

Impatto dell'inquinamento ambientale sulla salute respiratoria dei bambini

Impact of environmental pollution on children's respiratory health

Stefania La Grutta, MD, PhD

Istituto di Farmacologia Traslazionale, IFT, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo, Italia

Corrispondenza: Stefania La Grutta **e-mail:** stefania.lagrutta@cnr.it

Riassunto: La letteratura recente indica che esistono forti prove di relazioni causali tra l'esposizione all'inquinamento atmosferico da $PM_{2.5}$ e tutte le cause di mortalità, nonché infezioni acute delle vie respiratorie inferiori (ALRI), cardiopatia ischemica (IHD), ictus, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), e tumore polmonare. Vi è anche una crescente evidenza scientifica che suggerisce una relazione con l'asma, il diabete di tipo II nonché un impatto sulla mortalità neonatale da basso peso alla nascita e prematurità, ed effetti neurologici sia nei bambini che negli adulti. L'Italia, un paese dell'Europa meridionale, affronta una sfida più minacciosa di inquinamento atmosferico a causa degli effetti sia degli inquinanti antropici che delle polveri naturali (particolato, PM). Il Rapporto 2020 dell'Agenzia Europea dell'Ambiente ha evidenziato il numero di morti premature in Italia attribuibili ai principali inquinanti: 52'300 per $PM_{2.5}$, 10'400 per NO_2 e 3'000 per O_3 nel 2018. In Italia, gli studi epidemiologici analitici hanno mostrato un aumento dei ricoveri ospedalieri e della mortalità cardiorespiratoria e un aumento del rischio di malattie respiratorie nelle persone che vivono nelle aree urbane. Gli effetti nocivi sulla salute degli inquinanti atmosferici, anche a bassi livelli, sono stati confermati da recenti studi epidemiologici. Le società scientifiche respiratorie e le associazioni dei pazienti, come la società civile, devono aumentare il loro impegno nella promozione di politiche per l'aria pulita, soprattutto alla luce delle nuove linee guida sulla qualità dell'aria dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Parole chiave: inquinamento atmosferico; bambini; malattie respiratorie croniche; epidemiologia.

Summary: There is strong evidence for causal relationships between $PM_{2.5}$ air pollution exposure and all-cause mortality as well as mortality from acute lower respiratory infections, ischaemic heart disease, stroke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer. Moreover, a causal relationship has been suggested with asthma, type II diabetes and with neonatal mortality from low birth weight and short gestation, as well as neurologic effects in both children and adults. Italy, a Southern European country, faces a more threatening air pollution challenge because of the effects of both anthropogenic pollutants and natural dust (particulate matter, PM). The 2020 Report of the European Environment Agency highlighted the number of premature deaths in Italy attributable to main pollutants: 52.300 for $PM_{2.5}$, 10.400 for NO_2 and 3.000 for O_3 in 2018. In Italy, analytical epidemiological studies showed increased cardio-respiratory hospital admissions and mortality and increased risk of respiratory diseases in people living in urban areas. Adverse health effects by air pollutants, even at low levels, have been confirmed by recent epidemiological studies. The scientific respiratory societies and the patients' associations, as well as civil society, must increase their engagement in advocacy for clean air policies, especially in light of the new Air Quality Guidelines of the World Health Organization.

Keywords: air pollution; children; chronic respiratory diseases; epidemiology.

INTRODUZIONE

L'inquinamento atmosferico è il principale fattore di rischio ambientale a livello mondiale. Vi è un ampio consenso di esperti sul fatto che l'inquinamento atmosferico sia un importante fattore di rischio per la salute pubblica globale e rappresenti un enorme onere finanziario per le società. L'inquinamento atmosferico esterno e domestico insieme hanno rappresentato circa il 12% di tutti i decessi nel 2019 e sono attualmente al 4° posto per malattie attribuibili e mortalità tra i 20 principali fattori di rischio valutati nello studio Global Burden of Disease (GBD), solo dopo ipertensione, fumo e fattori dietetici (1). Le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indicano che circa 7 milioni di decessi, principalmente per malattie non tra-

smissibili, sono attribuibili agli effetti congiunti dell'inquinamento atmosferico ambientale e domestico, con il maggior carico osservato nei paesi a basso e medio reddito (2, 3). In termini di onere economico, i costi esterni legati alla salute globale stimati (cioè quelli sostenuti dalla società nel suo insieme) sono stati di 5 trilioni di dollari nel 2013, con ulteriori 225 miliardi di dollari di perdita di produttività del lavoro. Per la regione europea dell'OMS, il costo economico annuo complessivo degli impatti sulla salute e della mortalità da inquinamento atmosferico, comprese le stime dei costi di morbilità, è stato di 1,575 trilioni di dollari USA (4).

La letteratura recente indica che esistono forti prove di relazioni causali tra l'esposizione all'inquinamento atmosferico da $PM_{2,5}$ e tutte le cause di mortalità, nonché infezioni acute delle vie respiratorie inferiori (ALRI), cardiopatia ischemica (IHD), ictus, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), ridotta funzionalità polmonare, stress ossidativo e tumore polmonare (1). Vi è anche una crescente evidenza scientifica che suggerisce una relazione con l'asma, il diabete di tipo II nonché un impatto sulla mortalità neonatale da basso peso alla nascita e prematurità, ed effetti neurologici sia nei bambini che negli adulti. I bambini sono particolarmente vulnerabili agli effetti dannosi dell'esposizione al $PM_{2,5}$ poiché i loro polmoni stanno ancora crescendo e sviluppandosi (5, 6).

Il Rapporto sulla qualità dell'aria in Europa - 2020 dell'Agenzia europea dell'ambiente (EEA) (<https://www.actu-environnement.com/media/pdf/36559.pdf>), ha evidenziato il numero di morti premature in Italia imputabili ai principali inquinanti nel 2018: 52.300 per il particolato con diametro aerodinamico inferiore a $2,5\mu m$ ($PM_{2,5}$), 10.400 per il biossido di azoto (NO_2) e 3.000 per ozono (O_3), evidenziando la necessità di essere informati sugli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla salute.

È importante sottolineare che, secondo il rapporto dell'EEA, la particolare posizione geografica dell'Italia nel Sud Europa può risentire di maggiori concentrazioni di inquinanti atmosferici esterni, nonché di maggiori incrementi percentuali di mortalità associati ad un aumento di PM_{10} rispetto ad altre aree europee (7). Ad esempio, in Italia, il numero di giorni con elevata polvere africana (fino a $100\mu g/m^3$) varia dal 17% nella pianura padana al 37% a Palermo, in Sicilia, ed è stato riportato che ogni aumento di $10\mu g/m^3$ PM_{10} di sabbia del deserto (particolato con diametro aerodinamico inferiore a $10\mu m$) è associato ad un aumento di ricoveri ospedalieri respiratori per bambini e adolescenti (2,38%, 95 % IC: 0,09 – 4,71) (8).

L'Ufficio regionale per l'Europa dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), tenendo conto del corpo di prove relative all'inquinamento atmosferico e alle sue conseguenze sulla salute, ha pubblicato la prima edizione delle "Linee guida sulla qualità dell'aria per l'Europa" nel 1987 ed un successivo "aggiornamento globale" nel 2006 (https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/78638/E90038.pdf). Queste linee guida hanno svolto un ruolo fondamentale nel fornire informazioni e orientamenti alle autorità coinvolte nel campo dell'inquinamento atmosferico e in Europa sono state considerate la fonte chiave su cui si è basata la direttiva della Commissione europea sulla qualità dell'aria. Le linee guida dell'OMS sono intese come raccomandazioni per gli operatori sanitari, gli specialisti e le autorità coinvolte nel campo dell'inquinamento atmosferico. Le linee guida sulla qualità dell'aria, associate al monitoraggio della qualità dell'aria, sono riuscite a indurre una diminuzione dei livelli di inquinamento atmosferico in molte città e paesi negli ultimi due decenni. Anche in Cina, nonostante gli alti livelli di inquinamento atmosferico, si è riusciti a ridurre sostanzialmente i livelli di inquinamento atmosferico nell'ultimo decennio, con conseguenti benefici per la salute della sua popolazione.

Gli obiettivi di questo documento sono: 1) riepilogare i punti salienti delle nuove linee Guida sulla qualità dell'aria dell'OMS; 2) riassumere i risultati dei più recenti studi epidemiologici sugli effetti sulla salute respiratoria dell'inquinamento atmosferico.

NUOVE LINEE GUIDA GLOBALI SULLA QUALITÀ DELL'ARIA DELL'OMS

Dopo 16 anni dall'ultimo aggiornamento globale del 2005, il 22 settembre 2021 l'OMS ha rilasciato le linee guida globali aggiornate sulla qualità dell'aria (9, 10). I nuovi valori di riferimento sono notevolmente inferiori per la maggior parte degli inquinanti atmosferici rispetto alle precedenti linee guida. Ad esempio, le medie annuali sono state ridotte da 10 a 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per il $\text{PM}_{2,5}$, da 20 a 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per il PM_{10} e da 40 a 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ per NO_2 . Anche i limiti delle 24-ore sono stati abbassati, pur se in misura minore (**Tabella 1**). I corrispondenti valori delle linee guida dell'OMS del 2005 per $\text{PM}_{2,5}$ e NO_2 erano, rispettivamente, 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ e 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ senza alcuna raccomandazione emessa per le concentrazioni di ozono a lungo termine.

Tab. 1: Nuove Linee Guida OMS sulla qualità dell'aria: sintesi dei livelli raccomandati (Air Quality Guidelines, AQG) (9).

Inquinante	Tempo medio	Livello AQG	WHO Air quality Guidelines 2005 *
$\text{PM}_{2,5}$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Annuale	5	10
$\text{PM}_{2,5}$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$	24-ore	15	25
PM_{10} $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Annuale	15	20
PM_{10} $\mu\text{g}/\text{m}^3$	24-ore	45	50
NO_2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Annuale	10	40
NO_2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	24-ore	25	-
O_3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Alta stagione	100	20
O_3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	8-ore	10	120 da non superarsi più di 25 volte in un anno
SO_2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	24-ore	40	20
CO_2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	24-ore	4	-

* https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/78638/E90038.pdf

Le nuove linee guida sulla qualità dell'aria (WHO AQG) sono ambiziose e conseguono al grande impatto che l'inquinamento ha sulla salute globale. I nuovi valori di riferimento riflettono i risultati di studi che hanno dimostrato che livelli ancora più bassi di inquinamento atmosferico potrebbero essere dannosi per la salute umana (11). Infatti, i nuovi WHO AQG sono diventati necessari perché negli ultimi due decenni si è accumulata una quantità schiacciante di prove, le quali dimostrano che gli effetti sulla salute dell'inquinamento atmosferico sono gravi e possono colpire quasi tutti gli organi del corpo umano (5). Inoltre, è importante sottolineare che studi recenti e ampi programmi di ricerca mostrano costantemente che gli effetti negativi dell'inquinamento atmosferico non sono limitati solo alle alte esposizioni; gli effetti nocivi per la salute possono essere osservati fino a livelli di concentrazione molto bassi, senza soglie osservabili al di sotto delle quali l'esposizione può essere considerata sicura (11, 12).

Con un bilancio globale stimato di 7 milioni di morti legate all'inquinamento atmosferico ogni anno con le precedenti linee guida in vigore, si prevede che milioni di vite verranno salvate se i paesi si atterrano a queste nuove linee guida. È fortemente auspicabile che l'applicazione estensiva delle nuove WHO AQG, pur se non legalmente vincolante, possa influenzare la politica della qualità dell'aria in tutto il mondo nel prossimo futuro. Il messaggio più importante dell'aggiornamento dell'AQG dell'OMS è che ogni riduzione delle concentrazioni all'aperto dei principali inquinanti atmosferici porta benefici per la salute della popolazione circostante, anche in luoghi che hanno già basse concentrazioni di inquinamento. Inoltre, le relazioni lineari esposizione-risposta fino alle concentrazioni osservabili più basse mostrano che ogni individuo trarrà beneficio da un'aria più pulita (13–15). Questi risultati forniscono un input fondamentale nelle politiche e nella regolamentazione dell'aria pulita in tutto il mondo.

EFFETTI SULLA SALUTE DELL'INQUINAMENTO ATMOSFERICO

Recentemente sono state condotte revisioni sistematiche che hanno studiato le associazioni tra una serie di inquinanti atmosferici e gli esiti sulla salute umana. La **Tabella 2** riassume i risultati delle revisioni sistematiche che hanno valutato l'esposizione a vari inquinanti e la mortalità (tutte le cause di mortalità e la mortalità per malattie respiratorie per, ALRI) (14-16). Nella meta-analisi di Chen et al. sono state fornite le stime globali quantitative di mortalità respiratoria complessiva per esposizione a lungo termine al particolato (PM_{2,5} e PM₁₀) (14). I risultati mostrano una chiara evidenza che il PM_{2,5} è associato a un aumento significativo della mortalità per malattie respiratorie (principalmente asma e BPCO) e tumore polmonare. Tale associazione positiva tra PM e mortalità respiratoria è stata confermata anche nella meta-analisi di Orellano et al. che ha valutato l'esposizione a breve termine per tutti i principali inquinanti, ed in particolare per PM₁₀ (RR: 1.0041; 95% CI: 1.0034-1.0049), PM_{2,5} (RR: 1.0065; 95% CI: 1.0044-1.0086), NO₂ (24-media oraria) (RR: 1.0072; 95% CI: 1.0059-1.0085), e O₃ (RR: 1.0043; 95% CI: 1.0034-1.0052). Inoltre, PM₁₀ and PM_{2,5} erano anche positivamente associati a mortalità cardiovascolare, mortalità respiratoria e cerebrovascolare (15).

Relativamente all'esposizione a breve termine a PM_{2,5} e PM₁₀ provenienti dalla combustione di biomassa (BB), nella meta-analisi di Karanasiou et al. non è stata trovata un'associazione positiva significativa con la mortalità respiratoria, ma solo con la morbilità respiratoria. Le stime degli effetti aggregati erano del 4,10% (95% CI: 2,86-5,34) e del 4,83% (95% CI: 0,06-9,60) di maggior rischio di ricoveri respiratori/visite di emergenza totali per aumenti di 10 µg/m³ di PM_{2,5} e PM₁₀, rispettivamente. È interessante notare che l'evidenza era meno coerente per l'asma pediatrica 3,52% (IC 95%: -2,13-9,18) per aumento di 10 µg/m³ di PM_{2,5} o PM₁₀ (16).

Le meta-analisi che si sono concentrate sull'esposizione a NO₂ a lungo termine (nell'ordine di mesi od anni) e sulla mortalità respiratoria (13, 17, 18), hanno trovato un'associazione positiva significativa con la mortalità respiratoria, ma con evidenza di una sostanziale eterogeneità tra gli studi inclusi. In particolare, i risultati della più recente meta-analisi di Huang et al. hanno stimato un rischio aggregato per la mortalità respiratoria di 1,05 (95% CI: 1,02-1,08) per aumento di 10 ppb delle concentrazioni annuali di NO₂, confermato anche in modelli multi-inquinanti, suggerendo un effetto indipendente di NO₂ sulla mortalità (18).

La meta-analisi di Li et al. ha valutato l'associazione dell'esposizione a O₃ a breve termine con le riacutizzazioni dell'asma (19). Le esposizioni all'ozono misurate come max giornaliera di 1 ora (RR: 1,012; 95% CI: 1,005-1,019) o di 8 ore (RR: 1,011; 95% CI: 1,007-1,014) sono risultate associate con esacerbazioni asmatiche, sia negli adulti sia bambini, rispetto all'esposizione media nelle 24 ore (RR: 1,005; 95% CI: 0,996-1,014) durante la stagione calda.

La meta-analisi di Edginton et al. ha valutato la relazione tra l'esposizione al PM e il declino della funzione polmonare in adulti sani (20). Lo studio ha stimato che un aumento di 10 µg/m³ dell'esposizione a breve termine al PM_{2,5} (giorni) era associato a una variazione di -7,02 ml (95% CI: da -11,75 a -2,29) del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV₁). Una differenza di 10 µg/m³ nell'esposizione a lungo termine al PM₁₀ è stata associata a una variazione annua di -8,72 ml (95% CI: da -15,39 a -2,07) del FEV₁ a una differenza assoluta di FEV₁ di -71,36 ml (IC 95%: da -134,47 a -8,24).

Riguardo agli effetti da esposizione acuta a O₃ nella meta-analisi di Li et al. è stata trovata un'associazione con le esacerbazioni dell'asma sia negli adulti che nei bambini (19). Per l'incidenza dell'asma, le prove disponibili di un'associazione positiva con l'inquinamento atmosferico sono più forti tra i bambini rispetto agli adulti (21).

Tab. 2: Risultati delle revisioni sistematiche per l'aggiornamento WHO AQG riguardanti l'associazione tra esposizione a lungo e breve termine a specifici inquinanti ed esiti sanitari. I rischi relativi (RR) sono per 10 µg/m³ di esposizione.

Mortalità/ Inquinante	Lungo termine			Breve termine		
	N. di studi	RR	95% CI	N. di studi	RR	95% CI
Mortalità Respiratoria						
PM ₁₀	13	1.12	1.06-1.19	41	1.0091	1.0063-1.0119
PM _{2.5}	17	1.1	1.03-1.18	20	1.0073	1.0029-1.0116
NO ₂	15	1.03	1.01-1.05		NA	
O ₃ (esposizione annuale)	4	0.99	0.89-1.11		NA	
O ₃ (massima esposizione)	4	1.02	0.99-1.05			
SO ₂				23	1.0067	1.0025-1.0109
Acute Lower Respiratory Infection (ALRI) mortalità						
PM ₁₀	2	NA			NA	
PM _{2.5}	4	1.16	1.01-1.34		NA	
NO ₂	5	1.06	1.02-1.10		Na	

Acute Lower Respiratory Infection (ALRI): Infezione acuta delle vie respiratorie inferiori.

In Italia, i risultati degli studi analitici in età pediatrica sono riassunti nella **Tabella 3**. Lo studio *cross-sectional* di Cibella et al. su 2150 scolari esaminati tramite questionario respiratorio, Skin Prick Test (SPT) e spirometria a Palermo, in Sicilia, ha quantificato la distribuzione dell'asma, della rinocongiuntivite e dell'eczema mediante un diagramma di Venn proporzionale (22). Gli Autori hanno mostrato che evitare l'esposizione ai fattori di rischio ambientale considerati (traffico autoveicolare e fumo passivo) preverrebbe il 41% dell'asma attuale (15,1% considerando solo il traffico) e il 34% delle rinocongiuntiviti (7,8% considerando solo il traffico); l'elusione del traffico impedirebbe anche il 14,1% di compromissione della funzionalità polmonare. Più recentemente, l'effetto dell'esposizione "verde", "grigia" e dell'inquinamento atmosferico è stato valutato contemporaneamente sulle condizioni respiratorie/allergiche e sui sintomi generali negli scolari di Palermo (23). Le esposizioni al verde e al grigio presso gli indirizzi di casa sono state misurate utilizzando l'indice di vegetazione a differenza normalizzata (NDVI), il grigiore circostante residenziale (RSG) e le classi di copertura del suolo CORINE (CLC, suddivise in "tessuto urbano discontinuo – DUF" – e "tessuto continuo tessuto urbano – CUF"). Un'esposizione molto bassa a NDVI ≤0,15 (1° quartile), vivere in aree CUF, vivere in prossimità (≤200 m) di strade ad alto traffico (HTR) e un'elevata esposizione a NO₂ (≥ 60 µg/m³) sono state associate a sintomi oculari (bruciore, arrossamento, prurito, secchezza, gonfiore, sensazione di sabbia negli occhi) o sintomi generali (gola secca, mal di gola, sensazione di freddo, cefalea, malessere, disagio fisico, stanchezza eccessiva, influenza o febbre, brividi di freddo).

Tab. 3: Effetti dell'inquinamento atmosferico in Italia: indagini epidemiologiche analitiche.

Studio	Area di studio	Esposizione	Esiti sanitari	Risultati degli esiti sanitari nella rispettiva area di studio
Cibella et al., 2011 (ref. 22)	Urbana	Traffico	Asma (OR, 95% CI)	1.84 (1.14-2.95)
			Rinocongiuntivite (OR, 95% CI)	1.39 (1.08-1.79)
			Funzione polmonare compromessa (OR, 95% CI)	1.78 (1.12-2.83)
Cilluffo et al., 2018 (ref. 23)	Urbana	Esposizione a NDVI ≤ 0.15 (1st quartile)	Sintomi nasali (OR, 95% CI)	1.47 (1.07-2.03)
		Residenza in aree CUF	Sintomi oculari (OR, 95% CI)	1.49 (1.10-2.03)
			Sintomi generali (OR, 95% CI)	1.18 (1.00-1.48)
		Esposizione a $\text{NO}_2 \geq 60$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (4 ^o quartile)	Sintomi generali (OR, 95% CI)	1.28 (1.10-1.48)

NDVI: indice di vegetazione a differenza normalizzata; CUF: tessuto continuo tessuto urbano; OR: *odds ratio*.

CONCLUSIONI

Le linee guida dell'OMS sulla qualità dell'aria sono state pubblicate al momento opportuno, poco prima della conferenza delle Nazioni Unite sui cambiamenti climatici- Conferenza delle Parti COP26, allo scopo di essere considerate attentamente dai decisori politici in modo che l'inquinamento atmosferico e il relativo onere per la salute respiratoria siano posti in prima linea nelle agende delle politiche sanitarie. I governi e i decisori politici dovrebbero essere incoraggiati ad accettare standard giuridicamente vincolanti per facilitare responsabilità e responsabilità. Senza tali misure, la qualità dell'aria e la salute potrebbero essere trascurate. L'Alleanza globale contro le malattie respiratorie croniche (GARD) è stata lanciata a Pechino il 28 marzo 2006, come *partnership* tra l'OMS, le istituzioni governative, le società scientifiche e le associazioni di pazienti. Il motto di GARD è "un mondo in cui tutte le persone respirano liberamente". L'inquinamento atmosferico è uno dei più importanti fattori di rischio evitabile e ridurlo è una priorità per la prevenzione e il controllo delle malattie respiratorie croniche. Sulla base delle evidenze, il governo italiano, che ospita l'Alleanza Globale contro le Malattie Respiratorie Croniche (GARD)-Italia presso il Ministero della Salute, le Società Scientifiche Respiratorie e le Associazioni dei Pazienti, oltre ad altri nel settore sanitario e civile società, devono aumentare il loro impegno nella difesa delle politiche per l'aria pulita, soprattutto alla luce delle nuove AQG dell'OMS.

BIBLIOGRAFIA

- (1) *Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.* Lancet 2020;396(10258):1223-49.
- (2) Burnett R, Chen H, Szyszkowicz M, et al. *Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter.* Proc Natl Acad Sci U S A 2018;115(38):9592-97.
- (3) Vohra K, Vodonos A, Schwartz J, et al. *Global mortality from outdoor fine particle pollution generated by fossil fuel combustion: Results from GEOS-Chem.* Environ Res. 2021;195:110754.

- (4) Who Regional Office for Europe, Oecd. *Economic Cost of the Health Impact of Air Pollution in Europe: Clean Air, Health and Wealth*. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe (2015).
- (5) Thurston GD, Kipen H, Annesi-Maesano I, et al. *A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework*. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600419.
- (6) Genuneit J, Seibold AM, Apfelbacher CJ, et al. Task Force ‘Overview of Systematic Reviews in Allergy Epidemiology (OSRAE)’ of the EAACI Interest Group on Epidemiology. *Overview of systematic reviews in allergy epidemiology*. *Allergy*. 2017;72(6):849-856.
- (7) Viegi G, Baldacci S, Maio S, et al. *Health effects of air pollution: a Southern European perspective*. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(13):1568-1574.
- (8) Stafoggia M, Zauli-Sajani S, Pey J, et al. *Desert Dust Outbreaks in Southern Europe: Contribution to Daily PM₁₀ Concentrations and Short-Term Associations with Mortality and Hospital Admissions*. *Environ Health Perspect* 2016;124:413-19.
- (9) WHO. Ambient (outdoor) air pollution. Sept 22, 2021. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-andhealth](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-andhealth)
- (10) Hoffmann B, Boogaard H, de Nazelle A, et al. *WHO Air Quality Guidelines 2021-Aiming for Healthier Air for all: A Joint Statement by Medical, Public Health, Scientific Societies and Patient Representative Organisations*. *Int J Public Health*. 2021 Sep 23;66:1604465.
- (11) Wolf K, Hoffmann B, Andersen ZJ, 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; 5: e620-32.
- (12) Brauer M, Brook JR, Christidis T, et al. *Mortality-Air Pollution Associations in Low-Exposure Environments (MAPLE): Phase 1*. *Res Rep Health Eff Inst*. 2019;(203):1-87.
- (13) Huangfu P, Atkinson R. *Long-term exposure to NO₂ and O₃ and all-cause and respiratory mortality: A systematic review and meta-analysis*. *Environ Int*. 2020;144:105998.
- (14) Chen J, Hoek G. *Long-term exposure to PM and all-cause and cause-specific mortality: A systematic review and meta-analysis*. *Environ Int*. 2020;143:105974.
- (15) Orellano P, Reynoso J, Quaranta N, et al. *Short-term exposure to particulate matter (PM(10) and PM(2.5)), nitrogen dioxide (NO(2)), and ozone (O(3)) and all-cause and cause-specific mortality: Systematic review and meta-analysis*. *Environ Int*. 2020;142:105876.
- (16) Karanasiou A, Alastuey A, Amato F, et al. *Short-term health effects from outdoor exposure to biomass burning emissions: A review*. *Sci Total Environ*. 2021;781:146739.
- (17) Atkinson RW, Butland BK, Anderson HR, et al. *Long-term Concentrations of Nitrogen Dioxide and Mortality: A Meta-analysis of Cohort Studies*. *Epidemiology* 2018;29:460-72.
- (18) Huang S, Li H, Wang M, et al. *Long-term exposure to nitrogen dioxide and mortality: A systematic review and meta-analysis*. *Sci Total Environ*. 2021;776:145968.
- (19) Li X, Chen Q, Zheng X, et al. *Effects of ambient ozone concentrations with different averaging times on asthma exacerbations: A meta-analysis*. *Sci Total Environ* 2019;691:549-61.
- (20) Edginton S, O’Sullivan DE, King W, et al. *Effect of outdoor particulate air pollution on FEV(1) in healthy adults: a systematic review and meta-analysis*. *Occup Environ Med* 2019;76(8):583-91.
- (21) Liu S, Jørgensen JT, Ljungman P, et al. *Long-term exposure to low-level air pollution and incidence of asthma: the ELAPSE project*. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2003099.
- (22) Cibella F, Cuttitta G, La Grutta S, et al. *Proportional Venn diagram and determinants of allergic respiratory diseases in Italian adolescents*. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:60-8.
- (23) Cilluffo G, Ferrante G, Fasola S, et al. *Associations of greenness, greyness and air pollution exposure with children’s health: a cross-sectional study in Southern Italy*. *Environ Health*. 2018;17:86.