



MATTIOLI 1885

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

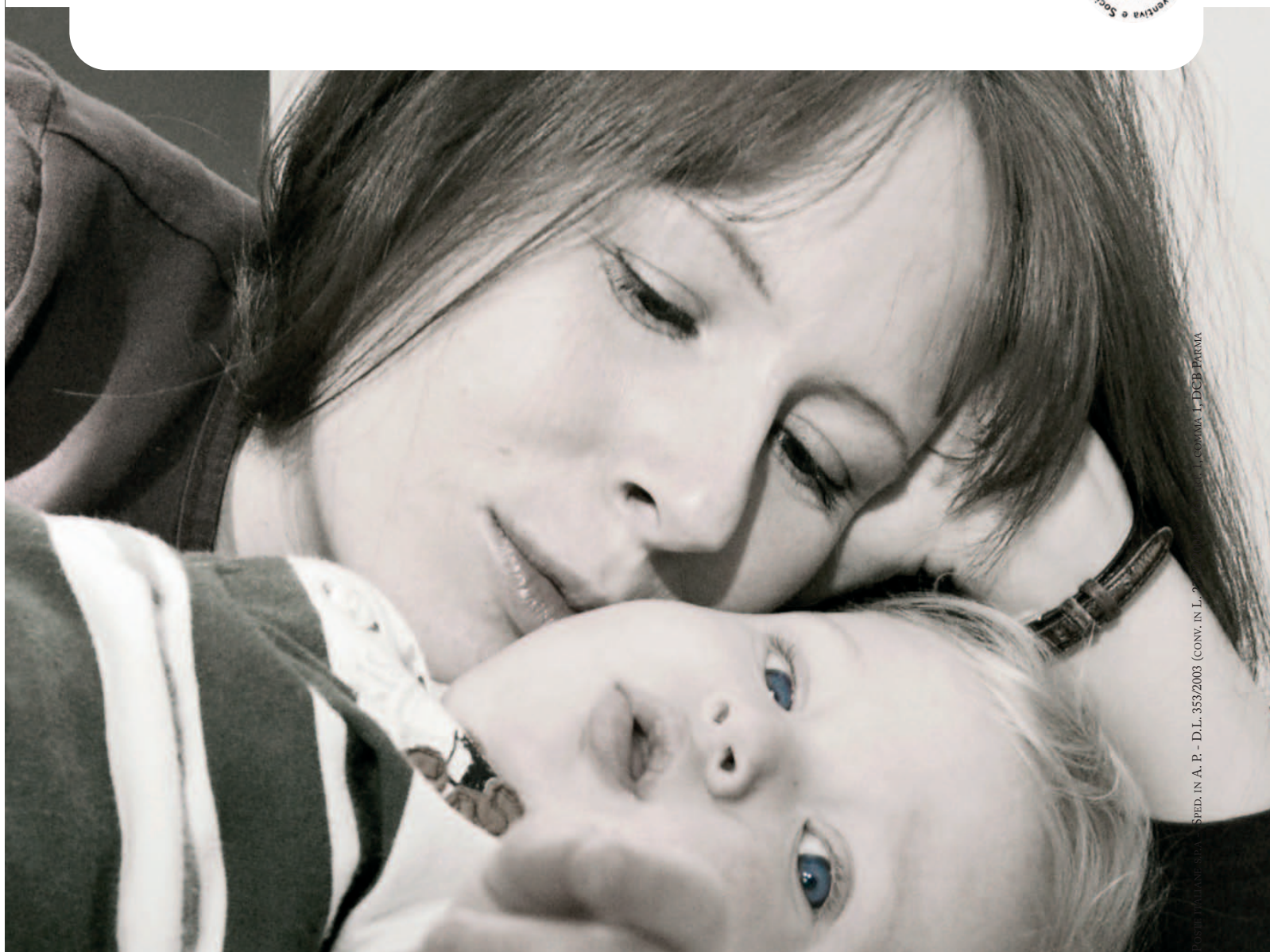


Foto: P. COMMI - I. DCB - PARMA
SPED. IN A. P. - D.L. 353/2003 (CONV. IN L. 27.1.2004 N. 27)

ATTI DEL XXI CONGRESSO SIPPS

AUDITORIUM CENTRO
DIDATTICO POLICLINICO
S. MARIA "LE SCOTTE", SIENA,
30 MAGGIO - 1 GIUGNO 2009

LA PREVENZIONE: DA ATTO MEDICO
A RISORSA PER LA COLLETTIVITÀ



SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

PRESIDENTE

Giuseppe Di Mauro

VICE PRESIDENTI

Sergio Bernasconi

Alessandro Fiocchi

CONSIGLIERI

Chiara Azzari

Giuseppe Banderali

Giacomo Biasucci

Alessandra Graziottin

SEGRETARIO

Susanna Esposito

TESORIERE

Nico Sciolla

REVISORI DEI CONTI

Lorenzo Mariniello

Leo Venturilli

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ

DIRETTORE RESPONSABILE

Guido Brusoni

DIRETTORE

Giuseppe Di Mauro

COMITATO EDITORIALE

Chiara Azzari

Giuseppe Di Mauro

Sergio Bernasconi

Giuseppe Banderali

Giacomo Biasucci

Susanna Esposito

Luigi Falco

Alessandro Fiocchi

Alessandra Graziottin

Nico Sciolla

Lorenzo Mariniello

Leo Venturilli

Registrazione Tribunale di Parma - N. 7/2005

Finito di stampare Maggio 2009

ATTI XXI CONGRESSO NAZIONALE SIPPS

La prevenzione: da atto medico a risorsa per la collettività

INTRODUZIONE

- 1 *Di Mauro G* - Benvenuti a Siena!

RELAZIONI

- 11 *Baraldi E* - Le linee guida del bambino con respiro sibilante in età prescolare: dalla teoria alla pratica
- 11 *Landi M* - La rinite allergica
- 12 *Faldella G* - Alimentazione del neonato pretermine
- 14 *Zuccotti GV* - Vaccinazione per la varicella: quale strategia?
- 16 *Graziottin A* - Papillomavirus: il punto due anni dopo l'immissione del vaccino
- 24 *Esposito S, Cesati L, Gualtieri L, Serra D, Tagliaferri L, Principi N* - Le rinosinusiti
- 27 *Vitali Rosati G* - Otite media acuta
- 30 *Litwin M* - Primary hypertension in childhood
- 32 *Baronciani D* - L'ecografia delle anche
- 33 *De Felice C* - La pulsiossimetria può essere utilizzata per lo screening delle cardiopatie congenite?
- 35 *Mariniello L, Di Mauro G* - È possibile prevenire il Bullismo: "Da Bullo a Leader positivo"
- 38 *Graziottin A* - Da bulli a leader positivi: dal punto di vista dalle ragazze
- 40 *Sciarini P, Carrà G, Clerici M* - Alcool e nuove droghe
- 41 *Copparoni R* - Integratori e vitamine in età pediatrica: la normativa
- 42 *Sala M* - Integratori e vitamine in età pediatrica: nello sport
- 43 *Banderali G, Verduci E* - Integratori e vitamine in età pediatrica: in corso di malattia acuta e cronica
- 46 *Vania A, Pontino P* - Integratori e vitamine in età pediatrica: l'abuso
- 52 *Brambilla P* - La prevenzione della sindrome metabolica
- 54 *Decarlis S* - Dislipidemie
- 56 *Spagnolo A, Strambi M, Menghetti E* - La prevenzione della Sindrome metabolica: gli stili di vita
- 61 *Pucci N* - La cheratocongintivite vernal
- 62 *Rappuoli R* - Ricerca, sviluppo e utilizzo di vaccini meningococcici in Italia
- 63 *Villani A, Grandin A* - Gestione della gastroenterite: ruolo dell'osservazione breve
- 65 *Lanari M* - Infezioni verticali
- 66 *Graziottin A* - Contraccezione per le adolescenti
- 68 *Caramia G, Agresta C* - Nanoparticelle e nanopatologie. Evoluzione delle conoscenze

- 84 | *G. Saggese, F. Vierucci* - Vitamina D: perchè, quando, come
89 | *Esposito S, Daleno C, Molteni C, Valzano A, Porta A, Principi N* -
Prevenzione dell'influenza
92 | *Massai C* - Gestione della dermatite atopica

ABSTRACTS

- 95 | *Bernasconi S, Smerieri A, Street ME, Favaro E, Volta C* - Analisi del gene del recettore B del peptide natriuretico di tipo C (NPR2) in pazienti con bassa statura idiopatica e in un gruppo di controlli
96 | *Caramia G, Cerretani L, Bendini A, Lercker G* - Lo squalene: la molecola più abbondante nella componente minoritaria dell'olio extravergine di oliva. Effetti e ruolo salutistico
98 | *Caramia G, Cerretani L, Gori A* - Obesità infiammazione e appetito. Ruolo dell'olio extravergine d'oliva (VOO)
100 | *Caramia G, Gori A, Cerretani L* - Colesterolo e fitosteroli. Ruolo dell'olio extravergine d'oliva
102 | *Cerretani L, Bendini A, Lercker G, Caramia G* - I composti a struttura fenolica, componenti minoritari esclusivi dell'olio extravergine e il loro ruolo salutistico
104 | *Di Mauro G, Mariniello L* - L'importanza della Comunicazione. Parliamone con i genitori
108 | *Di Mauro G, Mariniello L, Venturelli L* - L'ansia cresce ma non fa crescere: costruire un'alleanza tra pediatri e famiglie
111 | *Errico S, Ammenti A, Wischmeijer A, Rosato S, Rivieri F, Garavelli L* - Rachitismo: non solo carenziale
112 | *Fabbi E, Graziani V, Burnelli R, Borgna-Pignatti C* - Sideropenia in popolazioni pediatriche a rischio: è possibile prevenirla con l'educazione alimentare?
113 | *Gentile P, Magistà AM, Miniello VL, Lionetti E, De Canio A, Cavallo L, Francavilla R* - Efficacia terapeutica del *Lactobacillus* GG in bambini con dolore addominale cronico: studio doppio cieco placebo controllo
114 | *Greco G, Farnetani I, Baldoni M, Lauritano D* - L'organizzazione sanitaria a rete della clinica odontoiatrica dell'Università di Milano-Bicocca
115 | *Landi M* - Il pediatra di famiglia nell'approccio alle infezioni respiratorie nella pratica quotidiana
118 | *Lauritano D, Pizzi I, Pianoforte R, Farnetani I, Panzeri MC* - Risultati di un'indagine epidemiologica condotta su un campione di soggetti in età scolare nel territorio lombardo
120 | *Marchili MR, Romano M, Grandin A, Gesualdo F, Tozzi A, Villani A* - Determinanti perinatali dello stato auxologico dei gemelli
121 | *Sabbi T, Palumbo M* - Allattamento al seno ed infezione da *Helicobacter pylori*
122 | *Scalacci E, Strambi M* - Progetto didattico nella mensa scolastica: educare giocando al valore del cibo. Dati preliminari
123 | *Tono V, Genovesi S, Pieruzzi F, Barbieri V, Sala V, Galbiati S, Brambilla P, Giussani M* - Relazione tra massa cardiaca indicizzata e stato pressorio in una popolazione pediatrica

- 124 *Tono V, Genovesi S, Pieruzzi F, Barbieri V, Sala V, Galbiati S, Mastriani S, Brambilla P, Giussani M* - Epidemiologia delle alterazioni pressorie in una popolazione pediatrica e relazione con la classe ponderale
- 125 *Tono V, Mastriani S, Galbiati S, Sala V, Genovesi S, Brambilla P, Giussani M* - Effetti dell'intervento dietetico in una popolazione pediatrica con ipertensione arteriosa
- 126 *Venturelli S* - Quali patologie pediatriche in un piccolo ospedale della Costa d'Avorio?
- 127 *Brusoni G* - Ti regalo un telefonino!



MATTIOLI 1885

spa - Strada di Lodesana 649/sx,
Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Parma)
tel 0524/892111
fax 0524/892006
www.mattioli1885.com

DIREZIONE GENERALE

Direttore Generale

Paolo Cioni

Vicepresidente e

Direttore Scientifico

Federico Cioni

Vicepresidente e

Direttore Sviluppo

Massimo Radaelli

DIREZIONE EDITORIALE

Editing

Valeria Ceci

Natalie Cerioli

Cecilia Mutti

Anna Scotti

Foreign Rights

Nausicaa Cerioli

MARKETING E PUBBLICITÀ

Marketing Manager

Luca Ranzato

Segreteria Marketing

Martine Brusini

Responsabile Distribuzione

Massimiliano Franzoni

Responsabile Area ECM

Simone Agnello

Nanoparticelle e nanopatologie. Evoluzione delle conoscenze

G. Caramia¹, C. Agresta²

¹Primario Emerito di Neonatologia e Pediatria, Azienda Ospedaliera Specializzata Materno Infantile "G. Salesi" - Ancona

²Progettista di percorsi naturalistici, Comunità Montana Murgia Barese - Gioia del Colle - Bari

*Chi distrugge il proprio ambiente
è destinato ad estinguersi*

Cenni storici

L'inquinamento atmosferico, oggi divenuto sempre più frequente, è un termine molto ampio con cui si intende un'alterazione della qualità dell'aria in grado di innescare una catena di eventi che conducono ad alterazioni funzionali dell'organismo umano. È dovuto alla presenza di gas inquinanti e/o di un insieme di particelle di materia solide e liquide microscopiche, rappresentate da fibre, particelle carboniose, metalli, silice, nitrati, solfati, idrocarburi policiclici aromatici, endotossine, frammenti cellulari, ferro, nichel, rame, zinco, vanadio ecc., che va sotto il nome di particolato (particulate matter, PM o particelle di materia). L'effetto nocivo dell'inquinamento atmosferico è noto da molti secoli tanto che Seneca (4 a.C.- 65 d.C.) affermava "quando mi allontanavo dall'aria pesante di Roma e dal fetore dei suoi camini, che riversavano sulla città pestilenziali vapori e fuliggine, percepivo una sensazione di benessere" e la regina d'Inghilterra Elisabetta I nel 17° secolo vietò di bruciare carbone vicino al palazzo di Westminster. I gravi rapporti fra inquinamento atmosferico e mortalità

sono però emersi in maniera drammatica nella metà del secolo da poco concluso per alcuni drammatici episodi dovuti all'uso del carbone sia nelle case sia nelle industrie che stavano diventando sempre più numerose. Fra i più noti vanno ricordati quello della Valle della Mosa in Belgio nel 1930, quando decine di persone morirono in pochi giorni per una cappa di nebbia e polveri tossiche (1).

Successivamente nella piccola città di Donora in Pensilvania nell'ottobre del 1948, la "nebbia assassina", miscela di carbone coke e metalli, fu vissuta dalla piccola D.L. Davis, ora nota epidemiologa, oncologa all'Università di Pennsylvania e scrittrice (*When Smoke Ran Like Water. 2002*), che constatò le morti e le molte malattie che ne erano seguite (Fig. 1).

Pochi anni dopo, dal 4 all'8 Dicembre 1952, sugli otto milioni di abitanti di Londra è calato lo smog, (smoke e fog = smog) miscela micidiale di nebbia, bruma, polveri sottili e fumi industriali e dei tanti camini delle case alimentati a quel tempo a carbone, determinando in meno di una settimana 4703 morti per complicazioni cardiovascolari e respiratorie (tra cui soprattutto adulti affetti da malattie respiratorie o cardiovascolari e bambini con meno di un anno di età), più del doppio della settimana precedente. I fumi nell'aria aumentati dagli 0.49 milligrammi per metro cubo del 4 Dicembre ai 4.47 del 7 Dicembre hanno mantenuto un tasso di mortalità e malattia più elevati del solito fino al marzo del 1953 (2-4).

In seguito a questi episodi e a quelli simili verificatisi negli anni successi-



Fig. 1 - La "nebbia assassina" di Donora

vi in particolare negli anni '70-'80 a Los Angeles (1979, durata 10 giorni), Chicago, Città del Messico, Lagos, Cairo, Tokyo ed Atene, numerose sono state le indagini che hanno confermato l'effetto dannoso dell'inquinamento atmosferico su vari organi ed apparati negli anni che sono seguiti (5-15). Sono state anche avviate politiche di controllo dell'inquinamento e anche in Italia nel 1966 è stata varata la prima legge sull'inquinamento dell'aria. Dopo l'adozione di opportuni provvedimenti degli anni '60 e '70 nei Paesi economicamente più avanzati, in particolare per la notevole riduzione dell'uso industriale e per riscaldamento del carbone, si è ritenuto che le concentrazioni di inquinamento raggiunto nelle città, fossero prive di rischio. Si pensava infatti di poter ridurre alcuni inquinanti molto dannosi alla salute quali biossido di zolfo (SO₂), monossido di carbonio (CO), piombo (Pb), composti organici volatili (COV), benzene (C₆H₆, con azione cancerogena), ossidi di azoto (NO_x, gruppo di gas altamente reattivi che contengono azoto e ossigeno in quantità variabile), ozono (O₃, con elevato potere ossidante) e alcune particelle disperse o materiale particolato (PM).

Infatti, per quanto riguarda l'Italia nonostante il consumo interno lordo di energia sia aumentato dal 1971 al 2003 di quasi il 50%, portandosi da circa 125 Mtep (milioni di tonnellate equivalenti di petrolio) a circa 193 Mtep si è avuta una notevole diminuzione della quota relativa al petrolio (dal 75% dei consumi totali nel 1971 al 47% nel 2003) con un importante aumento della quota di gas naturale (dal 9% nel 1971 al 33% nel 2003). In termini assoluti il petrolio consumato è passato da 93 Mtep nel 1971 a 90 Mtep nel 2003; il gas naturale, da 11 Mtep nel 1971 a 64 Mtep nel 2003.

Nel corso degli anni '90 si è così registrata in Italia una discreta riduzione delle emissioni e delle concentrazioni dei principali inquinanti atmosferici quali biossido di zolfo (SO₂) e composti organici volatili (COV), iniziati già dalla fine degli anni '70 grazie alla metanizzazione di gran parte degli impianti di riscaldamento, piombo (Pb), ammoniaca (NH₃), monossido di carbonio (CO), e il benzene, per indirizzi politico industriali, tecnologie motoristiche e miglioramento dei carburanti (16, 17). In Francia per ridurre l'inquinamento soprattutto nelle grandi città si è dato un particolare e notevole impulso allo sviluppo delle reti tramviarie con interessanti risultati per cui a Parigi l'ultima linea tramviaria è stata costruita nel 2006. Purtroppo però, nonostante un certo miglioramento nella qualità dell'aria in molti paesi industrializzati e le politiche a livello internazionale e nazionale per la riduzione degli ossidi di azoto (NO_x) (formati anche dall'ossidazione nell'aria dell'N₂), e delle particelle disperse il risultato nei centri urbani, a livello internazionale, è molto modesto. Tale inquinamento dovuto in particolar modo al traffico veicolare, è rimasto un importante problema di salute pubblica imputabile soprattutto al mancato ricambio del parco macchine inquinante, all'aumento, in termini assoluti e percentuali, del numero dei veicoli diesel con la conseguente enorme produzione di gas di scarico. (16, 18).

Il particolato atmosferico (PM): origine e destino

Il PM è costituito da centinaia di differenti sostanze o particelle, solide o liquide, estremamente eterogenee per grandezza, composizione

chimica, dispersione atmosferica ecc. È costituito da una componente primaria immessa direttamente in atmosfera dalle sorgenti e da una componente secondaria che vi si forma a partire da altre sostanze quali gli ossidi di zolfo e di azoto, composti organici e ammoniaca attraverso la trasformazione fisicochimica dei gas da parte dei raggi ultravioletti. I costituenti più comuni sono i nitrati, i solfati, gli idrocarburi policiclici aromatici, le endotossine, i frammenti cellulari, il ferro, il nichel, il rame, lo zinco e il vanadio (19-21). Viene usato come parametro per dare un giudizio sulla qualità dell'aria in sostituzione del poco specifico PTS, cioè della valutazione delle "particelle totali sospese", usata tempo fa. Infatti negli USA nel 1987 sono stati introdotti i valori limite di qualità dell'aria ambiente in base al PM₁₀, cioè al contenuto di particelle con un diametro inferiore a 10 µg, e nel 1997 quella per il PM_{2,5}. L'Unione Europea (UE) con la direttiva 1999/30/EC, recepita in Italia con decreto ministeriale nel 2002, ha stabilito i valori limite di qualità dell'aria ambiente per il PM₁₀, mentre per il PM_{2,5}, che raggiunge le parti basse dell'apparato respiratorio, non è stato fissato un valore ma è stato chiesto agli Stati membri di effettuare campionamenti e fornire informazioni anche su questo parametro (20) (Fig. 2).

Sono stati inoltre previsti piani di azione per ridurre i livelli di PM₁₀ e del PM_{2,5} allo scopo di migliorare la qualità dell'aria.

Dal 1° Gennaio 2005 sono entrati in vigore in Italia i valori limite delle concentrazioni atmosferiche di particelle disperse PM₁₀ (valore limite giornaliero 50 µg/m³, da non superare più di 35 giorni all'anno; valore limite annuale a 40 µg/m³) ed è stata istituita la Commissione Nazionale

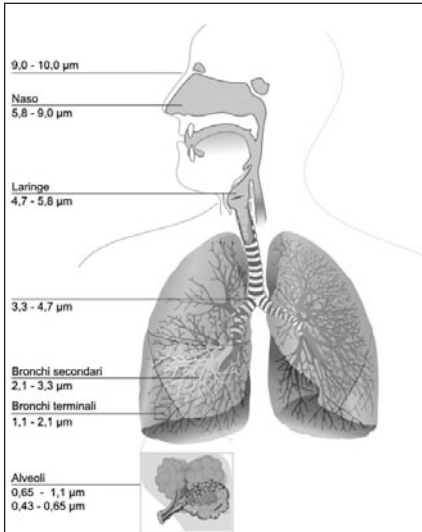


Fig. 2 - Penetrazione delle polveri nell'apparato respiratorio. Il PM si deposita sulle varie strutture dell'apparato respiratorio fino agli alveoli.

per l'emergenza dell'inquinamento atmosferico (CNEIA) (17, 18). Nel 2008 l'Unione Europea ha stabilito i nuovi parametri di qualità dell'aria per il PM10 e per il PM2,5 (Tab. 1). Attualmente il particolato viene da alcuni distinto in base al diametro aerodinamico medio in micron (μm) e nanometri (nm) delle particelle che lo compongono e alle strutture anatomiche che raggiunge quando viene respirato per cui viene classificato in:

- PM10: particelle di 5,8-10 μm - si fermano di solito nella mucosa nasale, nel cavo orale, fino al laringe: viene anche detto particolato inalabile.
- PM 4,7-5,8: particelle di 4,7-5,8 μm - si fermano nel laringe;

- PM 3,3-4,7: particelle di 3,3-4,7 μm - si fermano nella trachea e bronchi primari;
- PM 2,1-3,3: particelle di 2,1-3,3 μm - si fermano nei bronchi secondari;
- PM 2,5: particelle < 2,5 μm (tra 2,5 e 0,1 μm) - vengono chiamate particelle fini (FP) e sono formate dalla coagulazione di particelle più piccole cioè da idrocarburi policiclici aromatici (PAH), aggregati carboniosi con metalli e sostanze organiche che vengono assorbite sulla superficie delle cavità del particolato. Le particelle comprese tra 2,5 e 10 μg sono chiamate "coarse fraction" mentre quelle FP prodotte dalla combustione incompleta di combustibili fossili e

Tabella 1 - Limiti di PM da non superare proposti da varie Istituzioni Internazionali e Nazionali. * I limiti del PM10 previsti per il 2015 e 2020 non sono riportati in quanto l'attenzione è rivolta al PM2,5: questo forse anche nell'ipotesi che il PM10, in seguito alle tecnologie messe in atto, sembra ridursi.

	PM 10		PM 2.5	
	Valori giornalieri	Media Annuale	Valori giornalieri	Media annuale
OMS EUROPA 2006 (e mondiale)	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nelle 24 ore e per giorni 35 all'anno	20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ e per giorni 3 all'anno	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nelle 24 ore	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
USA in vigore dal 1997 ma modificata nel 2006 dall'EPA	150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nelle 24 ore non più di 1 volta per anno	Valore non più necessario dal 2006	35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Comunità Europea, direttiva del 1999/30/ del 22 aprile 1999	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nelle 24 ore e per giorni 35 all'anno	40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Non è riportata una soglia giornaliera	Non riportata
Comunità Europea, direttiva del 2008/50 ITALIA 2008 (da recepire 2011)	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nelle 24 ore e per giorni 35 all'anno	40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Non è riportata una soglia giornaliera	Si deve raggiungere 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ il 01.01.2015
ITALIA obiettivi 2010 (indicazioni presenti nella direttiva CE 2008)	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nelle 24 ore da non superare più di 35 volte all'anno; inizialmente non più di 7	$\mu\text{g}/\text{m}^3$ Inizialmente ipotizzato a 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Non è riportata una soglia giornaliera	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
ITALIA obiettivi 2015 (idem)*			Non è riportata una soglia giornaliera	20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
ITALIA obiettivi 2020 (idem)*			Non è riportata una soglia giornaliera	<18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

biomasse vengono chiamate 'carbon black';

- PM 1,1- 2,1: particelle di 1,1-2,1 μm - si fermano nei bronchi terminali;
- PM 1: particelle < di 1,1 μm - possono raggiungere gli alveoli;
- PM 0,1: particelle < di 0,1 μm , cioè da 100 nm a scendere fino a 0,2 nm cioè a dimensioni molecolari o atomiche - si depositano in gran numero nelle regioni al di là delle vie aeree ciliate raggiungendo gli alveoli, vale a dire la parte respiratoria più nobile del parenchima polmonare: vengono pertanto chiamate respirabili o nanopolveri o nanoparticelle o particelle ultrafini (UFP) (Fig. 3).

Sono costituite da composti organici quali idrocarburi policiclici aromatici, composti biologici quali endotossine, frammenti cellulari, metalli quali ferro, nichel, rame, ecc, e da prodotti di condensazione che coagulano in aggregati o per nucleazione omogenea di vapori sovra saturi (SO_2 , NH_3 , NO_x e prodotti della combustione) (19, 21) (Fig. 3). Il particolato atmosferico è in parte prodotto naturalmente e liberato nell'atmosfera da vulcani attivi, da incendi, dalla sabbia sollevata dal vento o da polveri sollevate da frane, terremoti o uragani o anche emesse dalle piante ecc ed è, in genere, costituito da particelle piuttosto grossolane (Fig. 3).

La maggior quantità deriva però da fonti antropiche quali residui industriali della combustione ad alta temperatura dei cementifici, delle fonderie, delle raffinerie, degli inceneritori, degli impianti di riscaldamento, dei motori degli aerei ecc. ma in particolare quello di dimensioni più piccole e soprattutto nei centri abitati, dai gas di scarico delle macchine (Fig. 4). L'insieme del PM ha raggiunto di-

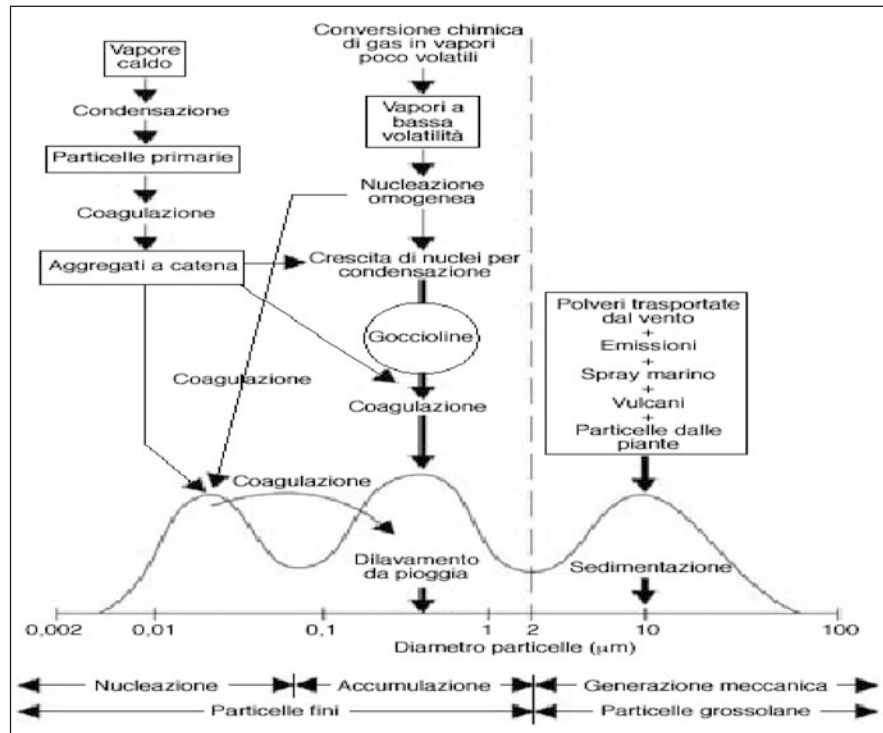


Fig. 3 - Particelle aerodisperse: sorgenti, meccanismi di formazione e dimensioni

mensioni tali da essere ben evidente anche dai satelliti in tutta la pianura Padana e lungo la parte Nord della costa Adriatica. (Fig. 5) (16,17).

PM10 e patologia correlata

Il PM10 è costituito prevalentemente da ossidi di zolfo e di azoto, composti organici e ammoniaca attraverso la trasformazione dei gas da parte dei raggi ultravioletti e, una volta prodotto, può rimanere in sospensione nell'aria fino a 12 ore. Comprende il PM2,5 e rappresenta oltre il 90% di tutto il PM (Fig. 3). Secondo i dati dell'APAT (Agenzia per la protezione dell'ambiente, oggi ISPRA) in Italia la produzione di PM10 nel 2003 è derivata da: trasporti il 49% (di cui il 29% deriverebbe da autoveicoli a gasolio e, in particolare, l'8% dalle automobili in generale mentre e l'1-2% dalle auto Euro3 ed Euro4); industria il 27%; settore residenziale e terziario l'11%;

settore agricoltura e foreste il 9%; produzione di energia il 4% (20).

Fra tutti gli inquinanti atmosferici, il particolato PM10 è stato considerato in assoluto il contaminante maggiormente in grado di determinare numerosi e gravi effetti sulla salute umana soprattutto nei bambini, per la grande varietà di principi tossici che può con-



Fig. 4 - Scarichi degli aerei: destano crescente preoccupazione

tenere, e, come tale, è un indicatore affidabile dell'impatto dell'inquinamento atmosferico globale (22-24). La letteratura scientifica ha messo in evidenza che gli effetti sulla salute degli inquinanti atmosferici possono essere di tipo acuto, come si è verificato in maniera drammatica nella Valle della Mosa, a Donora, a Londra, ecc. con rapido aggravamento e morte per sintomi respiratori, cardiaci ed ischemici, sia in soggetti già affetti da tali patologie sia in soggetti sani, o di tipo cronico per una esposizione di lungo periodo con sintomi respiratori quali bronchite cronica, asma, diminuzione della capacità polmonare, insufficienza cardiorespiratoria, tumore polmonare e cardiaci quali ipertensione, aritmia, ischemia, infarto, per una rapida evoluzione dell'aterosclerosi, che comportano una diminuzione della speranza di vita ed un aumento della mortalità (3, 8, 10, 11, 14, 25-27). Infatti la parte del PM respirato che si ferma nelle vie aeree superiori determina un processo di flogosi della mucosa con affluenza di un gran numero di macrofagi che ingloba le particelle ma, essendo in gran parte non biodegradabili nè biocompatibili, determina velocemente alla loro morte. Ne deriva una abbondante produzione di muco con espettorazione ed eliminazione solo di una parte del particolato. In tal modo il



Fig. 5 - Inquinamento atmosferico nella pianura padana (da satellite - Fonte: NASA)

quadro clinico si cronicizza, favorisce le infezioni che si diffondono poi verso le parti inferiori dell'apparato respiratorio con aumentato rischio di complicanze broncopolmonari, cardiovascolari e tumori polmonari. Una serie di studi epidemiologici sugli effetti a *breve termine* condotti negli USA nel periodo 1987-1994 hanno evidenziato, per ogni aumento di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di PM10, un aumento della mortalità dello 0.5% e, nei soggetti di età superiore ai 65 anni, un aumentato numero di ricoveri per broncopolmonite cronica ostruttiva dell'1.5% e per malattie cardiovascolari dell'1.1% (23, 28, 29).

Per quanto riguarda gli effetti a *lungo termine*, in alcuni Stati europei, Austria, Francia e Svizzera, è emerso che l'inquinamento atmosferico da PM10 è responsabile ogni anno del 6% della mortalità totale, di più di 25,000 nuovi casi di bronchite cronica, di oltre 290,000 episodi di bronchite nei bambini, di oltre 500,000 casi di attacchi d'asma e più di 16 milioni di giorni di malattia. Tali dati sono stati confermati anche da indagini negli USA e in California nel 2007 dove i valori di PM erano fissati rispettivamente a 15 e $12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ per ridurre il rischio di mortalità del 6% (12, 30-32).

Una importante dimostrazione del ruolo della inalazione di particolato, contenete composti carboniosi PM10 sulla funzione dei polmoni nei bambini di 8-15 anni, è emerso da uno studio in Inghilterra che ha rilevato una proporzionale riduzione dei vari parametri di funzionalità respiratoria con l'aumento nei macrofagi dello sputo di carbonio derivato dai combustibili fossili (33) (Fig. 6). Un aumento della mortalità infantile è stata osservata nelle 10 città inglesi Birmingham, Bristol, Leeds, Liverpool, London, Manchester, Middlesbrough, Newcastle, Nottin-

gham e Sheffield con un aumento dell'inquinamento atmosferico di diossido di zolfo (SO_2) (34). Altri studi hanno evidenziato che il PM10 è responsabile, nell'adulto, di frequenti ricoveri per asma malattie cardiopolmonari e cardiache e di ricoveri per asma anche in soggetti in età evolutiva (35-37). Uno studio condotto in soggetti di 21 città americane su 196.131 pazienti che avevano presentato in precedenza un infarto miocardico ha evidenziato che vivere in un inquinamento atmosferico da PM10 determina un maggior numero di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca o infarto e una più elevata mortalità (23).

PM2.5

Le PM2.5 particelle fini (FP) o "respirabili" in grado di penetrare in profondità quasi fino agli alveoli, derivano, soprattutto nelle aree urbane, da combustione del carburante degli autoveicoli diesel circolanti, combustione industriale, produzione di energia ecc. Si formano anche per un processo di coagulazione delle UFP attraverso i processi di conversione gas-particella, conosciuti anche come nucleazione eterogenea e sono costituite da solfati, nitrati, ione ammonio, carbonio elementare, carbonio organico, metalli in traccia (19) (Fig. 3).

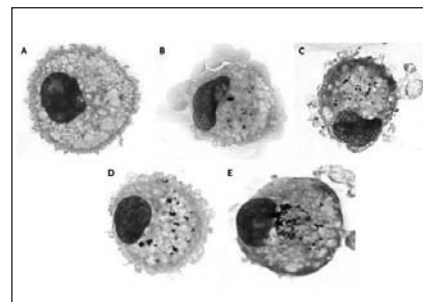


Fig. 6 - Macrofagi delle vie aeree contenenti carbonio

Le particelle fini, in generale, sono troppo piccole per sedimentare (per gravità) e per questo motivo rimangono nell'atmosfera per giorni o settimane e possono essere trasportate a lunga distanza.

Va inoltre tenuto presente che le particelle PM_{2,5}, come pure le PM <0,1, sono molto più numerose del restante particolato per cui hanno una superficie maggiore e, per la loro caratteristica porosità, possono assorbire e trattenere una maggiore quantità di sostanze tossiche.

Nelle zone con tale inquinamento atmosferico, le parti inferiori dell'apparato respiratorio ricevono 1500 particelle/die, delle quali circa il 50% si deposita e, al microscopio elettronico, risulta costituito per circa il 96% da PM_{2,5} e per circa il 5% da PM_{0,1} µm mentre è assente il PM₁₀ (38).

Alcuni ricercatori hanno inoltre rilevato che respirare, per *breve periodo*, dell'aria inquinata da PM_{2,5}, aumenta il rischio di ricovero ospedaliero per malattie cardiovascolari e respiratorie e aumenta dell'1,4% il rischio di mortalità da patologia cardiovascolare (39). Altri hanno evidenziato che favorisce la patologia coronarica soprattutto nei soggetti con precedenti patologie cardiache (15, 40, 41).

Un breve periodo di esposizione a livelli elevati di PM_{2,5} soprattutto nei mesi freddi ha determinato un aumento della mortalità principalmente per cause cardiovascolari in soggetti di età superiore a 65 anni (42).

Uno studio condotto durante lo sciopero di 8 mesi dei lavoratori del rame negli USA (New Mexico, Arizona, Utah, e Nevada) con sospensione dell'attività industriale, ha evidenziato una diminuzione di circa il 60% nella concentrazione delle particelle PM_{2,5} di solfato sospeso, e, contemporaneamente si è osservata

una rilevante diminuzione di mortalità in relazione allo sciopero, indicando che il miglioramento della qualità dell'aria produce immediati effetti benefici (43).

Per verificare i diversi effetti patogeni del PM_{2,5} e PM_{2,5-10} misurati separatamente, è stato condotto uno studio in sei città francesi compresa Parigi su un totale di circa dieci milioni di abitanti nel periodo 2000-2003. È così emerso che il maggior numero di ricoveri ospedalieri, per patologia respiratoria, si è avuto in seguito ad un aumento di 10 µg/m³ di PM < 2,5 in particolare nei soggetti in età evolutiva e, per patologia cardiaca, nei soggetti di età superiori a 65 anni, molto verosimilmente per la maggior vulnerabilità di tali soggetti (44).

Uno studio a *lungo termine* condotto in Olanda su oltre 4000 bambini e uno condotto in Francia su 500 bambini che vivevano in vicinanza di strade ad alto traffico con inquinamento da PM_{2,5} ha evidenziato un maggior rischio di sviluppare malattie respiratorie quali asma, bronchite, tosse secca notturna, infezioni di orecchie, naso e gola nei primi 4 anni di vita (45, 46).

Simili risultati, per quanto riguarda la frequenza dell'asma, sono stati rilevati in bambini californiani che vivevano entro 500 metri da una autostrada. Inoltre quelli che dall'età di 10 anni a 18 anni hanno vissuto in tale zona presentavano un evidente deficit nella funzionalità respiratoria rispetto ai quelli che vivono ad almeno 1500 metri di distanza (47, 48). Una riduzione della crescita della funzione polmonare correlata ad esposizione a traffico contenente PM_{2,5} è stata anche riscontrata tra gli scolari a Città del Messico (49).

Uno studio completo ed importante sugli effetti a lungo termine del PM_{2,5} sull'apparato cardiovascola-

re è stato condotto negli USA su 65.893 donne in menopausa, dell'età compresa fra 50 e 79 anni e senza una precedente malattia cardiovascolare, in 36 aree metropolitane degli USA, seguite attivamente dal 1994 al 1998. L'esposizione a PM_{2,5} variava tra 3.4 e 28.3 µg/m³, con una media di 13.5 µg/m³. Ogni aumento di 10 µg/m³ di PM_{2,5} è risultato associato ad un aumento del 24% del rischio di un evento cardiovascolare e un aumento del 76% nel rischio di morte per una malattia cardiovascolare (11).

L'esposizione per un lungo periodo ad inquinamento atmosferico da PM_{2,5} nella città di Worcester (Massachusetts) di 478 mila abitanti, in soggetti che risiedevano entro 100 metri di distanza da autostrade con molto traffico, ha evidenziato un aumento del numero degli infarti acuti del miocardio (50).

Un'indagine condotta nella città di Oslo ha associato la mortalità per broncopolmonite cronica ostruttiva in entrambi i sessi e gruppi di età alla esposizione a lungo termine agli inquinanti da traffico anche se gli anziani sono risultati più sensibili (51).

Una patologia respiratoria cronica ostruttiva con aumentato numero dei ricoveri è stata più frequentemente associata ad un inquinamento da PM_{2,5} soprattutto nei mesi invernali mentre una già esistente patologia infiammatoria vascolare confermata dall'alterazione degli indici di flogosi e della funzione vascolare, viene aggravata dall'esposizione al PM_{2,5} (52, 53).

Un aumento di infarti miocardici, ischemia cardiaca, aritmie, scompenso cardiaco, morte improvvisa e aggravamento della patologia vascolare arteriosa si può verificare non solo per una esposizione di lunga durata ma anche in seguito ad una

breve esposizione a PM_{2,5} (40)

Va inoltre segnalato che la ridotta esposizione all'inquinamento atmosferico si è accompagnata ad un miglioramento dello stato di salute con riduzione di patologia cardiaca e respiratoria e del rischio di mortalità per cui è stato proposto di ridurre i livelli del PM_{2.5} a 10 µg/m³ con un aumento della aspettativa di vita che varia a seconda dei componenti degli inquinanti come è emerso anche da un recente studio negli USA (Tab. 1) (15, 30, 46, 54).

Da quanto sopra emerge che sia il PM₁₀ sia il PM_{2,5} sono ugualmente patogeni nel breve e lungo periodo per cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha raccomandato che nelle 24 ore non vengano superati i limiti di 50 µg/m³ per il PM₁₀ e 25 µg/m³ per il PM_{2.5} per più di 3 giorni/anno. Nell'arco di un anno il valore medio delle medie sulle 24 ore del PM₁₀ non deve essere superiore a 20 µg/m³ e per il PM_{2.5} non deve essere superiore a 10 µg/m³, con la esplicita indicazione che i limiti per il PM_{2.5} abbiano la precedenza quando il PM_{2.5} costituisce più di metà della massa di PM₁₀.

Negli USA nel 2006 l'EPA (Environmental Protection Agency) ha stabilito che la concentrazione di PM_{2,5} deve essere inferiore a 15 µg/m³/die e 12 µg/m³ in California con picchi ridotti da 65 a 35 µg/m³ (41, 46).

Ridurre il PM_{2,5} al valore di 15 µg/m³ ridurrebbe il rischio di mortalità dovuta alla esposizione a lungo termine del 6% rispetto al valore di 25 µg/m³ (32).

PM <0,1 e patologia correlata

Tali nanoparticelle vengono prodotte soprattutto dalla combustione del propellente di macchine con mo-

tori diesel e, nell'aria, per processi fotochimici da gas, sostanze organiche volatili ecc. attraverso processi di coagulazione e condensazione. Sono pertanto instabili e sono costituite prevalentemente da solfati, nitrati, carbonio organico. Rappresentano l'1-8% di tutto il particolato, hanno una vita molto breve, di minuti o alcune ore, e si trovano solo entro poche centinaia di metri dalla sorgente. Per le loro piccole dimensioni, sono però presenti, per unità di volume, in numero parecchie volte superiore alle PM_{2,5} per cui raggiungono una superficie notevole e, raggiungendo gli alveoli, possono portarvi molte sostanze tossiche i cui effetti sono pertanto inversamente proporzionali alle loro dimensioni (Fig. 7) (12). Inoltre le particelle sono in costante evoluzione e interagiscono con i gas (NO_x, SO₂, ozono) e composti semivolatili/volatili (es. aldeidi e idrocarburi policiclici aromatici). Per tali motivi la comunità scientifica internazionale, dopo aver posto una notevole attenzione sulle caratteristiche del particolato PM₁₀ e, più recentemente su quelle del PM_{2.5}, sta

spostando l'interesse verso il PM<0.1.

Un notevole impulso allo studio delle nano particelle è stato fornito da alcuni ricercatori del Laboratorio di Biomateriali dell'Università di Modena che, all'inizio degli anni '90 cercando di capire perché un filtro inserito nella vena cava di un paziente malato di trombo embolia polmonare si fosse rotto, aveva notato sulla sua superficie la presenza di elementi come il titanio, che non fanno parte del dispositivo e tanto meno dell'uomo. Incuriositi da tale riscontro negli anni successivi sono state condotte numerose ricerche, è stata riscontrata la presenza di detriti all'interno di tutti i trombi (molto verosimilmente principale causa dell'insorgenza dei trombi) e sono stati reperiti numerosi elementi estranei in vari tessuti umani (55, 56). In particolare nel 1998, AM Gatti esaminando dei reperti biotipici epatici e renali di un paziente che da oltre otto anni soffriva di febbre intermittente e gravi compromissioni di tali organi, notò che tali tessuti contenevano micro- e nanoparticelle di ma-

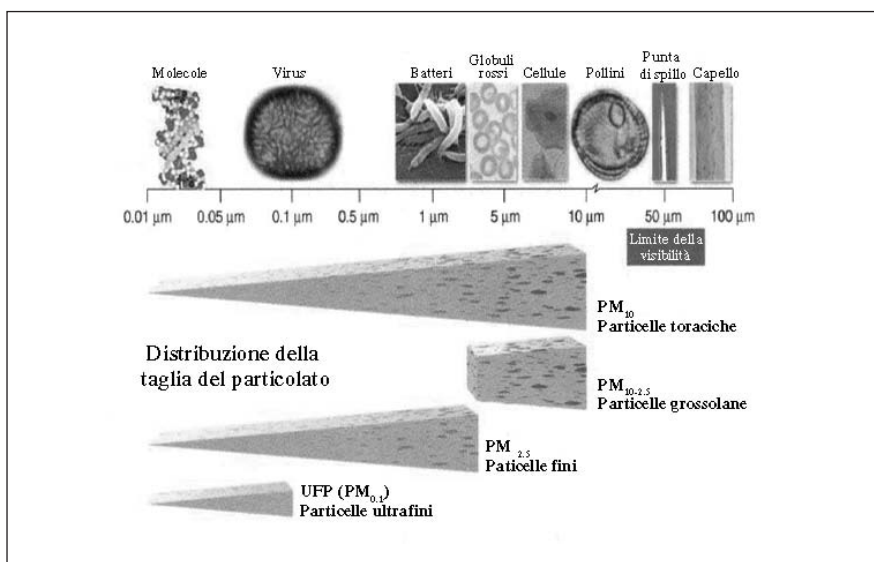


Fig. 7 - Confronto delle dimensioni degli inquinanti con: molecole (0,01 µm = 10 nm), virus (0,1µm = 100 nm), batteri, globli rossi, cellule, pollini, punta di spillo, capello.

teriale ceramico, identico a quello che costituiva la protesi dentaria usurata del paziente. In pratica i detriti che la protesi produceva a causa di una cattiva occlusione erano stati inghiottiti per anni depositandosi nel fegato e nei reni dove erano rimasti, provocando una granulomatosi che si era aggravata tanto da condurre il paziente sull'orlo di un trattamento emodialitico cronico che pareva ormai inevitabile. Rimossa la protesi e trattato il soggetto con un'opportuna terapia cortisonica, i sintomi si sono stabilizzati, in parte anche regredendo, e non c'è stato bisogno di ricorrere all'emodialisi (57, 58).

Il successo ottenuto ha spinto i ricercatori a cercare negli archivi delle Università di Modena e di Magonza (Germania) e del Royal Free Hospital di Londra reperti autoptici e biotici di pazienti che avevano sofferto o soffrivano di malattie criptogeniche, affezioni con componente infiammatoria, forme tumorali e granulomatosi. In tutti i campioni esaminati è stato evidenziato del micro e nano particolato inorganico.

Tale riscontro ha dato l'avvio a studi collaborativi internazionali sostenuti dalla Comunità Europea (progetto QLRT-2002-147 denominato "Nanopathology"), e con particolari attrezzature (microscopio elettronico a scansione ambientale [ESEM] accessorizzato con spettroscopio a raggi X a dispersione d'energia [EDS]) e tecnologie.

Iniziate le ricerche, è risultato evidente che almeno una parte del particolato micro e nanometrico entrato nell'organismo, non viene eliminato e che la via principale d'ingresso di tale materiale è quella respiratoria in quanto una parte importante del PM rimane sospeso nell'aria per tempi lunghissimi.

Dopo l'inalazione, importante via di

ingresso nell'organismo delle micro e nano particelle è quella alimentare perché una volta cadute nell'acqua, nel terreno, sulle verdure e sui frutti vengono assunte e assorbite dagli animali e dai pesci. Questi cibi, una volta entrati nel ciclo del commercio alimentare, ingeriti e arrivati nell'apparato digerente dell'uomo liberano le particelle.

Alcuni inquinanti microelementi, nanoelementi ed oligoelementi sono essenziali per la vita quali ferro, rame (essenziali per la sintesi dell'emoglobina), cobalto (presente nella composizione della Vitamina B12) ecc. Va però rilevato che il ferro assunto mangiando della carne è un ferro organico presente naturalmente nel sangue e nei muscoli dell'animale e che i microelementi e gli oligoelementi (ferro, rame, zinco, fluoro, iodio, selenio, cromo, cobalto, manganese, molibdeno, silicio, cadmio, vanadio e stagno, nichel, germanio, vanadio, tungsteno ecc) sono degli ioni (atomi) che fanno parte della composizione di sostanze naturali e sono indispensabili per la nutrizione, mentre le nanoparticelle sono inquinanti inorganici immessi nell'aria e/o negli alimenti. Altri metalli come titanio, bario, ecc. non entrano poi in nessuna combinazione biologica utile e possono essere dannosi in quanto corpi estranei e divenire anche chimicamente tossici. Alcune particelle con dimensioni micrometriche e nanometriche costituite prevalentemente da sostanze inorganiche non biodegradabili e non biocompatibili, cioè non trasformate e non tollerate ma non per questo eliminate dall'organismo, una volta inalate o introdotte per via orale, determinano localmente processi infiammatori cronici respiratori (bronchioliti, asma, allergie, diminuzione della funzionalità polmonare, affezioni cardio-polmonari, ecc) e gastrointestinali (flogosi della muco-

sa, colite ulcerosa ecc). A conferma di ciò, se vengono esaminati i polmoni di abitanti che hanno vissuto in una zona con inquinamento atmosferico, gli alveoli presentano una quantità abbondante di particelle di carbonio fine e ultrafine aggregate che sono i prodotti della combustione del carburante responsabile dell'inquinamento (59).

Particelle inorganiche inquinanti come cobalto, cromo, tungsteno sono state rinvenute nel fegato di pesci, di acciughe dell'Adriatico e la malattia di Minamata, scoperta per la prima volta in tale città in Giappone nel 1956 e caratterizzata da atassia, parestesie alle mani e ai piedi, astenia, danni al campo visivo, all'udito, difficoltà nell'articolare le parole, disordine mentale, paralisi, coma e morte nel giro di alcune settimane, era causata dal rilascio di metilmercurio nelle acque reflue di un'industria chimica che, finite in mare, inquinavano pesci e molluschi della zona. Chi li assumeva andava incontro, dopo un lasso di tempo più o meno lungo, a tale malattia (60, 61).

Nei prodotti finiti come pane, pasta, dolci, biscotti ed altri alimenti, sono state inoltre reperite delle particelle derivate molto verosimilmente dai macchinari usati nei processi di lavorazione non biodegradabili (62).

Infatti i sistemi di macinazione sono spesso costituiti da acciaio inossidabile che, oltre al ferro, può contenere cromo, nichel, molibdeno, rame, titanio ecc. Questi materiali nell'usarsi perdono delle particelle di dimensioni da PM1 a PM0,1 che si disperdono nel macinato e finiscono nei prodotti del commercio all'insaputa delle aziende produttrici. Tali alimenti sono in regola da un punto di vista legale in quanto per scarsa conoscenza del problema, non esiste ancora nessuna legge che imponga la loro ricer-

ca, l'eliminazione e/o la segnalazione della loro presenza fra le sostanze che compongono il prodotto.

Le $PM < 2,5$ ma soprattutto le $PM < 0,1$, introdotte per via orale, possono essere assorbite e, come quelle giunte per via inalatoria negli alveoli polmonari, passare nella circolazione sanguigna, localizzarsi all'interno dei globuli rossi ed essere rapidamente sequestrate da vari organi, soprattutto fegato, linfonodi satelliti, reni, cervello (in quanto superano anche la barriera emato-encefalica), gonadi ecc. (63, 64) (Fig. 8, 9).

Per il fatto di non essere biodegradabili e biocompatibili, risultano dei corpi estranei che alterano la funzionalità delle singole cellule e quindi dell'organo in cui si trovano. A questi l'organismo reagisce determinando localmente processi infiammatori cronici spesso gravi e, in un lasso di tempo variabile anche in rapporto ai sistemi detossificanti di ogni singolo individuo, a una serie di patologie a vari organi ed apparati quali disturbi del sistema immunitario, lupus, neoplasie ed anche a delle malformazioni.

Vi sono infatti fondati motivi per ritenere che la presenza estranea di nanoparticelle a livello citoplasmatico, mitocondriale e all'interno del nucleo delle cellule, possa danneggiare il DNA ed entrando nello spermatozoo o nell'ovocita, danneggiare i geni e cromosomi provocando

malformazioni nei feti (55) (Fig. 10). A conferma di ciò è noto che le pecore che pascolano nei pressi di alcune basi militari dove si fanno esplodere molte bombe, e perciò esposte a fumi particolarmente ricchi di nano particelle, partoriscono frequentemente agnelli le cui malformazioni possono essere tanto gravi da essere incompatibili con la vita. Ciò sembra riscontrarsi anche nei militari della Marina USA esposti a tali fumi per cui per alcuni di loro è riportata una maggior frequenza di prole malformata.

In tale ambito rientra il micro-nanoparticolato del fumo di tabacco (sigaretta, pipa o sigaro non fanno alcuna differenza e provocano identico danno), che contiene una miscela di circa 4000 composti chimici, 50 dei quali cancerogeni. La frazione micrometrica si deposita sia sulla mucosa della bocca che dei bronchi, mentre il nanoparticolato si deposita prevalentemente negli alveoli polmonari, dove in parte resta e in parte migra nel sangue. Questo avviene anche nei soggetti non fumatori che vivono in ambienti inquinati dal fumo come nei Bar per fumatori nei quali i livelli di particelle possono arrivare a $500-1500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (41, 65, 66). Come è a tutti noto il fumo attivo è responsabile di malattie cardiorespiratorie, tumori polmonari e molteplici altre malattie nell'adulto mentre il fumo passivo soprattutto

nel bambino aumenta la frequenza e la gravità delle malattie dell'apparato respiratorio, quali bronchiti, asma, infezioni dell'orecchio ecc. (41, 42, 65, 67, 68).

Del particolato $PM < 01$ fanno parte anche le particelle di origine biologica, come spore fungine, batteri, lieviti, pollini e virus, e l'aerosol di nanoparticelle che si forma a causa dello scoppio delle attuali bombe ad alto potenziale esplosivo ed incendiario impiegate nelle zone di guerra. Le alte temperature prodotte dallo scoppio, con combustione e polverizzazione degli oggetti colpiti, da luogo a reazioni tra i gas esalati dalla combustione (ossidi di azoto, di zolfo ecc), il vapor dell'acqua, i vari composti principalmente organici che si trovano nell'atmosfera ed anche a particelle metalliche di dimensioni micro e nanometriche che rimangono disperse nell'aria e in tutto ciò che ci circonda con la possibilità di venire assorbite dal nostro organismo.

Un aumento della mortalità per ictus non solo dovuto all'incremento del $PM_{2,5}$ ma anche del $PM < 0,1$ è stato osservato in Finlandia ad Helsinki in particolare durante i mesi estivi molto probabilmente per una maggior esposizione all'inquinamento atmosferico (69)

Un aumento di patologia asmatiforme con ricoveri ospedalieri in soggetti di età compresa fra 5 e 18 anni è stata riscontrata nella città di Copen-

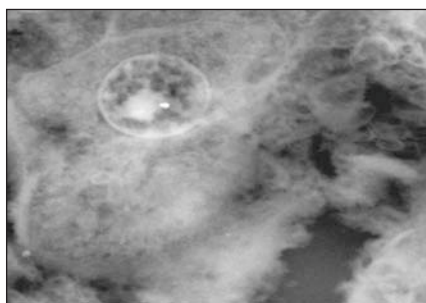


Fig. 8 - Nanoparticelle di ferro all'interno di un globulo rosso (Da: Gatti AM)

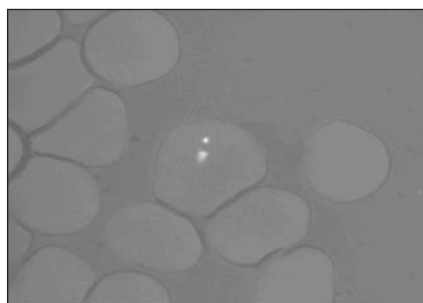


Fig. 9 - Nanoparticelle di ferro all'interno del nucleo di un epatocita (Da: Gatti AM)

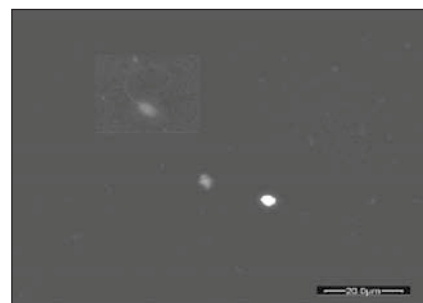


Fig. 10 - Micro- e nanoparticelle di piombo nello sperma (Da: Gatti AM)

hagen dovuta a inquinamento atmosferico da $PM_{<0,1}$ e ossido nitrico prevalentemente imputato a gas di scarico dei mezzi di trasporto (70). Vari meccanismi sono stati proposti per spiegare i danni recati dal PM all'organismo. Da un punto di vista chimico le particelle contengono carbonio organico, idrocarburi policiclici aromatici, chinoni, solfati, nitrati, e metalli ecc, in varia concentrazione in rapporto alle dimensioni del PM, con un notevole potenziale ossidativo che determina nell'organismo la produzione di radicali liberi (es. idrossile $HO\cdot$, e anione superossido O_2^-), di specie reattive dell'ossigeno (es. H_2O_2), e quindi riduzione dei livelli di antiossidanti fisiologici, importanti nel mantenere l'integrità di membrana delle cellule e la funzionalità intracellulare, attivazione del fattore cellulare nucleare κB (NF κB), che a sua volta stimola i geni pro infiammatori, attivazione delle cellule infiammatorie quali eosinofili, mastociti, e linfociti e produzione e rilascio di citochine pro infiammatorie quali IL-6, TNF α , IL-1 β (71). Lo stress ossidativo e il processo infiammatorio cronico che ne deriva, determina una inibizione della capacità anti infiammatoria delle lipoproteine HDL, ossidazione dei lipidi cellulari e plasmatici, alterazioni flogistiche endoteliali, favorendo le infezioni, gli effetti pro coagulativi, l'aterosclerosi e la patologia cronica cardiopolmonare, l'azione mutagena nelle cellule, il danno ai mitocondri, all'interno dei quali sono state reperite delle particelle ultrafini, il danno al DNA, la comparsa di tumori, del Parkinson e dell'Alzheimer (72-80). Va infatti rilevato che le particelle $PM_{<0,1}$, essendo di piccole dimensioni ma molto numerose, una volta arrivate all'interno degli alveoli portano una notevole quantità di sostanze dannose alle strutture più nobili e sensibili del-

l'apparato respiratorio. Si innesca così tutta la patologia infiammatoria respiratoria e cardiaca e, penetrando all'interno delle cellule e quindi nei mitocondri e nel nucleo, attraverso meccanismi di fagocitosi, possono dar luogo a varie forme di endocitosi o, a seguito di forze microstatiche, possono causare danni sul patrimonio genetico (78).

Gli effetti a breve e lungo termine sulla sistema cardiovascolare vanno pertanto imputati a stress ossidativi, infiammazione, alterazione dei processi coagulativi e dell'omeostasi, aterosclerosi, con accelerazione dell'evoluzione in caso di pregresse lesioni endoteliali, e a disfunzioni autonome (11, 81, 82).

Studi sempre più numerosi indicano infine che l'UFP è il maggior responsabile dei danni polmonari e cardiaci per l'alto contenuto di composti chimici organici con elevato potenziale pro ossidativo in quanto l'UFP viene traslocato dalle cellule alveolari tipo I alle cellule alveolari epiteliali della membrana basale e quindi ai dendriti e macrofagi e da questi ai globuli rossi dei capillari polmonari e quindi ai vari distretti dell'organismo fino al sistema nervoso centrale (79, 80, 83).

Nanoparticelle, nanotecnologia, nanomedicina e nanoscienza

Dallo studio delle nanoparticelle è nata la nanotecnologia, la nano medicina e quindi la nanoscienza considerata da molti una tecnologia chiave per il XXI secolo per le sue possibili ed importanti applicazioni. Infatti parecchi anni fa si è scoperto che le nano particelle, e le microparticelle solide ed inorganiche di maggiori dimensioni, possono essere utilizzate vantaggiosamente per procedimenti e prodotti industriali. Oggi

sono usate per particolari dispositivi, per contenitori contenenti particelle d'argento (per l'azione antimicrobica), o di zinco per il confezionamento di alimenti, come eccipienti nei farmaci sotto forma di compresse, e da alcuni anni vengono aggiunte a certi strati superficiali di cioccolato che ricoprono i dolci per migliorarne l'aspetto e la resistenza. Il biossido di titanio viene aggiunto a gomme da masticare o a dentifrici, in modo da conferire loro qualità abrasive, liberare i denti dai residui alimentari e renderli più bianchi, a creme solari per assorbire i raggi UV, a cosmetici per avere una pelle più bella e ai tessuti per renderli resistenti alle macchie (71, 84-88)

Considerando che l'argento è stato utilizzato per secoli ad uso topico, a scopo preventivo e curativo grazie alle sue proprietà anti-infettive, un particolato d'argento viene sfruttato per le sue qualità battericide in sistemi di depurazione delle acque e dell'aria.

La nanoscienza nel suo progredire sta mettendo a punto nuovi materiali e soluzioni innovative nei settori dell'energia, delle telecomunicazioni, della protezione ambientale, della chimica e della medicina passando per quello informatico e fisico.

In ambito medico, l'uso di nanoparticelle per finalità di diagnostica biologica, biochimica, medica e terapeutica, in forte crescita a livello internazionale, ha dato quindi origine alla nanomedicina. In tale ambito nanoparticelle magnetiche vengono anche usate nell'identificazione e nella cura di tumori come nel caso di particelle di ossido di ferro. Queste sono impiegate per una migliore resa delle immagini prodotte dalla risonanza magnetica in quanto, iniettate nell'organismo, si localizzano sulle cellule neoplastiche dando luogo a immagini a più alto contrasto

che permettono una migliore individuazione delle cellule cancerose. Sono state anche proposte recentemente delle nanosfere che agirebbero come microscopiche trappole, per 'catturare' e quindi scovare sostanze presenti in minime quantità come sostanze dopanti quali l'ormone della crescita (89). Non solo: le nanoparticelle possono essere impiegate anche a scopi terapeutici, come avviene per quelle di ossido di ferro, proprio per combattere il cancro in quanto le cellule cancerose essendo meno resistenti al calore rispetto alle cellule sane, possono essere "riscaldare" e distrutte dal notevole aumento della temperatura locale prodotta dall'azione di forti campi magnetici, esterni all'organismo, sulle particelle di ossido di ferro (90, 91). Nanoparticelle polimeriche potendo contenere molecole utili potrebbero permettere la somministrazione di vaccini orali e una più efficace cura di varie condizioni patologiche comprese quelle del sistema nervoso centrale per le quali è necessario passare la barriera emato encefalica (92-94).

Nanoparticelle legate a farmaci sono state spesso usate per portare questi ultimi nella sede dove devono svolgere la loro azione e una tale prassi è stata utilizzata anche recentemente per la terapia inalatoria del tumore polmonare del ratto. Il farmaco è stato legato al polimero biodegradabile PLAGA (poly d,l-lactic acid-co-glycolic acid) e, in tal modo, è giunto nei polmoni in concentrazione maggiore che nel plasma. Tale concentrazione è risultata maggiore anche quando il farmaco, non legato alle nano particelle, è stato somministrato per via venosa dimostrando che il complesso nanoparticelle-farmaco potrebbe rappresentare una via alternativa nella terapia del tumore del polmone (95).

Recentemente è stata usata la nanotecnologia per eliminare cellule tumorali mediante un'unità mirata di geni capaci di distruggerle. Un preparato colloidale di nanoparticelle di una grandezza fra 33 e 286 nm è stato in grado di giungere nelle cellule tumorali del topo e permanere senza diffondere in altri tessuti. Il procedimento, sperimentato sui topi, ha il grande merito di risparmiare le cellule sane, per cui tali nanoparticelle potrebbero, in un futuro si spera prossimo, rappresentare una nuova formulazione per la terapia genetica e una speranza per i pazienti oncologici non operabili (96).

Ulteriori speranze vengono sollevate dal polimero biodegradabile PLAGA (poly d,l-lactic acid-co-glycolic acid) per riparare il tessuto cerebrale danneggiato da un ictus. Le cellule staminali trapiantate possono ristabilire in minima parte le funzioni perse in seguito al danno del parenchima nervoso in quanto non trovano supporti nell'area cerebrale interessata: tendono pertanto a migrare nei tessuti sani circostanti invece di riparare i danni dell'ictus. Il polimero opportunamente trattato può invece costituire un'impalcatura per le staminali neurali favorendo le connessioni e l'ancoraggio con le cellule lese dall'ictus contribuendo così a migliorare il recupero del tessuto danneggiato (97).

Sono inoltre in corso progetti di ricerca per realizzare particelle di dimensioni nanometriche in grado di diagnosticare precocemente e contrastare la malattia di Alzheimer. Alle nanoparticelle (polimeriche, solido-lipidiche e liposomi) in grado di attraversare la barriera emato-encefalica per raggiungere le placche amiloidi formatesi nel cervello, principali sedi responsabili della malattia di Alzheimer, vengono legate molecole ed in particolare cellule stami-

nali che riconoscono e distruggono le suddette placche amiloidi rigenerando nuovo tessuto nervoso (98, 99).

Come sopra riportato tutto ciò che viene ingerito o inalato anche nei luoghi di produzione delle nano particelle, o che comunque penetra nell'organismo, anche sotto forma di farmaco e, nel caso specifico, di nanoparticelle farmacologiche, può essere più o meno metabolizzato ed eliminato con le feci o in parte andare a localizzarsi in vari organi ed apparati dell'organismo con evidenti e gravi conseguenze (71, 100-103).

In pratica viene alla mente l'aforsimo di Eschilo (525-456 a.C.): "ogni cosa porta il suo gravame".

A conferma di ciò, è dimostrato che le nano particelle sono in grado di indurre vari livelli di tossicità per cui sempre più spesso si cerca di ricorrere, cosa peraltro non sempre facile, a nanocarriers polimerici biodegradabili e biocompatibili a scopo diagnostico e terapeutico (94, 104).

Va infine rilevato che uno studio sull'animale da esperimento ha messo in contatto con il tessuto sottocutaneo e muscolare per 6 o 12 mesi cinque composti sia sotto forma di materiale di grosse dimensioni sia come nanoparticelle, due materiali ceramici chimicamente inerti, diossido di titanio (TiO_2) e diossido di silicio (SiO_2), due metalli, nickel (Ni) e cobalto (Co) e un polimero, il cloruro di polivinile (PVC).

Le nanoparticelle di PVC e TiO_2 hanno determinato dopo 6 e 12 mesi lesioni granulomatoze mentre il materiale di grosse dimensioni PVC, TiO_2 SiO_2 più le nanoparticelle di SiO_2 hanno determinato processi infiammatori. I metalli di grosse dimensioni (Ni e Co) ma soprattutto come nano particelle hanno dato luogo a neoplasie per cui gli animali sono stati soppressi prima del termi-

ne dello studio. Tale ricerca ha evidenziato che, come è noto e molto verosimilmente per uno stress ossidativo e la produzione di ROS intracellulari, i suddetti materiali hanno azione patogena non solo per le caratteristiche fisiche (materiale sotto forma di particelle rispetto a quello di maggiori dimensioni) in quanto le particelle ultrafini sono più tossiche ma anche per le loro proprietà chimiche (71, 105). L'esame al microscopio elettronico a scansione ambientale con spettroscopio a raggi X a dispersione d'energia ha evidenziato una corrosione dei metalli e una ricombinazione degli ioni liberati in un composto organico ed inorganico (105, 106).

Deve inoltre essere meglio indagato ed approfondito il diverso effetto sull'organismo umano delle nanoparticelle rispetto a quello degli ioni (107).

Considerazioni conclusive

Da quando l'uomo è stato in grado di accendere il primo fuoco, all'inquinamento atmosferico dovuto all'eruzione dei vulcani attivi, agli incendi spontanei di sterpaglie e boschi con liberazione nell'atmosfera di fumo e ceneri, alla sabbia sollevata dal vento e alle polveri sollevate da frane, terremoti o uragani, si è aggiunto quello antropico. A partire dal tardo Medioevo, cioè dopo l'anno 1000 d.C., è stato introdotto il carbone, la principale fonte di riscaldamento per molti secoli e successivamente con la scoperta della macchina a vapore nel 1769, di energia per il diffondersi delle attività industriali e dell'illuminazione. All'inquinamento da combustione del carbone, uno dei modi peggiori per produrre energia elettrica ma che nel 2008 ne ha prodotto circa il 40% a

livello mondiale, si è poi aggiunto nel corso del secolo da poco concluso, quello da sfruttamento diffuso del petrolio

Il petrolio era già conosciuto nell'antico Oriente, ai tempi di Troia e dell'antica Grecia per alimentare le lampade ma anche come arma tanto che Omero narra di un "fuoco perenne", a base di petrolio, che non poteva essere spento dall'acqua e cosparsa sulle frecce veniva lanciato contro le navi nemiche per incendiarle. L'industria petrolifera è però nata nel 1859 quando, negli Stati Uniti, è stato aperto il primo pozzo petrolifero redditizio del mondo e ha avuto un enorme impulso con il motore a scoppio applicato ai veicoli che ha dato l'avvio allo sviluppo e alla diffusione della motorizzazione. Tutto ciò ha determinato un inquinamento esponenziale diffuso in tutto il mondo.

Tra i motori attualmente in uso, il motore diesel è quello maggiormente responsabile della produzione di materiale particolato. Le auto con motori diesel vengono generalmente pubblicizzate come "ecologiche", dal momento che producono fino al 10-15% in meno di CO₂, gas che contribuisce in maniera considerevole all'effetto serra. Rispetto ai motori a benzina senza piombo le emissioni di ossidi di azoto (NO_x) risultano però circa tre volte superiori e la quantità di particolato fine PM10 liberata è, per i vecchi diesel, fino a 1.000 volte maggiore e, per i diesel Euro 4, 20-30 volte maggiore. Infatti un motore diesel di ultima generazione (euro 4, anno 2006) emette 20-30 microgrammi di PM10 per ogni chilometro percorso in città (dato che sale a 48 per i diesel euro 3, anni 2001-2005) mentre un'auto a benzina, immatricolata tra il 1984 e il '92, emette 23 microgrammi al chilometro e quelle con motore euro

4 (commercializzate da fine anni '90) l'emissione si ferma a 0,8 microgrammi al chilometro. Si deve pertanto tristemente concludere che, tra le auto oggi sul mercato i motori diesel notevolmente, aumentati di numero per il costo della benzina "Super", inquinano 20-30 volte più del motore a benzina. Va però rilevato che l'aggiunta del filtro antiparticolato, riduce l'emissione di PM10 a 2 microgrammi al chilometro ma ora è inserito solo in alcune macchine di grossa cilindrata. Quest'ultima acquisizione della tecnica non è però senza aspetti negativi in quanto sembra che non riduca il PM <0,1 per cui percentualmente l'inquinamento risulta maggiore. In pratica, l'evoluzione tecnologica oltre a portare ad una diminuzione della produzione di CO₂ ha permesso di ridurre notevolmente il contenuto di zolfo e soprattutto ad eliminare il piombo dai carburanti, per i numerosi effetti collaterali sulla salute di cui erano responsabili, ma ha fatto emergere un enorme problema, fino a qualche anno fa sconosciuto anche se da sempre esistito: l'inquinamento da micro e nano particelle ugualmente dannoso per l'uomo che andrà comunque risolto quanto prima. Per le PM10 e più recentemente anche per le PM2,5 (< 2,5 µm cioè tra 2,5 e 0,1 µm) l'OMS (108), l'EPA degli USA, l'Unione Europea e l'Italia hanno stabilito degli standard o valori limite di PM contenuto nell'aria, e quindi di qualità della stessa, che non dovrebbero essere superati (Tab. 1).

Pochi sono invece i dati relativi alle UFP che solo da poco tempo vengono prese in considerazione in quanto solo ora vi sono sufficienti evidenze scientifiche per ritenere che siano, da un punto di vista tossicologico, le più dannose di tutte le particelle inquinanti l'atmosfera per gli apparati car-

diaco e respiratorio. Sono in grado infatti di penetrare la membrana cellulare, determinare stress ossidativo, risposta infiammatoria e provocare danni ai mitocondri per cui notevoli sforzi saranno necessari per scoprire e perfezionare la nostra comprensione sulle fonti e sulla natura, composizione, solubilità, reattività chimica ecc. delle UFP e dei rapporti tra le esposizioni e diversi tipi di effetti sulla salute (73, 77, 100).

In tale ambito si inserisce una nuova branca della scienza in rapido sviluppo, la nanotecnologia, che, dall'ambito commerciale a quello medico, produce ed impiega delle nano particelle. Se da un lato rappresenta un notevole progresso tecnico-scientifico nella risoluzione di molti problemi, per cui viene anche discussa la possibilità del loro impiego come possibili veicoli per la terapia genetica, proprio per le dimensioni nanometriche delle particelle utilizzate si possono verificare delle interferenze con i molteplici meccanismi subcellulari che possono dar luogo a fenomeni citotossici, infiammatori e possibili neoplasie sia in chi le produce sia in chi le utilizza anche a scopo terapeutico (109).

Nel 2003 l'inquinamento ambientale, misurato in termini di particelle aeree disperse di PM10 e attribuito per circa la metà al traffico veicolare, è stato dichiarato responsabile dall'OMS del 6% della mortalità totale, di circa il 5% della mortalità per tumori della trachea, bronchi e polmone, del 2% della mortalità cardio-respiratoria e di circa l'1% della mortalità per infezioni respiratorie (110). Nel 2008 sempre l'OMS ha stimato che ogni anno muoiono tre milioni di persone nel mondo per inquinamento atmosferico (32).

In Italia l'enorme ricaduta sulla salute e sui costi della sanità è, del tutto recentemente, emersa in occasione

della dichiarazione del 2009 "Anno del respiro". Infatti le varie società scientifiche di malattie polmonari, ricordano che in Italia tali condizioni patologiche determinano più di 300 morti al giorno (pari a oltre 100.000 all'anno), 10 milioni di persone malate, di cui 8 milioni in forma cronica, ed entro il 2010 le malattie respiratorie dall'attuale terzo posto, come causa di morte, passeranno al primo. Gli esperti inoltre segnalano che un paziente con tumore al polmone costa circa 80 mila euro all'anno, quello con broncopneumopatia cronica ostruttiva 5-6 mila euro all'anno e un asmatico circa 4-5 mila euro all'anno.

Infatti nell'apparato respiratorio dell'adulto ogni giorno giungono con la respirazione, da 10.000 a 15.000 litri di aria che si diffondono su una superficie di 130-140 m² e respirando l'aria delle nostre città siamo sottoposti a un aerosol di agenti inquinanti che mediamente oscilla fra 0,7 e 1g di "particelle" per m³ di aria inspirata per cui nelle 24 ore vengono inalate mediamente da 7 a 14-20 g di sostanze potenzialmente dannose per la salute (105,111). Dopo 10 o 20 anni chi ha vissuto vicino ad autostrade, raffinerie, in zone cittadine con intenso traffico auto veicolare ecc, ha assunto svariati chili di particelle alcune delle quali dagli alveoli polmonari saranno passate nella circolazione sanguigna e quindi nei vari organi, che l'organismo, in base a caratteristiche genetiche individuali, è riuscito più o meno a smaltire e che possono dar luogo, in età evolutiva ad un'alterazione della funzionalità respiratoria e, nell'adulto, ai diversi quadri di gravità della suddetta patologia (79, 80)

È pertanto auspicabile, come prospettato dalle autorità Europee, che dal 2009 i carburanti da autotrazione

in vendita nella comunità siano senza zolfo (ossia con quantità di zolfo entro le 10 ppm) per il suo ruolo nella formazione del particolato, che i veicoli siano dotati di filtro attivo antiparticolato, di oli lubrificanti motore a basso contenuto di ceneri (specifiche ACEA C3) e, soprattutto, che si faccia ricorso a fonti energetiche alternative non inquinanti sia per il riscaldamento, sia per la produzione di energia elettrica, sia per la motorizzazione.

Il famoso filosofo dell'Illuminismo tedesco I. Kant (1724-1804) affermava che "la saggezza ha il merito di selezionare tra i molti problemi che si presentano quelli la cui soluzione è importante per l'Umanità". Vi sono fondati motivi per affermare che sia venuto il tempo di ritrovare la "saggezza" perché distruggendo l'ambiente siamo destinati ad estinguerci.

Bibliografia

1. Firket J The cause of the symptoms found in the Meuse Valley during the fog of December, 1930. Bulletin Academy Royal Medical Belgium 1931; 11:683-741.
2. Logan WP. Mortality in the London fog incident, 1952. Lancet. 1953;1(6755):336-8.
3. Pemberton J, Goldberg C. Air pollution and bronchitis. Br Med J. 1954; 2 (4887): 567-70.
4. Rumford J. Mortality studies in relation to air pollution. Am J Public Health Nations Health. 1961; 51:165-73.
5. Lave LB, Seskin EP. Air pollution and human health. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1977.
6. Evans JS, Tosteson T, Kinney PL. Cross-sectional mortality studies and air pollution risk assessment. Environ Int 1984; 10: 55-83.
7. Ozkaynak H, Thurston GD. Associations between 1980 U.S. mortality rates and alternative measures of airborne particle concentration. Risk Anal 1987;7:449-461.
8. Dockery DW, Pope CA 3rd, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six US cities. N Engl J Med 1993;329: 1753-59.
9. Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S, et al. Association between mortality and in-

- dicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet*. 2002;360(9341):1203-9.
10. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thurston GD, et al. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation*. 2004;109:71-7.
 11. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2007;356:447-58.
 12. Valavanidis A, Fiotakis K, Vlachogianni T. Airborne particulate matter and human health: toxicological assessment and importance of size and composition of particles for oxidative damage and carcinogenic mechanisms. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2008;26:339-62.
 13. Chen Y, Craig L, Krewski D. Air quality and risk management. *J Toxicol. Environ Health A*. 2008;71:24-39.
 14. Mills NL, Donaldson K, Hadoke PW, et al. Adverse cardiovascular effects of air pollution *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6:36-44.
 15. Pope CA 3rd, Ezzati M, Dockery DW. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N Engl J Med*. 2009;360:376-86.
 16. Commissione Nazionale Emergenza Inquinamento Atmosferico: Relazione conclusiva Relazione conclusiva. Roma, 20 Marzo 2006.
 17. Commission of the European Communities. Communication from the commission to the council, the european parliament and the economic and social committee Nanosciences and nanotechnologies: An action plan for Europe 2005-2009. Brussels, 07.06.2005
 18. Scientific committee on emerging and newly identified health risks (SCENIHR) The appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies. 10 March 2006.
 19. Marconi A. Materiale particellare aerodisperso: definizioni, effetti sanitari, misura e sintesi delle indagini ambientali effettuate a Roma. *Ann Ist Super Sanita*. 2003;39:329-42.
 20. Poluzzi, V., Ricciarelli, I., Maccone, C. Il monitoraggio ambientale di polveri ultrafini e nanoparticelle. ARPA Emilia Romagna, 14 novembre 2006
 21. Mafri A, Proietti R, KJugmann S. L'inquinamento atmosferico quale emergente fattore di rischio per le malattie cardiovascolari: una revisione ragionata della letteratura. *G Ital Cardiol* 2008;9: 90-103.
 22. Abbey DE, Nishino N, McDonnell WF, et al. Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;159:373-382.
 23. Zanobetti A, Schwartz J, Dockery DW. Airborne particles are a risk factor for hospital admissions for heart and lung diseases. *Environmental Health Perspectives* 2000;108:1071-77.
 24. Heinrich J. Nonallergic respiratory morbidity improved along with a decline of traditional air pollution levels: a review. *Eur Respir J Suppl*. 2003;40:64s-69s.
 25. Katsouyanni K, Touloumi G, Spix C, et al. Short term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: results from time series data from the APHEA project. *Br Med J* 1997;314:1658-63.
 26. World Health Organization. Air quality guidelines for Europe. Second ed. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2000. (WHO Regional Publications, European Series, no. 91).
 27. Biggeri A, Bellini P, Terracini B. Metaanalisi italiana degli studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico. *Epidemiol Prev* 2001;25(suppl. 2):1-72.
 28. Samet JM, Dominici FC, Zeger SL, et al. The National Morbidity, Mortality and Asir Pollution Study. Part I: methods and methodological issues. *Res Rep Health Eff Inst* 2000; 75:5-14.
 29. Samet JM, Dominici F, Curriero FC, et al. Fine particulate air pollution and mortality in 20 US cities, 1987-1994. *N Engl J Med* 2000; 343:1742-49.
 30. Laden F, Schwartz J, Speizer FE, et al. Reduction in fine particulate air pollution and mortality: extended follow-up of the Harvard Six Cities Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:667-72.
 31. Dominici F, Peng RD, Zeger SL, et al. Particulate air pollution and mortality in the United States: did the risks change from 1987 to 2000? *Am J Epidemiol* 2007; 166:880-88.
 32. WHO. Air Quality Guidelines- Global Update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. WHO, 2006. http://www.euro.who.int/air/activities/20050222_2
 33. Kulkarni N, Pierse N, Rushton L, Grigg J. Carbon in airway macrophages and lung function in children. *N Engl J Med*. 2006;355:21-30.
 34. Hajat S, Armstrong B, Wilkinson P, Busby A, Dolk H. Outdoor air pollution and infant mortality: analysis of daily time-series data in 10 English cities. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:719-22.
 35. Chen CH, Xirasagar S, Lin HC. Seasonality in adult asthma admissions, air pollutant levels, and climate: a populationbased study. *J Asthma*. 2006;43:287-292.
 36. Arena VC, Mazumdar S, Zborowski JV, et al. A retrospective investigation of PM10 in ambient air and cardiopulmonary hospital admissions in Allegheny County, Pennsylvania: 1995-2000. *J Occup Environ Med*. 2006;48:38-47.
 37. Erbas B, Kelly AM, Physick B, et al. Air pollution and childhood asthma emergency hospital admissions: estimating intra-city regional variations. *Int J Environ Health Res*. 2005;15:11-20.
 38. Churg A, Brauer M. Ambient atmospheric particles in the airways of human lungs. *Ultrastruct Pathol* 2000; 24:353-61.
 39. Dominici F, Peng RD, Bell ML, et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA*. 2006;295:1127-34.
 40. Brook RD. Is air pollution a cause of cardiovascular disease? Updated review and controversies. *Rev Environ Health*. 2007;22:115-37.
 41. Brook RD. Cardiovascular effects of air pollution. *Clin Sci (Lond)*. 2008; 115 (6): 175-87.
 42. Ostro B, Feng WY, Broadwin R, Green S, Lipsett M. The effects of components of fine particulate air pollution on mortality in California: results from CALFINE. *Environ Health Perspect*. 2007;115:13-9.
 43. Pope CA 3rd, Rodermund DL, Gee MM. Mortality effects of a copper smelter strike and reduced ambient sulfate particulate matter air pollution. *Environ Health Perspect*. 2007;115:679-83.
 44. Host S, Larrieu S, Pascal L, et al. Short-term associations between fine and coarse particles and hospital admissions for cardiorespiratory diseases in six French cities. *Occup Environ Med*. 2008 ; 65:544-51.
 45. Brauer M, Hoek G, Smit HA, de Jongste JC, Gerritsen J, Postma DS, Kerkhof M, Brunekreef B. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J*. 2007; 29: 879-88.
 46. Annesi-Maesano I, Forastiere F, Kunzli N, Brunekreef B; Environment and Health Committee of the European Respiratory Society. Particulate matter, science and EU policy. *Eur Respir J*. 2007; 29:428-31.
 47. Islam T, Gauderman WJ, Berhane K, et al. The Relationship between Air Pollution, Lung Function and Asthma in Adolescents. *Thorax*. 2007; 62:957-63.
 48. Gauderman WJ, Vora H, McConnell R, et al. Effect of exposure to traffic on lung development from 10 to 18 years of age: a

- cohort study. *Lancet*. 2007; 369 (9561): 571-7.
49. Rojas-Martinez R, Perez-Padilla R, Olaiz-Fernandez G, et al. Lung function growth in children with long-term exposure to air pollutants in Mexico city. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:377-84.
 50. Tonne C, Melly S, Mittleman M, et al. A case-control analysis of exposure to traffic and acute myocardial infarction. *Environ Health Perspect*. 2007;115(1):53-7.
 51. Naess O, Nafstad P, Aamodt G, et al. Relation between concentration of air pollution and cause-specific mortality: four-year exposures to nitrogen dioxide and particulate matter pollutants in 470 neighborhoods in Oslo, Norway. *Am J Epidemiol*. 2007;165(4):435-43.
 52. Bell ML, Ebisu K, Peng RD, et al. Seasonal and regional short-term effects of fine particles on hospital admissions in 202 US counties, 1999-2005. *Am J Epidemiol*. 2008;168(11):1301-10.
 53. Fang SC, Cavallari JM, Eisen EA, et al. Vascular function, inflammation, and variations in cardiac autonomic responses to particulate matter among welders. *Am J Epidemiol*. 2009 Jan 19. [Epub ahead of print]
 54. The European Respiratory Society. Topics of interest to the ERS. Environment: air quality. www.ersnet.org/ers/default.aspx?id524678. (Date last accessed: December 2006).
 55. Gatti AM, Montanari S, Monari E, et al. Detection of micro- and nano-sized biocompatible particles in the blood. *J Mater Sci Mater Med*. 2004;15(4):469-72.
 56. Gatti AM, Montanari S. Retrieval analysis of clinical explanted vena cava filters. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2006;77(2):307-14.
 57. Ballestri M, Baraldi A, Gatti AM, et al. Liver and kidney foreign bodies granulomatosis in a patient with malocclusion, bruxism, and worn dental prostheses. *Gastroenterology* 2001;121:1234-8
 58. Gatti AM, Ballestri M, A. Bagni, Granulomatosis associated to porcelain wear debris. *American Journal of Dentistry* 2002, 15(6): 369-372.
 59. Brauer M, Avila-Casado C, Fortoul TI, et al. Air pollution and retained particles in the lung. *Environ Health Perspect*. 2001;109:1039-1043.
 60. Beck C, Krafchik B, Traubici J, et al. Mercury intoxication: it still exists. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(3):254-9.
 61. Michaeli-Yossef Y, Berkovitch M, Goldman M. Mercury intoxication in a 2-year-old girl: a diagnostic challenge for the physician. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22 (6): 903-6.
 62. Gatti AM, Tossini D, Gambarelli A, et al. Investigation of the presence of inorganic micro- and nanosized contaminants in bread and biscuits by environmental scanning electron microscopy. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2009;49(3):275-82.
 63. Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Kapp N, et al. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ Health Perspect*. 2005;113, 1555-60
 64. Mills NL, Amin N, Robinson SD, et al. Do inhaled carbon nanoparticles translocate directly into the circulation in humans? *Am. J. Resp. Care Med*. 2006;173:426-31
 65. US Department of Health and Human Services (US DHHS). The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006, Available at http://www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr_2006/index.htm
 66. Pope C A, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J. Air Waste Manage. Assoc*. 2006; 56;709-42.
 67. Valente P, Forastiere F, Bacosi A, et al. Exposure to fine and ultrafine particles from second hand smoke in public places before and after the smoking ban, Italy 2005. *Tob Control*. 2007;16:312-7.
 68. Barone-Adesi F, Vizzini L, Merletti F, et al. Short-term effects of Italian smoking regulation on rates of hospital admission for acute myocardial infarction. *Environ Health J* 2006;27:2468-72.
 69. Kettunen J, Lanki T, Tiittanen P, Aalto PP, Koskentalo T, Kulmala M, Salomaa V, Pekkanen J. Associations of fine and ultrafine particulate air pollution with stroke mortality in an area of low air pollution levels. *Stroke*. 2007;38(3):918-22.
 70. Andersen Z J, Wahlin P, Raaschou-Nielsen O, et al. Size distribution and total number concentration of ultrafine and accumulation mode particles and hospital admissions in children and the elderly in Copenhagen, Denmark. *Occup Environ Med*. 2008;65(7):458-66.
 71. Stone V, Johnston H, Clift MJ. Air pollution, ultrafine and nanoparticle toxicology: cellular and molecular interactions. *IEEE Trans Nanobioscience*. 2007;6(4):331-40.
 72. Nel A, Xia T, Madler L, et al. Toxic potential of materials at the nano level. *Science* 2006; 311:622-27.
 73. Li N, Sioutas C, Cho A, et al. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect*. 2003;111(4):455-60.
 74. Li N, Xia T, Nel AE. The role of oxidative stress in ambient particulate matter-induced lung diseases and its implications in the toxicity of engineered nanoparticles. *Free Radic Biol Med*. 2008; 44:1689-99.
 75. Knuckles TL, Dreher KL. Fine oil combustion particle bioavailable constituents induce molecular profiles of oxidative stress, altered function, and cellular injury in cardiomyocytes. *J Toxicol Environ Health A*. 2007; 70:1824-37.
 76. Gallus S, Negri E, Boffetta P, et al. European studies on long-term exposure to ambient particulate matter and lung cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2008; 17:191-194.
 77. Sioutas C, Delfino RJ, Singh M. Exposure assessment for atmospheric ultrafine particles (UFPs) and implications in epidemiologic research. *Environ Health Perspect*. 2005;113(8):947-55.
 78. Mühlfeld C, Gehr P, Rothen-Rutishauser B. Translocation and cellular entering mechanisms of nanoparticles in the respiratory tract. *Swiss Med Wkly*. 2008; 138: 387-91.
 79. Araujo JA, Barajas B, Kleinman M, et al. Ambient particulate pollutants in the ultrafine range promote early atherosclerosis and systemic oxidative stress. *Circ Res*. 2008;102:589-96.
 80. Calderón-Garcidueñas L, Solt AC, Henríquez-Roldán C, et al. Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid beta-42 and alpha-synuclein in children and young adults. *Toxicol Pathol*. 2008;36:289-310.
 81. Nemmar A, Hoylaerts MF, Nemery B. Effects of particulate air pollution on hemostasis. *Clin Occup Environ Med*. 2006;5:865-81.
 82. Chuang KJ, Chan CC, Su TC, Lee CT, Tang CS. The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:370-6.
 83. Kleinman MT, Araujo JA, Nel A, et al. Inhaled ultrafine particulate matter affects CNS inflammatory processes and may act via MAP kinase signaling pathways. *Toxicol Lett*. 2008; 178:127-30.
 84. Nohynek GJ, Lademann J, Ribaud C, et al. Grey goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety. *Crit Rev Toxicol*. 2007;37(3):251-77.
 85. Murthy SK. Nanoparticles in modern medicine: state of the art and future challenges. *Int J Nanomedicine*. 2007;2(2):129-41.

86. Nohynek GJ, Dufour EK, Roberts MS. Nanotechnology, cosmetics and the skin: is there a health risk? *Skin Pharmacol Physiol*. 2008;21(3):136-49.
87. Larese FF, D'Agostin F, Crosera M, et al. In vitro percutaneous absorption of chromium powder and the effect of skin cleanser. *Toxicol In Vitro*. 2008;22(6):1562-7.
88. Larese FF, D'Agostin F, Crosera M, et al. Human skin penetration of silver nanoparticles through intact and damaged skin. *Toxicology*. 2009;255(1-2):33-7.
89. Longo C, Patanarut A, George T, et al. Core-shell hydrogel particles harvest, concentrate and preserve labile low abundance biomarkers. *PLoS ONE*. 2009; 4(3): e 4763.
90. Babincov M, Altanerov V, Altaner C, et al. In vitro analysis of cisplatin functionalized magnetic nanoparticles in combined cancer chemotherapy and electromagnetic hyperthermia. *IEEE Trans Nanobioscience*. 2008;7(1):15-9.
91. Sun C, Lee JS, Zhang M. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008; 60 (11): 1252-65.
92. De Jong WH, Borm PJ. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *Int J Nanomedicine*. 2008;3(2):133-49.
93. des Rieux A, Fievez V, Garinot M, et al. Nanoparticles as potential oral delivery systems of proteins and vaccines: a mechanistic approach. *J Control Release*. 2006; 116(1):1-27.
94. Pardridge WM. Re-engineering biopharmaceuticals for delivery to brain with molecular Trojan horses. *Bioconjug Chem*. 2008;19(7):1327-38.
95. Tomoda K, Ohkoshi T, Hirota K, et al. Preparation and properties of inhalable nanocomposite particles for treatment of lung cancer. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2009 Feb 11.
96. Chisholm EJ, Vassaux G, Martin-Duque P, et al. Cancer-specific transgene expression mediated by systemic injection of nanoparticles. *Cancer Res*. 2009;69(6):2655-62.
97. Bible E, Chau DY, Alexander MR, et al. The support of neural stem cells transplanted into stroke-induced brain cavities by PLGA particles. *Biomaterials*. 2009 Mar 9. [Epub ahead of print]
98. Wilson B, Samanta MK, Santhi K, et al. Significant delivery of tacrine into the brain using magnetic chitosan microparticles for treating Alzheimer's disease. *J Neurosci Methods*. 2009;177: 427-33.
99. Agyare EK, Curran GL, Ramakrishnan M, et al. Development of a smart nano-vehicle to target cerebrovascular amyloid deposits and brain parenchymal plaques observed in Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy. *Pharm Res*. 2008;25(11):2674-84.
100. Marconi A. Particelle fini, ultrafini e nanoparticelle in ambiente di vita e di lavoro: possibili effetti sanitari e misura dell'esposizione inalatoria. *G Ital Med Lav Ergon* 2006;28 (3): 258-65.
101. Stern ST, McNeil SE. Nanotechnology safety concerns revisited. *Toxicol Sci*. 2008;101:4-21.
102. Stern ST, Johnson DN. Role for nanomaterial-autophagy interaction in neurodegenerative disease. *Autophagy*. 2008;4(8):1097-100.
103. Scientific Opinion of the Scientific Committee on a request from the European Commission on the Potential Risks Arising from Nanoscience and Nanotechnologies on Food and Feed Safety. *The EFSA Journal* 2009;958:1-39
104. Ciofani G, Riggio C, Raffa V, et al. A bimodal approach against cancer: Magnetic alginate nanoparticles for combined chemotherapy and hyperthermia. *Med Hypotheses*. 2009 Mar 7. [Epub ahead of print]
105. Hansen T, Clermont G, Alves A, et al. Biological tolerance of different materials in bulk and nanoparticulate form in a rat model: sarcoma development by nanoparticles. *J R Soc Interface*. 2006; 3(11):767-75.
106. Gatti AM, Kirkpatrick J, Gambarelli A, et al. ESEM evaluations of muscle/nanoparticles interface in a rat model. *J Mater Sci Mater Med*. 2008;19(4):1515-22.
107. Peters K., Unger R E, Gatti AM, et al. Metallic nanoparticles exhibit paradoxical effects on oxidative stress and pro-inflammatory response in endothelial cells in vitro. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(4):685-95.
108. World Health Organization (2002) World Health Report. Geneva [http://www.who.int/whr/2002/en] (accessed 20 October 2008)
109. Peters, K., Unger, R. E., Gatti, A. M., et al. Effects of nano-scaled particles on endothelial cell function in vitro: studies on viability, proliferation and inflammation. *J. Mater. Sci.* 2004;15:321-25.
110. World Health Organization. The World Health Report 2002 - Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: WHO; 2003. (http://www.who.int/whr/en/).
111. Kirchweger G. Nanoparticles- the next big thing? *Mol Ther*. 2002;6(3):301-2.