Pneumologia Pediatrica

Primula

Stefania La Grutta[1, 2, 3], Annalisa Ferlisi[3], Giuseppe Liotta[3], Giuliana Ferrante[3], Francesca Ferrara[3], Velia Malizia[3], Fabio Cibella[3]

[1] Responsabile U.O.S. Ambiente e Salute, ARPA Sicilia, Palermo; [2] Dipartimento Materno-Infantile, Università degli Studi di Palermo; [3] Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare "Alberto Monroy" (IBIM), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo

Inquinamento e attività fisica all'aperto

Air pollution and outdoor physical activity

Parole chiave: asma, inquinanti, outdoor, attività fisica, bambini

Keywords: asthma, pollution, outdoor, physical activity, children

Riassunto. Vi è evidenza di livello B per gli effetti degli inquinanti *outdoor* sull'esercizio fisico e sulla performance atletica. Gli atleti top sono a maggior rischio di asma e iperreattività bronchiale aspecifica (IBA), soprattutto negli sport di resistenza (corsa, sci, ciclismo, canottaggio, canoa, triathlon, pentathlon). Durante l'intensa attività dell'allenamento di resistenza vi sono effetti di stress sulla mucosa delle vie aeree che possono causare sviluppo di IBA. La generazione di un eccesso di radicali liberi dell'ossigeno è l'elemento patogenetico chiave del danno tissutale indotto da molti inquinanti *outdoor*. Gli atleti che praticano sport di resistenza all'aperto hanno una maggiore suscettibilità agli effetti da esposizione ad inquinanti ambientali. I risultati degli studi indicano che l'esposizione ad inquinanti *outdoor* ha effetti a breve e lungo termine sull'attività fisica svolta all'aperto, dal bambino ed in particolare dagli asmatici. Pertanto, la conoscenza e l'applicazione di semplici suggerimenti può ridurre i rischi da esposizione ad inquinanti *outdoor* per i bambini, con e senza patologia respiratoria, che svolgono attività fisica all'aperto.

Accettato per la pubblicazione l'8 aprile 2011.

Corrispondenza: Stefania La Grutta, piazza Vittorio Veneto 20, 90143 Palermo
e-mail: lagruttastefania@libero.it

Introduzione

Vi è ampia evidenza che gli inquinanti ambientali *outdoor* presenti nelle aree urbane abbiano affetti avversi sulla salute respiratoria dei bambini [1-2]. I bambini in generale e sopratutto quelli affetti da asma costituiscono un gruppo particolarmente sensibile agli effetti da esposizione acuta o cronica ai principali inquinanti *outdoor* quali: ozono (O_3), particolato (PM_{10}, $PM_{2,5}$), biossido di azoto (NO_2) e biossido di zolfo (SO_2) [3-4]. Molti dati indicano associazioni delle malattie acute e croniche delle vie respiratorie dei bambini con la concentrazione, la diffusione e la persistenza ambientale degli inquinanti [5-6], anche se è stato riportato che alcune condizioni di suscettibilità genetica possano modulare gli impatti da esposizione. Per quanto riguarda gli effetti degli inquinanti *outdoor* sull'esercizio fisico degli atleti e sulla performance atletica, studi sperimentali e clinici hanno dimostrato che l'intenso allenamento di resistenza eseguito in condizioni ambientali sfavorevoli è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di iperreattività bronchiale aspecifica (IBA) e asma [7-8]. Pertanto è interessante comprendere la relazione tra i livelli degli inquinanti ambientali ed il livello di attività fisica dei soggetti, in particolare quelli affetti da asma e/o allergia, condizioni che di per sé possono influenzare le prestazioni atletiche.

Esercizio fisico ed infiammazione delle vie aeree

Sulla base di dati disponibili provenienti da studi caso-controllo, di coorte e *cross-sectional*, vi è evidenza di livello B che gli atleti top sono a maggior rischio di asma e IBA, soprattutto negli sport di resistenza (corsa, sci, ciclismo, canottaggio, canoa, triathlon, pentathlon) [9] (*Tabella 1*).

In atleti non asmatici durante l'intensa attività dell'allenamento di resistenza sono dimostrabili effetti

Tabella 1 Esercizio fisico ed infiammazione delle vie aeree.

Autore	Popolazione	Attività	Effetto
Langdeau JB, et al. AJRCCM 2000 [10]	Atleti non asmatici	Allenamento di resistenza	Sviluppo di IBA
Müns G, et al. Int J Sports Med 1995 [11]	Atleti non asmatici	Allenamento di resistenza	Riduzione della clearance mucociliare
Müns G, et al. Int J Sports Med 1996 [12]	Atleti non asmatici	Allenamento di resistenza	Aumento nel lavaggio nasale del numero e dell'attività chemiotattica dei neutrofili
Larsson K, et al. ERJ 1998 [14]	Atleti non asmatici	Inalazione aria fredda	Aumento del numero di cellule infiammatorie nel lavaggio bronco-alveolare (BAL)
Heir T. Scand J Med Sci Sports 1994 [15]	Atleti non asmatici (sciatori)	Gara di sci	Aumento di IBA
Sue-Chu M, et al. AJRCCM 1998 [16]	Atleti non asmatici con IBA da aria fedda	Inalazione aria fredda	Aggregati linfoidi e maggiore espressione di tenascina nelle biopsie bronchiali
Chimenti L, et al. J Sports Sci. 2009 [18]	Atleti non asmatici (corridori)	Maratona in ambiente urbano	Apoptosi dei neutrofili dell'espettorato

di stress sulla mucosa delle vie aeree, tali da determinare una condizione infiammatoria che contribuisce allo sviluppo di IBA [10] e si manifesta con:
- riduzione della *clearance* mucociliare, evidente per molti giorni dopo l'intenso esercizio fisico [11];
- aumento del numero e dell'attività chemiotattica dei neutrofili nel lavaggio nasale [12];
- aumento della conta dei neutrofili nell'espettorato [13].

È inoltre dimostrato che l'inalazione di aria fredda negli atleti non asmatici può aumentare il numero di cellule infiammatorie nel lavaggio bronco-alveolare [14] ed induce un incremento della reattività bronchiale, dimostrabile in giovani atleti sciatori durante le gare di resistenza [15]. Sue-Chu e coll. hanno dimostrato un'amplificazione dell'infiammazione delle vie aeree con aggregati linfoidi e maggiore espressione di tenascina (misurata attraverso lo spessore della banda di immuno-reattività tenascino-specifica della membrana basale) in biopsie bronchiali di giovani sciatori ben allenati, non asmatici, ma con iperreattività bronchiale all'aria fredda [16-17].

Alcuni Autori riportano, in atleti non asmatici praticanti l'attività fisica di resistenza in ambiente urbano, che l'aumento dei fenomeni infiammatori delle vie aeree, documentabile con maggiore apoptosi dei neutrofili dell'espettorato raccolto a riposo e dopo sforzo, sembra essere scarsamente correlato alle minime variazioni stagionali di umidità, temperatura e degli inquinanti ambientali [18].

Danno ossidativo da inquinanti outdoor

La generazione di un eccesso di radicali liberi dell'ossigeno (*Reactive Oxygen Substances*, ROS), quali anione superossido (O_2^-), l'idrossile (OH^-), e l'ossigeno singoletto (O_2^+), il perossido di idrogeno (H_2O_2), è considerata l'elemento patogenetico chiave del danno tissutale indotto da molti inquinanti *outdoor*. I ROS sono costituiti da un raggruppamento di atomi instabili che, al fine di pareggiare la propria carica elettromagnetica, innescano reazioni a catena, generando nuove molecole instabili ossidate ed in ultimo determinano un danneggiamento delle strutture cellulari. I ROS sono quindi mediatori fisiologicamente attivi, induttori di un aggravamento dell'infiammazione delle vie aeree, attraverso la secrezione di vari tipi di citochine proinfiammatorie e chemochine causate dall'attivazione di NF-κB (*Nuclear Factor-kappa B*), e

di un aumento dell'iperreattività bronchiale, mediante la stimolazione del broncospasmo e la secrezione di mucina [19].
Gli inquinanti ambientali (PM, SO_2, NO_2 e O_3) determinano un aumento del livello di ROS nelle vie aeree, che sono anche il risultato della perossidazione lipidica endogena e dei processi ossidativi delle cellule infiammatorie. L'eccesso di ROS induce danni a livello del DNA, con rottura e modificazione delle basi, delle proteine con idrolisi delle stesse e dei lipidi con perossidazione degli acidi grassi di membrana e formazione di aldeidi e malonaldeidi, in grado di interagire con il DNA per la formazione di addotti esociclici (MDA-dG) ed induzione di mutazioni puntiformi [20]. In conclusione, la condizione di elevato stress ossidativo, indotta dall'esposizione ad inquinanti, si traduce in gravi effetti citotossici (apoptosi e necrosi) che riflettono la presenza di uno sbilanciamento tra la produzione di ROS e le difese antiossidanti, quest'ultime costituite dai sistemi enzimatici della superossido dismutasi (SOD), catalasi, glutatione perossidasi e dai sistemi del glutatione ossidato e ridotto (GSTs) e dalle vitamine E e C.
Variazioni nell'espressione genica dei sistemi antiossidanti, come ad esempio il sistema GSTs, o bassi livelli di vitamina C ed E, conseguenti a regimi dietetici squilibrati possono essere alla base della maggiore vulnerabilità del bambino all'azione lesiva degli inquinanti *outdoor*. Islam e coll. hanno studiato gli effetti congiunti delle varianti funzionali dei polimorfismi a singolo nucleotide (*Single-Nucleotide Polymorphism*, SNPs) SNP1 SNP3 di GSTP1, rispetto al numero di attività sportive svolte all'aperto, evidenziando un rischio di asma due volte e mezzo superiore nei bambini omozigoti per l'allele Ile105Val [21].
Tra gli inquinanti *outdoor* l'O_3, in particolare, costituisce un importante fattore di rischio per l'apparato respiratorio, in quanto attraverso meccanismi di tossicità da stress ossidativo induce un danno istopatologico e funzionale del polmone ed un aumento delle citochine infiammatorie nel lavaggio broncoalveolare, con irritazione ed infiammazione delle vie aeree [22] (*Figura 1*).

Aspetti fisiopatologici dell'esposizione ad inquinanti outdoor

Gli atleti che praticano sport di resistenza all'aperto (*Tabella 2*) hanno una maggiore suscettibilità agli effetti da esposizione ad inquinanti ambientali, in conseguenza di alcuni meccanismi [23, 34]:

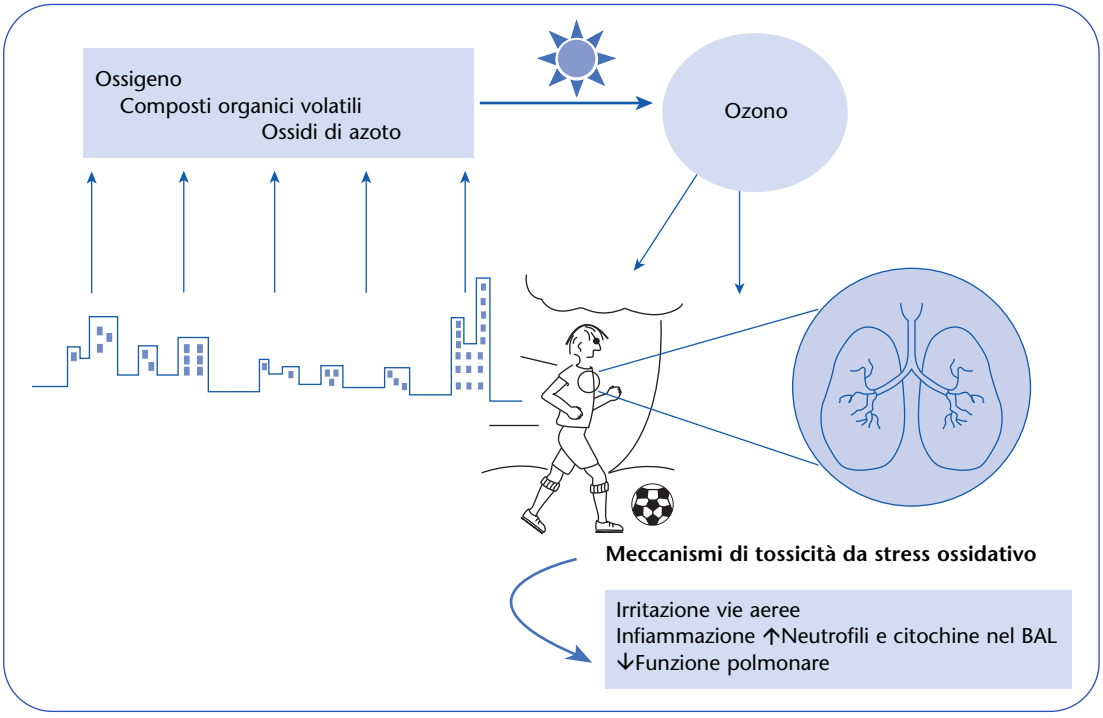

Figura 1 Formazione di ozono ed effetti di tossicità da stress ossidativo sul polmone. **BAL,** liquido di lavaggio broncoalveolare.

Tabella 2 Inquinanti ambientali, sport di resistenza ed effetti.

Inquinante	Sport di resistenza	Effetti
Ozono, NO_2, CO_2, SO_2	Corsa, ciclismo, atletica, canottaggio, canoa	Congestione nasale, rinorrea, ridotta funzione mucociliare, broncostrizione
NO_2	Sci, pattinaggio sul ghiaccio	Rinite, broncospasmo

- aumento della ventilazione/minuto, che corrisponde ad un aumento proporzionale della quantità di inquinanti inalata;
- *bypass* del filtro nasale per le grosse particelle e per i vapori solubili con maggiore quantità di aria inalata attraverso la bocca;
- aumento della velocità di flusso che trasporta gli inquinanti nelle parti più profonde delle vie respiratorie;
- aumento della capacità di diffusione polmonare dei gas inalati.

È noto che alcuni gas inalati raggiungono l'equilibrio attraverso il polmone (monossido di carbonio, CO) ed altri reagiscono con le componenti del sistema respiratorio (O_3). Inoltre, è da menzionare che la solubilità del gas nel sangue, la portata cardiaca, la differenza di concentrazione del gas tra lo spazio alveolare ed il sangue venoso, a sua volta dipendente dalla concentrazione di gas inalata e dal ritmo di ventilazione, sono i fattori che intervengono nell'equilibrare l'assorbimento dei gas inalati. Pertanto, gli effetti dei gas ambientali inalati sono modulati da numerosi fattori di controllo del loro assorbimento nel polmone quali: la morfologia ed il tessuto polmonare, lo strato di rivestimento di muco, il circolo sanguigno, le modalità di respirazione nasale/orale o orale, il ritmo ventilatorio ed il volume corrente, le caratteristiche chimico-fisiche ed i modelli di diffusione dei gas [25].

In conclusione, l'effetto di esposizione ai gas ambientali durante l'esercizio fisico tiene conto che la portata cardiaca, le modalità di ventilazione, il ritmo ed il volume ventilatorio e l'ispessimento dello strato di muco del polmone, possono modificare l'assorbimento, l'equilibrio e le modalità di diffusione dei gas.

Si è ipotizzato che l'inalazione di O_3 stimoli i recettori localizzati nelle fibre muscolari lisce delle vie respiratorie superiori. L'effetto finale sul polmone è l'inibizione involontaria dell'inspirazione completa, con riduzione della pressione transpolmonare, della capacità inspiratoria ed un aumento della resistenza al flusso. Tutto questo comporta un cambiamento del pattern di respiro, che diventa più rapido e superficiale [26].

Inquinamento outdoor ed effetti a breve termine sull'attività fisica

Gli asmatici sono generalmente molto sensibili all'SO_2, specialmente durante l'attività fisica (*Tabella 3*). A concentrazioni di 500 ppb di SO_2, gli asmatici presentano un aumento delle resistenze nelle vie aeree dopo solo 5 min di esercizio fisico e riduzione del 50-60% del FEV_1, sibili, dispnea e costrizione toracica. Fortunatamente, tutti i sintomi ed i peggioramenti della funzione polmonare sono rapidamente reversibili con salbutamolo [27]. La temperatura e l'umidità dell'aria influenzano il grado dei sintomi: infatti, l'aria fredda e secca può produrre una risposta più rapida e intensa all'SO_2 rispetto all'aria caldo-umida [28]. Sebbene l'SO_2 sia chiaramente un importante *trigger* del broncospasmo da esercizio fisico per gli asmatici che svolgono esercizio fisico, non è invece motivo di preoccupazione per un atleta con polmoni normali in condizioni ambientali standard.

Effetti da esposizione acuta ad elevati livelli di CO con ipossia ed aumento del lavoro cardiaco si possono produrre a seguito di intensa attività fisica nel traffico per 30 min, che aumenta di dieci volte il livello di carbossiemoglobina (COHb) ed è equivalente al fumo attivo di dieci sigarette. Il rischio di intossicazione da CO nei corridori e nei ciclisti che si allenano nelle zone di congestione da traffico è difficile da prevedere, perché la concentrazione di CO dipende dal vento e dalla temperatura ambientale, tuttavia uno studio ha trovato livelli ematici di 4-6% di COHb in questi soggetti, comparabili a quelli di fumatori cronici, noti per avere una ridotta tolleranza all'esercizio fisico [29].

I risultati di uno studio *cross-sectional* condotto in una zona con elevati livelli di emissioni di

Tabella 3 Inquinamento outdoor ed effetti a breve termine sull'attività fisica.

Autore	Inquinante	Popolazione	Effetti
Linn WS, et al. Am Rev Respir Dis 1983 [23]	SO_2	Asmatici	Aumento delle resistenze nelle vie aeree Riduzione del 50-60% del FEV_1 Sibili, dispnea e costrizione toracica
Nicholson JP, et al. Physician and Sportsmedicine 1983 [29]	CO	Corridori e ciclisti	Ipossia ed aumento del lavoro cardiaco
Bener A, et al. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2007 [30]	O_3, NO_2, COV	Asmatici	Broncospasmo da esercizio fisico
Ferdinands JM, et al. Environ Health. 2008 [31]	PM, O_3	Atleti	Riduzione dei valori di pH del condensato dell'aria esalata pre e post-esercizio

inquinanti fotochimici (O_3, NO_2, composti organici volatili) riporta che il 65,4% dei 716 bambini asmatici riferisce sibili dopo esercizio fisico, a conferma che l'esposizione a miscele di inquinanti ambientali costituisce un importante fattore di rischio per il broncospasmo da esercizio fisico [30].

Ferdinands e coll. hanno studiato gli effetti dell'intensa attività fisica svolta all'aperto da atleti adolescenti durante una stagione di picco degli inquinanti (O_3, PM), valutando il pH dell'esalato come marcatore dell'infiammazione delle vie aeree. Gli Autori hanno eseguito la determinazione del pH pre- e post-esercizio in sedici atleti corridori (età media 14,9 anni, 56% maschi) nei dieci giorni della fase di maggiore concentrazione degli inquinanti ed hanno riscontrato che non vi è un cambiamento significativo del pH dopo l'esercizio e non è dimostrabile un'associazione significativa tra il pH post-esercizio con O_3 e PM ambientali. Nei ragazzi in studio la registrazione dei valori di pH pre- e post-esercizio ha mostrato valori più bassi di quelli di un gruppo di controllo di soggetti adulti in buona salute e sedentari. Pertanto, anche se non vi è evidenza di effetti sul valore del pH del condensato dell'aria esalata a seguito dell'esposizione acuta ad inquinanti durante l'esercizio, il valore di pH è risultato più basso in questo gruppo di soggetti al confronto con altri atleti sani residenti in zone non esposte [31].

Inquinamento outdoor ed effetti a lungo termine sull'attività fisica

McConnell e coll. hanno esplorato la relazione tra asma (nuove diagnosi di asma e riacutizzazioni correlate alla pratica di esercizio fisico), inquinanti e sport di squadra in una coorte di bambini (n=3.535) esposti a diverse concentrazioni e miscele di inquinanti atmosferici (*Tabella 4*). Gli Autori riportano che vi è un rischio relativo di sviluppare asma 3,3 volte maggiore nei bambini che svolgono tre o più attività fisico-sportive nelle aree ad elevate concentrazioni di O_3, rispetto ai bambini che non praticano alcun tipo di sport e che risiedono in aree a bassa concentrazione di O_3 [32]. Nello studio di Pénard-Morand e coll., mediante l'applicazione di un modello di dispersione complesso in grado di combinare contemporaneamente condizioni di traffico, topografia, meteorologia e inquinamento di traffico da fondo, è stato dimostrato che nei 4.907 bambini residenti presso il loro domicilio da almeno tre anni, l'asma indotto da esercizio fisico (nell'ultimo anno e nella vita) era significativamente associato con benzene, SO_2, PM_{10}, NO_2 e CO [33]. Altri Autori hanno analizzato la relazione tra i livelli degli inquinanti (PM, SO_2, NO_2) e la funzione polmonare (FVC, VC, FEV_1) in 103 bambini pre-adolescenti di età compresa tra 14 e 16 anni, residenti in una zona industriale, riportando che l'esposizione ad

Tabella 4 Inquinamento outdoor ed effetti a lungo termine sull'attività fisica.

Autore	Inquinante	Popolazione	Effetti
McConnell R Lancet 2002 [32]	O_3	Coorte di bambini	Rischio relativo di sviluppare asma 3,3 volte maggiore nei bambini che svolgono tre o più attività fisico-sportive nelle aree ad elevate concentrazioni di O_3
Pénard-Morand C, et al. Eur Respir J 2010 [33]	Benzene, SO_2, PM_{10}, NO_2 e CO	Bambini	Associazione significativa di asma indotto da esercizio fisico negli ultimi 12 mesi nei bambini residenti presso il loro domicilio da almeno tre anni.
Zebrowska A, et al. Eur J Med Res. 2010 [34]	PM, SO_2, NO_2	Bambini	Riduzione della funzione respiratoria e una minore efficienza fisica

inquinanti è associata ad una riduzione della funzione respiratoria e ad una minore efficienza fisica dei bambini che svolgono molta attività fisica all'aperto [34].

Conclusioni e suggerimenti

In conclusione, i risultati degli studi indicano che l'esposizione ad inquinanti *outdoor* ha un ruolo a breve e lungo termine sull'attività fisica, svolta all'aperto, del bambino ed in particolare degli asmatici. È importante considerare come la quantità di tempo trascorso all'aperto, *proxy* di esposizione all'inquinante, sia associata ad una maggiore incidenza di sintomi asmatici.

Circa il ruolo dell'introduzione di antiossidanti nella dieta di bambini maggiormente vulnerabili, per le condizioni sfavorevoli di esposizione ambientale e per la presenza di polimorfismi di suscettibilità, i risultati dello studio di Romieu e coll. hanno dimostrato che nei bambini con asma moderata/grave trattati con la supplementazione giornaliera di vitamine (50 mg/die di vitamina E e 250 mg/die di vitamina C) non vi erano le alterazioni funzionali spirometriche riscontrabili nel gruppo di asmatici con placebo [35]. Sienra-Monge e coll. hanno verificato l'effetto di protezione della supplementazione giornaliera con antiossidanti (50 mg/die di vitamina E e 250 mg/die di vitamina C) nei riguardi della risposta infiammatoria nasale da esposizione acuta ad O_3, riscontrandone un minore coinvolgimento nel gruppo dei bambini supplementati rispetto quelli trattati con placebo [36]. I risultati complessivi indicano che per l'uso di antiossidanti sono necessari ulteriori studi su popolazioni più selezionate, al fine di valutare per i singoli inquinanti il ruolo delle supplementazioni vitaminiche nelle popolazioni geneticamente più vulnerabili.

Poiché vi è una riduzione esponenziale della concentrazione di inquinanti con l'aumentare della distanza dalle strade di maggior traffico, il suggerimento più importante per i bambini che praticano attività fisica all'aperto è di stare lontani dalle aree urbane con traffico intenso. È consigliabile eseguire l'esercizio fisico in spazi aperti e cercare di evitare le fasce orarie nelle quali gli inquinanti si accumulano.

È importante prendere atto che il vento tende a diluire e a disperdere gli inquinanti ed è utile tenere conto delle previsioni meteo e dei bollettini degli inquinanti, considerando che le condizioni climatiche e geografiche di alcune zone possono provocare un aumento critico dei livelli degli inquinanti fotochimici, soprattutto durante le inversioni termiche.

Gli atleti dovrebbero evitare le aree congestionate dal traffico, nelle quali l'accumulo di CO può avere effetti negativi sulle performance. Nelle giornate molto calde e luminose che provocano elevazione dei livelli di O_3 bisogna evitare di andare in bicicletta o correre, la mattina presto o la sera tardi. Poiché l'SO_2 è particolarmente irritante per gli asmatici che svolgono esercizio fisico ed è un vero problema per l'atleta asmatico, è necessario che ci sia un appropriato controllo della malattia asmatica, sopratutto durante i periodi di bassa qualità dell'aria ambientale e, laddove necessario, si provveda ad una premedicazione farmacologica (*Tabella 5*).

Tabella 5 Inquinanti outdoor e consigli per l'attività fisica all'aperto.

- Svolgere l'attività fisica all'aperto lontano dalle aree urbane con traffico intenso
- Evitare le fasce orarie nelle quali gli inquinanti si accumulano
- Nelle giornate molto calde e luminose evitare di andare in bicicletta o correre, la mattina presto o la sera tardi
- Tenere conto delle previsioni meteo e dei bollettini degli inquinanti
- Per l'atleta asmatico è raccomandato il controllo della malattia e la premedicazione farmacologica

Bibliografia

1. Brauer M, Hoek G, Van Vliet P, et al. *Air pollution from traffic and the development of respiratory infections and asthmatic and allergic symptoms in children.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1092-1098.

2. Nicolai T, Carr D, Weiland SK, et al. *Urban traffic and pollutant exposure related to respiratory outcomes and atopy in a large sample of children.* Eur Respir J 2003; 21: 956-963.

3. Weinmayr G, Romeo E, De Sario M, et al. *Short-term effects of PM_{10} and NO_2 on respiratory health among children with asthma or asthma-like symptoms: a systematic review and meta-analysis.* Environ Health Perspect 2010; 118: 449-457.

4. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. *The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age.* N Engl J Med 2004; 351: 1057-1067.

5. Brunekreef B, Holgate ST. *Air pollution and health.* Lancet 2002; 360: 1233-1242.

6. Peacock JL, Diez Roux AV, Hoffman EA, et al. *Acute effects of winter air pollution on respiratory function in schoolchildren in southern England.* Occup Environ Med 2003; 60: 82-89.

7. Heir T, Oseid S. *Self-reported asthma and exercise-induced asthma symptoms in high-level competetive cross-country skiers.* Scand J Med Sci Sports 1994; 4: 128-133.

8. Larsson K, Ohlsen P, Larsson L, et al. *High prevalence of asthma in cross country skiers.* BMJ 1993; 307: 1326-1329.

9. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, et al. *Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part I of the report from the Joint Task*

Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. Allergy 2008; 63: 387-403.

10. Langdeau JB, Turcotte H, Bowie DM, et al. *Airway hyperresponsiveness in elite athletes.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1479-1484.

11. Müns G, Singer P, Wolf F, et al. *Impaired nasal mucociliary clearance in long-distance runners.* Int J Sports Med 1995; 16: 209-213.

12. Müns G, Rubinstein I, Singer P. *Neutrophil chemotactic activity is increased in nasal secretions of long-distance runners.* Int J Sports Med 1996; 17: 56-59.

13. Bonsignore MR, Morici G, Riccobono L, et al. *Airway inflammation in nonasthmatic amateur runners.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001; 281: L668-L676.

14. Larsson K, Tornling G, Gavhed D, et al. *Inhalation of cold air increases the number of inflammatory cells in the lungs in healthy subjects.* Eur Respir J 1998; 12: 825-830.

15. Heir T. *Longitudinal variations in bronchial responsiveness in crosscountry skiers and control subjects.* Scand J Med Sci Sports 1994; 4: 134-139.

16. Sue-Chu M, Karjalainen EM, et al. *Lymphoid aggregates in endobronchial biopsies from young elite cross-country skiers.* Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 597-601.

17. Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M, et al. *Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 2086-2091.

18. Chimenti L, Morici G, Paterno A, et al. *Environmental conditions, air pollutants, and airway cells in runners: a longitudinal field study.* J Sports Sci 2009; 27 (9): 925-935.

19. Hulsmann AR, Raatgeep HR, den Hollander JC, et al. *Oxidative epithelial damage produces hyperresponsiveness of human peripheral airways.* Am J Respir Crit Care Med 2007; 149: 519-525.

20. McCunney RJ. *Asthma, genes, and air pollution.* J Occup Environ Med 2005; 47 (12): 1285-1291.

21. Islam T, Berhane K, McConnell R, et al. *Glutathione-S-Transferase (GST) P1, GSTM1, exercise, ozone and asthma incidence in school children.* Thorax 2009; 64 (3): 197-202.

22. Bauer AK, Kleeberger SR. *Genetic mechanisms of susceptibility to ozone-induced lung disease.* Ann N Y Acad Sci 2010; 1203: 113-119.

23. McCafferty WB. *Air pollution and athletic performance.* Springfield: Charles C Thomas, 1981.

24. Turcotte RA, Perrault H, Marcotte JE, et al. *A test for measurement of pulmonary diffusion capacity during high intensity exercise.* J Sports Sci 1992; 10: 229-235.

25. Carlisle AJ, Sharp NCC. *Exercise and outdoor ambient air pollution.* Br J Sports Med 2001; 35: 214-222.

26. Hazucha MJ, Bates DV, Bromberg PA. *Mechanism of action of ozone on the human lung.* J Appl Physiol 1989; 67: 1535-1541.

27. Linn WS, Venet TG, Shamoo DA, et al. *Respiratory effects of sulfar dioxide in heavily exercising asthmatics.* Am Rev Respir Dis 1983; 127: 278-283.

28. Stamford B. *Exercise and air Pollution.* Physician and Sportsmedicine 1990; 18: 153-154.

29. Nicholson JP, Case DB. *Carboxyhaemoglobin levels in New York City runners.* Physician and Sportsmedicine 1983; 11: 135-138.

30. Bener A, Ehlayel M, Sabbah A. *The pattern and genetics of pediatric extrinsic asthma risk factors in polluted environment.* Eur Ann Allergy Clin Immunol 2007; 39: 58-63.

31. Ferdinands JM, Crawford CA, Greenwald R, et al. *Breath acidification in adolescent runners exposed to atmospheric pollution: a prospective, repeated measures observational study.* Environ Health 2008; 7: 7-10.

32. McConnell R, Berhane K, Gilliland SJ, et al. *Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study.* Lancet 2002; 359: 386-391.

33. Pénard-Morand C, Raherison C, Charpin D, et al. *Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children.* Eur Respir J 2010; 38: 33-40.

34. Zebrowska A, Mankowski R. *Effects of long-term exposure to air pollution on respiratory function and physical efficiency of pre-adolescent children.* Eur J Med Res 2010; 4: 15 Suppl 2: 224-228.

35. Romieu I, Sienra-Monge JJ, Ramirez-Aguilar M, et al. *Antioxidant supplementation and lung functions among children with asthma exposed to high levels of air pollutants*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166 (5): 703-709.

36. Sienra-Monge JJ, Ramirez-Aguilar M, Moreno-Macias H, et al. *Antioxidant supplementation and nasal inflammatory responses among young asthmatics exposed to high levels of ozone.* Clin Exp Immunol 2004; 138: 317-322