

## RUOLO DI INQUINANTI E FATTORI AMBIENTALI SUL PERIODO LIBERO DA MALATTIA NELLA SCLEROSI MULTIPLA: STUDIO ESPLORATIVO

Tavazzi Eleonora<sup>1</sup>, Scalabrino Roberta<sup>1</sup>, Fassio Federico<sup>1,2</sup>, Bergamaschi Roberto<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro per la Sclerosi Multipla – Istituto Neurologico Fondazione IRCCS C. Mondino, Pavia, Italia

<sup>2</sup> Dipartimento di Salute Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense – Sezione di Biostatistica ed Epidemiologia Clinica - Università di Pavia, Italia

### Introduzione

Diversi studi hanno evidenziato la correlazione tra inquinamento ambientale e sviluppo di sclerosi multipla (SM). Un'esposizione cronica comporterebbe un aumento di fenomeni infiammatori e ossidativi a livello del sistema nervoso centrale (SNC), causando neuroinfiammazione, neurodegenerazione e alterazione della permeabilità della barriera emato-encefalica<sup>1</sup>.

Gli inquinanti inalati potrebbero determinare infiammazione a livello polmonare con attivazione di linfociti T autoreattivi che possono raggiungere il SNC; oppure le particelle potrebbero direttamente penetrare nel SNC attraverso il sistema olfattivo; o ancora, la produzione di citochine pro-infiammatorie potrebbe derivare da alterazioni epigenetiche indotte dagli stessi<sup>2</sup>.

Anche la carenza di vitamina D, fattore di rischio noto per la SM<sup>3</sup>, potrebbe essere associata agli inquinanti ambientali: essi filtrano i raggi ultravioletti B (UVB) riducendo la produzione della vitamina a livello cutaneo<sup>4</sup>. Si è osservata infatti una riduzione del numero di ricadute da luglio ad ottobre, periodi di maggiore esposizione alla luce solare<sup>5</sup>.

Un'esposizione prolungata al PM<sub>10</sub> sembra associarsi a maggior prevalenza di SM, con aumentato numero di ricadute nei giorni successivi a picchi di concentrazione<sup>6</sup>. Inoltre, alti livelli di PM<sub>10</sub> si associano a lesioni captanti contrasto alla risonanza magnetica, segno di infiammazione<sup>4</sup>.

Più controversa la correlazione tra PM<sub>2,5</sub> e SM: in uno studio è stata osservata una forte correlazione tra i livelli di PM<sub>2,5</sub>, grado di urbanizzazione e prevalenza della SM senza però riuscire a evidenziarne la correlazione causa-effetto<sup>7</sup>; secondo altri, l'esposizione cumulativa a PM<sub>2,5</sub> non si associa a un aumentato rischio di SM<sup>8</sup> e, bassi livelli di PM<sub>2,5</sub> sembrano correlarsi a un minor rischio di SM<sup>9</sup>.

Nonostante risultati eterogenei, nei casi di SM, rispetto alla popolazione generale, vi è una maggiore esposizione a gas inquinanti, come monossido di carbonio (CO), gli ossidi di azoto (NO<sub>x</sub>) e di zolfo (SO<sub>x</sub>) e l'ozono (O<sub>3</sub>), con un aumentato rischio di recidiva della malattia<sup>6</sup>.

### Obiettivi

Valutare l'eventuale associazione tra inquinanti ambientali e rischio di ricaduta di malattia in soggetti con SM.

### Metodi

I soggetti inclusi erano stati ricoverati l'Istituto Mondino in un arco temporale di 5 anni, con una diagnosi in dimissione di SM. Il tempo di follow-up era compreso tra la data di esordio di malattia e la comparsa di segni clinico/radiologici di riattivazione, oppure aprile 2023 in assenza di "ricaduta". Le concentrazioni relative a monossido di carbonio (CO) in mg/m<sup>3</sup>, benzene (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), ozono (O<sub>3</sub>), diossido di zolfo (SO<sub>2</sub>), PM<sub>10</sub> e PM<sub>2,5</sub>, in µg/m<sup>3</sup> sono state scaricate dal portale europeo della qualità dell'aria, tramite piattaforma "DiscoMap"<sup>10</sup>. Dallo European Climate Assessment & Dataset<sup>11</sup> sono stati estratti i dati medi giornalieri dei seguenti fattori meteorologici; temperatura dell'aria a 2 metri di altezza in °C (TG), quantità di precipitazioni in mm (RR), pressione dell'aria a terra in hPa (PP); radiazioni in W/m<sup>2</sup> (QQ); umidità relativa (%) a 2 metri di altezza (HU). I valori sono stati considerati come concentrazioni medie sul totale del tempo di follow-up per ciascun soggetto; in presenza di una sede di lavoro diversa dal comune di domicilio, si sono mediati i valori giornalieri. L'eventuale associazione tra inquinante ed evento è stata valutata tramite modelli di regressione

di Cox, con valutazione del rispetto della proporzionalità degli azzardi, sul singolo inquinante aggiustando per sesso, età all'esordio di malattia e dati atmosferici. In seguito, si sono inserite tutte le variabili, selezionando le più rilevanti tramite approccio stepwise bidirezionale, in base al minor valore di Akaike Information Criterion (AIC). Infine si è implementato un modello Random Survival Forest globale per valutare l'ordine di importanza delle variabili. I dati sono stati scalati prima di esser inseriti nei modelli.

## Risultati

I soggetti inclusi sono stati 141, di cui 112 hanno avuto una ricaduta nel periodo di follow-up. Il tempo mediano di follow-up è stato di 63 giorni. Il campione era composto da 79 femmine e 62 maschi, con un'età media di  $35.5 \pm 12.6$  anni.

Alle analisi per singolo composto, aggiustate per età, sesso e dati ambientali, solo il valore di  $PM_{2.5}$  risulta essere associato significativamente all'evento ( $HR = 1.34$ ). In generale, in quasi tutti i modelli singoli, valori medi più elevati di precipitazioni diminuivano l'hazard dell'evento, mentre incrementi di pressione atmosferica e umidità relativa lo aumentavano. L'approccio stepwise ha selezionato le variabili PP, RR,  $PM_{2.5}$  ed  $O_3$ . Il modello Survival Random Forest ha restituito i dati ambientali tra le prime variabili per importanza: pressione dell'aria, temperatura e radiazioni medie giornaliere in primis. Il  $PM_{10}$  è il primo degli inquinanti.

## Conclusioni

Nel nostro studio gli inquinanti ambientali non sembrano essere correlati alla durata dell'intervallo libero da riattivazione infiammatoria, eccezion fatta per il PM, confermando alcuni dati di letteratura. Emerge invece l'importanza delle variabili meteorologiche. Siccome la concentrazione atmosferica degli inquinanti solitamente va di pari passo con le condizioni ambientali, le stime potrebbero aver risentito dell'utilizzo di un valore medio costante per tutto il tempo di follow-up o di valori provenienti da colonnine differenziate distanti per ogni soggetto in relazione a domicilio e posto di lavoro; la mancanza di alcuni fattori, quali l'assenza per alcuni soggetti di dati relativi al posto di lavoro o al cambio di residenza, l'assenza di informazioni sulla vitamina D o sui metalli pesanti e gli ossidi d'azoto ( $NO_x$ ), ulteriori prodotti di combustione, potrebbe aver pesato altresì sull'esito delle analisi.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci.* 2009 Sep;32(9):506-16.
- <sup>2</sup> Hedström AK, Segersson D, Hillert J et al. Association between exposure to combustion-related air pollution and multiple sclerosis risk. *Int J Epidemiol.* 2023 Jun 6;52(3):703-714.
- <sup>3</sup> Munger KL, Levin LI, Hollis BW et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006 Dec 20;296(23):2832-8.
- <sup>4</sup> Bergamaschi R, Montomoli C. Air pollution is a risk factor for multiple sclerosis - Yes. *Mult Scler.* 2021 Dec;27(14):2137-2138.
- <sup>5</sup> Noorimotlagh Z, Azizi M, Pan HF et al. Association between air pollution and Multiple Sclerosis: A systematic review. *Environ Res.* 2021 May;196:110386.
- <sup>6</sup> Abbaszadeh S, Tabary M, Aryannejad A et al. Air pollution and multiple sclerosis: a comprehensive review. *Neurol Sci.* 2021 Oct;42(10):4063-4072.
- <sup>7</sup> Tateo F, Grassivaro F, Ermani M et al.  $PM_{2.5}$  levels strongly associate with multiple sclerosis prevalence in the Province of Padua, Veneto Region, North-East Italy. *Mult Scler.* 2019 Nov;25(13):1719-1727.
- <sup>8</sup> Delgado-García G, Corona T. Air pollution is a risk factor for multiple sclerosis - No. *Mult Scler.* 2021 Dec;27(14):2138-2139.
- <sup>9</sup> Bergamaschi R, Monti MC, Trivelli L et al.  $PM_{2.5}$  exposure as a risk factor for multiple sclerosis. An ecological study with a Bayesian mapping approach. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021 Jan;28(3):2804-2809.

<sup>10</sup> European Environment Agency (EEA) - Services Monitoring: <https://discomap.eea.europa.eu/Index/>.

<sup>11</sup> E-OBS gridded dataset: <https://www.ecad.eu/download/ensembles/download.php>.