

medico e paziente **6**

€ 5,00

MP
edizioni

Periodico di **formazione**
e **informazione**
per il Medico di famiglia
Anno XLVIII | n. 6- **2022**

NEURORIABILITAZIONE

Le potenzialità delle tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva

MEDICINA AMBIENTALE

L'inquinamento atmosferico come determinante della salute umana

SALUTE DELLA DONNA

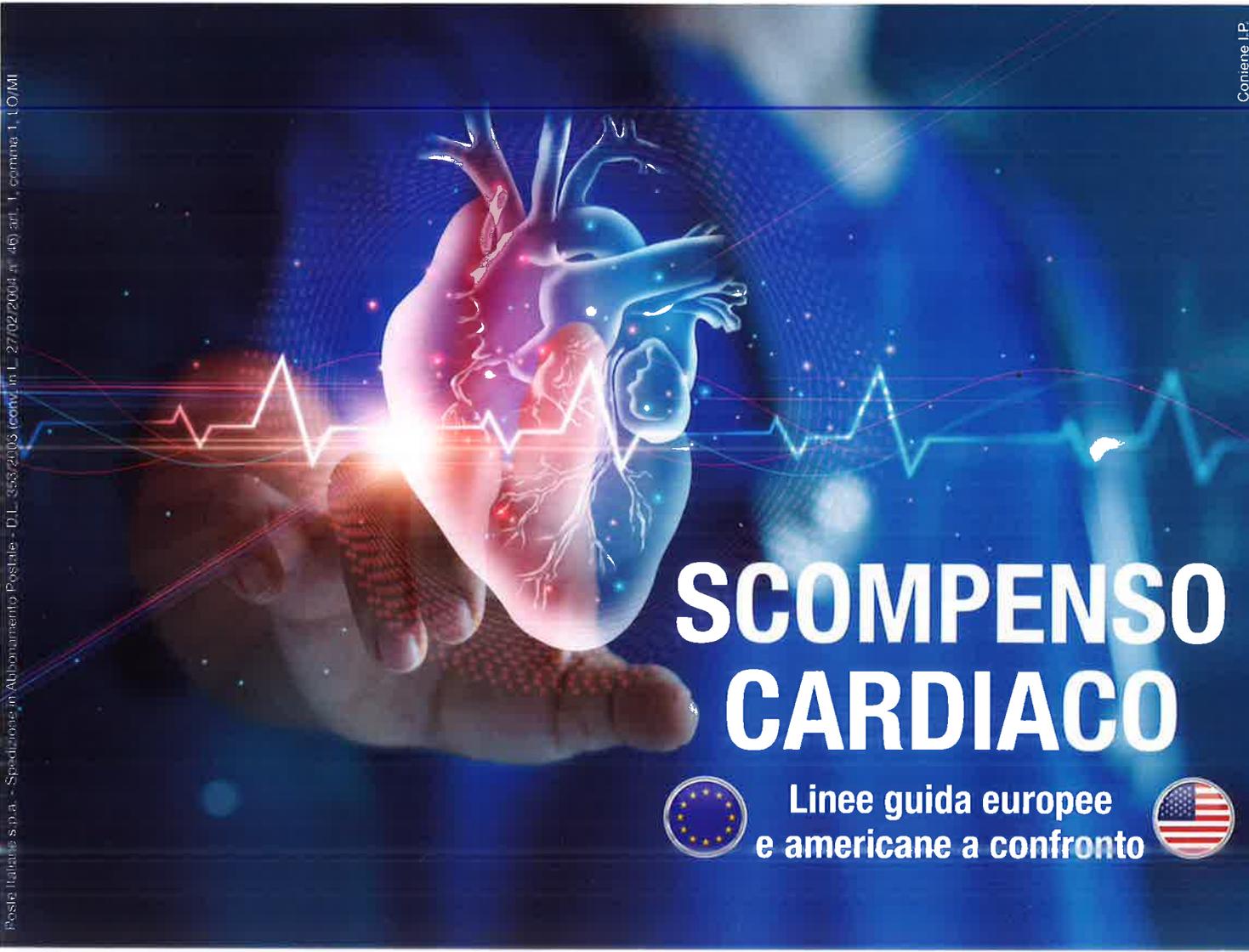
Prevenzione e diagnosi precoce dell'infezione da HPV

IPERTENSIONE

Molecola sperimentale si rivela promettente nelle forme farmacoresistenti

Poste Italiane s.p.a. - Spedizionale in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 1, LO MI

Contiene I.P.



SCOMPENSO CARDIACO



Linee guida europee
e americane a confronto





“ Nel corso degli ultimi 10 anni, l’approccio al paziente affetto da scompenso cardiaco ha subito profondi cambiamenti. L’introduzione di nuove molecole che si sono andate via via affiancando all’armamentario terapeutico tradizionale ha portato oggi a significativi miglioramenti nella prognosi dei pazienti. In parallelo, anche i dispositivi impiantabili e le procedure interventistiche sono state affinate e hanno portato a una ridefinizione delle strategie non farmacologiche. Alla luce di questi cambiamenti, è opportuno mettere ordine nelle conoscenze attraverso un puntuale aggiornamento delle linee guida. In questo numero della rivista pubblichiamo una sintesi delle linee guida ESC 2021 focalizzando l’attenzione soprattutto sulle principali novità contenute nella pubblicazione che riteniamo possano essere di interesse nell’ambito della Medicina generale. Abbiamo dedicato anche uno spazio al confronto tra il documento europeo e quello americano, emanato nel 2022 da ACC/AHA/HFSA, evidenziando le principali affinità e discrepanze tra le due linee guida ”

6 Letti per voi



10 CARDIOLOGIA

Scompenso cardiaco

Linee guida europee e americane a confronto

Come cambia la gestione del paziente

affetto da scompenso cardiaco alla luce delle nuove raccomandazioni europee (e americane)

A cura della redazione (Piera Parpaglion)



20 SALUTE AMBIENTALE

Inquinamento atmosferico nelle aree urbane del Bacino Padano

L’impatto sulla salute umana

L’inquinamento atmosferico rappresenta uno dei maggiori rischi per la salute umana in Europa, e soprattutto nel nostro Paese, essendo responsabile dell’insorgenza di patologie croniche, respiratorie e non, e nei casi più gravi, di morte prematura

Paolo Formentini, Giuseppe Albertini, Salvatore De Franco,

Maria Cristina Gherardi

30 NEURORIABILITAZIONE

La neuromodulazione tra motorio e cognitivo

Le tecniche di stimolazione non invasiva rappresentano un campo in continuo sviluppo essendo sia uno strumento terapeutico, sia un mezzo per esplorare la patofisiologia di diverse malattie neurologiche e disturbi psichici

Roberto De Icco, Francescantonio Cammarota, Cristina Tassorelli, Chiara Ferrari, Tomaso Vecchi, Giorgio Sandrini, Cesare Peccarisi

38 SALUTE DELLA DONNA

Infezione da HPV

Prevenzione e diagnosi precoce

Sebbene la sua patogenicità sia diretta a molteplici organi, il Papilloma virus è fondamentalmente ritenuto il fattore necessario alla carcinogenesi della cervicé uterina

Antonio Canino

40 SEGNALAZIONI

Apnee ostruttive del sonno

Disponibile nuova opzione di trattamento per i pazienti con eccessiva sonnolenza diurna

La disponibilità di un’arma di trattamento in più potrebbe migliorare in modo significativo la qualità di vita dei pazienti





Periodico della M e P Edizioni Medico e Paziente srl
Via Dezza, 45 - 20144 Milano
Tel. 02 4390952 - Fax 02 56561838

info@medicoepaziente.it

DIRETTORE EDITORIALE

Anastassia Zahova

Per le informazioni sugli abbonamenti
telefonare allo 02 4390952

REDAZIONE

Folco Claudi, Piera Parpaglion, Cesare Peccaris

REDAZIONE WEB

Alessandro Visca

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE

Elda Di Nanno

SEGRETERIA DI REDAZIONE

Concetta Accarrino

DIRETTORE COMMERCIALE

Carla Tognoni

carla.tognoni@medicoepaziente.it

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO:

Giuseppe Albertini, Francescantonio Cammarota, Antonio Canino,
Salvatore De Franco, Roberto De Icco, Chiara Ferrari, Paolo Formentini,
Maria Cristina Gherardi, Giorgio Sandrini, Cristina Tassorelli,
Tomaso Vecchi

Crediti fotografici: 123RF Archivio Fotografico, Freepik

Direttore responsabile Sabina Guancia Scarfoglio

Registrazione del Tribunale di Milano n. 32 del 4/2/1975
Filiare di Milano. R.O.C. N° 10464. L'IVA sull'abbonamento di questo periodico e sui fascicoli è considerata nel prezzo di vendita ed è assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, primo comma lettera CDPR 26/10/1972 n. 633. L'importo non è detraibile e pertanto non verrà rilasciata fattura.

Stampa: Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'Editore "M e P Edizioni Medico e Paziente" per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 7 D. LGS 196/2003 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: M e P Edizioni Medico e Paziente, responsabile dati, via Dezza, 45 - 20144 Milano.

COMITATO SCIENTIFICO

Prof. **Vincenzo Bonavita**

Professore ordinario di Neurologia,
Università "Federico II", Napoli

Dott. **Fausto Chiesa**

Direttore Divisione Chirurgia Cervico-facciale,
IEO (Istituto Europeo di Oncologia)

Prof. **Sergio Coccheri**

Professore ordinario di Malattie
cardiovascolari-Angiologia, Università di Bologna

Prof. **Giuseppe Mancia**

Direttore Clinica Medica e Dipartimento
di Medicina Clinica Università di Milano - Bicocca
Ospedale San Gerardo dei Tintori, Monza (MI)

Dott. **Alberto Olivetti**

Medico di famiglia, Ancona, C.d.A. ENPAM

Prof. **Rocco Maurizio Zagari**

Professore associato di Gastroenterologia,
Dipartimento di Scienze mediche e chirurgiche
(DIMEC), Università di Bologna

COME ABBONARSI a MEDICO e PAZIENTE

Abbonamento annuale **ordinario**
MEDICO E PAZIENTE € 15,00

Abbonamento annuale **sostenitore**
MEDICO E PAZIENTE € 30,00

Abbonarsi è facile:

- ▶ basta una telefonata **024390952**
- ▶ un fax **02 56561838**
- ▶ o una e-mail
abbonamenti@medicoepaziente.it

Numeri arretrati € 10,00

Modalità di pagamento

1 Carta di credito

Collegandosi al sito
mep-edizioni.it

2 Bollettino di ccp n. 94697885 intestato a:

M e P Edizioni srl - via Dezza, 45 - 20144 Milano

3 Bonifico bancario:

Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT 41 V 05034 01691 000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo
a cui inviare la rivista



INQUINAMENTO ATMOSFERICO NELLE AREE URBANE del BACINO PADANO

L'impatto sulla salute umana

Paolo Formentini, Giuseppe Albertini, Salvatore De Franco, Maria Cristina Gherardi

ISDE-Italia- Associazione Medici per l'Ambiente, Sezione di Reggio Emilia

L' Agenzia Europea dell'Ambiente (EEA) (1), l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (2) e il Piano Nazionale di Prevenzione 2020-2025 (PNP) (3) da alcuni anni indicano che l'inquinamento atmosferico è una delle principali cause di morte prematura e di malattie, e il principale fattore di rischio ambientale per la salute umana e per gli ecosistemi.

I trasporti e il riscaldamento domestico sono i principali responsabili delle emissioni di inquinanti di interesse tossicologico che destano una maggiore preoccupazione in termini di impatto sanitario a causa dell'elevato numero di persone esposte, in ambito urbano ed extraurbano. Anche le emissioni provenienti dall'agricoltura, dalla produzione di energia, dall'industria e dagli insediamenti domestici contribuiscono a inquinare l'aria (3). Le principali criticità sanitarie sono rappresentate dall'inquinamento nelle aree urbane a causa dell'alta densità e numerosità della popolazione (4) (5).

IL CLIMA E L'INQUINAMENTO ATMOSFERICO

Il Bacino del Po, inteso in senso ampio, si estende dal Piemonte al Friuli fino alla zona confinante della Slovenia, comprese anche le aree di pianura della Provincia di Trento, come indicato da Lifeprepare associazione-progetto delle ARPA di queste aree, finalizzata al miglioramento della qualità dell'aria 2017-2024 (6,7). È l'area geografica compresa tra la catena delle Alpi, la catena dell'Appennino settentrionale e il mare Adriatico, un mare quasi chiuso, determinando condizioni atmosferiche di elevata stabilità, con scarsa circolazione dei venti che determinano nebbie persistenti (FIGURA 1) ed estati molto calde, caratterizzate da ondate di calore; situazioni queste che spesso si susseguono per più settimane, durante le quali è quasi impossibile un ricambio dell'aria.

È un'area densamente popolata: 23.562.830 abitanti con densità di 262,25 per Km², con elevata industrializzazione,



intensa mobilità delle persone con alti indici di pendolarismo in più direzioni, intensa mobilità delle merci e agricoltura intensiva.

Tutti questi fattori sono responsabili della produzione e dell'accumulo di inquinanti aerei: in particolare PM10 (8), PM2,5 (9), ossidi di azoto (NO₂) (10), ozono (O₃) (11), tanto da far sì che sia un'area di criticità per la qualità dell'aria.

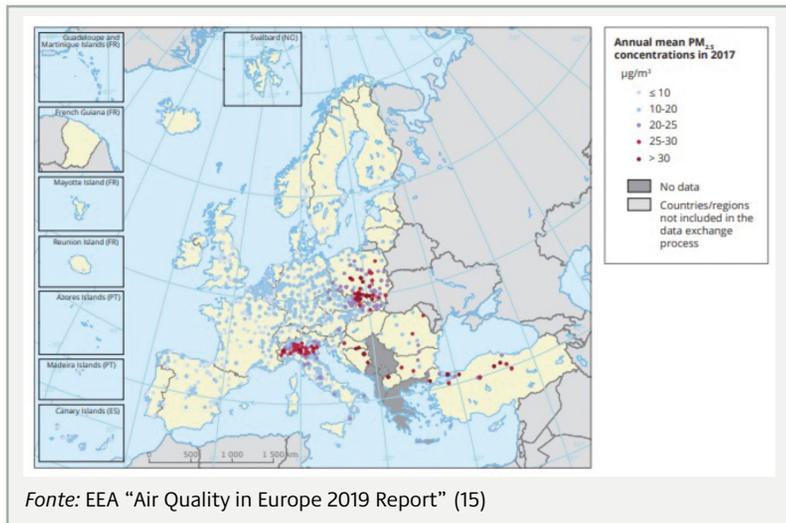
Nelle città, ove vive la maggior parte della popolazione, l'inquinamento atmosferico raggiunge i livelli più elevati (13), con il 76% dei superamenti (14). Il Bacino Padano è tra le maggiori aree interessate in Europa (1) (15), con esposizione ad alte concentrazioni di particolato fine PM2,5 (FIGURA 2) che continua a causare gli impatti più sostanziali sulla salute (16) e altri inquinanti, per esempio PM10 (FIGURA 3) (1).

FIGURA 1 L'immagine satellitare mostra la densa cappa di smog sulla Pianura Padana nel Nord Italia, fino all'Adriatico settentrionale



Fonte: foto AFP-NASA (12)

FIGURA 2 Concentrazioni di PM 2,5 in Europa. Dati del 2017



In quest'area, la gran parte delle città ha superato, pressoché continuativamente, i limiti fissati dall'UE per le PM_{2,5}, PM₁₀ e per l'O₃, sin dall'entrata in vigore (nel 2008) (6), raggiungendo e superando anche valori doppi rispetto ai massimi (TABELLA 1) (1) (17). In tal modo la sua popolazione urbana rientra nel 21% dei cittadini UE che è esposto a livelli di O₃ e nel 10% che è esposto a PM₁₀, in entrambi i casi con valori superiori agli standard dell'Unione (18).

INQUINAMENTO DA TRAFFICO VEICOLARE

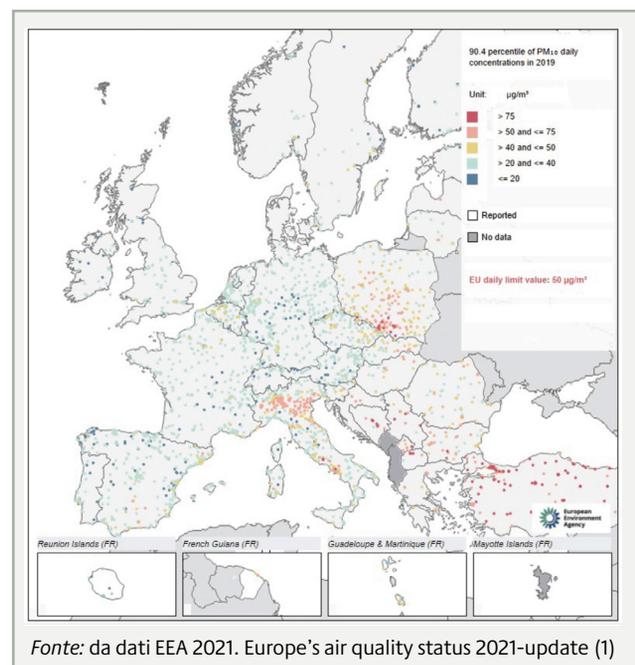
La FIGURA 4 mostra una stima dell'origine dell'inquinamento da PM₁₀ in una tipica situazione del Bacino Padano (Emilia-Romagna) e ci fornisce gli ordini di grandezza dei diversi contributi (29). Come si vede dal grafico, c'è una prima distinzione tra particolato primario e secondario. Una parte del particolato viene immesso direttamente in atmosfera come tale (particolato primario), ma questa non è la parte preponderante: la maggior parte di particolato si crea a seguito dell'emissione di altri inquinanti, detti precursori, che una volta in atmosfera si trasformano chimicamente dando origine al particolato secondario (29). Uno dei maggiori contributi, specialmente nell'area Padana, è dovuto al traffico su strada (trasporto merci, veicoli da trasporto leggeri) (29), come in tutte le aree urbane UE ove è causa del 64% di tutti i superamenti segnalati (14). La parte preponderante del particolato generato dal traffico è inoltre dovuta alla emissione di precursori (soprattutto NO_x) (29) in quantità tale da costituire la causa principale dei superamenti di NO₂ (14). Nel confronto con le altre aree europee, si evidenzia che il Bacino Padano, oltre alle condizioni meteorologiche particolari, aggiunge la carenza di un efficiente e rapido servizio pubblico di trasporto, al quale si sofferisce con una elevata densità autoveicolistica (19), e quindi con un aumento del traffico, caratterizzato da veicoli in gran parte molto inquinanti sia perché molto datati, sia perché non recenti alimentati a

diesel (20,21). L'ACI (22) ha calcolato che in Italia nel 2020 l'età mediana per le autovetture era di 11 anni e 10 mesi e il 19% delle autovetture era di classe Euro 0-2.0 (modelli con almeno 18 anni). Riguardo alle emissioni dei motori diesel, che rappresentavano nel 2019 il 44% del totale (23), sappiamo che quelli datati sono altamente inquinanti e cancerogeni (24,25,26,27,28).

Nelle aree extraurbane incidono il trasporto merci e i veicoli da trasporto leggeri, tutti con motore diesel, a causa dei consumi di carburante superiori, dell'anzianità media dei mezzi e delle normative anti-inquinamento più permissive a parità di aggiornamento (es. Euro 5,6). Nelle aree urbane è invece il traffico degli autoveicoli, sempre in continuo aumento, a costituire la principale fonte, ancora oggi, nonostante il progressivo miglioramento degli scarichi (6,24,29,30,31). Da questi dati, in relazione all'anzianità del parco auto e alla percentuale di automezzi diesel è verosimile valutare che nelle aree urbane almeno un terzo del circolante è costituito da veicoli con emissioni termiche altamente inquinanti: sostanze fortemente cancerogene quali PM, in particolare PM_{2,5}, e altre emissioni di cui alcune ancora oggi non monitorate.

Infatti, secondo uno studio inglese del 2015 (monitoraggio 2012) l'impatto del diesel sarebbe gravemente sottovalutato in tutta Europa in quanto nella combustione a diesel vengono

FIGURA 3 Concentrazioni di PM₁₀ nel 2019 e nel 2020 in relazione al valore limite giornaliero dell'UE



rilasciati anche percentuali elevate di idrocarburi con catene di carbonio molto lunghe che tuttora non si sono potute monitorare nelle stazioni di rilevamento, in quanto difficili da misurare.

TABELLA 1. Giorni totali di superamento dei limiti previsti per le polveri sottili (PM10) o per l’ozono nei capoluoghi di provincia italiani nell’anno solare 2018

Brescia 150	Genova 103	Vercelli 41
Lodi 149	Avellino 89	Ferrara 41
Monza 140	Lecco 88	Bologna 39
Venezia 139	Terni 86	Trento 38
Alessandria 136	Rimini 82	Udine 37
Milano 135	Vicenza 82	Sondrio 35
Torino 134	Piacenza 80	Pisa 32
Padova 130	Varese 78	Trieste 32
Bergamo 127	Roma 72	Macerata 31
Cremona 127	Napoli 72	Rieti 31
Rovigo 121	Mantova 65	Savona 28
Modena 117	Lucca 61	Aosta 27
Treviso 116	Forlì 48	Benevento 27
Frosinone 116	Firenze 45	Pistoia 27
Pavia 115	Grosseto 44	Agrigento 26
Verona 114	Pordenone 44	Bolzano 26
Asti 113	Como 43	Enna 26
Parma 112	Biella 42	
Reggio Emilia 111	Ravenna 42	

Note: in rosso i giorni totali di superamento delle città in cui si è registrato nel 2018 sia il superamento dei limiti del PM10 che dell’ozono; in nero i giorni di superamento del limite previsto per l’ozono (25 giorni all’anno); per la città di Ferrara si riportano i giorni di superamento previsti per le polveri sottili (35 giorni all’anno).
Fonte: Legambiente da dati ARPA (17).

EMISSIONI DA TRAFFICO DA SCARICO E NON DA SCARICO (2020-2022)

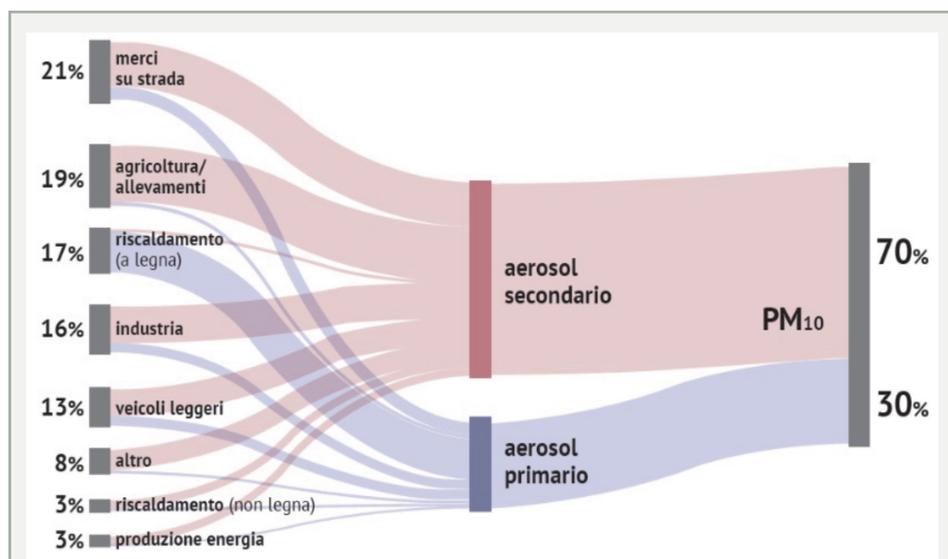
Per quanto riguarda le PM da traffico recentemente è stato poi evidenziato (30) che solo una metà deriva da PM da scarichi, mentre l’altra metà è causata dall’usura dei freni, degli pneumatici, del fondo stradale e dalla risospensione della polvere stradale.

L’EEA lo ha evidenziato nel 2021 attraverso la rete europea EIONet. Il Rapporto ETC/ATNI 5/2020 (30) indica che negli ultimi 20-30 anni, sotto l’impulso di mirati interventi politici, le emissioni di particolato dagli scarichi dei mezzi di trasporto sono diminuite; nel frattempo, però, le emissioni di PM non di scarico provenienti dai trasporti sono state in costante aumento alla pari con la crescente domanda di trasporto. In particolare poi, le emissioni di particolato non di scarico hanno superato quelle di scarico come fonte di emissione dominante nei trasporti a partire dal 2012 per PM10 e dal 2018 per PM2,5. Pertanto la quantità di particolato non di scarico emesso da un veicolo è determinata da molti fattori, tra cui il peso del veicolo, lo stile di guida, la composizione del materiale di freni, pneumatici e strade e la quantità di polvere sulle superfici stradali (30,31).

Le emissioni di PM non di scarico richiedono una ulteriore e maggiore attenzione soprattutto perché stanno emergendo prove che l’usura degli pneumatici è una fonte importante di microplastiche (MP) nell’ambiente con i conseguenti rischi di inalazione (30).

I DANNI SULLA SALUTE

FIGURA 4 Emissioni di “PM10 equivalente” in Emilia Romagna



Note: la larghezza della banda è proporzionale al “PM10 equivalente”
Fonte: Lifeprepare 2020(29)

Gli effetti sulla salute umana degli inquinanti in atmosfera sono ben noti e sono oggetto di numerosi studi scientifici condotti da più di 20 anni. Per i rischi da esposizioni a lungo termine sono stati condotti, e sono ancora in corso, studi epidemiologici della durata di molti anni, da parte di diversi Istituti europei e italiani. In particolare, lo studio Escape (European Study of Cohorts for Air Pollution Effects) (36) è un progetto UE nato per valutare gli effetti a lungo termine dell’inquinamento dell’aria sui cittadini del Vecchio Continente (37). Lo studio coinvolge centinaia di migliaia di persone, incrociando i dati sull’esposizione all’inquinamento e registrando i livelli di particolato dei luoghi dove si abita e si lavora, con i dati sulle malattie. Il tutto cercando di “ripulire” dai possibili fattori

di interferenza, come ad esempio l'abitudine al fumo o la dieta (38).

Nel 2019, l'inquinamento atmosferico ha continuato a causare un carico significativo di morte prematura e malattie nei 27 Stati membri dell'UE: 307.000 decessi prematuri sono stati attribuiti all'esposizione cronica al PM_{2,5}, 40.400 all'esposizione cronica al biossido di azoto (NO₂) e 16.800 all'esposizione acuta all'ozono (5). Per l'Italia nel 2018 sono state conteggiate 84.400 morti precoci/anno, tanto da essere inserita nei primi posti della classifica in Europa (39,28). Quindi 13,4/100 di tutte le morti all'anno in Italia in epoca pre-Covid, secondo i dati ISTAT 2018 (640.000 decessi) (40), si ritiene siano state causate e possano essere causate tuttora da inquinamento atmosferico.

L'esposizione al PM_{2,5} provoca malattie cardiovascolari, cancro ai polmoni e altre malattie che portano a decesso prematuro. In alcune città più grandi persistono elevate concentrazioni di NO₂ da traffico stradale, che correlano con asma e problemi respiratori (41).

C'è anche l'evidenza che l'esposizione all'inquinamento atmosferico possa interessare ogni organo del corpo complicando ed esacerbando le condizioni di salute esistenti (FIGURA 5) (16) con variazioni a seconda dell'età (FIGURA 6) (42). Queste evidenze sono state riprese dall'ISS (43) e dal PNP (3). Gli studi (44) suggeriscono che le particelle ultrafini possano raggiungere la circolazione sistemica attraverso l'inalazione e la diffusione dagli alveoli terminali o attraverso l'ingestione di particelle inalate a seguito della clearance mucociliare dalle vie aeree. Una volta nell'intestino, i componenti del PM possono alterare la composizione e la funzione del microbiota intestinale supportando o inibendo la crescita di microbi specifici creando così le condizioni per influenzare negativamente il tratto gastrointestinale e creare le condizioni per una serie di malattie croniche (44).

Gli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla salute non dipendono solo dall'esposizione, ma anche dalla vulnerabilità delle persone. Questa può aumentare a causa dell'età e di particolari stati fisiologici (es. bambini, anziani, donne in gravidanza), di condizioni di salute preesistenti o comportamenti particolari. Un ampio corpus di prove suggerisce che le persone in condizione socio-economica inferiore tendono a vivere in ambienti con una qualità dell'aria peggiore (16,42) (FIGURA 7)

Negli ultimi anni si sono aggiunti importanti studi multicentrici, come per esempio il progetto UE Elapse (Effects of Low-Level Air Pollution: A Study in Europe) (45), che stanno indagando e rilevando

in breve

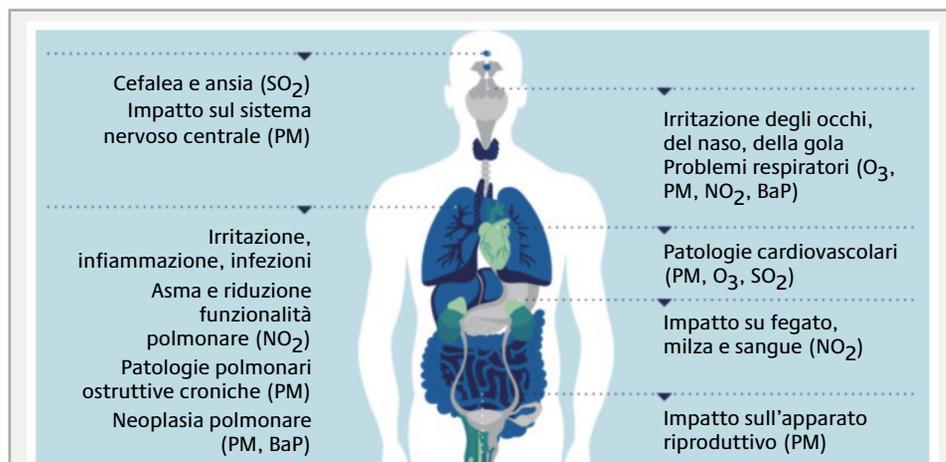
► **L'inquinamento atmosferico è il più grande rischio per la salute ambientale in Europa, causa di malattie cardiovascolari, respiratorie e a carico di altri organi che portano alla perdita di anni di vita in salute e, nei casi più gravi, a decesso prematuro. Il traffico veicolare rappresenta quasi ovunque la causa principale di questo inquinamento, con contributi variabili dal 40% all'80% a seconda dei diversi contesti territoriali geografici: i valori più elevati in numerose città del Nord Italia**

come l'esposizione a lungo termine anche a bassi livelli di inquinamento dell'aria è associata alla mortalità, e la correlazione si osserva anche per valori al di sotto degli attuali standard europei e dei valori delle precedenti linee guida OMS (valori PM_{2,5} di 10 µg/m³) (46,47).

• Malattie cardiovascolari

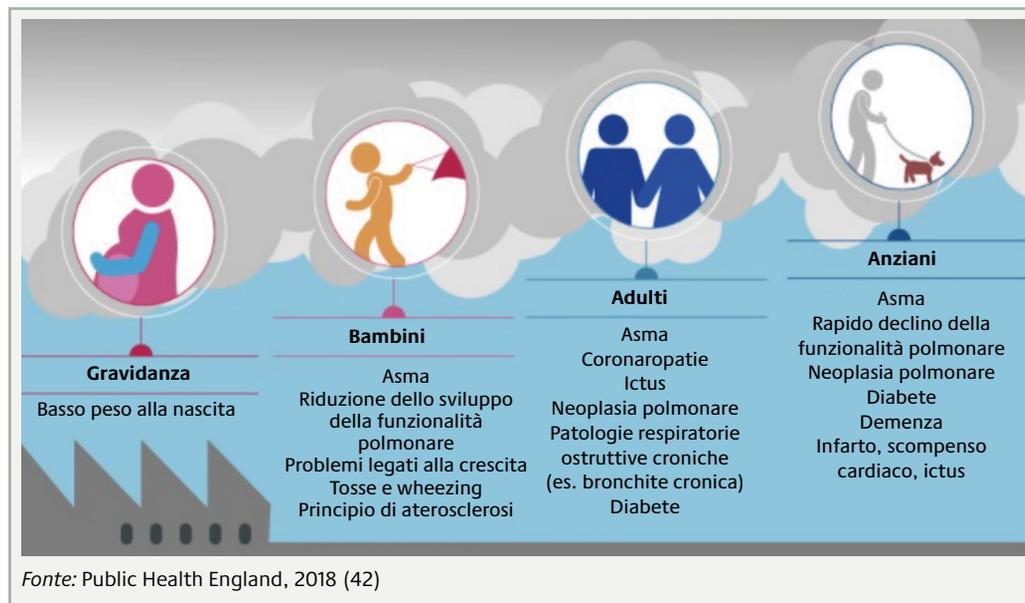
Si deve allo smog un quarto delle vittime per ictus, infarto, ipertensione, scompenso cardiaco, aritmie, fibrillazione atriale, tromboembolismo venoso. Lo smog sembra infatti influire sullo sviluppo dell'aterosclerosi (38). Il rischio di ictus, una delle principali cause di disabilità e la seconda causa di

FIGURA 5 Impatto dell'inquinamento atmosferico sulla salute umana



Note: PM_{2,5}, particolato con diametro inferiore o uguale a 2,5 µm; PM₁₀, particolato con diametro minore o uguale a 10 µm; O₃, ozono, NO₂, biossido di azoto, BaP, benzo(a)pireni, SO₂, biossido di zolfo (anidride solforosa)
Fonte: EEA, 2020 (16)

FIGURA 6 Effetti dell'inquinamento atmosferico in funzione dell'età e di alcune specifiche condizioni



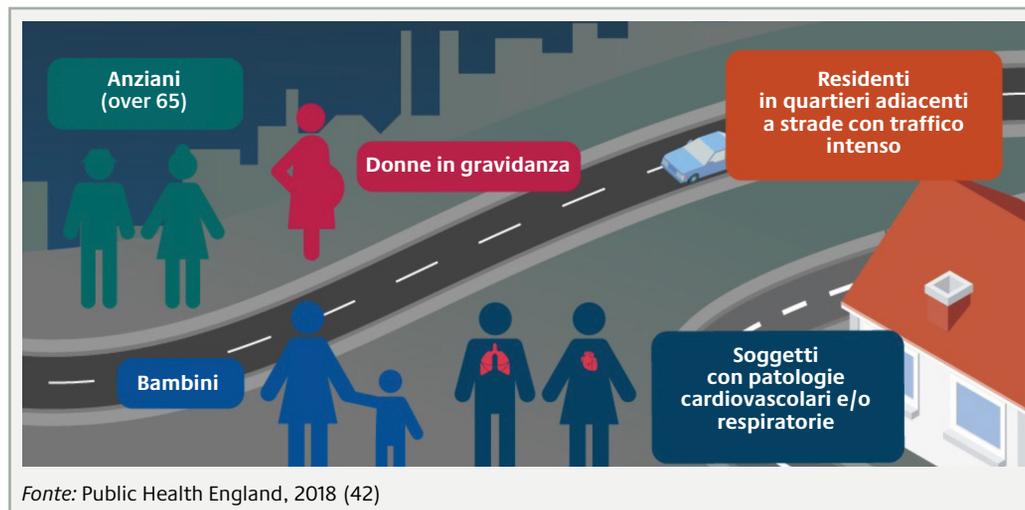
morte più comune al mondo (48), è più pronunciato nelle persone con problematiche cardiovascolari per malattia delle grandi arterie o dei piccoli vasi (48). L'incidenza di ictus e malattie coronariche è associata anche a concentrazioni di inquinanti inferiori agli attuali valori limite, come rilevato nello studio Elapse (49).

• **Tumori**

Riguardo ai decessi per tumore polmonare, per i quali oggi conosciamo che nel 29% dei casi l'inquinamento atmosferico sia una concausa (38), i primi risultati sono stati quelli del 2013 (37). Allora un ampio studio epidemiologico aveva

sul cancro (IARC), sempre nel 2013, aveva incluso l'inquinamento atmosferico e le PM tra le sostanze di classe 1, ovvero quelle sicuramente cancerogene (50). I risultati hanno indicato anche che non esistono limiti al di sotto dei quali l'effetto nocivo svanisca (50), risultati poi confermati da altri studi successivi, in particolare da uno studio Elapse 2020 per l'esposizione ambientale a lungo termine al PM2,5 (52). L'evidenza per i tumori in altri organi fino al 2021 era limitata, ma un recente ampio studio europeo nell'ambito del progetto Elapse (53) ha rilevato associazioni tra inquinamento atmosferico e incidenza di cancro al fegato, anche a livelli inferiori agli attuali standard dell'UE, confermando così anche i risultati di

FIGURA 7 Situazioni che comportano maggiore vulnerabilità agli effetti dannosi degli inquinanti



interessato più di 300.000 soggetti tra i 43 e i 73 anni per una media di 12,8 anni (studio Escape), mettendo in relazione l'eventuale comparsa del tumore polmonare con il grado di inquinamento, in particolare per le esposizioni a PM10 e PM2,5 legate soprattutto all'inquinamento da traffico (50). I risultati hanno evidenziato che per ogni incremento di 5 microgrammi ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) di PM2,5, il rischio relativo di ammalarsi di tumore al polmone aumenta del 18%, mentre cresce del 22% per ogni aumento di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di PM10 (50) (51). I risultati sono stati talmente convincenti che l'Agenzia internazionale per la ricerca

diversi studi precedenti (53); analoghe considerazioni in uno studio Escape 2021 sul cancro gastrico (54) e, sempre nello stesso anno, in un ampio studio anche per il tumore pancreatico (55) e il cancro al colon (56). In merito al cancro alla mammella alcuni studi hanno evidenziato un'associazione con NO₂ (57) e forti sospetti anche per il particolato ultrafine (50).

• **Patologie respiratorie non oncologiche**

Da tempo sono conosciuti gli effetti non cancerogeni dell'inquinamento

atmosferico sull'apparato respiratorio (58). I soggetti con malattie respiratorie croniche come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e l'asma sono particolarmente vulnerabili agli effetti dannosi degli inquinanti atmosferici contribuendo ad aumentare la morbilità e la mortalità respiratoria (59).

In uno studio Elapse 2021 è stato evidenziato che anche l'esposizione a lungo termine a bassi livelli di inquinamento atmosferico è associata allo sviluppo di BPCO. Gli inquinanti legati al traffico, NO₂ e le PM, possono essere i più rilevanti (60). A questi inquinanti noti si è aggiunto recentemente anche il ruolo delle microplastiche (MP) provenienti prevalentemente dall'usura degli pneumatici (30). Per le MP incluse nei PM permane il rischio cancerogeno, mentre per le altre libere ancora non ci sono dati del tutto certi (30). È un rischio per la salute umana (respiratoria) a oggi irrisolto se possano causare o contribuire alla patogenesi di diverse malattie polmonari (61); in particolare si sospetta un impatto delle micro- e nano-plastiche sulle malattie allergiche (62). Inoltre, le MP non da scarico si sommano a quelle inalate/assunte provenienti oggi da varie fonti (33,34). Risale a marzo di quest'anno la scoperta che MP sono state riscontrate, per la prima volta, nel sangue dell'80% delle persone testate (22 volontari in buona salute) mostrando che possono viaggiare nel corpo e depositarsi negli organi, con impatti sulla salute ancora sconosciuti anche se è già ben noto che causano danni alle cellule in laboratorio (35).

• **Patologie neurodegenerative e disturbi psichiatrici**

Recenti ampie prove indicano che l'inquinamento atmosferico può anche influenzare negativamente il cervello e contribuire all'eziopatogenesi delle malattie neurodegenerative, in particolare malattia di Alzheimer e malattia di Parkinson e il disturbo dello spettro autistico (63). Esistono anche evidenze per il declino cognitivo e le demenze non Alzheimer (64,65). Prestazioni cognitive significativamente più scarse sono state associate all'esposizione, anche a bassi livelli, all'inquinamento atmosferico esterno (66).

• **Diabete di tipo 2 e obesità**

Numerose evidenze scientifiche hanno constatato che l'esposizione agli inquinanti atmosferici, soprattutto al PM, può aumentare il rischio di obesità e diabete di tipo 2 attraverso alterazioni del microbioma intestinale (44) o anche aumentare la vulnerabilità dei pazienti diabetici (67).

• **Apparato riproduttivo e gravidanza**

L'esposizione all'inquinamento atmosferico è stata chiaramente associata anche alla tossicità riproduttiva, sia per alterazione dei parametri seminali nell'uomo (68), sia per insorgenza di infertilità nella donna (69). Non solo sulla fertilità, ma l'esposizione materna all'inquinamento atmosferico, PM fini e ultrafini, è associata anche a impatti negativi su gravidanza, neonati e bambini (15). Parto pretermine, basso peso alla

nascita e aborti spontanei sono stati riscontrati in diversi studi, così come numerosi esiti avversi alla nascita e impatti sui sistemi respiratori dei bambini, sullo stato immunitario, sullo sviluppo del cervello e sulla salute cardio-metabolica (70,71,72,73,74,75).

• **Infanzia**

Un'ampia letteratura scientifica evidenzia la maggior vulnerabilità dei bambini all'inquinamento atmosferico rispetto agli adulti e che le esposizioni in età infantile, oltre a determinare effetti misurabili nel bambino stesso, si proiettano anche negli anni successivi rendendo l'individuo più vulnerabile durante tutto il suo percorso di vita (72,73,76). Infatti, i neonati e i bambini sono particolarmente sensibili all'inquinamento atmosferico, perché i loro organi sono in via di sviluppo e assumono un maggiore quantitativo di aria per peso corporeo. Gli effetti sulla salute legati all'inquinamento atmosferico comprendono non solo esacerbazioni di malattie respiratorie, ma anche un ridotto sviluppo della funzione polmonare e una maggiore incidenza di asma. Ulteriori esiti preoccupanti includono, disturbi dello sviluppo neurologico, perdita del quoziente intellettivo, tumori pediatrici e aumento del rischio di andare incontro a patologie croniche in età adulta. Questi effetti sono mediati da stress ossidativo, infiammazione cronica, interruzione del sistema endocrino e meccanismi genetici ed epigenetici nel corso della vita (72,77).

L'inquinamento da NO₂ legato alla combustione continua a contribuire in modo importante all'incidenza dell'asma pediatrico a livello globale, in particolare nelle città (72,75,78).

EVOLUZIONE DELLE CONOSCENZE E DEI RISCHI (2005-2018)

Già nel 2005 l'OMS aveva indicato valori limite per i più pericolosi inquinanti; per esempio per PM_{2,5} livello medio annuale di 10 µg/m³ (37).

Nel 2008, l'UE aveva indicato valori molto superiori (doppi e superiori al doppio), in quanto con i valori OMS gran parte delle aree europee sarebbero state oltre i limiti, con l'indicazione di riuscire man mano a diminuirli (79). Questa riduzione progressivamente è avvenuta per gran parte dell'Europa. In Italia invece, in particolare nel Bacino Padano, si è osservato il superamento costante dei valori UE stabiliti, con valori anche al doppio di quelli prefissati, tanto che si sono susseguite tre infrazioni da parte della Commissione Europea: 2014, 2015, 2020 (80), con condanna della Corte di Giustizia Europea nel 2020 per il superamento continuativo dei limiti del PM₁₀ nel periodo 2008-2017 (81). Purtroppo, però, fino ad alcuni anni fa si riteneva che gli sforamenti, anche se frequenti nell'anno, non incidessero molto sulla salute pubblica.

Nell'ultimo decennio, invece, nella letteratura scientifica si sono succedute, sempre più numerose, ampie evidenze della pericolosità dell'inquinamento atmosferico.

Sulla base di questi studi, da alcuni anni, l'indicazione sia internazionale-EEA (79), che nazionale - ISS (76), in tema

di tutela della salute, è di confrontare i valori riscontrati solo con quelli indicati dall'OMS.

CONCLUSIONI: QUALITÀ DELL'ARIA SCARSA (2021-2022)

Nel settembre 2021, l'OMS, sulla base delle ultime indagini epidemiologiche, ha ridotto ulteriormente i valori limite. La revisione ha riguardato vari parametri, primo fra tutti il PM_{2,5} con il livello medio annuale passato da 10 a 5 µg/m³ (82,83). Subito 100 società scientifiche a livello mondiale hanno chiesto ai governi di attuare drastiche politiche per la riduzione dell'inquinamento atmosferico (83). Per l'Italia 10 importanti società medico-scientifiche (84). I rapporti dell'EEA (18,85), tratti dalle rilevazioni delle varie ARPA, evidenziano come nel Bacino Padano i valori medi annui di PM_{2,5} sono compresi tra 15-25 µg/m³; con una qualità dell'aria definita "scarsa"; già nel 2016, l'ISS (76) aveva evidenziato nelle aree urbane livelli medi di 18 µg/m³ nell Nord Italia (su cui pesa la presenza del Bacino Padano). Sono valori superiori di 3-5 volte gli attuali limiti OMS. A ciò si aggiunge che nei quartieri urbani, ove è maggiore il traffico e i livelli sono ancora più marcati, di frequente non sono posizionate centraline per PM_{2,5}, mentre possono essere presenti per PM₁₀. Da qui un'indicazione cautelativa che i valori medi riscontrati per il PM_{2,5} debbano essere verosimilmente aumentati. Analoghe considerazioni pure per il PM₁₀, anche nel 2020 nonostante l'impatto delle misure di blocco (86). Da questi continui superamenti, gli evidenti riflessi in termini di salute pubblica. Infatti, come indica l'ISS, l'attuazione di azioni di

prevenzione durante la fase critica infantile-adolescenziale può produrre immensi benefici per la salute pubblica in termini di riduzione del carico di patologie e costi sanitari (76). Oggi, sulla base di tutte le evidenze scientifiche, gli studi e le agenzie internazionali (14,31) indicano che non esiste un rimedio immediato per una valida tutela sanitaria a parte la riduzione del traffico, in particolare negli ambiti urbani. E in contemporanea, ovviamente, la messa in atto di tutti gli altri provvedimenti già indicati dall'UE (87), ma per i quali i tempi sono più dilatati: per esempio altri interventi su traffico/trasporti, settore energia commerciale e residenziale legata al riscaldamento domestico, sensibilizzazione dell'opinione pubblica sull'inquinamento atmosferico, verde pubblico, emissioni industriali, emissioni aree agricole, pianificazione urbana lungimirante ecc. (88,89,90,91).

Occorre quindi l'impegno di tutti per meglio tutelare quanto prima la nostra salute e quella delle prossime generazioni. Sicuramente i medici, direttamente o attraverso i propri Ordini, possono avere la professionalità per offrire agli enti e strutture preposte una documentazione scientifica in materia, esauriente e aggiornata e la disponibilità per una massima collaborazione.



Tempo di lettura consigliato: 60 minuti



Obiettivo formativo: Integrazione interprofessionale e multi-professionale, interistituzionale (Tabella A, Codice 8)

Bibliografia

1. EEA - European Environment Agency (2021). Europe's air quality status 2021-update. <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2021/air-quality-status-briefing-2021>
2. WHO World Health Organization - Europe (2021). Ambient (outdoor) air pollution. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health#:~:text=Key%20facts,acute%20respiratory%20diseases%2C%20including%20asthma](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health#:~:text=Key%20facts,acute%20respiratory%20diseases%2C%20including%20asthma)
3. Ministero della Salute - Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria: Piano Nazionale di Prevenzione 2020-2025. 5.5 Ambiente, clima e salute:74. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf
4. ISS Istituto Superiore di Sanità (2022). Inquinamento dell'aria outdoor e indoor. <https://www.iss.it/inquinamento-atmosferico-e-indoor>
5. EEA European Environment Agency (2021.12) Europe's urban population remains at risk due to levels of air pollution known to damage health. <https://www.eea.europa.eu/highlights/europes-urban-population-remains-at>
6. Lifeprepare: Il Progetto. <https://www.lifeprepare.eu/index.php/progetto/>
7. Lifeprepare: Partners di Progetto. <https://www.lifeprepare.eu/index.php/partner/>
8. ARPAT Agenzia Prevenzione Ambiente Energia Toscana . PM 10. 2021. <http://www.arpat.toscana.it/temi-ambientali/aria/monitoraggio/inquinanti-monitorati/pm10>
9. ARPAT Agenzia Prevenzione Ambiente Energia Toscana . PM 5. 2021. <http://www.arpat.toscana.it/temi-ambientali/aria/monitoraggio/inquinanti-monitorati/pm2-5>
10. ARPA Umbria Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale. Biossido di azoto - NO₂ / Ossidi di azoto - Nox. <https://www.arpa.umbria.it/monitoraggi/aria/contenuto.aspx?idpagina=12>
11. ARPAV Agenzia Regionale per la Prevenzione e Protezione Ambientale del Veneto. A proposito di Ozono... <https://www.arpa.veneto.it/temi-ambientali/aria/a-proposito-di-ozono>
12. ednHUB European Data News Hub Environmental Pollution Health (2019) - Air Pollution Hotspots in Europe. <https://ednh.news/air-pollution-hotspots-in-europe/>

13. EEA - European Environment Agency (2020). Urban air quality. <https://www.eea.europa.eu/themes/air/urban-air-quality>
14. EEA - European Environment Agency. Managing air quality in Europe-23.03.2022. <https://www.eea.europa.eu/publications/managing-air-quality-in-europe/managing-air-quality-in-europe>
15. EEA - European Environment Agency (2019). Air quality in Europe — 2019 report:28: 13-14. <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2019> - e riferimenti ivi contenuti
16. EEA - European Environment Agency (2020). Air pollution: how it affects our health. <https://www.eea.europa.eu/themes/air/health-impacts-of-air-pollution>
17. Legambiente. - Mal'aria (2019): Il Rapporto Annuale Annuale Sull'inquinamento Atmosferico Nelle Città Italiane. <https://www.legambiente.it/comunicati-stampa/malaria-2019-il-rapporto-annuale-annuale-sullinquinamento-atmosferico-nelle-citta-italiane/>
18. EEA - European Environment Agency (19.04.2022). Exceedance of air quality standards in Europe. <https://www.eea.europa.eu/ims/exceedance-of-air-quality-standards>
19. EC.europa.eu. Voitures particulières pour 1000 habitants 2010-2019. https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/road_eqs_carhab/default/table?lang=fr
20. ARPAT Agenzia Prevenzione Ambiente Energia Toscana - ARPAT NEWS 21.02/2020 Il contributo all'inquinamento dei motori a ciclo diesel. <http://www.arpat.toscana.it/notizie/arpatnews/2020/022-20/il-contributo-allinquinamento-dei-motori-a-ciclo-diesel>
21. ANFIA (2021) - Ass.ne Naz.le Filiera Industria Automobilistica. Statistiche Italia - Parco circolante <https://www.anfia.it/it/automobile-in-cifre/statistiche-italia/parco-circolante>
22. ACI (2021) - Automobile Club d'Italia. Studi e Ricerche - Annuario Statistico 2021 - Sintesi dei risultati <https://www.anfia.it/it/automobile-in-cifre/statistiche-italia/parco-circolante>
23. ACI (2020) - Automobile Club d'Italia. Studi e Ricerche - Autoritratto 2020. https://www.aci.it/fileadmin/documenti/studi_e_ricerche/dati_statistiche/autoritratto2020/Note_metodologiche_e_considerazioni_2020.pdf
24. SNP Ambiente Sistema Nazionale per la Protezione dell'ambiente (2020). Qual è l'impatto del traffico sulla qualità dell'aria? https://www.snpambiente.it/2020/01/22/qual-e-limpatto-del-traffico-sulla-qualita-dellaria/?fbclid=IwAR3mD93ieL8iDUrVWgSolTy0fxSiBCCbMu8b-kpLFy_AAhO0RbG2pHRyAqo
25. SNP Ambiente Sistema Nazionale per la Protezione dell'ambiente (2020). L'inquinamento nei centri urbani e le problematiche del Diesel. <https://www.snpambiente.it/2020/07/29/linquinamento-nei-centri-urbani-e-le-problematiche-del-diesel/>
26. ARPAT Agenzia Prevenzione Ambiente Energia Toscana (2016). L'impatto dei motori diesel sulla qualità dell'aria <http://www.arpat.toscana.it/notizie/notizie-brevi/2016/limpatto-dei-motori-diesel-sulla-qualita-dellaria>
27. ARPAT Agenzia Prevenzione Ambiente Energia Toscana (2012). I gas di scarico dei motori diesel nella lista delle sostanze cancerogene certe. <http://www.arpat.toscana.it/notizie/notizie-brevi/2012/i-gas-di-scarico-dei-motori-diesel-nella-lista-delle-sostanze-cancerogene>
28. Carvalho H. Air pollution-related deaths in Europe - time for action - J Glob Health. 2019 Dec; 9(2): 020308.
29. Lifeprepare (2020). Qualità dell'aria nel Bacino Padano. Le molteplici cause di un problema complesso. <https://www.lifeprepare.eu/index.php/2020/01/27/qualita-dellaria-nel-bacino-padano-le-molteplice-cause-di-un-problema-complesso/>
30. ETC/ATNI (2021), ETC/ATNI Report (5/2020). Transport Non-exhaust PM-emissions. An overview of emission estimates, relevance, trends and policies. <https://www.eionet.europa.eu/etcs/etc-atni/products/etc-atni-reports/etc-atni-report-5-2020-transport-non-exhaust-pm-emissions-an-overview-of-emission-estimates-relevance-trends-and-policies>
31. OECD - OCSE (2020). Non-exhaust Particulate Emissions from Road Transport: An Ignored Environmental Policy Challenge. OECD Publishing, Paris. <https://www.actu-environnement.com/media/pdf/news-36643-rapport-ocde-emissions-hors-echappement.pdf>
32. UE Commission (2016) Science for Environment policy. Air quality impact of diesel 'severely underestimated'. https://ec.europa.eu/environment/integration/research/newsalert/pdf/air_quality_impact_of_diesel_severely_underestimated_442na1_en.pdf
33. EC European Commission - We eat and inhale thousands of bits of plastic every year. Now what? -Horizon The EU Research & Innovation Magazine 10.01.2022. <https://ec.europa.eu/research-and-innovation/en/horizon-magazine/we-eat-and-inhale-thousands-bits-plastic-every-year-now-what>
34. Campanale C. et al. A Detailed Review Study on Potential Effects of Microplastics and Additives of Concern on Human Health. Int J Environ Res Public Health. 2020 Feb; 17(4): 1212.
35. Leslie H.A. et al. Discovery and quantification of plastic particle pollution in human blood. Environ Int. 2022 Mar 24;107199.
36. Escape: European Study of Cohorts for Air Pollution Effects. <http://www.escapeproject.eu/>
37. ISS Istituto Superiore di Sanità - Ambiente e Salute. Impatto dell'inquinamento sulla salute della popolazione europea: il progetto Escape (19.12.2013). <https://www.epicentro.iss.it/ambiente/InquinamentoEscape2013>
38. Fondazione Umberto Veronesi. Magazine 26.01.2019. Tumori e ictus fra gli effetti dell'inquinamento atmosferico <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/oncologia/tumori-e-ictus-fra-gli-effetti-dellinquinamento-atmosferico>
39. EEA - European Environment Agency. Premature deaths attributable to air pollution - 2015 Ultima modifica 23.11.2020. <https://www.eea.europa.eu/media/newsreleases/many-europeans-still-exposed-to-air-pollution-2015/premature-deaths-attributable-to-air-pollution>
40. ISTAT - Istituto.Nazionale.di.Statistica - . Andamento dei decessi nel periodo 2015-2021. <https://public.tableau.com/app/>

profile/istat.istituto.nazionale.di.statistica/viz/Andamentodeidecessi2015-2021_/Andamentodeidecessi

41. EEA European Environment Agency (2022.04). Vast majority of Europe's urban population remains exposed to unsafe levels of air pollution. <https://www.eea.europa.eu/highlights/vast-majority-of-europes-urban>
42. Public Health England. Health matters: air pollution (14.11.2018). <https://www.gov.uk/government/publications/health-matters-air-pollution/health-matters-air-pollution#:~:text=Poor%20air%20quality%20is%20the,leading%20to%20reduced%20life%20expectancy>.
43. ISS Istituto Superiore di Sanità - Ambiente e Salute (2016). Inquinamento atmosferico e rischi per la salute. <https://www.epicentro.iss.it/ambiente/AirPollution2016>
44. Fouladi F. et al. Air pollution exposure is associated with the gut microbiome as revealed by shotgun metagenomic sequencing. *Environ Int.* 2020 May;138:105604
45. Elapse: Effects of Low-Level Air Pollution: A Study in Europe. <http://www.elapseproject.eu/>
46. Strak M. et al. Long term exposure to low level air pollution and mortality in eight European cohorts within the ELAPSE project: pooled analysis. *BMJ.* 2021 Sep 1;374:n1904
47. Stafoggia M. et al. Long-term exposure to low ambient air pollution concentrations and mortality among 28 million people: results from seven large European cohorts within the ELAPSE project. *Lancet Planet Health.* 2022 Jan;6(1): e09-e18
48. Verhoeven J.I. et al. Ambient air pollution and the risk of ischaemic and haemorrhagic stroke. *Lancet Planet Health.* 2021 Aug;5(8):e542-e552.
49. Wolf K. et al. Long-term exposure to low-level ambient air pollution and incidence of stroke and coronary heart disease: a pooled analysis of six European cohorts within the ELAPSE project. *Lancet Planet Health.* 2021 Sep;5(9):e620-e632.
50. AIRC - Ass.ne Italiana Ricerca sul cancro (2018). L'inquinamento atmosferico può aumentare il rischio di ammalarsi di cancro al polmone e di altri tipi di tumore? <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/corretta-informazione/inquinamento-atmosferico>
51. Raaschou-Nielsen O et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol.* 2013 Aug;14(9):813-22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23849838/>
52. Hvidtfeldt UA et al. Long-term low-level ambient air pollution exposure and risk of lung cancer - A pooled analysis of 7 European cohorts. *Environ. Int.* 2021 Jan;146:106249.
53. So R et al. Long-term exposure to air pollution and liver cancer incidence in six European cohorts. *Int J Cancer.* 2021 Dec 1;149(11):1887-1897
54. Nagel G. et al. Air pollution and incidence of cancers of the stomach and the upper aerodigestive tract in the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Int J Cancer.* 2018 Oct 1;143(7):1632-1643
55. Bogumil D et al. The association between ambient air pollutants and pancreatic cancer in the Multiethnic Cohort Study. *Environ Res.* 2021 Nov;202:111608.
56. Chu H et al. A prospective study of the associations among fine particulate matter, genetic variants, and the risk of colorectal cancer. *Environ Int.* 2021 Feb;147:106309.
57. Gabet S et al. Breast Cancer Risk in Association with Atmospheric Pollution Exposure: A Meta-Analysis of Effect Estimates Followed by a Health Impact Assessment. *Environ Health Perspect.* 2021 May;129(5):57012
58. 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;161:665-73.
59. Jiang X et al. Air pollution and chronic airway diseases: what should people know and do? *J Thorac Dis.* 2016 Jan; 8(1): E31-E40
60. Liu S et al. Long-term exposure to low-level air pollution and incidence of chronic obstructive pulmonary disease: The ELAPSE project. *Environ Int.* 2021 Jan;146:106267
61. Amato-Lourenço LF. An emerging class of air pollutants: Potential effects of microplastics to respiratory human health? *Sci Total Environ.* 2020 Dec 20;749:141676
62. Tzilivakis K. We eat and inhale thousands of bits of plastic every year. Now what? *HORIZON The EU Research & Innovation Magazine* 10.01.2022. <https://ec.europa.eu/research-and-innovation/en/horizon-magazine/we-eat-and-inhale-thousands-bits-plastic-every-year-now-what>
63. Costa LG. et al. Effects of air pollution on the nervous system and its possible role in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Pharmacol Ther.* 2020 Jun;210:107523
64. Peters R et al. Air Pollution and Dementia: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2019;70(s1):145-163
65. Delgado-Saborit J.M. et al. A critical review of the epidemiological evidence of effects of air pollution on dementia, cognitive function and cognitive decline in adult population. *Sci Total Environ.* 2021 Feb 25;757:143734
66. Zare Sakhvidi M.J. et al. Outdoor air pollution exposure and cognitive performance: findings from the enrolment phase of the CONSTANCES cohort. *Lancet Planet Health* 2022 Mar;6(3):e219-e229
67. Yi Yang Bo et al. Ambient air pollution and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res.* 2020 Jan;180:108817
68. Jurewicz J. et al. Air pollution from natural and anthropic sources and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Dec 23;16(1):109.

69. Conforti A. et al. Air pollution and female fertility: a systematic review of literature. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018; 16: 117.
70. Stieb DM et al. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ Res.* 2012 Aug;117:100-11
71. Schifano P et al. Effect of ambient temperature and air pollutants on the risk of preterm birth, Rome 2001-2010. *Environ Int.* 2013 Nov;61:77-87
72. Brumberg HL et al. Ambient Air Pollution: Health Hazards to Children. *Pediatrics* 2021 Jun;147(6):e2021051484
73. Perera F et al. Towards a fuller assessment of benefits to children's health of reducing air pollution and mitigating climate change due to fossil fuel combustion. *Environ Res.* 2019 May 172:55-72.
74. Gaskins AJ et al. Air pollution exposure and risk of spontaneous abortion in the Nurses' Health Study II. *Hum Reprod.* 2019 Sep 29;34(9):1809-1817
75. Johnson N.M. et al. Air pollution and children's health-a review of adverse effects associated with prenatal exposure from fine to ultrafine particulate matter. *Environ Health Prev Med.* 2021 Jul 12;26(1):72
76. ISS Istituto Superiore di Sanità (2018); Inquinamento atmosferico e salute dei bambini: l'impegno di OMS e ISS. <https://www.epicentro.iss.it/ambiente/inquinamento-atmosferico-salute-bambini>
77. Ha S et al. Air pollution and neurological development in children. *Dev Med Child Neurol.* 2021 Apr;63(4):374-381
78. Anenberg SC et al. Long-term trends in urban NO₂ concentrations and associated paediatric asthma incidence: estimates from global datasets. *Lancet Planet Health.* 2022 Jan;6(1):e49-e58
79. EEA - European Environment Agency (2018). Exceeding air quality standards in urban areas. <https://www.eea.europa.eu/data-and-maps/indicators/exceedance-of-air-quality-limit-2/assessment>
80. ARPAT Agenzia Prevenzione Ambiente Energia Toscana (2021) - ARPAT NEWS 21.01.2021: Le procedure di infrazione europea a carico dell'Italia in materia di ambiente. <http://www.arpat.toscana.it/notizie/arpatnews/2021/012-21/le-procedure-di-infrazione-europea-a-carico-dellitalia-in-materia-di-ambiente>
81. ARPAT TOSCANA Agenzia Prevenzione Ambiente Energia Toscana. ARPAT NEWS 16/12/2020- La Corte di Giustizia UE condanna l'Italia per il PM10. <http://www.arpat.toscana.it/notizie/notizie-brevi/2020/la-corte-di-giustizia-ue-condanna-litalia-per-il-pm10>
82. WHO World Health Organization - (2021). WHO global air quality guidelines. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345329/9789240034228eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
83. ARPAE Agenzia Prevenzione Ambiente Energia Emilia Romagna (2021). Qualità dell'aria, le nuove linee guida dell'OMS. <https://www.arpae.it/it/notizie/qualita-dellaria-le-nuove-linee-guida-oms>
84. SNP Ambiente Sistema Nazionale per la Protezione dell'ambiente. Qualità dell'aria, le nuove linee guida Oms. <https://www.snpambiente.it/2021/09/24/qualita-dellaria-le-nuove-linee-guida-oms/>
85. EEA - European Environment Agency (17.06.2021). European city air quality viewer. . <https://www.eea.europa.eu/themes/air/urban-air-quality/european-city-air-quality-viewer>
86. EEA - European Environment Agency (28.07.2022). Europe's air quality status 2022. <https://www.eea.europa.eu/publications/status-of-air-quality-in-Europe-2022/europes-air-quality-status-2022>
87. EEA - European Environment Agency (23.03.2022). Air quality management. <https://www.eea.europa.eu/themes/air/air-quality-management>
88. Viana M et al. Air quality mitigation in European cities: Status and challenges ahead.. *Environ Int.* 2020 Oct;143:105907
89. EEA - - European Environment Agency. Europe's urban air quality- re- assessing implementation challenges in cities. EEA Report N°242018- Copenhagen 2019. <https://www.eea.europa.eu/publications/europes-urban-air-quality>
90. Ancona C. The health burden of air pollution in Italy and role of the Italian Network Environment and Health. - Relazione al Convegno: " RESPIRAMI Recent Advances on Air pollution and Health". Milano- 17-18 giugno 2022 - Book of Abstracts - Fondazione IRCCS Cà Granda Osp. Maggiore Policlinico, Reg. Lombardia,, Fondazione Int. Menarini
91. Andersen Z.J. The position of the scientific societies, ERS and ISEE. - Relazione al Convegno: " RESPIRAMI Recent Advances on Air pollution and Health". Milano- 17-18 giugno 2022 - Book of Abstracts - Fondazione IRCCS Cà Granda Osp. Maggiore Policlinico, Reg. Lombardia,, Fondazione Int. Menarini