonti di inquinamento (fabbrica, autostrada...) o sui risultati della modellizzazione delle concentrazioni degli inquinanti presso l'abitazione del soggetto o altri luoghi da lui abitualmente frequentati (scuola, lavoro...). Più episodicamente, sono stati utilizzati dei campionatori passivi portati dal soggetto e solo recentemente dei *remote sensor*, campionatori che permettono il telerilevamento, cioè la determinazione in tempo reale ad una data localizzazione dell'esposizione agli inquinanti. Gli effetti a breve termine sono stati investigati in Epidemiologia con le serie temporali e gli studi di *panel*, mentre gli effetti a lungo termine con gli studi longitudinali retrospettivi

o prospettivi (studi di corte). Gli studi trasversali sono stati utilizzati per stimare l'entità della frequenza di una malattia in funzione dell'esposizione all'inquinamento in diverse zone geografiche. La valutazione dello stato di salute negli studi epidemiologici si basa sulle risposte ai questionari (sintomi, malattie, management, farmaci...), le visite mediche (diagnosi), ed i test clinici (spirometria...). La definizione è difficile nel campo dell'asma infantile, che ha diversi fenotipi. La standardizzazione della definizione dell'*outcome* sanitario è importante per fare confronti tra gli studi.

#### Effetti a breve termine

L'evidenza attuale è sufficiente per attribuire una relazione causale tra inquinamento atmosferico dovuto alle polveri sottili e decessi per disturbi respiratori nel periodo post-neonatale [2].

L'impatto a breve termine sull'aggravamento di sintomi respiratori ed asma è ora ben documentato ed ha permesso di stabilire le norme per la qualità dell'aria ambientale a tutela della salute. Le serie temporali hanno mostrato il legame tra le variazioni giornaliere dei principali indicatori di inquinamento atmosferico (NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>) ed il numero di ricoveri per asma [3], il numero di visite al Pronto Soccorso [4] e il numero di chiamate alla Guardia Medica per asma [5]. Gli studi individuali hanno dimostrato, nei bambini, correlazioni significative inverse tra i livelli dell'inquinamento atmosferico e la funzione ventilatoria (una funzione più bassa nel caso di picco degli inquinanti) da un lato

e l'aumento dell'uso di farmaci per l'asma dall'altro [6-7]. La maggioranza di questi studi ha considerato i livelli degli inquinanti di fondo forniti dalla rete di monitoraggio della qualità dell'aria.

Il fatto che gli episodi di riacutizzazione d'asma pediatrica persistano anche in caso di conformità con gli standard di qualità dell'aria suggerisce da un lato che le misure di riduzione delle emissioni non sono state sufficienti e dall'altro che l'esposizione reale dei soggetti è stata sottostimata. L'inquinamento di prossimità (legato al traffico) e l'inquinamento individuale sono attualmente soggetti ad importanti ricerche.

Gli ultimi progressi relativi alla valutazione dell'esposizione al traffico in Epidemiologia respiratoria sono:

- modelli di regressione (*Land Use Regression model*, LUR), che combinano i dati provenienti da campagne di misure specifiche dell'inquinamento in un'area geografica data con i dati provenienti da sistemi informativi geografici (*Geographic Information System*, GIS);

- i modelli di dispersione, che utilizzano i livelli degli inquinanti di fondo, i dati topografici ed i dati meteorologici; e

- la misura di nuovi indicatori di esposizione al particolato "diesel" ed al carbonio nero o elementare. Vari studi hanno mostrato che i bambini asmatici esposti al traffico sono particolarmente a rischio di soffrire di riacutizzazioni d'asma. Nel caso dei sintomi respiratori, tuttavia, due metanalisi di serie temporali e studi di *panel* riportano risultati contrastanti. Anderson e collaboratori [8] non hanno mostrato alcuna associazione significativa tra l'esposizione al traffico e la tosse, mentre Ward e Ayres [9] hanno riportato effetti significativi del PM<sub>10</sub> sulla tosse, i sintomi respiratori, l'affanno o il flusso avanzato. Più recentemente, una metanalisi dell'impatto dei rivelatori d'inquinamento da traffico, PM<sub>10</sub> e NO<sub>2</sub>, mostra un chiaro effetto del PM<sub>10</sub> sulla presenza di sintomi di asma nei bambini [10] e sulla loro funzione ventilatoria [11].

### Effetti a lungo termine

Le prove sono sufficienti per attribuire un nesso tra inquinanti atmosferici ed effetti negativi sullo sviluppo funzionale dei polmoni in termini di danni reversibili alle funzioni polmonari e di riduzione cronica dei tassi di crescita dei polmoni nel caso di esposizione al PM. Le prove disponibili mostrano anche un legame tra esposizione alle polveri sottili, complicanze dell'asma e aumento della prevalenza e

dell'incidenza di tosse e bronchiti. Se gli esperti concordano sul fatto che l'inquinamento atmosferico è un fattore di rischio d'aggravamento d'asma, la questione rimane aperta quando si tratta di genesi dell'asma. L'esposizione a lungo termine all'inquinamento atmosferico è stata considerata in due modi. Ci si è interessati all'effetto dell'esposizione a lungo termine e livelli relativamente bassi degli inquinanti di fondo (al di sotto degli standard ufficiali) o si è considerato l'effetto di un'esposizione durevole all'inquinamento di prossimità, che presenta una componente di fondo ed una componente legata al traffico locale (nelle zone urbane) o all'attività industriale. Gli effetti a lungo termine dell'inquinamento di fondo sull'incidenza di asma sono scarsamente documentati. La maggior parte dei lavori scientifici non riesce a dimostrare un'associazione tra inquinamento di fondo e prevalenza di asma e allergie a causa delle difficoltà metodologiche nel collegare le variabili sanitarie d'interesse con dei livelli d'inquinamento di fondo generalmente poco contrastati e di difficile valutazione. Tuttavia, alcuni studi che hanno utilizzato un monitoraggio della qualità dell'aria abbastanza denso da minimizzare gli errori di classificazione degli individui mostrano un significativo aumento della prevalenza dell'asma infantile nelle regioni più inquinate [12-14]. Gli effetti a lungo termine dell'inquinamento di prossimità sono oggetto di dibattito. Alcuni lavori mostrano chiaramente il nesso tra l'esposizione al traffico e lo sviluppo polmonare: il tasso di crescita del volume espiratorio forzato (*Forced Expiratory Volume*, FEV) durante l'adolescenza è significativamente ridotto in coloro che hanno vissuto nelle zone più inquinate dal traffico [15-16]. L'influenza dell'inquinamento automobilistico sull'aumento dell'incidenza dell'asma non è riconosciuta unanimemente a causa delle significative differenze metodologiche negli studi. Tuttavia, alcuni lavori mostrano il ruolo convincente dell'inquinamento nella comparsa dell'asma [17-21]. Le esposizioni prenatali sono importanti. In uno studio caso-controllo di 3.500 bambini, Clark e collaboratori hanno segnalato un eccesso di rischio di comparsa d'asma a tre-quattro anni tra i bambini le cui madri sono state esposte durante la gravidanza ad inquinanti indicatori del traffico [22]. Dati recenti mostrano che la prossimità al traffico può essere all'origine di un eccesso d'asma [23]. L'esistenza di questa relazione mostra come anche le ineguaglianze ambientali debbano essere messe in relazione con lo sviluppo dell'asma.

## Meccanismi tossicologici

Gli studi sperimentali forniscono le ipotesi meccanicistiche e la plausibilità biologica essenziali per la comprensione dei risultati degli studi epidemiologici, utili per stabilire le relazioni di causalità. Sono gli effetti tossicologici dell'O<sub>3</sub> e del particolato "diesel" che sono stati inizialmente indagati. I meccanismi tossicologici implicati fanno intervenire lo stress ossidativo, in grado d'indurre un'infiammazione specifica (effetto di potenziamento della reazione allergica) o non specifica (effetto proinfiammatorio indipendente dalla presenza di allergeni) [24]. Gli studi dimostrano che le particelle diesel, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> e O<sub>3</sub> hanno la proprietà di potenziare la risposta allergica agli allergeni inalati favorendo la sintesi di citochine Th2 chemiotattiche per eosinofili e linfociti T e l'attivazione preferenziale di linfociti B verso la sintesi di immunoglobuline E (IgE). Gli IPA attaccati alle particelle diesel sono responsabili di questo potenziamento. Questo effetto di potenziamento della risposta allergica è dimostrato in adulti asmatici dopo esposizione controllata umana a NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> e O<sub>3</sub>. Alcuni autori hanno anche dimostrato che le particelle diesel sono in grado di indurre una risposta allergica *ex novo*. In particolare l'esposizione nasale a particelle diesel in soggetti atopici, ventiquattro ore prima dell'inhalazione di un allergene "sconosciuto" (emocianina di mollusco), induce la produzione di IgE specifiche per l'allergene, che non si osserva in assenza della pre-esposizione alle particelle diesel. Sembra importante rilevare che esposizioni comparabili si verificano in condizioni reali nelle ore di punta durante i picchi di PM, spesso seguiti da picchi di pollini. Le particelle diesel sono inoltre suscettibili di portare alcuni allergeni e di trasportarli fino alla mucosa alveolare, contribuendo così all'aumento del carico allergenico locale. Gli inquinanti atmosferici hanno anche proprietà proinfiammatorie non specifiche. A dosi elevate, le particelle diesel inducono un'infiammazione neutrofila accompagnata da ipersecrezione d'interleuchina (IL)-6 e d'istamina nell'espettorato indotto o d'IL-4 nel liquido del lavaggio nasale. NO<sub>2</sub> e O<sub>3</sub> presentano anche proprietà proinfiammatorie non specifiche nell'albero respiratorio.

Gli studi sperimentali mostrano l'importanza dello stress ossidativo, cerniera dei processi tossicologici. L'O<sub>3</sub> da un lato e le particelle diesel cariche di IPA e metalli pesanti dall'altro sono responsabili

della produzione a livello locale di specie reattive che interagiscono con proteine, lipidi e DNA. Queste perturbano l'equilibrio ossidanti/antiossidanti. Quando le difese antiossidanti sono sovraccaricate, il processo ossidativo porta ad una cascata infiammatoria all'origine di un'amplificazione d'infiammazione delle vie aeree osservata nell'asma. I meccanismi di effetto a seguito di un'esposizione precoce ai PM possono essere caratterizzati dalla comparsa di stress ossidativo, che provoca disfunzione placentare ed endoteliale (Figura 1). Questa disfunzione può portare allo sviluppo di una serie di sintomi respiratori.

## Conclusioni

L'inquinamento atmosferico è responsabile di un deterioramento della salute respiratoria nei bambini. L'inquinamento provocato dalle automobili sembra chiaramente coinvolto nello sviluppo dell'albero respiratorio e dell'asma nei bambini. I risultati degli studi epidemiologici hanno segnalato, infatti, un effetto dell'inquinamento atmosferico sul rischio di sviluppo d'asma. PM e O<sub>3</sub> sono gli inquinanti di maggiore preoccupazione, anche se si sospettano nuovi candidati come i COV. L'effetto è modesto perché l'asma è una malattia multifattoriale. Ricordiamo, tuttavia, che se anche il rischio è basso a livello individuale, esso riguarda comunque tutta la popolazione, poiché nessuno può sfuggire all'inquinamento dell'aria. Si tratta quindi di una questione importante di salute pubblica.

È importante notare che questa situazione, anche se preoccupante, non è inevitabile e può essere migliorata a livello individuale, implementando strategie di controllo efficaci. Il medico può informare genitori e figli sull'importanza di:

- vegliare su una buona osservanza del trattamento di fondo che riduca al minimo l'azione degli inquinanti proinfiammatori;
- evitare tutte le attività fisiche all'aperto durante i picchi di inquinamento ed in prossimità di traffico od inquinamento industriale;
- in caso di trasloco, scegliere la propria residenza lontano da strade con traffico pesante (soprattutto camion) o fabbriche;
- introdurre alcuni comportamenti preventivi nei confronti dell'ambiente domestico;
- adottare una dieta equilibrata, ricca di frutta e verdura (antiossidanti).

## Bibliografia

1. Burri PH. *Fetal and postnatal development of the lung*. *Annu Rev Physiol* 1984; 46: 617-628.
2. Salvi S. *Health effects of ambient air pollution in children*. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 275-280.
3. Sunyer J, Spix C, Quenel P, et al. *Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA Project*. *Thorax* 1997; 52: 760-765.
4. Peel JL, Tolbert PE, Klein M, et al. *Ambient air pollution and respiratory emergency department visits*. *Epidemiology* 2005; 16: 164-174.
5. Medina S, Le Tertre A, Quenel P, et al. *Air pollution and doctors' house calls: results from the ERPURS system for monitoring the effects of air pollution on public health in Greater Paris, France, 1991-1995. Evaluation des Risques de la Pollution Urbaine pour la Sante*. *Environ Res* 1997; 75: 73-84.
6. Desqueyroux H, Momas I. *Air pollution and health: a synthesis of longitudinal panel studies published from 1987 to 1998*. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999; 47: 361-375.
7. Trasande L, Thurston GD. *The role of air pollution in asthma and other pediatric morbidities*. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 689-699.
8. Anderson HR, Atkinson RW, Peacock JL, et al. *Meta-analysis of Time-Series Studies and Panel Studies of Particulate Matter (PM) and Ozone: report of a WHO Task group*. Copenhagen (Danimarca): World Health Organization, Regional Office for Europe 2004.
9. Ward DJ, Ayres JG. *Particulate air pollution and panel studies in children: a systematic review*. *Occup Environ Med* 2004; 61: e13.
10. Weinmayr G, Romeo E, De Sario M, et al. *Short-term effects of PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub> on respiratory health among children with asthma or asthma-like symptoms: a systematic review and meta-analysis*. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 449-457.
11. Dockery DW, Cunningham J, Damokosh AI, et al. *Health effects of acid aerosols on North American children: respiratory symptoms*. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 500-505.
12. Guo YL, Lin YC, Sung FC, et al. *Climate, traffic-related air pollutants, and asthma prevalence in middle-school children in Taiwan*. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 1001-1006.
13. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, et al. *Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study*. *Lancet* 2002; 359: 386-391.
14. Ramadour M, Burel C, Lanteaume A, et al. *Prevalence of asthma and rhinitis in relation to long-term exposure to gaseous air pollutants*. *Allergy* 2000; 55: 1163-1169.
15. Avol EL, Gauderman WJ, Tan SM, et al. *Respiratory effects of relocating to areas of differing air pollution levels*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2067-2072.
16. 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.
17. Brauer M, Hoek G, Smit HA, et al. *Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort*. *Eur Respir J* 2007; 29: 879-888.
18. Gowers AMI, 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.
19. Shima M, Nitta Y, Adachi M. *Traffic-related air pollution and respiratory symptoms in children living along trunk roads in Chiba Prefecture, Japan*. *J Epidemiol* 2003; 13: 108-119.
20. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J, et al. *Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1331-1337.
21. Penard-Morand C, Raheison C, Charpin D, et al. *Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children*. *Eur Respir J* 2010; 36: 33-40.
22. Clark NA, Demers PA, Karr CJ, et al. *Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma*. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 284-290.
23. Boehmer TK, Foster SL, Henry JR, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Residential proximity to major highways -United States, 2010*. *MMWR Surveill Summ* 2013; 62: S46-50.
24. Penard-Morand C, Annesi-Maesano I. *Maladies allergiques respiratoires et pollution atmosphérique extérieure*. *Revue des Maladies Respiratoires* 2008; 25: 1013-1026.

Marzia Simoni\*, Sandra Baldacci\*, Sonia Cerrai\*, Sara Maio\*, Giuseppe Sarno\*, Giovanni Viegi\*-\*\*

\* Unità di Epidemiologia Ambientale Polmonare, Istituto di Fisiologia Clinica CNR, Pisa; \*\* Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare "A. Monroy" CNR, Palermo

# Inquinamento atmosferico ed effetti sulla salute respiratoria in età pediatrica: i risultati degli studi CNR in Italia

## *Air pollution and effects on respiratory health in children: results of studies by CNR in Italy*

**Parole chiave:** bambini, adolescenti, epidemiologia, inquinamento ambientale, salute respiratoria

**Keywords:** children, adolescents, epidemiology, ambient pollution, respiratory health

**Riassunto.** L'Unità di Ricerca di Epidemiologia Ambientale Polmonare (EPAP) dell'Istituto di Fisiologia Clinica (IFC) del CNR di Pisa e l'Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare "A. Monroy" del CNR di Palermo si sono occupati di analizzare gli effetti dell'ambiente sulla salute respiratoria in campioni di popolazione generale che includevano soggetti in età pediatrica. Inoltre, l'EPAP-IFC CNR di Pisa ha partecipato come partner alla seconda fase dello *Studio Italiano sui Disturbi Respiratori dell'Infanzia e l'Ambiente* (SIDRIA), effettuato su grandi campioni di bambini ed adolescenti residenti sul territorio nazionale. Dalle analisi effettuate è emerso che l'area urbana, rispetto all'area rurale, oltre ad associarsi a più alti tassi di prevalenza di sintomi respiratori nei soggetti in età pediatrica, è associata anche ad un'umentata reattività bronchiale. L'aumento del livello di polveri sospese nell'area rurale del Delta del Po, così come l'aumento di traffico veicolare nell'area di Pisa, potrebbero in parte giustificare un generale incremento di sintomatologia respiratoria nei soggetti in età pediatrica. L'importante ruolo svolto dal traffico, soprattutto pesante, nel provocare effetti negativi sulla salute respiratoria/allergica di bambini e adolescenti è stato ampiamente dimostrato anche dallo studio effettuato dal CNR di Palermo e dallo studio SIDRIA.

*Accettato per la pubblicazione il 30 maggio 2014.*

Corrispondenza: Giovanni Viegi, Unità di Epidemiologia Ambientale Polmonare, Istituto di Fisiologia Clinica CNR, Via Trieste 41, 56126 Pisa  
e-mail: viegi@ifc.cnr.it

### Introduzione

L'infanzia è particolarmente vulnerabile alle esposizioni ambientali perché l'apparato respiratorio dei bambini è ancora immaturo e la crescita post-natale dei polmoni rappresenta una fase cruciale per il loro sviluppo. L'inquinamento, sia *outdoor* sia *indoor*, influenza negativamente la crescita dei polmoni e, oltre ad aumentare il rischio d'infezioni respiratorie acute, può anche avere effetti a lungo termine [1].

Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato, soprattutto nei bambini, associazioni tra esposizione ad aeroinquinanti e disturbi respiratori, quali ad

esempio bronchite, tosse e catarro cronici e peggioramento della funzionalità polmonare [2].

### Studi nel Delta del Po e nella città di Pisa

#### Premessa

L'Unità di Ricerca di Epidemiologia Ambientale Polmonare (EPAP) dell'Istituto di Fisiologia Clinica (IFC) del CNR di Pisa si è occupata di analizzare gli effetti dell'ambiente sulla salute respiratoria in campioni di popolazione generale, che includevano

anche soggetti in età pediatrica, indagati nell'ambito dei Progetti Finalizzati "Prevenzione e Controllo dei Fattori di Malattia" (FATMA) del CNR [3-4].

Due indagini, ognuna delle quali prevedeva due fasi, sono state condotte in aree con differenti livelli di inquinamento atmosferico: area rurale del Delta Padano e area urbana di Pisa. Le indagini si sono svolte nel seguente ordine:

- Po Delta-1, 1980-82, prima dell'entrata in funzione della Centrale Termoelettrica di Porto Tolle (RO);
- Pisa-1, 1985-88;
- Po Delta-2, 1988-91, dopo otto anni dall'inizio delle emissioni di inquinanti da parte della Centrale;
- Pisa-2, 1991-93, dopo la costruzione della nuova superstrada per Firenze (FI-PI-LI).

Dal punto di vista ambientale, le concentrazioni medie annuali di polveri totali sospese (TSP, *Total Suspended Particulates*) e di anidride solforosa (SO<sub>2</sub>), sebbene al di sotto dei valori imposti dalle direttive nazionali vigenti sulla qualità dell'aria, sono risultate sempre più elevate nell'area urbana rispetto a quella rurale [5]. Dalla prima alla seconda fase, la media annuale di SO<sub>2</sub> è diminuita sia nel Delta del Po (da 12 a 8 µg/m<sup>3</sup>) sia nell'area di Pisa (da 31 a 15 µg/m<sup>3</sup>). Le concentrazioni medie annuali di TSP tendevano alla diminuzione nell'area

di Pisa (da 138 a 94 µg/m<sup>3</sup>) ma permanevano più elevate che nella zona rurale del Delta Padano, dove si è verificato un aumento (da 30 a 54 µg/m<sup>3</sup>).

Le informazioni riguardanti la salute respiratoria dei soggetti, così come quelle relative ai fattori di rischio, sono state raccolte per mezzo del questionario standardizzato del CNR. Nella seconda fase di entrambi gli studi sono stati effettuati, tra l'altro, test di provocazione bronchiale aspecifica alla metacolina [6], test allergometrici cutanei con dodici comuni allergeni [7] e prelievo di sangue per il dosaggio delle immunoglobuline E (IgE) totali sieriche [8].

I dati riportati di seguito si riferiscono alle analisi effettuate su sottocampioni di bambini nella fascia d'età 8-14 anni [4].

#### Confronto tra aree

Il confronto fra le prime fasi trasversali dei due studi (Po Delta-1 e Pisa-1) (*Tabella 1*) ha messo in evidenza una maggiore prevalenza di sintomi respiratori e di asma nei bambini/adolescenti residenti nell'area urbana di Pisa rispetto a quelli residenti nell'area rurale del Delta Padano, indipendentemente dal sesso. La differenza è risultata particolarmente elevata sia nei maschi sia nelle femmine

**Tabella 1** Prevalenza percentuale di sintomi respiratori/asma nella fascia pediatrica (8-14 anni) dei campioni di popolazione generale.

Maschi						
	Po Delta-1	Pisa-1	p <sup>1</sup>	Po Delta-2	Pisa-2	p <sup>1</sup>
N° di soggetti	247	202	–	126	80	–
Tosse	2,4	5,0	0,15	5,6	11,3	0,14
Espettorato	2,0	2,5	0,75	5,6	3,8	0,56
Difficoltà di respiro <sup>2</sup>	5,3	13,9	0,002	7,9	16,3	0,06
Sibili	4,9	14,4	0,001	11,1	20,0	0,07
Asma	7,7	12,6	0,08	8,7	13,8	0,26
Femmine						
	Po Delta-1	Pisa-1	p <sup>1</sup>	Po Delta-2	Pisa-2	p <sup>1</sup>
N° di soggetti	255	158	–	95	55	–
Tosse	2,0	3,2	0,44	10,5	3,6	0,13
Espettorato	2,4	3,8	0,40	4,2	1,8	0,43
Difficoltà di respiro <sup>2</sup>	4,3	7,6	1,16	3,2	5,5	0,49
Sibili	2,7	9,5	0,003	12,6	7,3	0,31
Asma	5,9	7,2	0,60	4,2	5,5	0,73

<sup>1</sup> Differenza tra aree con test del chi-quadrato. <sup>2</sup> Con sibili e fischi.

per quanto riguarda i sibili e, nei maschi, la difficoltà di respiro (con sibili e fischi) e l'asma.

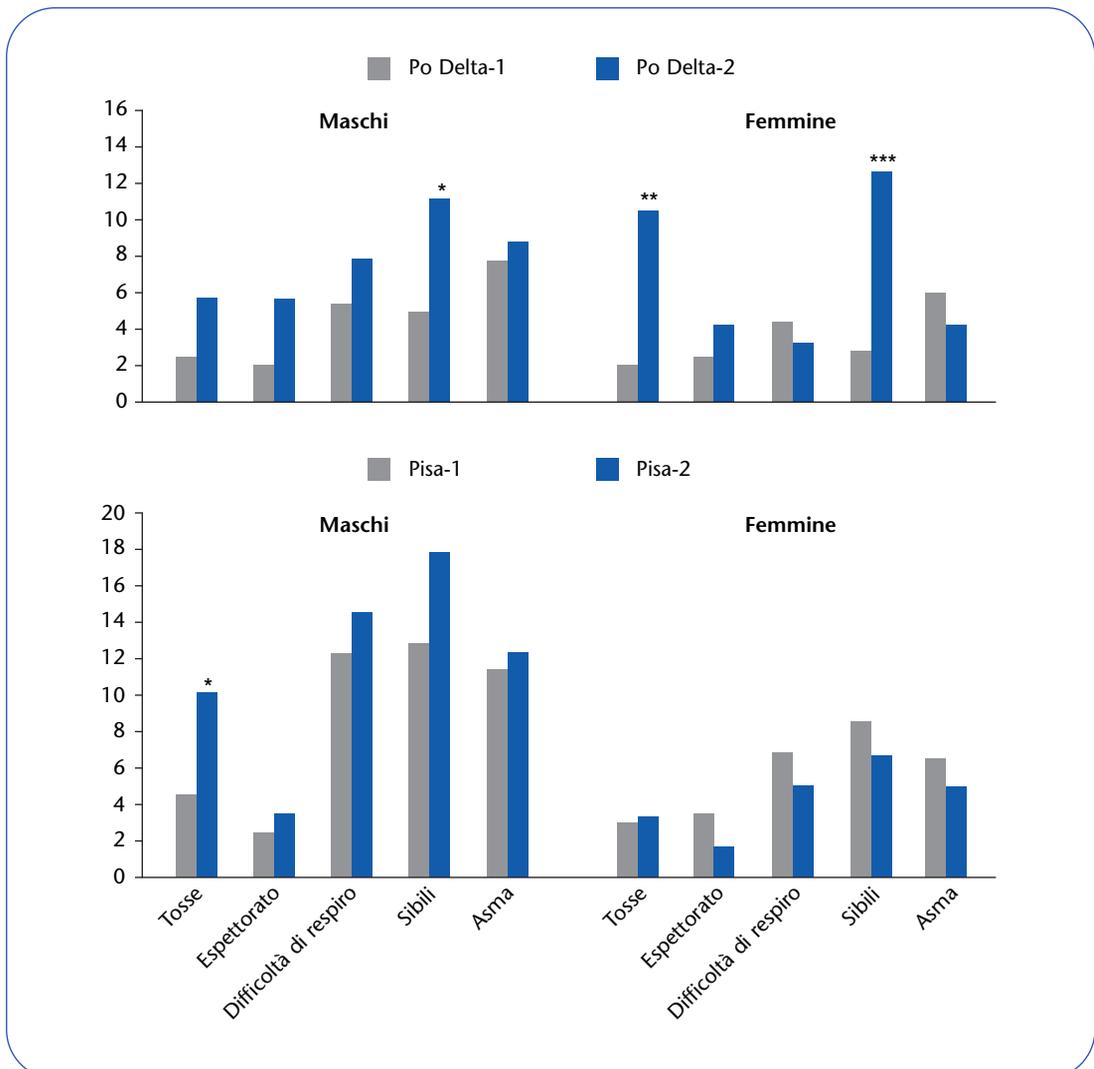
L'analogo confronto tra le seconde fasi trasversali dei due studi (Po Delta-2 e Pisa-2) (Tabella 1) ha confermato una marcata maggiore prevalenza di difficoltà di respiro e sibili, così come di asma, nella zona urbana rispetto alla zona rurale, ma solo nei maschi.

#### Confronto tra fasi

I dati emersi dalle due fasi trasversali dello studio effettuato nel Delta del Po [9] hanno messo in evidenza, nella seconda fase rispetto alla prima, un aumento di tutti i sintomi considerati e di asma nei bambini/adolescenti, indipendentemente dal sesso.

Gli aumenti erano significativi per tosse (da 2 a 7%,  $p=0,001$ ), espettorato (da 2 a 5%,  $p=0,04$ ) e sibili (da 4 a 12%,  $p<0,001$ ). Quando si effettuavano analisi di sensibilità per genere, si osservavano aumenti significativi di sibili sia nei maschi sia nelle femmine e di tosse nelle femmine (Figura 1). Le rilevazioni degli aereoinquinanti ci hanno permesso di ipotizzare che l'aumento dei sintomi respiratori in Po Delta-2 rispetto a Po Delta-1 potesse essere in parte associato all'aumento di TSP nell'ambiente dalla prima alla seconda fase dello studio.

Il confronto trasversale fra le due fasi dello studio di Pisa [4] indicava, in generale, un aumento di sintomi e asma nei bambini/adolescenti maschi, ma non significativo. Nei maschi si osservava una tendenza



**Figura 1** Prevalenza di sintomi e di asma nei soggetti di 8-14 anni residenti nel Delta del Po e a Pisa. Confronto tra il primo ed il secondo studio. \*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$ .

all'aumento di tutti i sintomi e di prevalenza di asma, significativo solo per la tosse e con significatività *borderline* per i sibili; nelle femmine, al contrario, si è registrata una tendenza, tuttavia mai significativa, al calo per tutti i sintomi (eccetto che per la tosse) e per l'asma. Quanto osservato nelle femmine sembrerebbe essere più in accordo con la diminuzione delle concentrazioni di aero inquinanti a Pisa dalla prima alla seconda fase, dovuta alla costruzione della nuova superstrada dove era stato deviato il traffico pesante.

### Test

La reattività bronchiale è stata studiata in termini di pendenza della curva dose/risposta (*slope*). Analisi sui dati di reattività bronchiale nei campioni totali di popolazione hanno messo in evidenza che la fascia di età 8-14 anni è quella maggiormente a rischio d'iperreattività bronchiale rispetto alle classi d'età più elevate. Per l'intera popolazione generale, l'area urbana, rispetto a quella rurale, risultava un significativo fattore di rischio per iperreattività bronchiale (*Odds Ratio*, OR= 1,41; Intervallo di Confidenza, IC 95% 1,13-1,76) [6]. Abbiamo ripetuto, per il presente contributo, le analisi nella fascia di età 8-14 anni ed abbiamo osservato che per i bambini/adolescenti l'area urbana è associata ancora più fortemente al rischio di iperreattività bronchiale (OR 2,21; IC 95% 1,25-3,92). Analisi stratificate per genere indicano che il rischio è più elevato sia nei bambini sia nelle bambine, ma solo in queste ultime in maniera significativa (OR 3,43; IC 95% 1,41-8,36 vs OR 1,60; IC 95% 0,75-3,40 nei maschi). I valori medi dello *slope* sono risultati significativamente più elevati a Pisa che nel Delta del Po (tutti i soggetti con 8-14 anni: logaritmo naturale 2,55 vs 1,97,  $p < 0,001$ ; maschi: 2,64 vs 2,01,  $p < 0,05$ ; femmine: 2,44 vs 1,91,  $p < 0,01$ ).

Riguardo alla cutipositività, nei campioni totali di popolazione generale, non sono state osservate differenze significative tra le due aree rurale ed urbana [7, 10]. La ripetizione delle analisi, effettuata sul sottocampione di 8-14 anni, ha mostrato, in generale, una prevalenza di cutipositività (allergia cutanea ad almeno uno degli allergeni considerati) maggiore a Pisa che nel Delta del Po (41 vs 36%), ma non in maniera significativa. Analogamente, anche il livello delle IgE totali sieriche risulta più elevato nei bambini/adolescenti residenti a Pisa che nei coetanei del Delta del Po. Tuttavia, le analisi di sensibilità per sesso indicano una maggior prevalenza di cutipositività

nell'area urbana, rispetto all'area rurale, solo per quanto riguarda i maschi (47 vs 37%). Nelle femmine, al contrario, la prevalenza di cutipositività è sostanzialmente simile nel Delta del Po ed a Pisa (35 vs 33%). Anche per quanto riguarda le IgE, il livello medio è più elevato a Pisa che nel Delta Padano solo nei maschi, sebbene non in maniera significativa. Le femmine residenti nell'area rurale mostrano IgE più elevate di quelle misurate nelle coetanee residenti a Pisa con significatività *borderline* (media geometrica 68 vs 38 KU/L,  $p = 0,06$ ).

### Carte del rischio

Sulla base dei dati delle indagini epidemiologiche di Pisa e del Delta Padano sono state elaborate le carte di rischio per malattie respiratorie [11]. Nell'ambito del congresso della European Respiratory Society (ERS), svoltosi a Glasgow nel 2004, sono state eseguite elaborazioni per valutare l'entità del rischio di asma legato alle esposizioni ambientali. È stato calcolato che, nei bambini con età inferiore ad 8 anni, il rischio di sviluppare asma nell'arco di 10 anni è da tre a quattro volte più elevato negli esposti ad inquinamento ambientale in combinazione con fumo passivo che in quelli non esposti. Nei soggetti con età compresa tra 8 e 14 anni, il rischio negli esposti a inquinamento ambientale in combinazione con fumo passivo/attivo, rispetto ai non esposti, è da una a due volte maggiore nei maschi e da due a tre volte maggiore nelle femmine [12].

### Esposizioni indoor

Per quanto riguarda la fascia d'età 8-19 anni, sono stati analizzati anche gli effetti di alcune esposizioni domestiche nel Delta del Po [13-14]. L'uso di una stufa per il riscaldamento dell'abitazione, confrontato con la presenza del riscaldamento centrale, è risultato associato ad una maggiore prevalenza di fischi (7 vs 2%,  $p < 0,05$ ) e di dispnea (6 vs 0,7%,  $p < 0,01$ ), ma solo nelle femmine [13]. Nelle case dove si usava per cucinare il gas in bombola, rispetto a quelle dove si usava il gas naturale, i soggetti con almeno un genitore fumatore riportavano con maggior frequenza fischi (8,3 vs 0,9%,  $p < 0,01$ ), dispnea (11,1 vs 0%,  $p < 0,01$ ) e asma (11,1 vs 2,7%,  $p < 0,01$ ). La presenza di gas in bombola per cucinare, in combinazione o meno con l'esposizione a fumo passivo, risultava un fattore di rischio per ridotta funzionalità polmonare [14].

## Studio di Palermo

Le associazioni tra salute respiratoria dei bambini in età scolare e l'ambiente sono state valutate nell'ambito di uno studio condotto dall'Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare "A. Monroy" del CNR di Palermo [15]. Lo studio, effettuato nel periodo 2005-2006, includeva un campione di 2.150 ragazzi (età media  $12,6 \pm 1$  anni) residenti a Palermo. Sono state effettuate, tra l'altro, analisi sulla relazione tra traffico veicolare e salute respiratoria dei bambini. I risultati hanno evidenziato che l'esposizione frequente/costante al traffico è associata ad un maggior rischio di asma (OR 1,84; IC 95% 1,14-2,95) e ad una ridotta funzionalità polmonare (OR 1,78; IC 95% 1,12-2,83). È stato calcolato che evitare l'esposizione al traffico veicolare ridurrebbe di circa il 15% il rischio di asma corrente e di circa il 14% quello di ridotta funzionalità polmonare.

## Studio SIDRIA

L'Unità di Ricerca EPAP-IFC CNR ha partecipato alla seconda fase dello studio SIDRIA (*Studi Italiani sui Disturbi Respiratori dell'Infanzia e l'Ambiente*), che ha coinvolto 33.632 bambini e adolescenti (6-7 e 13-14 anni) residenti sul territorio nazionale. Nell'ambito di questo studio, oltre alla valutazione degli effetti delle esposizioni *indoor* sulla salute respiratoria/allergica, sono state valutate anche possibili associazioni tra salute respiratoria e traffico veicolare. In breve, è emersa una relazione chiara soprattutto a carico delle emissioni da traffico di tipo pesante. Si è osservata un'associazione positiva e statisticamente significativa tra presenza di tosse e/o catarro e passaggio di camion nella strada di residenza dei soggetti, passaggio sia continuo (OR 1,67; IC 95% 1,36-2,06) sia frequente (OR 1,41; IC 95% 1,23-1,61). Si è comunque osservato anche un effetto indipendente del continuo passaggio di automobili sulla sintomatologia asmatica e sulla presenza di tosse e/o catarro. Il passaggio frequente/continuo di camion, così come quello di automobili, è risultato maggiormente associato ai sintomi considerati nelle femmine rispetto ai maschi [2].

È stato calcolato che l'eliminazione di esposizione a transito frequente di camion e/o automobili potrebbe ridurre di circa il 9 ed il 7% il rischio di

disturbi respiratori, rispettivamente nei bambini e negli adolescenti [16].

È interessante sottolineare che la prevalenza di asma, così come di sintomatologia asmatica, è risultata meno comune tra i bambini immigrati e residenti in Italia da meno di cinque anni e che la sola familiarità non spiega tale risultato, dato che dopo un periodo di residenza maggiore di cinque anni questa disparità scompare. Pertanto, sembra lecito ipotizzare che intervengano fattori ambientali nello sviluppo dell'asma e di altre malattie allergiche. L'adozione di stili di vita diversi e l'esposizione a differenti allergeni *indoor* e *outdoor* comporterebbero un incremento delle patologie allergiche negli immigrati [17].

Lo studio SIDRIA ha messo in evidenza anche numerose associazioni tra salute respiratoria di bambini/adolescenti ed esposizioni *indoor* a fumo passivo, muffe e animali domestici [18-20].

## Conclusioni

Gli studi effettuati dal CNR hanno messo in evidenza che l'area urbana, rispetto all'area rurale, oltre ad associarsi a più alti tassi di prevalenza di sintomi respiratori nei soggetti in età pediatrica, è associata anche ad un'umentata reattività bronchiale.

Per quanto riguarda l'atopia, resta da chiarire il possibile ruolo del sesso nelle associazioni con l'area di residenza. Nei maschi, sia prevalenza di cutipositività sia livello di IgE sono risultati più elevati nell'area urbana rispetto a quelli dell'area rurale. Al contrario, nelle femmine, la prevalenza di cutipositività era simile nelle due aree ed il livello di IgE era più elevato nell'area rurale.

Nell'area rurale del Delta del Po, l'aumento del livello di polveri sospese potrebbe in parte giustificare il generale incremento di sintomatologia respiratoria nella seconda fase rispetto alla prima. La riduzione del traffico veicolare, legato alla costruzione della nuova superstrada nell'area di Pisa, potrebbe giustificare la riduzione di sintomatologia nella seconda fase, almeno per quanto riguarda le femmine.

L'importante ruolo giocato dal traffico, soprattutto pesante, nel provocare effetti negativi sulla salute respiratoria/allergica dei bambini è stato ampiamente dimostrato nello studio SIDRIA e nell'indagine epidemiologica di Palermo.

## Bibliografia

1. Brugha R, Grigg J. *Urban Air Pollution and Respiratory Infections*. Paediatr Respir Rev 2014; 15: 194-199.
2. Migliore E, Berti G, Galassi C, et al.; SIDRIA-2 Collaborative Group. *Respiratory symptoms in children living near busy roads and their relationship to vehicular traffic: results of an Italian multicenter study (SIDRIA 2)*. Environ Health 2009; 18: 27.
3. Viegi G, Paoletti P, Carrozzi L, et al. *Prevalence rates of respiratory symptoms in Italian general population samples, exposed to different levels of air pollution*. Environ Health Perspect 1991; 94: 95-99.
4. Viegi G, Pedreschi M, Baldacci S, et al. *Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy*. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3: 1034-1042.
5. Viegi G, Pedreschi M, Pistelli R. *Inquinamento atmosferico e patologia respiratoria*. Prospettive in Pediatria 1997; 27: 109-118.
6. Maio S, Baldacci S, Carrozzi L, et al. *Urban residence is associated with bronchial hyperresponsiveness in Italian general population samples*. Chest 2009; 135: 434-441.
7. Baldacci S, Modena P, Carrozzi L, et al. *Skin prick test reactivity to common aeroallergens in relation to total IgE, respiratory symptoms, and smoking in a general population sample of northern Italy*. Allergy 1996; 51: 149-156.
8. Simoni M, Biavati P, Baldacci S, et al. *The Po River Delta epidemiological survey: reference values of total serum IgE levels in a normal population sample of North Italy (8-78 yrs)*. Eur J Epidemiol 2001; 17: 231-239.
9. Pedreschi M, Carrozzi L, Baldini G, et al. *Valutazione dei sintomi respiratori nel sottocampione pediatrico dell'indagine epidemiologica del delta del Po*. Riv Ital Broncopneumol Pediatr 1997; 1: 73-81.
10. Baldacci S, Carrozzi L, Viegi G, et al. *Assessment of respiratory effect of air pollution: study design on general population samples*. J Environ Pathol Toxicol Oncol 1997; 16: 77-83.
11. Baldacci S, Scognamiglio A, Simoni M, et al. *Verso la misura del rischio respiratorio: definizione delle carte del rischio respiratorio per BPCO in Italia*. In: Boner A, Dal Negro WR, de Marco R, et al. (eds). "La salute del respiro". Milano: Franco Angeli-Fondazione Smith Kline 2005: 25-35.
12. Baldacci S, Borbotti M, Angino A, et al. *Respiratory risk charts from Italian epidemiological data-bases*. Eur Respir J 2004; 24: S23.
13. Viegi G, Paoletti P, Carrozzi L, et al. *Effects of home environment on respiratory symptoms and lung function in a general population sample in North Italy*. Eur Respir J 1991; 14: 580-586.
14. Viegi G, Carrozzi L, Paoletti P, et al. *Effects of some indoor environmental factors on respiratory symptoms and lung function in a sample of young non smokers in North Italy*. Aerobiologia 1991; 7: 152-159.
15. Cibella F, Cuttitta G, La Grutta S, et al. *Proportional Venn diagram and determinants of allergic respiratory diseases in Italian adolescents*. Pediatr Allergy Immunol 2011; 22: 60-68.
16. Forastiere F, Galassi C, Biggeri A, et al. Gruppo Collaborativo SIDRIA-2. *The proportion of respiratory disorders in childhood attributable to preventable and not preventable risk factors*. Epidemiol Prev 2005; 29: S67-69.
17. Migliore E, Pearce N, Bugiani M, et al. SIDRIA-2 Collaborative Group. *Prevalence of respiratory symptoms in migrant children to Italy: the results of SIDRIA-2 study*. Allergy 2007; 62: 293-300.
18. De Sario M, Forastiere F, Viegi G, et al.; Gruppo Collaborativo SIDRIA-2. *Parental smoking and respiratory disorders in childhood*. Epidemiol Prev 2005; 29: S52-56.
19. Simoni M, Lombardi E, Berti G, et al. Gruppo Collaborativo SIDRIA-2. *Effects of indoor exposures on respiratory and allergic disorders*. Epidemiol Prev 2005; 29: S57-61.
20. Lombardi E, Simoni M, La Grutta S, et al. SIDRIA-2 Collaborative Group. *Effects of pet exposure in the first year of life on respiratory and allergic symptoms in 7-year-old children. The SIDRIA-2 study*. Pediatr Allergy Immunol 2010; 21: 268-276.

Roberta Pirastu<sup>1</sup>, Caterina Bellu<sup>2-3</sup>, Gabriele Accetta<sup>4</sup>, Annibale Biggeri<sup>3-4</sup> e il gruppo DRIAS<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "C. Darwin", "Sapienza" Università di Roma; <sup>2</sup> Assessorato dell'Igiene, Sanità e dell'Assistenza sociale, Regione Sardegna, Cagliari; <sup>3</sup> Dipartimento di Statistica, Informatica e Applicazioni "G. Parenti", Università di Firenze; <sup>4</sup> UO Biostatistica, Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, ISPO Firenze; <sup>5</sup> Antonello Antonelli, Giacomo Balestra, Alessandra Bracciotti, Mario Budroni, Pier Luigi Cocco, Sisinnio Lecca, Rita Masala, Luigi Minerba, Paolo Murgia, Piera Pallazzoni, Alessandro Serci, Giovanni Viegi

# Lo studio DRIAS: disturbi respiratori nell'infanzia e ambiente in Sardegna

## *DRIAS study: respiratory symptoms and environmental exposures in Sardinian children*

**Parole chiave:** infanzia, disturbi respiratori, studio trasversale, esposizioni indoor e outdoor, Sardegna

**Keywords:** children respiratory health, cross-sectional study, indoor and outdoor exposure, Sardegna

**Riassunto.** I disturbi respiratori nei bambini sono associati ad esposizioni che si verificano nell'ambiente di vita (*indoor*) quali il fumo passivo come anche ad esposizioni *outdoor* derivanti dal traffico e da fonti industriali. Lo studio DRIAS (*Disturbi Respiratori nell'Infanzia e Ambiente in Sardegna*) ha l'obiettivo di studiare nei bambini l'associazione tra le suddette esposizioni e gli effetti respiratori avversi. DRIAS è un'indagine trasversale dei sintomi respiratori che ha riguardato 4.122 bambini che frequentavano ventinove scuole elementari in nove comuni della Sardegna sud-occidentale nell'anno scolastico 2004-2005. Nell'ambito dell'indagine è stata condotta, nei mesi novembre 2004-aprile 2005, una campagna di misurazione della qualità dell'aria con dosimetri passivi per diossido di zolfo (SO<sub>2</sub>) e biossido di azoto (NO<sub>2</sub>) posizionati nei cortili delle scuole. Gli esiti esaminati sono: sibili negli ultimi dodici mesi, asma *attuale* e tosse o catarro persistenti. La prevalenza di sibili negli ultimi dodici mesi e d'asma *attuale* nei bambini raddoppia se entrambi i genitori fumano (per questi esiti è presente un'aumentata prevalenza nei bambini con madri fumatrici in gravidanza); per la prevalenza di sibili negli ultimi dodici mesi e l'asma *attuale*, DRIAS documenta un'associazione positiva con esposizione ad elevati livelli di NO<sub>2</sub> e di SO<sub>2</sub>, inquinanti maggiormente associati, rispettivamente al traffico veicolare ed alle fonti di tipo industriale, che hanno specifiche e differenti distribuzioni nel territorio esaminato.

Accettato per la pubblicazione il 10 giugno 2014.

Corrispondenza: Roberta Pirastu, Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "C. Darwin", "Sapienza" Università di Roma, piazzale Aldo Moro 5, 00185 Roma; e-mail: roberta.pirastu@uniroma1.it

## Introduzione

La Letteratura epidemiologica attualmente disponibile documenta che i disturbi respiratori nei bambini sono associati ad esposizioni che si verificano nell'ambiente di vita (*indoor*), quali il fumo passivo e la presenza di umidità/muffe, e nell'ambiente esterno (*outdoor*), quali quelle derivanti da traffico autoveicolare o fonti industriali.

Lo studio ISAAC (*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood* <http://isaac.auckland.ac.nz/>) da più di dieci anni contribuisce a quantificare la prevalenza di questi sintomi e della

conseguente patologia di tipo asmatico. In Italia è stata la parallela indagine SIDRIA (Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente) [1] a documentare anche nel nostro paese la diffusione di questa patologia e dei suoi fattori di rischio. L'indagine oggetto di questo articolo, denominata DRIAS (*Disturbi Respiratori nell'Infanzia e Ambiente in Sardegna*), ha l'obiettivo di descrivere la prevalenza dei disturbi respiratori nei bambini residenti in nove comuni della Sardegna sud-occidentale e dei fattori di rischio rappresentati dal fumo e da

sorgenti industriali. Il ruolo dell'esposizione a muffe/umidità nello sviluppo di sintomi respiratori in DRIAS è stata oggetto di uno specifico articolo [2].

Poco si sa della diffusione di questa patologia in popolazioni del Sud Italia e in particolare in contesti non urbani dove l'esposizione a traffico è minore e gli stili di vita sono diversi, anche in riferimento all'ipotesi della protezione che sarebbe conferita da un'esposizione nei primi anni di vita a infezioni batteriche comuni e che sarebbero assenti nello stile di vita cittadino [3]. Inoltre, in alcuni dei comuni interessati da DRIAS sono presenti fonti industriali d'inquinamento con livelli ancora alti di anidride solforosa [4].

## Materiali e metodi

### Disegno dello studio, popolazione e strumenti di rilevazione

L'indagine DRIAS è un'indagine trasversale, condotta da gennaio ad aprile 2005 in nove comuni della Sardegna sud-occidentale. È un'indagine descrittiva e studia la prevalenza di disturbi respiratori in bambini delle scuole elementari. Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'ASL 8 di Cagliari.

La popolazione in studio è costituita dai bambini che frequentavano nell'anno 2004-2005 le scuole elementari site in nove comuni della provincia di Cagliari (Capoterra, Carbonia, Portoscuso, Sant'Antioco, San Gavino, Sarroch, Villa San Pietro, Villacidro e Villasor) per un totale di 4.122 alunni. È stata arruolata l'intera popolazione scolastica delle scuole elementari.

L'indagine è stata effettuata attraverso la somministrazione di un questionario standardizzato, auto-compilato dai genitori e basato sul *core questionnaire* dell'American Thoracic Society. Il riferimento Italiano è il questionario utilizzato durante l'indagine SIDRIA-2, modificato, mirato all'identificazione dei disturbi respiratori e dei fattori di rischio correlati. Il questionario è diviso in cinque sezioni, per un totale di 83 domande.

### Definizione degli esiti, fattori di rischio e confondenti

Gli esiti esaminati sono: a) sibili negli ultimi dodici mesi; b) asma *attuale*; e c) tosse o catarro persistenti. Gli esiti sono stati definiti sulla base di risposta positiva alle domande:

a) "Suo figlio, respirando, ha avuto fischi o sibili nel torace negli ultimi dodici mesi?";

b) "Suo figlio ha mai avuto l'asma e negli ultimi dodici mesi ha avuto sibili o fischi, o dispnea con fischi o sibili, o sibili dopo esercizio fisico?";

c) "Negli ultimi dodici mesi suo figlio ha avuto tosse o catarro nella maggior parte dei giorni (quattro o più alla settimana) per tre o più mesi al di fuori dei comuni raffreddori?".

I fattori di rischio considerati sono stati definiti come segue. Lo stato socio-economico è definito sulla base del titolo di studio e della qualifica professionale del padre. Il titolo di studio è quello più elevato conseguito dal padre o dalla madre ed è classificato in quattro categorie: nessun titolo di studio o licenza elementare, diploma di scuola media inferiore, diploma di scuola media superiore, laurea o post-laurea. Le categorie della qualifica professionale sono: dirigente/quadro/funzionario, impiegato, operaio specializzato, operaio generico. L'esposizione a fumo passivo è definita sulla base delle abitudini al fumo del padre e della madre. Il fumo dei genitori è stato categorizzato in cinque livelli mutuamente esclusivi: genitori non fumatori (mai fumato), entrambi i genitori ex fumatori, solo il padre fumatore attuale, solo la madre fumatrice attuale, entrambi i genitori fumatori attuali.

L'esposizione a fumo passivo in gravidanza si basa sulle abitudini al fumo della madre e la variabile è distinta in tre categorie: mai fumatrice, non fumatrice in gravidanza e fumatrice in gravidanza.

Altre variabili confondenti sono l'atopia familiare, la presenza di scaldabagno a gas, cucina a gas e grado di affollamento dell'abitazione sulla base del numero medio di persone per stanza. L'atopia familiare è stata definita come storia di asma/eczema/raffreddore da fieno nei genitori o nei fratelli. L'affollamento è misurato dal numero medio di persone per stanza. La presenza di scaldabagno a gas, cucina a gas ed umidità/muffe sono variabili dicotomiche.

Sulla base di campionamenti *ad hoc* e di misure da centraline fisse degli inquinanti diossido di zolfo (SO<sub>2</sub>) e biossido di azoto (NO<sub>2</sub>) i bambini sono stati classificati in termini di esposizione alta, media e bassa a SO<sub>2</sub> e NO<sub>2</sub>. Nei mesi di novembre 2004 - aprile 2005, per una settimana al mese, in diciannove scuole sono stati posizionati campionatori passivi (conformi alle norme CEN-European Committee for Standardisation, "Ambient air quality. Diffusive samplers for the determination of

concentrations of gases and vapours 2000"). Le analisi sono state effettuate presso il Laboratorio Passam-Laboratory for environmental analysis (certificato EN 45001 dal 1996 e ISO/IEC 17025 dal 2001). Per lo stesso periodo erano disponibili le misurazioni di SO<sub>2</sub> e NO<sub>2</sub> da nove centraline fisse gestite dal Centro di Monitoraggio della Qualità dell'Aria della Provincia di Cagliari. La *Tabella 1* riporta i livelli misurati di NO<sub>2</sub> e SO<sub>2</sub> da centralina fissa e da campionatori passivi nei nove comuni e l'assegnazione di questi ultimi a livelli di esposizione alta, media e bassa.

### Analisi statistica

Le prevalenze sono state calcolate secondo il protocollo ISAAC come numero di positivi alle relative domande diviso il totale dei soggetti intervistati. Eventuali incongruenze o dati mancanti sono stati trattati secondo il protocollo SIDRIA [1].

I dati sono presentati in tabelle di frequenza e le misure di associazione usate sono le *odds ratio* di prevalenza (OR). La correzione per fattori confondenti è stata ottenuta adattando modelli di regressione multipla.

Per gli esiti respiratori (presenza/assenza di sintomi) abbiamo assunto una distribuzione binomiale e una struttura di autocorrelazione scambiabile all'interno della stessa scuola (*cluster*). In questo modo la relazione tra variabile di esposizione ed esiti respiratori può essere agevolmente studiata mediante modelli lineari generalizzati (GLM,

*General Linear Model*) stimati con il metodo GEE (*Generalized Estimating Equation*). I metodi GEE sono un'estensione dei modelli GLM a dati con osservazioni raggruppate in *cluster*, correlate all'interno dello stesso *cluster* e non correlate se provenienti da *cluster* differenti [5].

Nei modelli di regressione abbiamo considerato le seguenti variabili confondenti: età, genere, grado di affollamento dell'abitazione, attuale presenza di macchie di muffa o umidità nella stanza del bambino, presenza di cucina a gas o scaldabagno a gas. I modelli per le analisi sulla qualifica professionale utilizzano soltanto i dati dei lavoratori dipendenti escludendo i lavoratori autonomi.

I modelli per le analisi su livello d'istruzione familiare e livello d'esposizione a SO<sub>2</sub> e NO<sub>2</sub> sono corretti anche per la variabile dicotomica esposizione a fumo passivo (ETS, *Environmental Tobacco Smoke*). Analogamente i modelli su inquinamento da ETS e livello di esposizione a SO<sub>2</sub> e NO<sub>2</sub> sono corretti per livello d'istruzione della famiglia. Inoltre, per identificare correttamente l'esposizione a ETS sono stati esclusi dalle analisi i questionari privi d'informazioni sulle abitudini al fumo dei genitori naturali [6].

Per le analisi statistiche è stato utilizzato il software STATA 10 [7].

### Risultati

La rispondenza ai questionari è stata pari all'84,4% (4.122 questionari consegnati e 3.477 compilati e

**Tabella 1** Livello di inquinamento alto, medio e basso dei comuni DRIAS 2004-2005. Sintesi (media e massimo) delle medie giornaliere da centraline fisse di monitoraggio della qualità dell'aria e sintesi delle medie settimanali ottenute dai campionatori passivi.

Comune	NO <sub>2</sub>					SO <sub>2</sub>				
	Livello	Cent. fisse (n=242)		Dos. passivi		Livello	Cent. fisse (n=242)		Dos. passivi	
		Media	Max (n)	Media	Max		Media (n)	Max	Media	Max
		g/m <sup>3</sup>	g/m <sup>3</sup>	g/m <sup>3</sup>	g/m <sup>3</sup>		g/m <sup>3</sup>	g/m <sup>3</sup>	g/m <sup>3</sup>	g/m <sup>3</sup>
Capoterra	Medio	–	–	12,7 (32)	26,5	Basso	–	–	3,5 (32)	16,1
Carbonia	Alto	27,2	82,1	–	–	Basso	1,1	5,8	–	–
Portoscuso	Medio	12,2	29,2	13,4 (24)	28,2	Alto	23,4	123,7	16,0 (24)	78,0
San Gavino	Medio	14,0	36,6	16,3 (16)	25,1	Basso	1,0	7,8	3,0 (16)	14,4
Sant'Antioco	Alto	8,2	50,3	16,3 (16)	38,8	Medio	2,3	9,1	3,8 (16)	25,0
Sarroch	Basso	10,3	25,4	9,7 (32)	16,0	Alto	15,9	114,0	9,1 (32)	49,0
Villa S.Pietro	Basso	–	–	7,9 (7)	11,1	Medio	–	–	4,0 (7)	8,3
Villacidro	Basso	8,3	29,4	9,6 (16)	14,2	Basso	2,0	22,0	3,7 (15)	10,4
Villasor	Alto	21,7	102,1	–	–	Basso	0,9	5,4	–	–

restituiti). Per garantire la completezza delle informazioni sono stati esclusi dall'analisi i questionari senza risposta ad una o più delle domande core del questionario ISAAC (presenza nella vita di sibili, sintomi di rinite, sintomi di eczema); questo criterio ha portato a un totale di 3.455 questionari con risposte valide che sono state oggetto dell'analisi statistica.

I soggetti dello studio sono per il 48% bambine e per il 52% bambini; il compilatore del questionario è la madre nel 50% dei soggetti ed entrambi i genitori nel 42%. Per quanto riguarda le principali variabili utilizzate come fattori di confondenti nell'analisi, l'informazione sulla presenza di scaldabagno e di cucina a gas nelle abitazioni manca per il 2,6 e l'1,2% dei soggetti; per la presenza di muffa o umidità la percentuale di mancanti è il 2,3%, mentre per l'affollamento è il 2,8%. Una storia di atopia familiare è presente nel 46,8% dei soggetti.

La **Tabella 2** descrive le principali caratteristiche dei bambini dello studio DRIAS. La prevalenza dei sintomi è pari a 8,5% (IC 95% 7,5-9,3%) per sibili negli ultimi dodici mesi, 3,9% (IC 95% 3,2-4,5%) per asma *attuale* e 3,2% (IC 95% 2,6-3,8%) per tosse o catarro persistenti.

I risultati dell'analisi dei fattori socio-economici, definiti sulla scolarità e sulla qualifica professionale, sono mostrati nella **Tabella 3**. La prevalenza di sintomi asmatici mostra un modesto incremento quando i genitori hanno il solo diploma elementare o nessun titolo di studio e quando è più bassa la qualifica professionale del padre. Per tosse o catarro persistente la prevalenza è aumentata in caso di possesso del diploma di scuola media inferiore oltre che per il solo diploma elementare e per la qualifica professionale più bassa, quella di operaio generico.

I bambini che hanno entrambi i genitori fumatori, confrontati con coloro i cui genitori non hanno mai fumato (dati non mostrati in tabella), mostrano una prevalenza del 12,1 e 4,9% per sibili negli ultimi dodici mesi e asma *attuale* con valori dell'OR, rispettivamente, di 2,03 (IC 95% 1,30-3,18) e 1,96 (IC 95% 1,00-3,84).

La **Tabella 4** presenta i risultati per il fumo in gravidanza. I sibili negli ultimi dodici mesi (prevalenza 12,9%) e l'asma *attuale* (prevalenza 5,7%) mostrano un rischio aumentato quando si confrontano i figli di fumatrici in gravidanza con i figli di coloro che non hanno mai fumato: le OR sono rispettivamente pari a 1,79 (IC 95% 1,19-2,70) e

**Tabella 2** Informazioni sui 3.455 bambini e distribuzione delle variabili di esposizione.

Caratteristica	Numero	%
<b>Istruzione familiare più elevata padre o madre</b>		
Elementari o nessun titolo di studio	150	4,3
Medie	1.550	44,9
Superiori	1.364	39,5
Laurea	366	10,6
Mancante	25	0,7
<b>Qualifica professionale</b>		
Dirigente/Quadro/Funziionario	193	5,6
Impiegato	563	16,3
Operaio specializzato	784	22,7
Operaio generico	672	19,5
Imprenditore/Libero professionista/Lavoratore in proprio	761	22,0
Mancante	482	13,9
<b>Fumo della madre e del padre</b>		
Non fumatori	695	22,0
Ex fumatori	1.004	29,1
Almeno un fumatore	1.538	44,5
Fumatore, solo padre	736	21,3
Fumatrice, solo madre	249	7,2
Padre e madre fumatori	479	13,9
Mancante	218	6,3
<b>Fumo della madre in gravidanza</b>		
Non fumatrice (mai)	1.801	52,2
Non fumatrice in gravidanza	1.093	31,6
Fumatrice in gravidanza	325	9,4
Mancante	236	6,8
<b>Densità di traffico</b>		
Senza traffico	528	15,3
Poco traffico	1.480	42,9
Moderato	1.096	31,7
Intenso	285	8,2
Informazione mancante	66	1,9
<b>Passaggio camion</b>		
Mai o quasi mai	1.510	43,7
Ogni tanto	1.473	42,6
Frequentemente	324	9,4
Di continuo	85	2,5
Informazione mancante	63	1,8
<b>Passaggio automobili</b>		
Mai o quasi mai	308	8,9
Ogni tanto	1.329	38,5
Frequentemente	1.155	33,4
Di continuo	593	17,2
Informazione mancante	70	2,0
<b>Biossido di azoto (NO<sub>2</sub>)</b>		
Basso	808	23,4
Medio	1.282	37,1
Alto	1.365	39,5
<b>Diossido di zolfo (SO<sub>2</sub>)</b>		
Basso	2.647	76,6
Medio	488	14,1
Alto	320	9,3

**Tabella 3** Prevalenza, numero di casi, odds ratio (OR) e intervalli di confidenza (IC) al 95% per l'associazione tra scolarità, qualifica professionale e sintomi respiratori nei bambini dello studio DRIAS. Prev. %, prevalenza percentuale. \* Odds ratio corrette per genere, età, fumo, affollamento, presenza di muffa/umidità nella stanza del bambino, presenza di scaldabagno/cucina a gas, atopia familiare.

	Sibili negli ultimi 12 mesi				Asma attuale				Tosse o catarro persistente			
	Prev. %	Casi N	OR*	IC 95%	Prev. %	Casi N	OR*	IC 95%	Prev. %	Casi N	OR*	IC 95%
<b>Scolarità</b>												
Laurea (riferimento) (n=366)	9,6	35	1	–	4,4	16	1	–	1,6	6	1	–
Superiori (n=1.364)	8,1	111	0,88	0,57-1,34	3,9	53	0,85	0,47-1,54	2,9	39	2,15	0,83-5,58
Medie (n=1.550)	8,3	129	0,90	0,59-1,38	3,7	58	0,84	0,45-1,53	3,6	55	3,00	1,16-7,77
Elementari o nessun titolo di studio (n=150)	10,7	16	1,44	0,69-3,03	5,3	8	1,62	0,58-4,53	6,7	10	5,35	1,50-19,11
<b>Qualifica professionale</b>												
Dirigente/quadro/funzionario (riferimento) (n=193)	9,33	18	1	–	3,11	6	1	–	2,07	4	1	–
Impiegato (n=563)	8,88	50	0,86	0,48-1,54	3,55	20	1,00	0,39-2,58	2,84	16	1,90	0,54-6,64
Operaio specializzato (n=784)	7,27	57	0,71	0,39-1,27	3,32	26	0,97	0,38-2,47	2,30	18	1,51	0,43-5,32
Operaio generico (n=672)	9,97	67	1,04	0,58-1,87	5,51	37	1,88	0,76-4,66	4,76	32	2,72	0,79-9,33

**Tabella 4** Prevalenza, numero di casi, odds ratio (OR) e intervalli di confidenza (IC) al 95% per l'associazione tra fumo della madre in gravidanza e sintomi respiratori nei bambini dello studio DRIAS. Prev.%, prevalenza percentuale. \* Odds ratio corrette per genere, età, istruzione dei genitori, affollamento, presenza di muffa/umidità nella stanza del bambino, presenza di scaldabagno/cucina a gas, atopia familiare.

Fumo della madre in gravidanza	Sibili negli ultimi 12 mesi				Asma attuale				Tosse o catarro persistente			
	Prev. %	Casi N	OR*	IC 95%	Prev. %	Casi N	OR*	IC 95%	Prev. %	Casi N	OR*	IC 95%
Non fumatrice (mai) (n=1.589)	7,2	115	1	–	3,3	52	1	–	2,8	44	1	–
Non fumatrice in gravidanza (n=961)	9,6	92	1,35	1,01-1,81	4,9	47	1,55	1,03-2,34	3,0	29	0,09	0,68-1,77
Fumatrice in gravidanza (n=280)	12,9	36	1,79	1,19-2,70	5,7	16	1,84	1,02-3,34	5,4	15	1,71	0,92-3,18

1,84 (IC 95% 1,02-3,34). Si osserva un analogo risultato per tosse o catarro persistenti, per il quale la prevalenza è 5,4% e l'OR è 1,71 (IC 95% 0,92-3,18).

Per i sibili negli ultimi dodici mesi (OR 1,35; IC 95% 1,01-1,81) e l'asma *attuale* (OR 1,55; IC 95% 1,03-2,34) si osserva un rischio incrementato nei bambini le cui madri, fumatrici, hanno smesso di fumare in gravidanza; la prevalenza degli esiti è rispettivamente 9,6 e 4,9%.

Nella *Tabella 5* sono riportati i risultati per gli esiti respiratori e il livello stimato di esposizione agli inquinanti NO<sub>2</sub> e SO<sub>2</sub>. Per i sibili negli ultimi dodici mesi (prevalenza 9,0% per il livello *alto* d'esposizione a NO<sub>2</sub> e 10,6% per SO<sub>2</sub>), i valori di OR, utilizzando il livello *basso* come riferimento, sono 1,24 (IC 95% 1,01-1,51) e 1,38 (IC 95% 1,15-1,64). Per l'asma *attuale* si osserva una prevalenza pari al 5,1% ed un rischio aumentato per livello *medio* di SO<sub>2</sub> (OR = 1,56; IC 95% 1,05-2,32).

**Tabella 5** Prevalenza, numero di casi, odds ratios (OR) e intervalli di confidenza al 95% per l'associazione tra livello stimato di esposizione a NO<sub>2</sub> e SO<sub>2</sub> outdoor e sintomi respiratori nei bambini dello studio DRIAS. \* Odds ratio corrette per genere, età, affollamento, fumo, atopia familiare.

Livello di esposizione	Sibili negli ultimi 12 mesi				Asma attuale				Tosse o catarro persistente			
	Prev. %	Casi N	OR*	IC 95%	Prev. %	Casi N	OR*	IC 95%	Prev. %	Casi N	OR*	IC 95%
<b>NO<sub>2</sub></b>												
Basso (n=808)	8,2	66	1	–	4,1	33	1	–	3,0	24	1	–
Medio (n=1282)	8,0	103	1,03	0,82-1,30	3,5	45	0,86	0,56-1,33	2,5	32	0,90	0,53-1,53
Alto (n=1365)	9,0	123	1,24	1,01-1,51	4,1	56	1,05	0,69-1,59	4,0	54	1,47	0,90-2,39
<b>SO<sub>2</sub></b>												
Basso (n=2647)	8,0	212	1	–	3,6	95	1	–	2,9	77	1	–
Medio (n=488)	9,4	46	1,24	0,91-1,71	5,1	25	1,56	1,05-2,32	4,1	20	1,49	0,92-2,42
Alto (n=320)	10,6	34	1,38	1,15-1,64	4,4	14	1,24	0,73-2,10	4,1	13	1,37	0,76-2,46

## Discussione

Nello studio trasversale DRIAS si osserva un'accresciuta prevalenza di sintomi respiratori in particolare di tipo infiammatorio per lo stato socio-economico più svantaggiato e l'istruzione inferiore. Il fumo dei genitori comporta un'augmentata prevalenza di sibili negli ultimi dodici mesi e d'asma *attuale*; analoga osservazione viene fatta per il fumo della madre in gravidanza. Livelli elevati di NO<sub>2</sub> e SO<sub>2</sub> sono associati ad un'augmentata prevalenza di sintomi asmatici.

La prevalenza di sibili negli ultimi dodici mesi in DRIAS è pari a 8,45% (95% IC 7,5-9,3), simile a quella misurata in SIDRIA 2 (8,6%) [1] ed in altre indagini europee [8-12].

L'osservazione in DRIAS di un'accresciuta prevalenza di sibili negli ultimi dodici mesi e d'asma *attuale* associata con il fumo passivo è coerente con i risultati di SIDRIA 1 [13] e SIDRIA 2 [6], con le valutazioni di una rassegna sull'argomento [14] e con indagini condotte in differenti paesi, di disegno sia trasversale [8-9, 15-17] sia analitico [18-19].

I risultati di DRIAS di un aumentato rischio di sintomi respiratori associato con l'esposizione a fumo passivo in gravidanza sono in accordo con l'evidenza epidemiologica disponibile [8-9, 13, 16-17, 20-21] e confermano la precedente osservazione in Italia di un effetto anche per le donne fumatrici che non fumano in gravidanza [13].

Gli aumenti di rischio per sintomi respiratori associati a ETS in DRIAS vanno considerati anche alla luce di una prevalenza dell'esposizione inferiore a quella rilevata in altre indagini. La presenza di

almeno un fumatore in casa (44,5%) è inferiore al 49% di SIDRIA 2 [6], al 46% dell'indagine russa [15] e alle prevalenze dei dodici studi di PATY - *Pollution And The Young*, che variano tra il 46% in Germania e il 70% in Bulgaria [16]. In DRIAS la prevalenza di esposizione a ETS da fumo del padre (21,3%), della madre (7,2%) e di entrambi i genitori (13,9%) è anch'essa inferiore a quella di altri studi: i rispettivi valori in SIDRIA 1 sono 36, 27 e 16% e nell'indagine francese 36, 34 e 20% [17]. L'esposizione a ETS in gravidanza in DRIAS ha anch'essa prevalenza (9%) inferiore a SIDRIA 2 (13%) [6] e ad altre indagini quali quella statunitense [20] e PATY [16].

DRIAS identifica un'augmentata prevalenza di sibili negli ultimi dodici mesi e d'asma *attuale* per il livello alto di esposizione a SO<sub>2</sub> e a NO<sub>2</sub>; l'asma *attuale* è aumentata anche per livello medio di SO<sub>2</sub>. Per l'esposizione a SO<sub>2</sub> i risultati sono in accordo con quanto suggerito da indagini condotte a Hong Kong [22], in Cina [23], in Germania [24], nella Repubblica Ceca e in Polonia [25] ed in Francia [26]. Per l'esposizione a NO<sub>2</sub> DRIAS ripete l'osservazione dello studio USA, che mostra che i sibili sono aumentati, in particolare tra i ragazzi [27].

Per quanto riguarda l'esposizione a SO<sub>2</sub> e NO<sub>2</sub> stimato è da notare che DRIAS identifica un'augmentata prevalenza di sintomi asmatici nella categoria di esposizione alta (dove la media delle medie giornaliere su otto mesi oggetto d'indagine delle centraline della rete di monitoraggio provinciale per l'SO<sub>2</sub> è compresa tra 15,9 e 23,4 µg/m<sup>3</sup> e per l'NO<sub>2</sub> tra 8,2 e 27,2 µg/m<sup>3</sup>), che corrisponde a livelli d'esposizione inferiori a quelli di molte

indagini che hanno osservato incrementi di sibili respiratori, quali lo studio tedesco [24], nel quale il livello annuale medio di  $\text{SO}_2$  e  $\text{NO}_2$  è rispettivamente pari a 48,3 e 33,8  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , e l'indagine cinese pubblicata nel 2002 [23], nella quale il livello annuale medio di  $\text{SO}_2$  e  $\text{NO}_2$  è pari rispettivamente a 107 e 90  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Nell'indagine condotta a Hong Kong che ha utilizzato i campionatori passivi [22] sono definite ad alta esposizione le aree nelle quali i livelli annuali medi di  $\text{SO}_2$  e  $\text{NO}_2$  sono pari a 22,8 e 58,5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; in DRIAS le medie settimanali dei campionatori passivi nei comuni ad alta esposizione variano da 9,1 a 16  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  per  $\text{SO}_2$  mentre la media dell' $\text{NO}_2$  è 16,3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Per quanto riguarda l' $\text{SO}_2$  si sottolinea come il problema è legato a eccessi orari in un quadro di bassa concentrazione ambientale media [4].

In relazione agli aspetti di validità, nell'indagine DRIAS il *bias* di selezione dovrebbe essere d'entità modesta, dato che la rispondenza è stata elevata (84,4%) e la percentuale di dati mancanti per le variabili analizzate è bassa; il disegno trasversale e l'informazione autoriferita sia degli eventi sia delle variabili d'esposizione o confondenti costituiscono il limite principale dello studio. La validità dell'informazione autoriferita sull'asma e suoi sintomi è documentata [28].

In DRIAS sono state eseguite anche delle campagne spirometriche. Il confronto tra sintomi riferiti e valori spirometrici, pur con i limiti legati al sintomo riferito ad episodi negli ultimi dodici mesi che possono avere carattere temporaneo rispetto a misure puntuali di funzionalità polmonare, conferma l'attendibilità degli *item* del questionario. La  $\text{FEV}_1$  espressa come percentuale del predetto si

riduce del 4,8% (IC 90%: 1,8-7,9) nei bambini con asma, del 3,2% (IC 90%: 1,1-5,2) in presenza di fischi o sibili negli ultimi dodici mesi e dello 0,9% (IC 90% -2,5—4,2) nei bambini con tosse o catarro persistente. Per l'esposizione a fumo passivo i dati ottenuti da questionario possono fornire una stima valida, come documentato in Letteratura [29].

In conclusione, lo studio DRIAS documenta il ruolo dell'esposizione a  $\text{SO}_2$  di origine industriale a livelli medi relativamente bassi, ma in presenza di andamenti con tipici eccessi orari, sulla prevalenza di disturbi respiratori dell'infanzia.

Tali esposizioni sono localizzate in due aree industriali e coinvolgono solo alcune delle scuole studiate.

I risultati di DRIAS confermano inoltre il ruolo dell'esposizione infantile e prenatale a fumo passivo nello sviluppo d'asma e sintomi respiratori cronici ed il ruolo dell'inquinamento di origine industriale.

#### Ringraziamenti

*Si ringraziano per la collaborazione il personale scolastico, i genitori, bambini. La ditta Biomedin® ha fornito assistenza insostituibile. Manuela De Sario, Francesco Forastiere e Claudia Galassi hanno fornito materiale e consigli preziosi nelle fasi preliminari dell'indagine.*

#### Finanziamenti

*AT-ESA, Università di Firenze, Università "La Sapienza", "Programma Strategico Ambiente e Salute, Convenzione ISS - Ministero della Salute fasc. 8ACF. Progetto "Effetti a lungo termine dell'inquinamento atmosferico: studio di coorte di adulti e bambini".*

## Bibliografia

1. Galassi C, De Sario M, Forastiere F. *Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente*. Epidemiol Prev 2005; 29: S1-96.
2. Pirastu R, Bellu C, Greco P, et al. *Indoor exposure to environmental tobacco smoke and dampness: respiratory symptoms in Sardinian children - DRIAS study*. Environ Res 2009; 109: 59-65.
3. Douwes J, Pearce N. *Commentary: The end of the hygiene hypothesis?* Int J Epidemiol 2008; 37: 570-572.
4. *Relazione annuale sulla qualità dell'aria in Sardegna nel 2005* (citato il 25 marzo 2009). Disponibile online su <http://www.regione.sardegna.it/j/v/25?s=34504&v=2&c=1260&t=1> (ultimo accesso il 9 giugno 2014).
5. Liang KY, Zeger SL. *Longitudinal analysis using generalized linear models*. Biometrika 1986; 73: 13-22.
6. De Sario M, Forastiere F, Viegi G, et al. *SIDRIA-2 Fumo dei genitori e disturbi respiratori infantili*. Epidemiol Prev 2005; 29: S52-61.
7. StataCorp. 2007. *Stata Statistical Software: Release 10*. College Station, TX: StataCorp LP.
8. Spengler JD, Jaakkola JJK, Parise H, et al. *Housing Characteristics and Children's Respiratory Health in the Russian Federation*. Am J Public Health 2004; 94: 657-662.
9. Zlotkowska R, Zejda JE. *Fetal and postnatal exposure to tobacco smoke and respiratory health in children*. Eur J Epidemiol 2005; 20: 719-727.
10. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, et al. *Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany*. Allergy 2003; 58: 572-579.
11. Garcia-Marcos L, Quiros AB, Hernandez GG, et al. *Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain*. Allergy 2004; 59: 1301-1307.
12. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, et al. *No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitisation in adolescents living in Switzerland*. Eur Resp J 2004; 23: 407-413.
13. Agabiti N, Mallone S, Forastiere F, et al. *The impact of parental smoking on asthma and wheezing. SIDRIA Collaborative Group. Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente*. Epidemiology 1999; 10: 692-698.
14. Jaakkola JJK, Jaakkola MS. *Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of children*. Scand J Work Environ Health 2002; 28: S71-83.
15. Jaakkola J, Kosheleva AA, Katsnelson BA, et al. *Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and respiratory health in Russian children*. Resp Res 2006; 7: 48.
16. Pattenden S, Antova T, Neuberger M, et al. *Parental smoking and children's respiratory health: independent effects of prenatal and postnatal exposure*. Tobacco Control 2006; 15: 294-301.
17. Raheison C, Penard-Morand C, Moreau D, et al. *In utero and childhood exposure to parental tobacco smoke, and allergies in schoolchildren*. Respir Med 2007; 101: 107-117.
18. Jaakkola JJJ, Gissler M. *Maternal Smoking in Pregnancy, Fetal Development, and Childhood Asthma*. Am J Public Health 2004; 94: 136-140.
19. Mommers M, Jongmans-Liederkerken AW, Derckx R, et al. *Indoor environment and respiratory symptoms in children living in the Dutch-German borderland*. Int Hyg Environ Health 2005; 208: 373-381.
20. Gilliland FD, Li YF, Peters JM. *Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 429-436.
21. DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. *Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health*. Pediatrics 2004; 113: S1007-1015.
22. Yu TS, Wong TW, Wang XR, et al. *Adverse effects of low-level air pollution on the respiratory health of schoolchildren in Hong Kong*. Occup Environ Med 2001; 43: 310-316.
23. Zhang J, Wei Hu I, Wei F, et al. *Children's Respiratory Morbidity Prevalence in Relation to Air Pollution in Four Chinese Cities*. Environ Health Perspect 2002; 110: 961-967.
24. Hirsch T, Weiland SK, von Mutius, et al. *Inner city air pollution and respiratory health and atopy in children*. Eur Respir J 1999; 14: 669-677.
25. Pikhart H, Bobak M, Kriz B, et al. *Outdoor air concentrations of nitrogen dioxide and sulfur dioxide and prevalence of wheezing in school children*. Epidemiology 2000; 11: 153-160.
26. Penard-Morand C, Charpinw D, Raheisonz C, et al. *Long-term exposure to background air pollution related to respiratory and allergic health in schoolchildren*. Clin Exp Allergy 2005; 35: 1279-1287.
27. Peters JM, Avol E, Navidi W, et al. *A Study of Twelve Southern California Communities with Differing Levels and Types of Air Pollution I. Prevalence of Respiratory Morbidity*. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 760-767.
28. Pekkanen J, Sunyer JM, Anto J, et al. *Operational definitions of asthma in studies on its aetiology*. Eur Respir J 2005; 26: 28-35.
29. Strachan DP, Cook DG. *Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children*. Thorax 1997; 52: 1081-1094.

Ester Rita Alessandrini<sup>1</sup>, Claudia Galassi<sup>2</sup>, Giovanna Berti<sup>3</sup>, Annunziata Faustini<sup>1</sup>, Antonella Bruni<sup>4</sup>, Cristina Canova<sup>5</sup>, Giulia Carreras<sup>6</sup>, Achille Cernigliano<sup>7</sup>, Monica Chiusolo<sup>3</sup>, Giorgia Randi<sup>8</sup>, Massimo Stafoggia<sup>1</sup>, Elisa Stivanello<sup>9</sup>, Francesco Forastiere<sup>1</sup>, Ennio Cadum<sup>3</sup>, Gruppo Collaborativo EpiAir2

<sup>1</sup> Dipartimento di Epidemiologia SSR, ASL Roma E, Regione Lazio; <sup>2</sup> AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e CPO Piemonte; <sup>3</sup> Dipartimento tematico epidemiologia e salute ambientale, ARPA Piemonte; <sup>4</sup> Istituto di Fisiologia Clinica del CNR Lecce; <sup>5</sup> Dipartimento di Medicina molecolare, Università di Padova; <sup>6</sup> Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO), Firenze; <sup>7</sup> Dipartimento Attività Sanitarie ed Osservatorio Epidemiologico dell'Assessorato alla Salute Regione Siciliana; <sup>8</sup> Struttura Complessa di Epidemiologia - ASL di Milano; <sup>9</sup> UOC di Epidemiologia, Promozione della Salute e Comunicazione del Rischio e UOS Rischio Ambientale, Dipartimento di Sanità Pubblica, Azienda USL di Bologna

# Inquinamento atmosferico e ricoveri ospedalieri urgenti per cause respiratorie in età pediatrica: i risultati del progetto multicentrico EpiAir

## *Air pollution and emergency hospital admissions due to respiratory causes in children: results of the EpiAir multicentric study*

**Parole chiave:** inquinamento atmosferico, patologie respiratorie, ricoveri ospedalieri, studio di serie temporali, bambini

**Keywords:** *air pollution, respiratory diseases, hospital admission, time series study, children*

**Riassunto.** Questo studio ha l'obiettivo di valutare la relazione tra inquinamento atmosferico e ricoveri per patologie respiratorie in età pediatrica nelle città italiane partecipanti al progetto EpiAir (*Sorveglianza epidemiologica dell'inquinamento atmosferico: valutazione dei rischi e degli impatti nelle città italiane*) nei due periodi analizzati (2001-2005 e 2006-2010). Lo studio ha esaminato oltre 95.000 ricoveri ospedalieri urgenti per cause respiratorie di pazienti pediatriche (età 0-14 anni) residenti e ricoverati in otto città. Per entrambi i periodi, sono stati stimati i rischi città-specifici, successivamente sintetizzati mediante meta-analisi ad effetti casuali. Gli inquinanti considerati sono stati il particolato (PM<sub>10</sub>), il biossido di azoto (NO<sub>2</sub>) e l'ozono (O<sub>3</sub>). Coerentemente con il primo periodo, per il quinquennio 2006-2010 si sono osservati, per aumenti della concentrazione del PM<sub>10</sub> pari a 10 µg/m<sup>3</sup>, incrementi percentuali del rischio di ospedalizzazione di 0,84% (*lag* 0-1; IC 95%: 0,12-1,56) per le patologie respiratorie e di 2,89% (*lag* 0-1; IC 95%: 1,00-4,81) per l'asma. Per NO<sub>2</sub> l'incremento percentuale per asma è risultato pari a 7,14% (*lag* 0-5; IC 95%: 3,75-10,65). L'O<sub>3</sub> non è risultato associato ai ricoveri respiratori urgenti. In conclusione, c'è l'evidenza di un incremento di rischio di ricovero per patologie respiratorie in età pediatrica per esposizione di breve termine a PM<sub>10</sub> e NO<sub>2</sub> nelle città italiane, senza variazioni nei due periodi.

*Accettato per la pubblicazione il 4 giugno 2014.*

Corrispondenza: Francesco Forastiere, Dipartimento di Epidemiologia del SSR, ASL Roma E, Regione Lazio, via di Santa Costanza 53, 00198 Roma  
e-mail: f.forastiere@deplazio.it

## Introduzione

Le evidenze sugli effetti sanitari acuti dell'inquinamento atmosferico sono molto numerose e già oggetto di estese e aggiornate revisioni [1-3].

L'attenzione della ricerca si è concentrata principalmente sugli effetti delle polveri aerodisperse, soprattutto del particolato atmosferico con diametro

aerodinamico inferiore ai dieci micron ( $PM_{10}$ ). Diversi studi hanno peraltro evidenziato un'associazione tra effetti sanitari avversi ed esposizioni per breve periodo ad inquinanti gassosi quali il biossido di azoto ( $NO_2$ ) e l'ozono ( $O_3$ ) [4-5]. In diversi studi sperimentali gli inquinanti si sono dimostrati in grado di scatenare uno stress ossidativo e una risposta infiammatoria a carico del tessuto polmonare [3, 6]. I bambini rappresentano una fascia di popolazione particolarmente vulnerabile agli inquinanti atmosferici. Rispetto agli adulti, essi trascorrono più tempo *outdoor*, svolgendo spesso una maggiore attività fisica, ed hanno una maggiore ventilazione polmonare, fattori che determinano una più elevata esposizione ad inquinanti, con conseguenze particolarmente negative su un apparato respiratorio in fase di crescita. Già nel 2005 l'OMS, in una revisione sugli effetti avversi dell'inquinamento atmosferico sulla salute dei bambini, riportava che l'esposizione ad inquinanti atmosferici era causalmente correlata ad una riduzione reversibile della funzionalità respiratoria, ad un aggravamento dei sintomi di asma nei soggetti asmatici e ad un'aumentata prevalenza di bronchiti [7]. Lo studio multicentrico italiano di maggiori dimensioni che abbia analizzato gli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico in termini di ospedalizzazioni per patologie respiratorie in età pediatrica è stato il progetto EpiAir (*Sorveglianza epidemiologica dell'inquinamento atmosferico: valutazione dei rischi e degli impatti nelle città italiane*) [8-9], anche se non mancano esperienze recenti condotte in singole città [10-11]. L'obiettivo di questo studio è quello di presentare i risultati relativi all'associazione tra l'esposizione a breve termine ad inquinamento atmosferico ( $PM_{10}$ ,  $NO_2$  e  $O_3$ ) ed i ricoveri ospedalieri per cause respiratorie della popolazione in età pediatrica residente nelle otto città italiane che hanno partecipato ad entrambe le fasi del progetto EpiAir (2001-2005 e 2006-2010).

## Materiali e metodi

Sono stati selezionati i ricoveri ospedalieri per patologie respiratorie dei bambini (età 0-14 anni) residenti e ricoverati in otto città (Milano, Venezia-Mestre, Torino, Bologna, Firenze, Roma, Taranto, Palermo) avvenuti tra il 2001 ed il 2005 (EpiAir 1) e tra il 2006 ed il 2010 (EpiAir 2). Per selezionare i ricoveri dagli archivi regionali delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) delle città in studio,

è stato applicato un algoritmo precedentemente descritto [12]. Per l'identificazione delle singole condizioni patologiche sono stati utilizzati i codici della Classificazione Internazionale delle Malattie – nona revisione (ICD-9). Sono stati studiati gli effetti delle variazioni giornaliere dei vari inquinanti sull'aumento del rischio di ricovero per le seguenti patologie (in parentesi il codice ICD-9): malattie respiratorie (460-519) e asma (493). Sono state analizzate specifiche patologie per le quali sono emerse importanti evidenze in Letteratura [1] e nel precedente studio EpiAir [4]. Per ogni centro, le Agenzie Regionali per la Protezione dell'Ambiente (ARPA) hanno fornito dati orari (o giornalieri) di monitoraggio da più stazioni localizzate sul territorio cittadino relativamente a  $PM_{10}$ ,  $NO_2$  ed  $O_3$ . Il Centro Nazionale di Meteorologia e Climatologia Aeronautica (CNMCA) dell'Aeronautica Militare ha fornito i dati relativi ai principali parametri meteorologici utili per il controllo del confondimento nell'analisi statistica dei dati. Maggiori dettagli sulle variabili ambientali sono riportati nell'articolo di Gandini e collaboratori [13].

L'analisi dell'associazione tra inquinamento atmosferico e ospedalizzazioni è stata implementata mediante l'applicazione dell'approccio *case-crossover* [14], con scelta dei giorni di controllo appaiati per anno, mese e giorno della settimana del ricovero (approccio "time-stratified") [15]. Sono stati applicati modelli additivi generalizzati (*Generalized Additive Models*, GAM) di Poisson con fattore correttivo della sovradisersione ai dati di ciascuna città. L'aggiustamento del confondimento del trend temporale di medio e lungo periodo si ottiene, pertanto, aggiungendo un'interazione tripla di anno, mese e giorno della settimana dell'evento nell'analisi di serie temporali. Sono stati stimati modelli statistici di regressione multivariata, controllando per basse temperature ed elevate temperature apparenti, decremento estivo della popolazione, giorni di festa, epidemie influenzali e pressione barometrica. Per l' $O_3$  le stime sono relative al solo periodo caldo dell'anno (aprile-settembre) perché in questo periodo l' $O_3$  presenta concentrazioni apprezzabili. Le stime complessive d'effetto degli inquinanti sulla salute sono state ottenute quindi mediante una metanalisi ad effetti casuali dei rischi città specifici [16].

I rischi di ospedalizzazione sono stati analizzati per sei giorni, dal *lag* 0 (effetti dell'inquinante nello stesso giorno del ricovero) al *lag* 5 (effetti dell'inquinante

misurato fino a cinque giorni precedenti il ricovero). Gli intervalli scelti permettono di descrivere gli effetti immediati (*lag* 0 = inquinante nello stesso giorno e *lag* 0-1 = media dell'inquinante nello stesso giorno e in quello precedente), ritardati (*lag* 2-5 = media dell'inquinante tra due e cinque giorni precedenti) e prolungati (*lag* 0-5 = media dell'inquinante in tutti i sei giorni). I risultati sono espressi come incremento percentuale del rischio di ospedalizzazione, e relativi intervalli di confidenza al 95%, associato ad incrementi di 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  della concentrazione di ciascun inquinante. Per ciascuna stima metanalitica è riportato il *p-value* del test di eterogeneità Q di Cochran tra città (*p-het*), fissando un livello di significatività  $\alpha = 0,05$ .

## Risultati

La *Tabella 1* riporta i valori medi (e le deviazioni standard) delle concentrazioni degli inquinanti studiati, per città e periodo in studio. Si può evidenziare un generale decremento del  $\text{PM}_{10}$ , che pur mantiene valori particolarmente critici per la protezione della salute umana. Anche per l' $\text{NO}_2$  vi è

una tendenza al miglioramento, seppure non così marcata, mentre una situazione relativamente più stabile permane per i livelli di  $\text{O}_3$  nei periodi estivi [13]. Va sottolineato che per la città di Taranto non è possibile un confronto diretto tra le concentrazioni misurate nei due quinquenni a causa del completo riordino della locale rete di monitoraggio di qualità dell'aria.

La *Tabella 2* descrive il numero di ricoveri di bambini (0-14 anni) residenti e ricoverati nelle otto città, per diagnosi di dimissione (totale dei ricoveri per patologie respiratorie e ricoveri per asma), per i due periodi in studio. In totale, sono stati analizzati quasi 53.000 e 44.000 ricoveri per patologie respiratorie rispettivamente in ciascuna delle due fasi dello studio. Si evidenzia un generale decremento nel numero di ospedalizzazioni nel periodo più recente. La *Tabella 3* contiene i risultati metanalitici dell'associazione tra inquinamento atmosferico e ricoveri per cause respiratorie e per asma, separatamente per i due periodi dello studio. Per ragioni di bassa numerosità le analisi per l'asma sono limitate alle quattro città in cui il numero medio annuo di ricoveri è superiore a

**Tabella 1** Concentrazioni degli inquinanti nelle otto città per i periodi in studio nelle due fasi di EpiAir (periodo aprile-settembre per l'ozono). Dev std, deviazione standard.

Città	Periodo di studio	$\text{PM}_{10}$ ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		$\text{NO}_2$ ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		$\text{O}_3$ ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	
		Media	Dev std	Media	Dev std	Media	Dev std
<b>EpiAir1</b>							
Milano	2001-2005	51,5	31,7	59,2	22,8	55,6	44,7
Mestre-Venezia <sup>a</sup>	2001-2005	48,0	33,2	38,2	14,2	61,6	39,6
Torino <sup>b</sup>	2001-2005	53,9	33,7	66,0	20,1	76,0	53,5
Bologna <sup>a</sup>	2001-2005	42,5	25,3	51,7	18,3	58,9	41,5
Firenze	2001-2005	38,2	17,7	46,1	18,6	70,0	34,4
Roma	2001-2005	39,4	16,0	62,4	15,6	76,0	38,7
Taranto <sup>c,d</sup>	2001-2005	50,3	21,2	26,3	10,9	63,2	23,2
Palermo	2002-2005	35,3	19,4	52,4	15,6	75,8	20,4
<b>EpiAir2</b>							
Milano	2006-2010	46,3	31	60,0	23,8	60,2	43,3
Mestre-Venezia	2006-2009	46,5	31,2	36,5	14,5	63,6	38,3
Torino	2006-2010	49,7	35,1	59,8	25,2	68,6	46,7
Bologna	2006-2010	38,4	21,6	50,3	18,3	63,4	40,9
Firenze	2006-2010	36,4	16,2	41,8	17,6	76,9	35,7
Roma	2006-2010	34,5	14,1	59,2	16,9	69,2	35,2
Taranto <sup>d</sup>	2006-2010	27,1	12,6	24,2	9,6	94,4	24,5
Palermo	2006-2009	35,7	17,0	43,0	14,3	70,7	17,2

<sup>a</sup> Periodo analizzato per  $\text{PM}_{10}$  2002-2005. <sup>b</sup> Periodo analizzato per  $\text{PM}_{10}$  1/6/2002-31/12/2005. <sup>c</sup> Periodo analizzato per  $\text{PM}_{10}$  2001-2004. <sup>d</sup> Per la città di Taranto non è possibile un confronto diretto tra i due quinquenni a causa del completo riordino della rete di monitoraggio di qualità dell'aria.

**Tabella 2** Numero di ricoveri dei bambini ricoverati e residenti nelle otto città nei due periodi in studio.

Città	Periodo di studio EpiAir1	Periodo di studio EpiAir2	Ricoveri respiratori 0-14 anni		Ricoveri per asma 0-14 anni	
			EpiAir1	EpiAir2	EpiAir1	EpiAir2
Milano	2001-2005	2006-2010	7.591	8.977	1.201	1.390
Mestre-Venezia	2001-2005	2006-2009	626	332	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>
Torino	2001-2005	2006-2010	5.501	4.939	1.026	710
Bologna	2001-2005	2006-2010	2.280	1.812	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>
Firenze	2001-2005	2006-2010	2.199	810	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>
Roma	2001-2005	2006-2010	13.872	14.139	4.896	1.705
Taranto	2001-2005	2006-2010	2.054	2.029	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>
Palermo	2002-2005	2006-2009	18.829	10.677	1.836	1.134
<b>Totale</b>			<b>52.952</b>	<b>43.715</b>	<b>8.959</b>	<b>4.939</b>

<sup>a</sup> Outcome non analizzato per scarsa numerosità dei dati.

100 se l'analisi si riferisce all'intero anno o a 200 per le analisi del semestre estivo ( $O_3$ ). Nel periodo più recente di EpiAir, per l'insieme delle patologie respiratorie in età pediatrica si osservano effetti del  $PM_{10}$  sia immediati sia ritardati e prolungati; per il lag 0-1, un aumento di  $10 \mu g/m^3$  della concentrazione di  $PM_{10}$  è associato ad un incremento del rischio di ricovero per patologie respiratorie pari a 0,84% (IC 95% 0,12-1,56); l'incremento è di 2,1% (IC 95% 0,49-3,73) per il lag 0-5. Nel primo periodo dello studio si osservano incrementi di rischio per tutti i lag analizzati, pur se risultano statisticamente significativi solo per il lag 0-1. Analogamente a quanto osservato nel primo periodo di EpiAir, gli effetti dell' $NO_2$  sui ricoveri pediatrici per l'insieme delle patologie respiratorie sono più evidenti per lag prolungati e ritardati, con incrementi di rischio superiori al 2%, pur se nel periodo più recente dello studio non raggiungono la significatività statistica. Nel secondo periodo di EpiAir le stime metanalitiche di associazione tra inquinanti e ricoveri pediatrici per asma sono elevate e statisticamente significative per incrementi di concentrazione sia di  $PM_{10}$  sia di  $NO_2$ , con effetti immediati per il  $PM_{10}$  e anche ritardati e prolungati per  $NO_2$ . In particolare, in entrambi i periodi in studio, per l' $NO_2$  si sono stimati effetti prolungati superiori all'8%. In analogia a quanto osservato nella prima fase di EpiAir, sia per l'insieme dei ricoveri per cause respiratorie sia per i ricoveri per asma non si osservano associazioni positive per l'esposizione ad  $O_3$ . Per alcuni lag tali associazioni sono statisticamente significative.

## Discussione

In questo studio sono stati analizzati nella popolazione in età pediatrica i rischi di ospedalizzazione associati all'esposizione a breve termine ad inquinanti nelle otto città italiane che hanno partecipato ad entrambe le fasi del progetto EpiAir (2001-2005 e 2006-2010). A fronte di una tendenziale riduzione delle concentrazioni degli inquinanti evidenziata anche da specifici studi condotti a livello nazionale [17], le stime di rischio ottenute nei due periodi sono risultate confrontabili: l'esposizione sia a  $PM_{10}$  sia a  $NO_2$  è risultata significativamente associata al rischio di ospedalizzazione per l'insieme delle patologie respiratorie e per asma in particolare. Inoltre, nonostante la tendenziale riduzione degli eventi sanitari in studio, nel secondo periodo si sono stimati effetti lievemente più elevati per  $PM_{10}$  ed  $NO_2$  ed anche più omogenei tra le città rispetto al primo periodo. Occorre ricordare che, pur se le concentrazioni di polveri e  $NO_2$  mostrano una generale tendenza al miglioramento, nella maggior parte delle città in studio permangono situazioni di particolari criticità. In circa la metà delle città incluse nella seconda fase di EpiAir il  $PM_{10}$  risulta in concentrazioni medie superiori a  $40 \mu g/m^3$  [13], con frequenti superamenti del valore limite giornaliero in vigore. Il risultato dell' $O_3$  osservato nel secondo periodo evidenzia un'ulteriore riduzione del rischio, con alcune associazioni negative significative. Le spiegazioni possibili sono molte e meritano un approfondimento *ad hoc*. Si è ipotizzato che gli effetti protettivi riscontrati potessero dipendere da un non completo controllo degli

**Tabella 3** Risultati metanalitici (EpiAir1 e EpiAir2) per le otto città in studio, relativi all'associazione tra ricoveri per patologie respiratorie e per asma ed inquinamento atmosferico, per periodo in studio, inquinante e lag: incrementi percentuali di rischio, ed intervalli di confidenza al 95%, corrispondenti a variazioni di 10 µg/m<sup>3</sup> dell'inquinante; p-value del test di eterogeneità (pheter) tra città; periodo aprile-settembre per l'ozono. lag, ritardo; IC, intervallo di confidenza; PM<sub>10</sub>, particolato atmosferico; NO<sub>2</sub>, biossido di azoto; O<sub>3</sub>, ozono.

EpiAir1	Ricoveri malattie respiratorie 0-14 anni				Ricoveri asma 0-14 anni <sup>a</sup>			
	lag	%	IC	pheter	lag	%	IC	pheter
PM <sub>10</sub> (µg/m <sup>3</sup> )								
	0	0,57	-0,17-1,31	0,654	0	0,52	-1,11-2,16	0,13
	0-1	1,17	0,33-2,01	0,22	0-1	1,36	-0,52-3,27	0,30
	2-5	0,33	-1,21-1,90	0,001	2-5	2,92	-0,83-6,82	0,00
	0-5	0,83	-0,67-2,34	0,01	0-5	2,37	-0,26-5,06	0,01
NO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> )								
	0	-0,09	-1,24-1,07	0,298	0	1,30	-1,16-3,82	0,97
	0-1	0,79	-0,49-2,10	0,075	0-1	3,04	0,28-5,88	0,82
	2-5	2,56	0,52-4,65	0,003	2-5	9,15	5,29-13,16	0,01
	0-5	2,65	0,33-5,03	0,004	0-5	8,78	4,80-12,90	0,13
O <sub>3</sub> (µg/m <sup>3</sup> ) (aprile-settembre)								
	0	-0,23	-1,73-1,29	0,592	0	-2,16	-4,79-0,54	0,39
	0-1	-0,73	-2,52-1,10	0,289	0-1	-1,03	-4,52-2,58	0,20
	2-5	-1,76	-4,06-0,60	0,003	2-5	-2,92	-7,45-1,84	0,11
	0-5	-2,04	-5,05-1,07	0,033	0-5	-5,07	-12,27-2,72	0,02
EpiAir2	Ricoveri malattie respiratorie 0-14 anni				Ricoveri asma 0-14 anni <sup>a</sup>			
	lag	%	IC	pheter	lag	%	IC	pheter
PM <sub>10</sub> (µg/m <sup>3</sup> )								
	0	0,37	-0,27-1,01	0,56	0	1,91	0,19-3,66	0,88
	0-1	0,84	0,12-1,56	0,74	0-1	2,89	1,00-4,81	0,72
	2-5	1,90	0,23-3,60	0,04	2-5	1,92	-0,42-4,31	0,35
	0-5	2,10	0,49-3,73	0,11	0-5	3,45	0,91-6,05	0,45
NO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> )								
	0	0,21	-0,75-1,17	0,79	0	2,47	-0,22-5,23	0,53
	0-1	0,16	-1,17-1,51	0,24	0-1	3,86	0,89-6,91	0,66
	2-5	2,69	-0,51-6,01	0,01	2-5	7,14	3,75-10,65	0,73
	0-5	2,42	-0,93-5,88	0,03	0-5	8,98	4,91-13,21	0,78
O <sub>3</sub> (µg/m <sup>3</sup> ) (aprile-settembre)								
	0	-0,92	-2,38-0,56	0,34	0	-3,43	-6,40-0,37	0,72
	0-1	-1,03	-2,72-0,69	0,35	0-1	-2,85	-6,30-0,73	0,87
	2-5	-2,78	-4,37-1,16	0,66	2-5	-5,56	-12,38-1,80	0,09
	0-5	-2,97	-4,87-1,03	0,80	0-5	-6,85	-14,07-0,96	0,13

<sup>a</sup> Escluse Firenze, Mestre, Bologna e Taranto per problemi di numerosità.

effetti della temperatura o del decremento di popolazione, ma le analisi di sensibilità non supportavano questa ipotesi. È ipotizzabile una spiegazione legata alla contemporanea riduzione del rischio osservata per le ondate di calore e che riguarda le strategie di protezione della popolazione durante il periodo estivo. I rischi di ospedalizzazione per l'insieme delle malattie respiratorie rilevati nei bambini sono più elevati rispetto a quelli osservati nella popolazione di tutte le fasce di età residente nelle città partecipanti alla seconda fase

di EpiAir [18]; questo risultato sembra supportare la maggiore suscettibilità agli effetti degli inquinanti della popolazione in età pediatrica. Gli effetti a carico dell'apparato respiratorio delle polveri e soprattutto dell'NO<sub>2</sub> si manifestano più spesso come effetti ritardati e prolungati; è infatti verosimile che il peggioramento dei sintomi respiratori, in particolare per le patologie infettive, possa determinare il ricovero ospedaliero solo dopo alcuni giorni di persistenza dei sintomi. Tra i punti di forza di questo studio vi sono la numerosità

della casistica e la standardizzazione rigorosa delle procedure di raccolta e analisi dei dati sanitari ed ambientali condotta nel contesto del progetto EpiAir. Tra i suoi limiti va ricordata l'eterogeneità della propensione al ricovero della popolazione tra le città partecipanti, che può essere legata a fattori molteplici, inclusa l'offerta e le modalità di erogazione dell'assistenza territoriale e ospedaliera. In conclusione, i risultati dello studio confermano

anche per il periodo più recente gli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico da  $PM_{10}$  e  $NO_2$  sulla morbilità respiratoria, in particolare della patologia asmatica, nella popolazione in età pediatrica nelle città italiane.

#### Ringraziamenti

Il progetto EpiAir2 è stato finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del programma CCM 2009.

## Bibliografia

1. U.S. EPA. *Integrated Science Assessment for Particulate Matter (Final Report)*. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency 2009.
2. R ckerl R, Schneider A, Breitner S, et al. *Health effects of particulate air pollution: A review of epidemiological evidence*. *Inhal Toxicol* 2011; 23: 555-592.
3. WHO. *Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP Project: Final technical report*. WHO/Europe, 2013. Disponibile online: [www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2013/review-of-evidence-on-health-aspects-of-air-pollution-revihaap-project-final-technical-report](http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2013/review-of-evidence-on-health-aspects-of-air-pollution-revihaap-project-final-technical-report) (ultimo accesso 4/6/2014).
4. Colais P, Serinelli M, Faustini A, et al. *Air pollution and urgent hospital admissions in nine Italian cities. Results of the EpiAir Project*. *Epidemiol Prev* 2009; 33: S77-S94.
5. Sunyer J, Spix C, Qu nel P, et al. *Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA project*. *Thorax* 1997; 52: 760-765.
6. Anderson JO, Thundiyil JG, Stolbach A. *Clearing the Air: A Review of the Effects of Particulate Matter Air Pollution on Human Health*. *J Med Toxicol* 2012; 8: 166-175.
7. WHO. *Effects of air pollution on children's health and development. A review of the evidence*. WHO/Europe 2005. Disponibile online: [www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0010/74728/E86575.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/74728/E86575.pdf) (ultimo accesso 4 giugno 2014).
8. Berti G, Galassi C, Faustini A, et al. (eds). *EPIAIR. Inquinamento atmosferico e salute. Sorveglianza epidemiologica e interventi di prevenzione*. *Epidemiol Prev* 2009; 33: S1-S144.
9. Cadum E, Forastiere F. *Presentazione del progetto EpiAir e guida alla lettura degli articoli*. *Epidemiol Prev* 2013; 37: 206-208. Disponibile online: [www.epiprev.it/attualit%C3%A0/presentazione-del-progetto-epi-air-e-guida-alla-lettura-degli-articoli](http://www.epiprev.it/attualit%C3%A0/presentazione-del-progetto-epi-air-e-guida-alla-lettura-degli-articoli) (ultimo accesso 4/6/2014).
10. Santus P, Russo A, Madonini E, et al. *How air pollution influences clinical management of respiratory diseases. A case-crossover study in Milan*. *Respir Res* 2012; 13: 95.
11. Tramuto F, Cusimano R, Cerame G, et al. *Urban air pollution and emergency room admissions for respiratory symptoms: a case-crossover study in Palermo, Italy*. *Environ Health* 2011; 10: 31.
12. Galassi C, Faustini A, Colais P, et al. *EpiAir health data*. *Epidemiol Prev* 2009; 33: S43-S50.
13. Gandini M, Berti G, Cattani G, et al. *Indicatori ambientali nello studio EpiAir2: i dati di qualit  dell'aria per la sorveglianza epidemiologica*. *Epidemiol Prev* 2013; 37: 209-219.
14. Maclure M. *The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events*. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 144-153.
15. Levy D, Lumley T, Sheppard L, et al. *Referent selection in case-crossover analyses of acute health effects of air pollution*. *Epidemiology* 2001; 12: 186-192.
16. Stafoggia M, Colais P, Serinelli M, et al. *Methods and statistical analysis to evaluate the short term effects of air pollution for the EpiAir Project*. *Epidemiol Prev* 2009; 33: S53-S63.
17. ISPRA. *Qualit  dell'ambiente urbano - IX Rapporto. Edizione 2013*. Disponibile online: [www.isprambiente.gov.it/it/pubblicazioni/stato-dellambiente/qualita-dellambiente-urbano-ix-rapporto.-edizione-2013](http://www.isprambiente.gov.it/it/pubblicazioni/stato-dellambiente/qualita-dellambiente-urbano-ix-rapporto.-edizione-2013) (ultimo accesso 4 giugno 2014).
18. Scarinzi C, Alessandrini ER, Chiusolo M, et al. *Inquinamento atmosferico e ricoveri ospedalieri urgenti in 25 citt  italiane: risultati del progetto EpiAir2*. *Epidemiol Prev* 2013; 37: 230-241.

*Dimosthenis A. Sarigiannis, Alberto Gotti*

Environmental Engineering Laboratory, Department of Chemical Engineering, Aristotle University of Thessaloniki (Grecia)

# New methods for personal monitoring of air pollution through the use of passive sensors during childhood

## *Nuove metodologie di monitoraggio personale dell'inquinamento atmosferico mediante utilizzo di monitor passivi in età pediatrica*

**Parole chiave:** monitor, età pediatrica, inquinamento atmosferico, monitoraggio, esposoma, esposizione personale

**Keywords:** sensors, childhood, air pollution, monitoring, exposome, personal exposure

**Riassunto.** Gli studi riguardanti l'associazione tra esposizione ambientale ed effetti patologici hanno notevolmente beneficiato dei recenti sviluppi nel campo della genetica. Gli studi di associazione *genome-wide* (*Genome-Wide Association Studies*, GWAS) rappresentano un comune approccio metodologico a basso costo utilizzato dai ricercatori per studiare, sulla scala genomica, i fattori genetici che sono legati allo stato di salute. Tuttavia, è ormai chiaro che la maggior parte delle malattie non trasmissibili risultano da una complessa combinazione di processi genetici ed esposizione ambientale. Ciononostante, i fattori legati all'esposizione ambientale a livello individuale non hanno ricevuto la dovuta considerazione nell'eziologia delle malattie. Questo documento fornisce una rassegna delle più recenti tecnologie sviluppate nell'ambito di progetti di ricerca scientifica o disponibili sul mercato aventi come obiettivo la riduzione dell'errore legato alla misurazione dell'esposizione, fornendo una più affidabile "geografia temporale" dell'esposizione e contribuendo così a spostare il corrente approccio dal livello di popolazione a quello del singolo individuo. La nostra intenzione non è quella di fornire un elenco completo dei dispositivi disponibili, ma piuttosto quella di evidenziare in modo critico le opportunità offerte da queste nuove tecnologie, in particolare per quanto riguarda l'esposizione in età pediatrica. Perciò i sensori personali più comunemente utilizzati e il tipo di dati che forniscono sono criticamente valutati. Le loro principali limitazioni e le sfide che la comunità scientifica deve affrontare per beneficiare appieno della quantità senza precedenti di dati disponibili di esposizione a livello individuale, che possono contribuire nel prossimo futuro a migliorare notevolmente la nostra comprensione delle associazioni tra esposizione e salute, sono discusse e la direzione da seguire è illustrata.

*Accettato per la pubblicazione il 13 maggio 2014.*

Corrispondenza: Dimosthenis A. Sarigiannis, Environmental Engineering Laboratory, Department of Chemical Engineering, Aristotle University of Thessaloniki, University Campus, College of Engineering, Bldg. D, Rm 318, 54124 Thessaloniki (Grecia)  
e-mail: denis@eng.auth.gr

### Introduction

The current orientation in exposure assessment to air pollutants traditionally relies on data collection from fixed-site air quality monitoring stations placed in the most sensitive sites in terms of high pollution levels or of high population density. A major limitation of this approach is that such monitoring network sites usually are not dense enough to provide a representative measure of

an individual's personal exposure so as to permit a satisfactory analysis of the actual influence of air pollution on the health of vulnerable population groups, such as the elderly and children under the age of fifteen. Moreover, they fail to integrate important information on activity patterns, which play a decisive role in personal exposures assessment [1-2].

Some studies pointed out the large discrepancy between personal exposure measurements to ambient monitoring at the subjects' home address and concentrations at residential addresses [3].

To provide a better insight into an individual's personal exposure, a step that is essential for improving the reliability of the quantitative relationship between exposure and health outcomes, technological advances in the recent years have produced sophisticated monitoring devices which can be carried or worn by a person during their regular daily routine, allowing for personal exposure to be monitored explicitly.

Time-geography accounting for the movement of people and their individual activity space is a crucial determinant of personal exposure. In this respect, many personal sensors have been developed to support individualized exposure assessment. From an operational point of view, personal sensors can be grouped according to the type of data they can provide: passive pollution measuring sensors which can measure pollution levels encountered in different locations where users spend their days, and tracking location and physical activity sensors which provide information about the spatial patterns of user location and physical activity. Several personal sensors can integrate all the above information in a single wearable device.

Such sensors should have the following features to ensure their widespread use:

- unobtrusive to the bearer/wearer;
  - "low-cost";
  - collect location and temporal data;
  - an average non-scientifically trained person should be able to use it;
  - data can be remotely accessed;
  - can be used repeatedly and with a low failure rate;
  - should have high precision and accuracy, as evidenced by validation testing and appropriate Quality Assurance and Quality Control (QA/QC).
- Additional requirements come into play when it comes to assessing personal exposure of infants to air pollutants. In fact, it is rather impractical to use multiple personal sensors in the proximity of neonates and young children. Thus, we have to rely for the most part on data collected from the mother or the indoor environment, assuming that the child spends most of the time with his/her mother at home. The minimum dataset needed to adequately assess the external air exposome (i.e.

the totality of external exposures through the air) during early life should comprise:

- indoor CO<sub>2</sub>, noise and light levels;
- chemicals or pollutants to which the child is exposed;
- room temperature and humidity (at least for the rooms where children spend most of their day);
- location (tracked throughout the day) and activity level.

### Personal exposure sensors for airborne pollutants and noise

Personal exposure measurement devices have been used to obtain information on exposure to chemicals in the air. This information when combined with time-activity information and physical activity data could provide a complete assessment of "individual" personal exposure. Sensor technologies employ metal oxide or electrochemical sensors for gas detection and quantification and optical sensors for particles. Some of the most widely used systems include *PANDA* for particles; the *M-pod* for CO, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> (using SGX sensors); and the *CairClip* for O<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub> in concentration ranges from 0 to 250 ppm. The main current issues with the sensors available to date are summarized as follows:

- few sensors are extensively tested in the field;
- gas sensors:
  - they have significant cross sensitivities when measuring multiple pollutants;
  - electrochemical sensors work better for low concentrations;
  - sensors need frequent calibration;
  - they are sensitive to climatic conditions;
- particle sensors:
  - they are not as sensitive at lower concentrations (i.e. at the levels generally found when measuring indoor and personal exposures);
  - they do not measure concentration directly, but rather particle numbers (PNC). This means that, in order to convert the PNC values to mass concentration of particulate matter, assumptions regarding the size distribution of the particles in the particular measurement setting need to be made. This increases the potential uncertainty or even bias of the measurement.

The main advantages of such community-based science technologies are that they are open source, the measured data are accessible readily with smartphones and internet and their respective

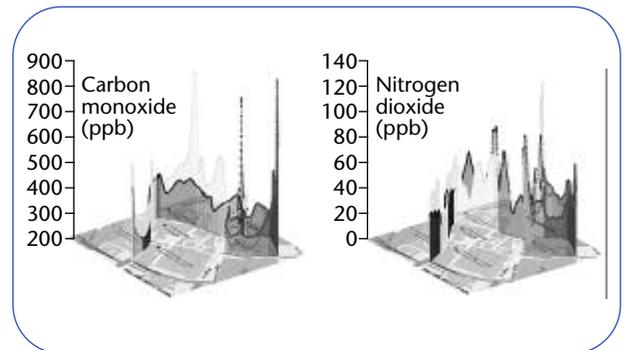
instrumentation is not costly and easily available. Disadvantages include lack of adequate calibration thus far, and need for extensive QA/QC and validation before they can be widely used to replace more conventional ambient and indoor air monitors. In the following paragraphs, selected sensors are described and their performance efficiency and operability characteristics are discussed.

Miniature microsensor systems have been developed for detecting VOCs (Volatile Organic Components) with detection limits below the part per billion level [4]. A wearable VOC monitor called the Volatile-Organic-Chemical Monitor<sup>®</sup> [5-6] makes use of a “hybrid chemical sensor” for near real-time measurement and wireless transmission of data via a mobile telephone. Single components of the BTEX mixture (i.e. benzene, toluene, ethylbenzene, and xylene) can be measured at concentrations as low as 1 ppb.

The Personal Multipollutant Sampler<sup>®</sup> is a personal and microenvironmental monitoring system, developed by Chang and colleagues [7] and Demokritou and colleagues [8] to simultaneously collect particles on filters and passive sampling of pollutant gases. The sampler can be mounted on a backpack strap on the subject's chest, and the battery-operated pump is carried in the backpack and can measure simultaneously particulate mass (PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub>), elemental and organic carbon (EC/OC), sulfate, nitrate and gaseous pollutants such as ozone, sulfur dioxide and nitrogen dioxide. Results showed a good agreement between the multi-pollutant sampler and the reference methods, making it suitable for personal exposure assessment.

Portable sensors able to detect CO, NO<sub>2</sub> and NO concentrations in parts per billion and small enough to be carried by a person are described by Mead and colleagues [9]. The sensors are highly sensitive, produce low noise and have high linearity, making them suitable for urban air quality measurements after post processing to eliminate the effect of ambient temperature and relative humidity on the measurements. They have been used in Cambridge (United Kingdom) in a pilot study encompassing the use of 46 sensors combined with global positioning system (GPS) installed at nodes to create a high density monitoring network. Measurements lasted for 2.5 months and demonstrated their capacity to produce high spatial and temporal resolution

measurements of pollution levels. Use of these sensors increases our understanding of spatiotemporal variability in gaseous pollutants (Figure 1).



**Figure 1** Selected CO and NO<sub>2</sub> measurements from two sensor nodes in parts of central Cambridge superposed on a road map (map data 2012 Google<sup>®</sup>). Data from periods during which volunteers walked together are shown on the right part of each figure and those from when they walked apart are shown in central-left part of each figure. NO<sub>2</sub> data not corrected for interference with O<sub>3</sub>. Modified from [9].

DCI700<sup>®</sup> is a battery operated laser particle counter developed and commercialized by Dyllos Corporation, especially engineered for monitoring indoor air quality. It measures both small (>0.5 μ) and large (>2.5 μ) particle concentrations along with a dynamic bar graph that shows instantaneous particle activity. It can operate on its battery for up to 6 hours and off AC using a wall adapter. What is important for operational purposes is its large internal memory, which can store up to a week's worth of stored data recorded every minute. As most devices of its genre, it is shielded against electro-magnetic interference.

The microAeth<sup>®</sup> black carbon aerosol monitor developed by AethLabs is a palm-size instrument small enough to be worn by a person in order to measure the real-time concentration of black carbon which a person may be exposed to. The instrument can operate continuously for up to 24 hours on a single battery charge. It has been used to take measurements of tobacco smoke exposure.

The commercial device Netatmo Weather Station<sup>®</sup> enables users to measure their home environment providing real-time measurements of indoor and outdoor temperatures, humidity, air quality, CO<sub>2</sub> levels, barometric pressure and noise levels, tracking these in real-time. An alert is posted when the level of CO<sub>2</sub> has exceeded a healthy level, indicating that the home should be ventilated.

The free NetAtmo<sup>®</sup> app enables the data to be accessed (in the form of tables and charts) on a smartphone, tablet or computer.

SensPods<sup>®</sup> is another commercial system developed by Sensaris, which provides real-time monitoring and mobile mapping of urban environmental conditions. It is a small wearable device fitting in the palm of the hand and is designed to communicate with mobile phones and send or store recorded data on a memory card for later upload to the Internet. Depending on the configuration selected, the device is equipped with a GPS chip, a microphone, a chip measuring CO<sub>2</sub>, CO, NO<sub>x</sub>, PM and O<sub>3</sub> concentrations in the air, and a chip providing relative humidity and temperature, all automatically measured every second. The company who produces this system highlights that NO<sub>x</sub>, CO, PM and O<sub>3</sub> sensors are not calibrated up to now. A correction curve has been added but the sensor is still sensitive to other parameters. It works with a dedicated Android<sup>®</sup> smartphone app. This feature enables users to see on Google Maps<sup>®</sup> the noise, CO<sub>2</sub>, CO, NO<sub>x</sub>, PM, O<sub>3</sub>, humidity and temperature levels in a city as they walk or cycle around.

Alphasense Air<sup>®</sup> is a commercial wireless air quality device which uses either the principle of non-dispersive infra-red (NDIR) or the deep ultraviolet light to determine inorganic gases and VOCs with a detection sensitivity of parts per billion and optical aerosol/particulate monitors for PM<sub>10</sub>/PM<sub>2.5</sub>. The system makes use of a temperature compensation algorithm to improve measurement accuracy, and it is equipped with GPS to track the location and movement of users. Two parallel gas sensor families have been developed: A4, which has a dimension of 20 mm with good sensitivity and reproducibility and which was specifically designed for mobile air quality networks where space is at a premium, and B4, which has the same technology as the A4 but larger size (32 mm). It is designed for fixed site air quality networks which demand longer term reliability.

### Tracking and physical activity sensors

Geo-location technologies are based on the use of GPS, which allow tracking the geographic position of a person continuously. GPS receivers are now embedded into many cellular telephones as well as into vehicle navigation systems [10], allowing a

common use of these sensors. The information they provide can reduce exposure measurement error by providing a more reliable "time-geography of exposure". In this regard, Elgethun and colleagues [11] demonstrated a serious misclassification of the amount of time spent outdoors at home as reported by individual diaries when compared with actual measurements from GPS, leading to a substantial exposure misclassification to pollutants.

Accelerometers are sensors specifically designed to record physical activity of users, who wear the sensor. These sensors provide the information on the physical effort carried out by users allowing to estimate the inhalation rate associated which is a critical determinant in pollution uptake. Many personal sensors provide information either on geographic position or on physical activity. Some of them integrate both pieces of information onto a single wearable device.

Moves<sup>®</sup> is a smartphone app which uses the sensors within the most common smartphones to log location and movement. It automatically records physical activity (e.g. walking, cycling, and running) along with the geographic location. In this light, Moves<sup>®</sup> provides a good basis to reconstruct exposure to a whole host of different environmental stressors. For example, knowledge of time-activity patterns can be used with data on environmental pollutant concentrations in different micro-environments or activities to reconstruct exposure profiles for individuals. The main problem with Moves<sup>®</sup> is that having an app constantly logging data can seriously affect the smartphone battery life. Moves<sup>®</sup> does not log the GPS coordinates when the smartphone is not moving, and it is used only occasionally to detect movement speed and routes. This means that some accuracy is lost with location data to limit power consumption.

Another example of software running on smartphones with the Android<sup>®</sup> operating system is CalFit<sup>®</sup>. This software uses the on-board accelerometer and GPS sensors to record activity counts and energy expenditure and to track time and location of activities. Donaire-Gonzalez and colleagues [12] studied the usability of CalFit<sup>®</sup> software and assessed the validity of its physical activity measures in real world situations. He did so by comparing CalFit<sup>®</sup> physical activity measures under free-living conditions with those obtained

from a well-known and validated accelerometer, the Actigraph GT3X<sup>®</sup> which represents the current gold standard device used in epidemiological studies. Results showed that the smartphones fitted with CalFit<sup>®</sup> supply useful and valid estimates for quantifying and classifying physical activity under free-living conditions. Laying the GPS and accelerometer data on a map of pollution concentration allows us to derive reliable exposure patterns at individual level.

Fitbit One<sup>®</sup> is a slim device that users can wear continuously. During the day it tracks steps, distance, and calories burned, but does not provide the location information that may be necessary to estimate exposure to air pollutants. At night, worn in a wrist band it tracks sleep quality. In addition, Fitbit One<sup>®</sup> has an altimeter so it identifies when users are going up a flight of stairs. It connects via bluetooth to computers, phones and/or tablets, constantly syncing to store user data. It also includes facilities for users to manually log data on food consumption, weight, heart rate, blood pressure and other factors. A preliminary comparison between Moves<sup>®</sup> and Fitbit One<sup>®</sup> showed that Fitbit One<sup>®</sup> provides generally more accurate physical activity estimates than Moves<sup>®</sup>. The latter however can track the geographical location, suggesting that the combined use of the two sensors can be the optimal solution to simultaneously assess location and intensity of movements.

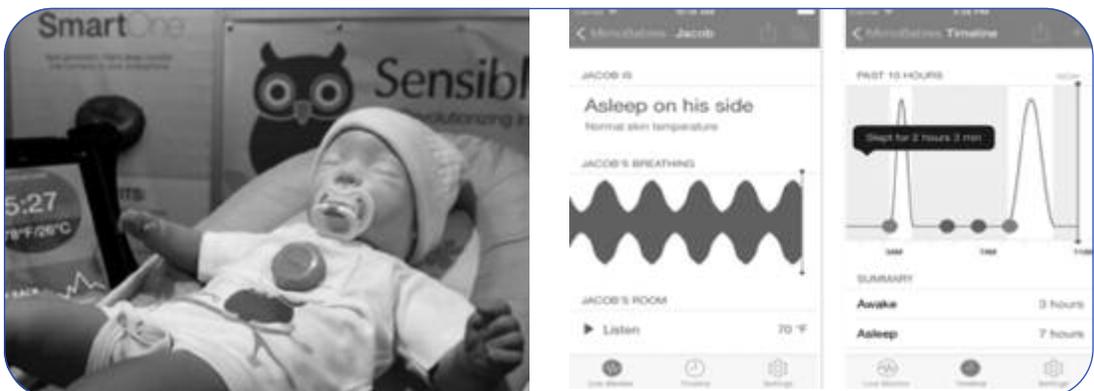
Further personal sensors which were specifically developed for infants and toddlers are Mimo Baby Monitor<sup>®</sup> and Sensible Baby<sup>®</sup>. Both can track movement and other parameters such as infant's respiration, skin temperature, body position and activity level (Figure 2). The user can see the data

in real time or download them on a computer through *ad hoc* apps available for the most common smartphone operating systems.

A different approach to gather information on human location and movement makes use of image-video capture through stereovision camera. This method is particularly suited for detection of children's location indoors and outdoors as it avoids exposure to electromagnetic waves or light rays which are generated by many detection devices. In this regard, Shinno and colleagues [13] proposed a detection method of indoor multiple human location and direction by using a stereovision camera and direction detection sensors worn by the participants. With this method it was possible to detect human location with high accuracy without identify individuals and so not infringing privacy issues. Direction detection sensors make it possible to identify an individual wearing them. By integrating these sensing devices based on direction information, detection of location and direction become possible with high accuracy. Results from this method conducted on a total of 10 experiments changing the number of subjects in an indoor setting show that the average error of location was 0.11 m and the average error of direction was 0.39 rad. The success rate of identifying an individual was 90%.

## Challenges

Despite the advances in personal monitoring described above, there still is the need to develop portable monitors that can measure multiple pollutants. It would also be desirable to reduce the size of such sensors so that people and especially children can carry them more easily. Small monitors



**Figure 2** The Sensible Baby<sup>®</sup> sensor shown on a mannequin with the associated template e-screen (left). On the right, the data management apps for The Mimo Baby Monitor<sup>®</sup> are shown.

able to log, process and transmit data wirelessly would greatly improve the development and the use of ubiquitous monitoring networks, helping to rapidly identify populations or individual who are highly exposed, factors influencing exposures, and ways to reduce exposures [14].

A second key issue is related to storage, processing and analysis of the huge amounts of data which can be collected with these sensors. The data acquired by individual sensors are worthless without interpretation (e.g. human behaviour recognition). This requires statistical advances, sophisticated data mining techniques, computing power as well as a careful sharing of data sources while also maintaining privacy protections for personal data. Large quantities of data are difficult to be used with classical relational databases, desktop statistics and traditional visualization packages. They instead require "massively parallel software", on tens or more servers. What is common for the treatment of lots of data is that it is not just about storing huge amounts of data; it is the ability to mine and integrate data, extracting new knowledge from it. Without significant advances in this area, the analysis of the wealth of data threatens to become the new limiting factor in further progress.

A third challenge is regarding data quality assurance. With the diffusion of personal sensors (especially from on-board of cell phones) in the near future, the scientific community will benefit from an unprecedented amount of data which can greatly improve our understanding of exposure and health associations. However, this enormous amount of data needs to be reliable and accurate to avoid wrong interpretations which can lead to biased results. The key challenge is that sensors, especially commercial ones, will need to balance optimally accuracy and reliability against cost.

With personal sensing technologies that will become more widely available and more accurate, the need for reliable and suitable exposure models will remain, but the focus will need to be on exploitation of massive datasets rather than on interpolation between sparse monitoring points. Models as tools to interpret, predict and evaluate source, concentration and receptor relationships,

need to be continuously improved to provide individualized exposures and to quantify the associated uncertainty.

## Conclusions

Ubiquitous sensing of personal exposure to air pollutants and other environmental health stressors comes closer to reality with the advent of advanced micro-electronics and the fusion of electrochemical and optical techniques on board smaller and smaller devices which can communicate readily with smartphones via dedicated apps. Direct reading monitors should help us to identify whether peak exposures are more important than average exposure values, to identify specific exposure paths that dominate in critical time windows over an individual's lifetime, and eventually to build individual exposure profiles. The current state of the art provides air pollution patterns that are compatible with ratified government monitors used for regulatory purposes. However, sensor-based measurements are still characterized by non-negligible bias that may or may not be systematic and thus correctable. Moreover, the widespread use of personal sensing for exposure assessment ushers us into the big data era, thus requiring sophisticated methods for organizing and bringing together the respective datasets. Privacy and ethical issues are raised when these technologies are applied for assessing exposure of youngsters to air pollutants, and data ownership and protection have to be regulated in order to allow the ubiquitous environmental health monitoring to become an everyday reality.

Thus, despite their enormous potential, many challenges remain to be faced. The importance of a holistic approach to manage all aspects of the environmental exposure, including air pollution, and the importance of multiple exposures in sensitive groups such as children have been recognised [15] and need to extend to all aspects of their personal exposure. These are essential to provide a sound exposure-based evaluation of which policy interventions will most cost-effectively reduce the impacts of air pollution on the whole population and especially on children's health.

## Bibliografia

1. Schembari A, Triguero-Mas M, de Nazelle A, et al. *Personal, indoor and outdoor air pollution levels among pregnant women*. *Atmos Env* 2013; 64: 287-295.
2. Valero N, Aguilera I, Llop S, et al. *Concentrations and determinants of outdoor, indoor and personal nitrogen dioxide in pregnant women from two Spanish birth cohorts*. *Environ Int* 2009; 35: 1196-1201.
3. Avery CL, Mills KT, Williams R, et al. *Estimating error in using ambient PM<sub>2.5</sub> concentrations as proxies for personal exposures: a review*. *Epidemiology* 2010; 21: 215-223.
4. Kim SK, Chang H, Zellers ET. *Microfabricated gas chromatograph for the selective determination of trichloroethylene vapor at sub-parts-per-billion concentrations in complex mixtures*. *Analytical Chemistry* 2011; 83: 7198-7206.
5. Chen H, Tsow F, Driggs Campbell K, et al. *A wireless hybrid chemical sensor for detection of environmental volatile organic compounds*. *IEEE Sens J* 2013; 13: 1748-1755.
6. Iglesias RA, Tsow F, Wang R, et al. *Hybrid separation and detection device for analysis of benzene, toluene, ethylbenzene, and xylenes in complex samples*. *Analytical Chemistry* 2009; 81: 8930-8935.
7. Chang LT, Sarnat JA, Wolfson JM, et al. *Development of a personal multi-pollutant exposure sampler for particulate matter and criteria gases*. *Pollution atmosphérique* 1999; 41: 31-39.
8. Demokritou P, Kavouras IG, Ferguson ST, et al. *Development and laboratory performance evaluation of a personal multipollutant sampler for simultaneous measurements of particulate and gaseous pollutants*. *Aerosol Science & Technology* 2001; 35: 741-752.
9. Mead MI, Popoola OAM, Stewart GB, et al. *The use of electrochemical sensors for monitoring urban air quality in low-cost, high-density networks*. *Atmos Env* 2013; 70: 186-203.
10. Goodchild MF. *The Morris Hansen lecture 2006 statistical perspectives on spatial social science*. *Journal of Official Statistics* 2007; 23: 269-283.
11. Elgethun K, Yost MG, Fitzpatrick CT, et al. *Comparison of global positioning system (gps) tracking and parent-report diaries to characterize children's time-location patterns*. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 2007; 17: 196-206.
12. Donaire-Gonzalez D, de Nazelle A, Seto E, et al. *Comparison of physical activity measures using mobile phone-based calfit and actigraph*. *Journal of Medical Internet Research* 2013; 15: e111.
13. Shinno T, Hashizume K, Tajima J, et al. *Detection of multiple human location and direction by integrating different kinds of sensors*. In: "1<sup>st</sup> International Conference on Pervasive Technologies Related to Assistive Environments, PETRA 2008", Athens (Greece) 2008: Article n. 87.
14. NRC 2012. *Exposure science in the 21st century: A vision and a strategy*. Washington, DC (USA): The National Academies Press.
15. Mitchell CS, Zhang J, Sigsgaard T, et al. *Current state of the science: health effects and indoor environmental quality*. *Environmental Health Perspectives* 2007; 115: 958-964.

Manuela De Sario, Simona Vecchi, Paola Michelozzi

Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regionale, ASL Roma Est

# Cambiamenti climatici, eventi meteorologici estremi e salute respiratoria in età pediatrica

## *Climate change, extreme weather events and respiratory health in children*

**Parole chiave:** cambiamenti climatici, eventi meteorologici estremi, inquinamento atmosferico, asma, malattie respiratorie, bambini

**Keywords:** *climate change, extreme weather event, air pollution, asthma, respiratory diseases, children*

**Riassunto.** I cambiamenti climatici (CC) comportano rischi per la salute respiratoria ed i bambini sono tra le fasce di popolazione più vulnerabili. I CC stanno modificando l'inizio, la durata e l'intensità della stagione pollinica e determinando l'aumento nella frequenza e intensità di eventi estremi come ondate di calore, alluvioni, tempeste di polvere e incendi, maggiore esposizione ad inquinanti atmosferici, tutti fattori associabili ad effetti sulla salute respiratoria nell'infanzia. Questa *review* riassume le evidenze scientifiche sugli eventi meteorologici estremi che con maggiore probabilità si verificheranno in Italia e in altri paesi del Sud Europa e sui possibili effetti sulla salute respiratoria in età pediatrica dovuti a interazioni tra fattori influenzati dai CC. Le evidenze di effetti di molte di queste esposizioni sulla salute respiratoria dei bambini sono limitate, anche se esiste una forte plausibilità biologica. È necessario potenziare la ricerca per chiarire l'entità degli effetti in termini di occorrenza di sintomi e di malattie respiratorie nella popolazione pediatrica e per programmare interventi di adattamento e mitigazione per abbattere le emissioni di gas serra e limitare gli impatti futuri dei CC.

*Accettato per la pubblicazione il 14 maggio 2014.*

Corrispondenza: Manuela De Sario, Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario Regionale, ASL Roma Est, via di Santa Costanza 53, 00198 Roma  
e-mail: m.desario@deplazio.it

### Introduzione

Il Quinto Rapporto dell'Intergovernmental Panel on Climate Change (AR5 [1]) conclude che le emissioni antropiche di gas serra sono responsabili con alta confidenza del riscaldamento globale in atto che, a sua volta, sta modificando frequenza, intensità e durata degli eventi meteorologici estremi.

Anche in Europa il clima sta progressivamente cambiando: la temperatura media registrata nel periodo 2002-2011 è stata di 1,3-0,11 °C superiore a quella del periodo 1850-1899 e sono sempre più frequenti i periodi di caldo estremo e, in alcune regioni, le piogge intense e gli allagamenti nelle aree limitrofe a bacini fluviali e al mare, specialmente i cosiddetti "flash floods". Gli incrementi

di temperatura determinano l'anticipazione del periodo di fioritura che modifica la produzione e il trasporto degli allergeni aerodispersi (come funghi, spore e pollini). Questi, insieme ad altro materiale atmosferico, possono essere trasportati anche su lunga distanza come tempeste di polvere (*dust storms*).

In molte regioni europee, la variabilità del clima sta alterando le concentrazioni atmosferiche degli inquinanti gassosi e del particolato sospeso, soprattutto nelle grandi aree urbane. Le reazioni chimiche e fisiche di formazione e dispersione degli inquinanti atmosferici dipendono, in parte, dalle condizioni locali di temperatura, vento, radiazione solare e precipitazioni [2]. Ad esempio, le ondate di calore sono

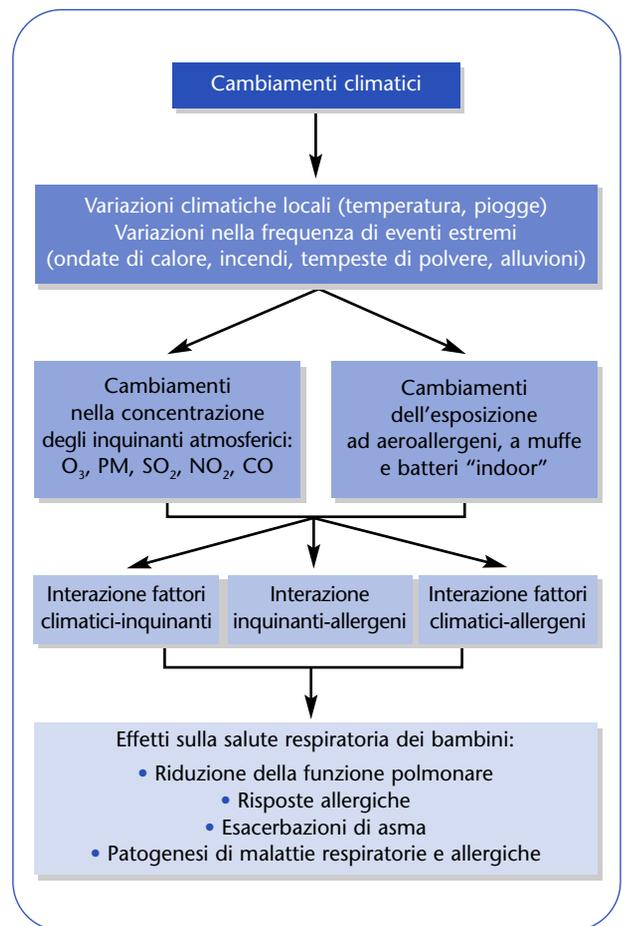
spesso associate a condizioni di stress idrico della vegetazione che blocca la captazione dell'ozono attraverso gli stomi, aumentando in modo significativo i livelli di questo inquinante in atmosfera [3]. In alcune aree, la qualità dell'aria peggiorerà ulteriormente per la maggiore frequenza degli incendi boschivi, che sono associati ad un ulteriore rilascio in atmosfera di inquinanti gassosi e di particolato. Anche l'Italia è un paese vulnerabile ai cambiamenti climatici a causa del previsto aumento di ondate di calore, precipitazioni intense e, in alcune aree, di periodi di siccità e incendi [4].

I cambiamenti climatici stanno avendo un impatto diretto sulla salute umana, in particolare a carico dell'apparato respiratorio, per l'effetto sia indipendente sia sinergico dei fattori climatici, degli inquinanti atmosferici e degli aeroallergeni (Figura 1). I bambini, con il loro sistema respiratorio in via di sviluppo e con alcune funzioni fisiologiche, tra cui quella termoregolatoria, ancora immature, sono considerati tra le fasce di popolazione più vulnerabili.

La prevalenza di malattie respiratorie in età pediatrica è in crescita [6] ed un trend simile si osserva anche in Italia [7]. Le cause di questi incrementi non sono note ma sono probabilmente da ricercare tra i fattori ambientali, come l'inquinamento atmosferico *outdoor* e *indoor*, così come tra i fattori derivanti dai cambiamenti climatici, come la variazioni nella stagionalità degli allergeni e la maggiore occorrenza di tempeste di polvere che trasportano su lunga distanza spore di muffe e altri allergeni [6].

Le Società Scientifiche di Medicina Respiratoria da anni si stanno battendo affinché la duplice minaccia sulla salute respiratoria rappresentata dai cambiamenti climatici e dall'inquinamento atmosferico sia considerata una priorità nell'agenda della ricerca e in quella dei decisori politici [8-9]. In Europa la via del cambiamento è stata già tracciata: i rappresentanti degli Stati membri riunitisi nella Quinta Conferenza Ministeriale Europea Ambiente e Salute si sono impegnati a ridurre gli effetti di rischi ambientali, inquinamento atmosferico e cambiamenti climatici, entro il 2020, con particolare attenzione ai bambini e ad altre fasce di popolazione vulnerabili.

Questa *review* riassume le evidenze scientifiche sugli eventi meteorologici estremi che con maggiore probabilità si verificheranno in Italia e in altri paesi del Sud Europa e sui possibili effetti sulla salute respiratoria in età pediatrica.



**Figura 1** Cambiamenti climatici, eventi meteorologici estremi, inquinamento atmosferico e allergeni ed effetti sulla salute respiratoria dei bambini. Modificata da [4].

## Effetti dei fattori influenzati dai cambiamenti climatici

### Estremi di temperatura

Gli studi epidemiologici sugli effetti delle temperature estreme sui bambini, ed in particolare sugli esiti respiratori, sono limitati e sono stati recentemente sintetizzati in due revisioni sistematiche [10-11]. Alcuni studi mostrano un effetto del caldo o delle ondate di calore sui ricoveri ospedalieri per malattie respiratorie e per infezioni respiratorie acute e sugli accessi al Pronto Soccorso per asma, mentre in altri studi non vengono evidenziati effetti sulle cause respiratorie.

Alcuni studi suggeriscono invece un'associazione delle basse temperature ambientali con diversi esiti respiratori: decrementi nella funzionalità polmonare in bambini asmatici, ricoveri ospedalieri, accessi al Pronto Soccorso e visite ambulatoriali per asma e per malattie delle basse vie respiratorie.

I meccanismi biologici alla base degli effetti del caldo sulla salute respiratoria dei bambini non sono noti, ma è possibile ipotizzare una maggiore suscettibilità dell'apparato respiratorio a causa dello sviluppo fisiologico e morfologico ancora incompleto, soprattutto nella prima infanzia, e a causa delle ridotte dimensioni delle vie aeree [11]. Un'altra possibile spiegazione riguarda le elevate concentrazioni di ozono, un noto irritante delle vie respiratorie, che possono verificarsi in concomitanza delle ondate di calore. Gli effetti del caldo sull'asma pediatrico possono inoltre essere associati ad una maggiore esposizione ad allergeni, come muffe, acari e scarafaggi, che è esacerbata dalle temperature elevate. Viceversa, le basse temperature possono scatenare riacutizzazioni di patologie respiratorie direttamente o, indirettamente, aumentando la suscettibilità delle vie aeree alle infezioni virali [10-11].

Poiché le superfici respiratorie sono la via primaria per gli inquinanti atmosferici che entrano nel corpo, nella valutazione degli effetti delle temperature estreme sulla salute respiratoria non va trascurato il possibile effetto sinergico della temperatura e degli inquinanti atmosferici *outdoor*. Infatti, l'attivazione di risposte di termoregolazione a livello polmonare durante un'esposizione prolungata al caldo può amplificare l'ingresso degli inquinanti atmosferici nelle vie aeree per l'aumento del tasso di ventilazione e dei volumi polmonari [12]. Inoltre, la composizione dell'inquinamento può variare in base alla temperatura ambientale [13]. Tuttavia non ci sono ad oggi studi sull'interazione tra inquinamento atmosferico e temperatura nella popolazione pediatrica.

Il periodo prenatale è un altro periodo critico, poiché esposizioni nocive che si verificano in questa fase possono determinare conseguenze negative sulla salute nelle fasi successive della vita. Evidenze sempre più consistenti suggeriscono un effetto delle temperature estreme e degli inquinanti atmosferici durante la gravidanza, con un aumento del rischio di nascita pretermine [14]. Questa condizione può a sua volta aumentare il rischio di problemi di salute nel corso dello sviluppo del bambino, in particolare essere associata ad un maggior rischio di asma e di altre patologie respiratorie [15].

### Incendi boschivi

Il fumo degli incendi boschivi è una miscela complessa di particolato, aerosol e composti gassosi. Il particolato fine ( $PM_{2,5}$ ) è la componente predominante

nel fumo degli incendi, che viene prodotta sia durante il processo di combustione sia, successivamente, dalla condensazione dei gas emessi e per reazioni chimiche atmosferiche. Durante gli incendi, i livelli di particolato sono di solito ben al di sopra del livello di inquinamento di fondo e superiori ai valori standard di qualità dell'aria [16-17]. Come nel caso dell'inquinamento atmosferico urbano, il sistema respiratorio è il principale organo bersaglio delle sostanze contenute nel fumo degli incendi. Tuttavia, due recenti *review* sottolineano che solo pochi studi hanno valutato gli effetti sulla salute respiratoria nei bambini e in molti casi i risultati degli studi non sono consistenti; gli incendi sono di solito episodi di breve durata e l'esposizione può essere troppo breve per rilevare effetti sulla salute, nonché per valutare il loro impatto sulla qualità dell'aria [16-17]. Tra gli effetti respiratori nei bambini, sono stati evidenziati incrementi nei ricoveri ospedalieri per tutto il gruppo delle cause respiratorie, per asma e per polmonite, incrementi nei sintomi di asma e di rinite e decrementi nella funzione polmonare in bambini asmatici. Le evidenze disponibili provengono soprattutto da Australia, Indonesia e California, mentre in Europa le evidenze sono limitate [17].

I meccanismi fisiologici alla base degli effetti respiratori degli incendi sono riconducibili al particolato atmosferico associato a questi eventi [18]. I bambini rispetto agli adulti sono maggiormente suscettibili per il maggiore quantitativo di tempo passato all'aria aperta ed il maggiore livello di attività fisica e volume di aria inspirata al minuto per unità di peso corporeo. Il particolato emesso dagli incendi ha una composizione differente rispetto a quello di origine antropica e prove sperimentali *in vivo* suggeriscono che le risposte infiammatorie e citotossiche al fumo degli incendi possono essere superiori a quelle scatenate dal particolato urbano [17]. Altre conseguenze degli incendi includono la scarsa visibilità e la produzione di ozono; anche questi fattori possono interagire con i livelli di particolato nel determinare effetti avversi sulla salute respiratoria.

### Tempeste di polvere

Le regioni desertiche di tutto il mondo sono note per essere il sito di origine delle tempeste di polvere che sono poi trasportate su lunghe distanze; il Nord Africa (Sahara) contribuisce per oltre il 50% al totale delle polveri circolanti [19-20]. Le particelle di polvere originano dalla crosta terrestre e una

volta nell'atmosfera influenzano la qualità dell'aria, in particolare i livelli di  $PM_{10}$  e di polveri grossolane ( $PM_{2,5-10}$ ) [19-20]. Come nel caso delle nuvole di fumo degli incendi, le variazioni nel regime dei venti e l'aumento della desertificazione possono favorire il trasporto a lunga distanza delle tempeste di polvere, anche a migliaia di chilometri dal loro luogo di origine, modificando nel corso del tragitto la composizione e la concentrazione degli inquinanti.

Le evidenze di un possibile impatto delle tempeste di polvere sulla salute sono limitate, poiché è difficile distinguerlo dall'effetto del particolato atmosferico di origine antropica [21]. Due studi suggeriscono un aumento dei ricoveri per asma e ricoveri respiratori nei bambini [22] ed una riduzione della funzionalità polmonare in bambini asmatici [23] durante i *dust day* (giorni sabbiosi). Questi effetti sembrano attribuibili alla componente "coarse" del particolato che predomina durante i *dust day* e che, sebbene sia descritta come meno tossica rispetto al  $PM_{2,5}$ , ha un effetto maggiore sui mediatori cellulari della risposta infiammatoria coinvolti negli attacchi di asma e in altri disturbi respiratori [22].

Le particelle di polvere nel loro tragitto in atmosfera possono assorbire metalli, pesticidi e inquinanti emessi da impianti industriali; l'inalazione di queste sostanze può causare irritazione dei polmoni, riducendo la capacità polmonare attraverso l'attivazione di meccanismi di stress ossidativo [19-20]. Inoltre, il particolato "coarse" può assorbire spore di muffe ed endotossine, granuli di polline o altri allergeni (per es., gli acari della polvere), diventando potenziale vettore di dispersione degli allergeni e veicolandone la penetrazione in profondità nell'apparato respiratorio, dove gli allergeni possono scatenare una risposta allergica e provocare esacerbazioni dell'asma nei bambini [24].

#### Altri effetti dei cambiamenti climatici

Per effetto dei cambiamenti climatici nell'Emisfero Nord sono già in atto il prolungamento della stagione dei pollini, in particolare in estate e nelle specie a fioritura tardiva, e l'espansione geografica di specie di piante allergizzanti verso nuove aree: questa tendenza continuerà con il progredire dei cambiamenti climatici, aumentando il rischio di disturbi respiratori nella popolazione allergica.

Eventi estremi come gli allagamenti e gli uragani, sempre più frequenti a causa dei cambiamenti

climatici, possono provocare incrementi nella concentrazione delle spore di muffe nell'ambiente *out-door*, come si è verificato a New Orleans dopo l'uragano Katrina, con conseguente rischio per la salute delle persone con patologie allergiche [25-26]. Inoltre, nel periodo dopo le alluvioni aumenta la suscettibilità della popolazione alle infezioni, tra cui quelle delle vie respiratorie, a causa della compromissione delle difese immunitarie e dello stato nutrizionale. Alcuni studi hanno documentato, dopo un'alluvione, esacerbazioni di asma e irritazioni del tratto respiratorio nei bambini a causa dell'eccesso di umidità e acqua stagnante nell'abitazione, che favorisce la crescita di microbi e muffe; tuttavia, le evidenze sono limitate. Molte delle muffe che causano sintomi asmatici e problemi respiratori appartengono al genere *Alternaria* e sembra che la chitina, una proteina della parete cellulare di questi microorganismi, sia in grado di scatenare una forte risposta immunitaria che può essere alla base della patogenesi di malattie allergiche come l'asma.

Un ulteriore possibile legame tra condizioni meteorologiche e malattie respiratorie nei bambini è stato evidenziato nelle epidemie di asma che si possono verificare dopo forti temporali a causa della rottura dei granuli di polline aerodispersi, con rilascio degli allergeni respirabili direttamente nell'atmosfera [12].

## Conclusioni

I cambiamenti climatici sono ormai una realtà incontrovertibile. Nonostante il numero limitato di studi, numerosi sono i possibili effetti sulla salute respiratoria dei bambini, che rappresentano una delle fasce di popolazione più vulnerabili, con effetti a breve termine che possono avere conseguenze anche nelle fasi successive della vita. In questo ambito, al fianco di una risposta di adattamento e mitigazione dei cambiamenti climatici da parte della politica e della salute pubblica, è urgente effettuare nuovi studi per quantificare il rischio in questa fascia di età, tenendo conto delle interrelazioni tra clima, eventi estremi, inquinamento atmosferico ed allergeni. È necessario avviare collaborazioni multisettoriali tra epidemiologi, climatologi, fisiopatologi respiratori, allergologi, decisori politici e operatori di sanità pubblica, che condividono la pesante responsabilità di guidare il mondo attraverso la crisi climatica e preservare l'ambiente per le generazioni future.

## Bibliografia

1. Intergovernmental Panel on Climate Change. *Fifth Assessment Report*. 2014. Disponibile su [www.ipcc.ch/report/ar5/index.shtml](http://www.ipcc.ch/report/ar5/index.shtml) (ultimo accesso 15 maggio 2014).
2. Jacob DJ, Winner DA. *Effect of climate change on air quality*. *Atmos Environ* 2009; 43: 51-63.
3. Ordonez C, Mathis H, Furger M, et al. *Changes of daily surface ozone maxima in Switzerland in all seasons from 1992 to 2002 and discussion of summer 2003*. *Atmos Chem Phys* 2005; 5: 1187-1203.
4. Istituto di Scienze dell'Atmosfera e del Clima-Consiglio Nazionale delle Ricerche. *Clima, cambiamenti climatici globali e loro impatto sul territorio nazionale*. Bologna: ISAC-CNR 2009. Disponibile su [www.meteotrentino.it/clima/pdf/rapporti\\_meteo/ITALIA\\_ISAC-Clima.pdf](http://www.meteotrentino.it/clima/pdf/rapporti_meteo/ITALIA_ISAC-Clima.pdf) (ultimo accesso 15 maggio 2014).
5. De Sario M, Katsouyanni K, Michelozzi P. *Climate change, extreme weather events, air pollution and respiratory health in Europe*. *Eur Respir J* 2013; 42: 826-843.
6. Asher MI. *Recent perspectives on global epidemiology of asthma in childhood*. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010; 38: 83-87.
7. Galassi C, De Sario M, Biggeri A, et al. *Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994-2002*. *Pediatrics* 2006; 117: 34-42.
8. American Thoracic Society. *What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 665-673.
9. Ayres JG, Forsberg B, Annesi-Maesano I, et al. *Environment and Health Committee of the European Respiratory Society. Climate change and respiratory disease: European Respiratory Society position statement*. *Eur Respir J* 2009; 34: 295-302.
10. Xu Z, Etzel RA, Su H, et al. *Impact of ambient temperature on children's health: a systematic review*. *Environ Res* 2012; 117: 120-131.
11. Xu Z, Sheffield PE, Su H, et al. *The impact of heat waves on children's health: a systematic review*. *Int J Biometeorol* 2014; 58: 239-247.
12. D'Amato G, Cecchi L. *Effects of climate change on environmental factors in respiratory allergic diseases*. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1264-1274.
13. Ito K, Thurston GD, Silverman RA. *Characterization of PM<sub>2.5</sub>, gaseous pollutants, and meteorological interactions in the context of time-series health effects models*. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007; 17: S45-S60.
14. Strand LB, Barnett AG, Tong S. *The influence of season and ambient temperature on birth outcomes: a review of the epidemiological literature*. *Environ Res* 2011; 111: 451-462.
15. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, et al. *Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis*. *PLoS Med* 2014; 11: e1001596.
16. Dennekamp M, Abramson MJ. *The effects of bush-fire smoke on respiratory health*. *Respirology* 2011; 16: 198-209.
17. Finlay SE, Moffat A, Gazzard R, et al. *Health impacts of wildfires*. *PLoS Curr* 2012; 4: e4f95951c2c.
18. Sacks JD, Stanek LW, Luben TJ, et al. *Particulate matter-induced health effects: who is susceptible?* *Environ Health Perspect* 2011; 119: 446-454.
19. de Longueville F, Ozer P, Doumbia S, et al. *Desert dust impacts on human health: an alarming worldwide reality and a need for studies in West Africa*. *Int J Biometeorol* 2013; 57: 1-19.
20. Karanasiou A, Moreno N, Moreno T, et al. *Health effects from Sahara dust episodes in Europe: literature review and research gaps*. *Environ Int* 2012; 47: 107-114.
21. Viana M, Pey J, Querol X, et al. *Natural sources of atmospheric aerosols influencing air quality across Europe*. *Sci Total Environ* 2014; 472: 825-833.
22. Thalib L, Al-Taiar A. *Dust storms and the risk of asthma admissions to hospitals in Kuwait*. *Sci Total Environ* 2012; 433: 347-351.
23. Hong YC, Pan XC, Kim SY, et al. *Asian Dust Storm and pulmonary function of school children in Seoul*. *Sci Total Environ* 2010; 408: 754-759.
24. Jenerowicz D, Silny W, Da czak-Pazdrowska A, et al. *Environmental factors and allergic diseases*. *Ann Agric Environ Med* 2012; 19: 475-481.
25. World Health Organization, Regional Office for Europe. *Floods in the WHO European Region: health effects and their prevention*. (eds. Menne B, Murray V). Copenhagen (Danimarca): Public Health England 2013. Disponibile su [www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0020/1189020/e96853.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/1189020/e96853.pdf) (ultimo accesso 15 maggio 2014).
26. Kennedy K, Grimes C. *Indoor water and dampness and the health effects on children: a review*. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 672-680.

# Dai premi SIMRI 2013

## From SIMRI awards 2013

**Parole chiave:** tosse cronica, tosse ricorrente, vasi mediastinici, anomalie

**Keywords:** *chronic cough, recurrent cough, mediastinal vessels, anomalies*

**Riassunto.** In questa sezione la Direzione della Rivista ha condiviso l'opportunità di presentare il contributo del primo classificato dei "Premi Ricerca SIMRI Giovani Ricercatori" del XVII Congresso nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI), tenutosi a Bolzano dal 19 al 21 settembre 2013. L'articolo del dottor Michele Ghezzi, pregevole contributo basato su un'ampia casistica raccolta nel periodo gennaio 2010-dicembre 2012 presso il reparto di Pneumologia dell'ospedale "Gaslini" di Genova, fornisce dati interessanti circa la frequenza delle compressioni tracheali dovute alla presenza di anomalie dei vasi mediastinici ed in particolare della arteria anonima aberrante (AAA). I risultati dello studio mostrano chiaramente l'opportunità di considerare la presenza di AAA nella diagnostica differenziale della tosse cronica, così come sottolineano la necessità di valutare la presenza di comorbidità nel complesso iter diagnostico della tosse cronica.

*Accettato per la pubblicazione il 18 giugno 2014.*

### Tosse cronica/ricorrente e compressioni tracheali da vasi anomali mediastinici

#### *Chronic/recurrent cough and tracheal compression by anomalies of the mediastinal vessels*

*Michele Ghezzi\**, *Michela Silvestri\*\**, *Oliviero Sacco\*\**, *Serena Panigada\*\**, *Silvia Rosina\*\**, *Elena Ribera\*\*\**, *Giovanni A. Rossi\*\**

\* Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione, Sezione Pediatria, Università di Verona; \*\* Unità Operativa Pediatria a Indirizzo Pneumologico e Allergologico, Istituto "Giannina Gaslini", Genova; \*\*\* Unità Operativa Complessa Cardiochirurgia, Istituto "Giannina Gaslini", Genova

e-mail: [micheleghezzi83@yahoo.it](mailto:micheleghezzi83@yahoo.it)

#### Introduzione

Durante la formazione dell'arco aortico, delle arterie polmonari e del dotto arterioso, alterazioni dei processi embriogenetici possono causare un ampio spettro di anomalie vascolari [1].

Le compressioni tracheali dovute a tali anomalie, nelle forme più severe, possono causare sintomi gravi già nel periodo neonatale e possono essere riconosciute già in epoca prenatale. Le forme meno gravi possono essere riconosciute tardivamente [2].

Una delle più frequenti anomalie dei vasi mediastinici è rappresentata dall'arteria anonima aberrante (AAA) [3]. Nei soggetti con questa condizione l'arteria origina dalla porzione sinistra dell'arco aortico e, spostandosi a destra, passa davanti alla trachea determinando una compressione di grado variabile. I sintomi che caratterizzano questa condizione possono essere vari, tuttavia la gravità non sembra essere correlata strettamente al grado di ostruzione anatomica della trachea [4].

In uno studio retrospettivo condotto su ventotto pazienti con compressione tracheale da AAA abbiamo riscontrato come il sintomo più frequentemente riportato (92% dei pazienti) era la tosse secca, metallica, ricorrente/persistente, con scarsa risposta alla terapia. Tale sintomo poteva essere l'unica manifestazione o associarsi a reflusso gastroesofageo, atopia, asma e/o iperreattività bronchiale, obesità e laringomalacia. Questi risultati suggeriscono che le compressioni tracheali da AAA possono rappresentare uno dei fattori eziologici da considerare nella valutazione di bambini con tosse cronica/ricorrente [5].

Lo scopo del nostro studio è determinare la frequenza del riscontro di compressione tracheale da vasi anomali in pazienti valutati nel periodo gennaio 2010-dicembre 2012 presso l'Unità Operativa di Pediatria a Indirizzo Pneumologico e Allergologico dell'Istituto "Giannina Gaslini" di Genova per tosse cronica/ricorrente.

## Materiali e metodi

In questo studio retrospettivo sono stati inclusi 210 pazienti (114 maschi), con età mediana di 5,6 anni (range 3,7-9,7), valutati presso il reparto di Pneumologia dell'Istituto "G. Gaslini" nel periodo gennaio 2010-dicembre 2012 per tosse secca cronica/ricorrente. La tosse è stata definita:

- *ricorrente* in presenza di due o più episodi della durata di due o più settimane negli ultimi dodici mesi; e
- *persistente* se la durata superava quattro settimane.

Tutti i pazienti erano stati sottoposti ad esami di primo livello: anamnesi, esame obiettivo, radiografia del torace, test allergologici e prove di funzionalità respiratoria, quando eseguibili. Sulla base del quadro clinico, alcuni pazienti erano stati sottoposti ad esami di secondo livello: tomografia computerizzata (TC) al torace, broncoscopia e pH-impedenziometria.

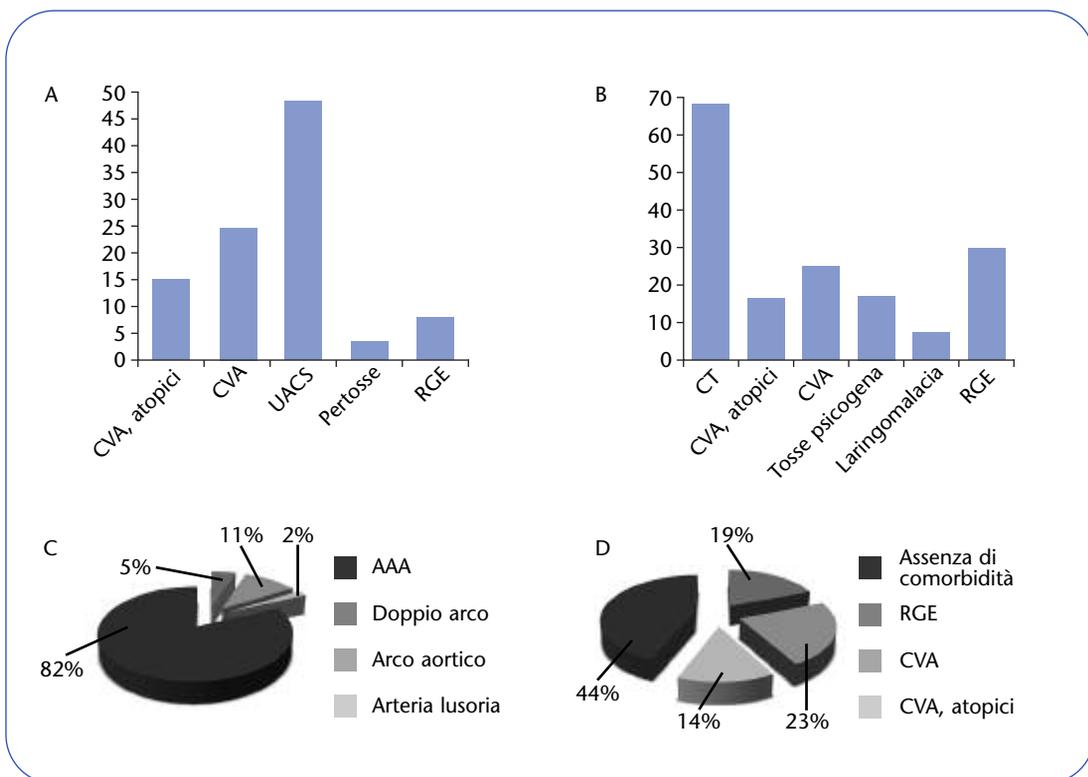
Sono stati considerati criteri di esclusione: la prematurità, i disturbi neurologici, le cardiopatie congenite,

la fistola tracheo-esofagea, l'atresia esofagea corretta chirurgicamente e le anomalie cromosomiche.

## Risultati

In 94 pazienti (Figura 1) sottoposti a indagini di primo livello sono state identificate situazioni patologiche per le quali è stata avviata una terapia mirata ed è stata verificata la risposta al trattamento. La diagnosi più frequente è stata la *upper airways cough syndrome* (UACS, sindrome della tosse originata dalle vie aeree superiori, 49 pazienti); in 42 pazienti è stata diagnosticata *cough variant asthma* (CVA, tosse come variante di asma) e tra questi, sedici sono risultati atopici; in nove pazienti è stato diagnosticato il reflusso gastroesofageo (RGE) e in cinque la pertosse.

Sulla base del quadro clinico specifico e della scarsa risposta alle terapie, 116 pazienti sono stati sottoposti a indagini di secondo livello tra cui TC toracica e/o fibrobroncoscopia. In 68 è stata riscontrata una compressione tracheale da vasi



**Figura 1** Tosse cronica/ricorrente in una popolazione pediatrica. A) Diagnosi nei pazienti sottoposti a indagini di primo livello; B) Diagnosi nei pazienti sottoposti ad indagini di secondo livello; C) Anomalie vascolari riscontrate nei pazienti; D) Comorbidità nei pazienti con compressione tracheale. **UACS**, *Upper Airway Cough Syndrome*, sindrome della tosse originata dalle vie aeree superiori; **CVA**, *Cough Variant Asthma*, tosse come variante di asma; **RGE**, Reflusso GastroEsophageo; **AAA**, Arteria Anonima Aberrante; **CT**, compressione tracheale.

anomali: la compressione da AAA è stata riscontrata in 54 pazienti, alterazioni dell'arco aortico in dodici pazienti mentre in due pazienti è stata riscontrata l'arteria succlavia lusoria.

In 44 pazienti la presenza di compressione tracheale era associata ad altre patologie concomitanti: asma in ventinove pazienti, undici dei quali atopici, e RGE in quindici. In questi pazienti la presenza di una compressione tracheale poteva spiegare la risposta solo parziale alla terapia specifica. Data l'importanza della sintomatologia, otto pazienti (quattro con doppio arco aortico e quattro con AAA) sono stati sottoposti a correzione chirurgica, mentre per tutti gli altri è stato istituito un programma terapeutico che nel *follow-up* ha mostrato un progressivo miglioramento dei sintomi.

### Conclusioni

Nella diagnostica differenziale della tosse cronica sono frequenti le compressioni tracheali, specialmente quelle dovute alla presenza dell'AAA che, anche nel nostro studio, si è confermata essere l'anomalia dei vasi mediastinici più frequente.

Nei pazienti con compressione tracheale abbiamo inoltre frequentemente riscontrato comorbidità, come asma e reflusso gastroesofageo. La presenza

di una compressione tracheale può spiegare la scarsa risposta alle terapie specifiche.

La gravità dei sintomi non è sempre strettamente correlata al grado di compressione e, poiché questa tende a ridursi nel tempo, solo una parte di questi pazienti deve ricorrere all'intervento chirurgico.

### Bibliografia

1. Morrow W, Huhta J. *Aortic arch and pulmonary artery anomalies (Chapter 59)*. In: Garson JA, Bricker JT, Fisher DJ, et al. (eds). "The science and practice of pediatric cardiology". Baltimore (MD, USA): Williams & Wilkins 1998.
2. Kussman B, Geva T, McGowan F. *Cardiovascular causes of airway compression*. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 60-74.
3. Strife J, Baumel A, Dunbar J. *Tracheal compression by the innominate artery in infancy and childhood*. *Radiology* 1981; 139: 73-75.
4. Mustard W, Bayliss C, Fearon B, et al. *Tracheal compression by the innominate artery in children*. *Ann Thorac Surg* 1969; 8: 312-319.
5. Gardella C, Girosi D, Rossi GA, et al. *Tracheal compression by aberrant innominate artery: clinical presentations in infants and children, indications for surgical correction by aortopexy, and short- and long-term outcome*. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 564-573.



## XVIII Congresso Nazionale SIMRI Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

FIRENZE  
2-4 ottobre 2014  
Sheraton Conference Center

*Presidenti del congresso*  
Enrico Lombardi, Elio Novembre  
Eugenio Baraldi (Presidente SIMRI)

*Segreteria organizzativa*  
AIM Group International - Firenze  
Tel. 055.23388.1  
simri2014@aimgroup.eu • www.aimgroup.eu



# Conferenze e meeting

## *Conferences and meetings*

### SETTEMBRE 2014

European Respiratory Society  
**ERS Annual Congress 2014**  
 Monaco di Baviera (Germania),  
 6-10 settembre 2014  
 Segreteria organizzativa:  
 K.I.T. Group Berlin (Germania)  
 Info: [www.erscongress2014.com](http://www.erscongress2014.com)

Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri  
**Congresso regionale 2014 AIPO Marche**  
 Osimo (AN), 13 settembre 2014  
 Segreteria organizzativa:  
 AIPO Ricerche - Milano  
 Tel. 02.36590350 - Fax 02.67382337  
 E-mail: [segreteria@aiporicerche.it](mailto:segreteria@aiporicerche.it)  
 Info: [www.aiporicerche.it](http://www.aiporicerche.it)

Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri  
**Congresso regionale 2014 AIPO Veneto**  
 Feltre (BL), 19-20 settembre 2014  
 Segreteria organizzativa:  
 AIPO Ricerche - Milano  
 Tel. 02.36590350 - Fax 02.67382337  
 E-mail: [segreteria@aiporicerche.it](mailto:segreteria@aiporicerche.it)  
 Info: [www.aiporicerche.it](http://www.aiporicerche.it)

**Giornate Pneumologiche - VIII Edizione**  
 Bormio (SO), 26-28 settembre 2014  
 Segreteria organizzativa:  
 Summeet srl - Varese  
 Tel. 0332.231416 - Fax 0332/317748  
 E-mail: [info@summeet.it](mailto:info@summeet.it)

### OTTOBRE 2014

**XV Congresso Nazionale della Pneumologia FIP/SIMER**  
 Genova, 1-3 ottobre 2014  
 Segreteria organizzativa: NeT Congress & Education - Milano  
 Tel. 02.91434000 - Fax 02.87387219  
 E-mail: [fip2014@netcongresseducation.com](mailto:fip2014@netcongresseducation.com)  
 Info: [www.fip2014.it](http://www.fip2014.it)

**XVIII Congresso Nazionale SIMRI**  
 Firenze, 2-4 ottobre 2014  
 Segreteria organizzativa:  
 AIM Group International - Firenze  
 Tel. 055.233881 - Fax 055.3906908  
 E-mail: [simri2014@aimgroup.eu](mailto:simri2014@aimgroup.eu)  
 Info: [www.aimgroup.eu](http://www.aimgroup.eu)

**2° Congresso Interdisciplinare sulla patologia polmonare nelle malattie reumatiche**  
 Reggio Emilia, 17-18 ottobre 2014  
 Segreteria organizzativa:  
 Planning Congressi srl - Bologna  
 E-mail: [v.verlicchi@planning.it](mailto:v.verlicchi@planning.it)

**I<sup>st</sup> International Workshop Large scale population-based surveys on respiratory health in Italy and Europe**  
 Verona, 23-24 ottobre 2014  
 Segreteria organizzativa:  
 AIPO Ricerche - Milano  
 E-mail: [segreteria@aiporicerche.it](mailto:segreteria@aiporicerche.it)

# Articoli del prossimo numero

## *Forthcoming articles*

### Nutrizione e malattie respiratorie

**Obesità, nutrizione e malattie respiratorie: un link possibile?**

- 1** *Obesity, nutrition and respiratory diseases: a potential link?*  
V. Nobili, R. Cutrera et al.

**Probiotici e infezioni respiratorie**

- 2** *Probiotics and respiratory infections*  
G. Marseglia et al.

**Allergie alimentari e asma bronchiale: cosa c'è di nuovo?**

- 3** *Food allergies and bronchial asthma: what is new on the topic?*  
C. Caffarelli et al.

**I probiotici nelle malattie polmonari croniche:  
l'esempio della fibrosi cistica**

- 4** *Probiotics in chronic lung disease: the example of cystic fibrosis*  
L. Stronati, et al.

**Micronutrienti e infezioni respiratorie in età pediatrica**

- 5** *Micronutrients and respiratory infections in children*  
V. Mirra, M. Maglione, F. Santamaria, et al.

**Probiotici e malattie respiratorie allergiche**

- 6** *Probiotics and allergic respiratory diseases*  
M. Miraglia del Giudice et al.