Аерозагађење и хронична опструктивна болест плућа

С. Милутиновић¹, Љ. Стошић², К. Лазаревић³, Љ. Тадић⁴

Air Pollution and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Suzana Milutinović, Ljiljana Stošić, Konstansa Lazarević, Ljiljana Tadić

Сажетак: Здравствени ефекти аерозагађења последњих година предмет су интензивног истраживања. Постојање негативних здравствених ефеката доказано је и у студијама акутне и у студијама хроничне изложености аерозагађењу.

Рад представља приказ резултата епидемиолошких студија у последњих десет година и разматра доказе утицаја краткотрајног пораста концентрација загађујућих материја у амбијенталном ваздуху на акутне здравствене ефекте код оболелих од хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП).

Епидемиолошке студије су показале да оболели од ХОБП-а показују већу осетљивост на акутне ефекте аерозагађења и да је ХОБП један од значајних узрока морталитета који је повезан са аерозагађењем. У периоду повећаног аерозагађења утврђено је повећање броја акутних егзацербација ХОБП-а. Пораст концентрација честица чађи, сумпор-диоксида и азот-диоксида повезани су са порастом респираторних симптома, хоспиталних пријема и пријема у хитну помоћ због егзацербације, као и порастом морталитета због ХОБП-а.

Постоје докази да су оболели од респираторних болести осетљивији на ефекте загађујућих материја у ваздуху, у односу на здраве особе. Чак и благи ефекти аерозагађења могу представљати значајан проблем, с обзиром на општу изложеност популације.

Кључне речи: аерозагађење, хронична опструктивна болест плућа, акутни ефекти.

Summary: The health effects of air pollution have been subject to intense study in recent years. These effects have been found in short-term studies, which relate day-to-day variations in air pollution and health, and long-term studies.

The present paper is a review of the epidemiological research conducted during the last 10 years. In this review, we discuss the evidence of relation between short term variations in ambient concentrations of air pollution and short-term health effects of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Epidemiological studies have shown that COPD patients are susceptible to the acute effects of air pollution, and that COPD explained an important part of the total number of deaths attributed to air pollution. Epidemiological research has identified more exacerbations during periods of increased pollution. Increases in black smoke particulate mater, sulphur dioxide, and nitrogen dioxide are associated with increases in respiratory symptoms, admissions for exacerbations, and COPD associated mortality.

There is evidence that persons with pre-existing respiratory disease are more susceptible to the health effects of air pollution. Even a weak effect of air pollution on health will constitute an important problem, because of ubiquity of exposure for large populations.

Key words: air pollution, chronic obstructive pulmonary disease, short-term effects

1 Др сц. мед. Сузана Милутиновић, специјалиста хигијене, Институт за јавно здравље, Ниш.

2 Др сц. мед. Љиљана Стошић, специјалиста хигијене, Институт за јавно здравље, Ниш.

3 Мр сц. мед. Констанса Лазаревић, специјалиста хигијене, Институт за јавно здравље, Ниш.

4 Др Љиљана Тадић, специјалиста интерне медицине, Одељење примарне здравствене заштите, ВБ Ниш.

Увод

Епизодна загађења ваздуха у Европи и у Северној Америци до шездесетих година прошлог века пружила су недвосмислене доказе да високе концентрације загађујућих материја у амбијенталном ваздуху могу довести до значајног оштећења здравља¹. Ови докази иницирали су промене стандарда и серију нових истраживања из области токсикологије, епидемиологије и других сродних области². Резултати студија у последњих десет година показали су да и уобичајене концентрације загађујућих материја у ваздуху могу бити удружене са штетним краткотрајним и дуготрајним здравственим ефектима, укључујући и значајан пораст укупног респираторног и кардиоваскуларног морталитета³.

Истраживања су потврдила да одређене популационе групе показују већу осетљивост на дејство загађујућих материја у ваздуху. Подаци из литературе указују да су деца, старије особе и особе са хроничним болестима, као што су хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) и астма⁴, под највећим ризиком у току акутне изложености аерозагађењу.

Хронична опструктивна болест плућа важан је и растући глобални здравствени проблем⁵. ХОБП је данас на четвртм месту водећих узрока смрти у свету⁶, док Светска здравствена организација (СЗО) предвиђа да ће до 2020. године ХОБП бити на трећем месту водећих узрока смрти и на петом месту узрока инвалидитета у свету. ХОБП води значајном и брзом инвалидитету, смањује продуктивност и неповољно делује на квалитет живота⁷. Због тежине клиничке слике и три пута већих трошкова здравствене заштите у односу на трошкове који настају због астме, данас је обновљено интересовање за истраживање нових терапијских могућности, као и за боље разумевање и превенцију ризика за настанак и прогресију ХОБП-а^{8, 9}.

Егзацербација ХОБП-а је додатно појачање инфламаторног одговора у дисајним путевима оболелих, чији окидач могу бити вирусна или бактеријска инфекција или полутанти у животној средини¹⁰. Публиковани подаци показују да је 50 до 70% акутних егзацербација условљено

респираторним инфекцијама¹¹, 10% загађењем животне средине¹², док је до 30% акутних егзацербација код ХОБП непознатог порекла¹³.

Појава и усавршавање софистицираних модела и метода статистичке анализе проширила је могућности истраживања узрока акутне егзацербације ХОБП преко индикатора акутне егзацербације, пре свега морталитета, хоспитализација, а у новије време и интервенција хитне помоћи због ХОБП.

Утицај аерозагађења на хроничну опструктивну болест плућа

Ефекти краткотрајне изложености аерозагађењу код оболелих од ХОБП-а испитивани су у студијама временских серија, кохортним студијама и панел студијама.

Студије временских серија

У својим смерницама за аерозагађење, Светска здравствена организација препоручује студије временских серија као најпоузданије студије за праћење акутних ефеката аерозагађења на људско здравље¹⁴. Резултати студија временских серија указују на повезаност краткотрајног пораста концентрација загађујућих материја у амбијенталном ваздуху и краткотрајних штетних ефеката на здравље (морталитет, хоспитализација, интервенције хитне помоћи) код пацијената који болују од ХОБП-а^{15, 16}. Код временских студија догађаји (број смртних случајева, број пријема у болницу, дневне концентрације загађујућих материја у ваздуху итд.) посматрају се свакодневно. Истовремено се у обзир узимају и сви остали параметри који могу утицати на концентрацију загађујућих материја у ваздуху (температура и влажност ваздуха, ваздушни притисак, годишње доба, дан у недељи)¹⁷.

Студије које испитују краткотрајни утицај аерозагађења на повећање ризика за интервенције хитне помоћи код ХОБП релативно су новијег датума, али представљају осетљив индикатор у процени ефеката краткотрајне изложености загађујућим материјама у ваздуху.

Механизми утицаја аерозагађења на акутну егзацербацију и последичне пријеме у хитну помоћ комплексни су и још увек нису потпуно разјашњени. Поред основних механизма којим аерозагађење може деловати, директно или индиректно, на респираторни систем, често и мали негативни ефекти полутаната могу довести до ургентног пријема због повећане вулнерабилности услед основне болести. Постоје три сценарија који су базирани на краткотрајном порасту вулнерабилности због аерозагађења. Према првој, пораст вулнерабилности није довољна да доведе до клиничког догађаја који ће условити ургентни пријем, чак и уз дејство загађујућих материја у ваздуху. У другом случају, ефекти аерозагађења, иако мали, довољни су да доведу особу у стање у коме постоји потреба за ургентном интервенцијом, али у одсуству аерозагађења то се не би десило. Последњи сценарио показује ургентни пријем који би био неизбежан због дејства других фактора, али је озбиљност у највећој мери условљена аерозагађењем¹⁸.

Једна од најобимнијих мултицентричних студија краткотрајних ефеката аерозагађења на здравље, под називом Аерозагађење и здравље - Европски приступ (*Air pollution and health - a European approach: APHEA*), спроведена је у периоду од 1991. до 1994. године у десет земаља, и обухватила је преко 25 милиона становника из 15 градова Европе¹⁹. У истраживању које је обухватило осам градова Европе и чинило део *APHEA* пројекта, при порасту концентрација PM_{10} од $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, забележено повећање ургентних хоспиталних пријема због ХОБП-а и астме код особа старости 65 и више година износило је 1,0 % (95% IP 0,4-1,5)²⁰.

У студији Halonen и сарадника²¹, пријемима у хитну помоћ због ХОБП-а и астме у Хелсинкију били су статистички значајно удружени са порастом концентрација $PM_{2,5}$, $PM_{2,5-10}$ и гасовитих полутаната (период одложеног деловања lag 0) код особа старијих од 64 године. Код особа старости 15 до 64 године само су $PM_{2,5-10}$ и честице из ваздуха дијаметра 0,1 до 0,29 μm статистички значајно утицале на повећање ризика за интервенције хитне поћи због ХОБП-а и астме.

Петогодишња студија у Барселони показала је да је, у периоду од 1985. до 1989. године, при порасту просечних дневних концентрација сумпор-диоксида у амбијенталном ваздуху од $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ дошло до повећања пријема у хитну помоћ због ХОБП-а за 6% у зимској и 9% у летњој сезони. За чађ, слична повезаност је утврђена у зимској сезони, док је промена била мања током лета¹².

Студије у различитим градовима Европе, Америке и Аустралије показале су да ризик за хоспитализацију због ХОБП-а расте у данима са повећаним концентрацијама различитих загађујућих материја у ваздуху^{16, 20, 22}.

У истраживању које је било део *APHEA* пројекта и обухватило шест градова Европе, при порасту дневних просечних концентрација сумпор-диоксида и чађи од $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (за lag 1-3), релативни ризик у укупној популацији за све узрасте (95% IP) био је 1,02 (0,98-1,06) за сумпор-диоксид и 1,04 (1,01-1,06) за чађ. Резултати ове студије су показали удруженост аерозагађења и дневних хоспиталних пријема због ХОБП-а у градовима са великим варијацијама у климатским карактеристикама²³.

Утицај сумпор-диоксида у амбијенталном ваздуху на хоспиталне пријеме проучаван је у великом броју студија у свету. У неким студијама ефекти сумпор-диоксида нису били сигнификантни^{24, 25}, док је утврђен статистички значајан пораст хоспиталних пријема због ХОБП-а у Паризу од 10% и у Барселони од 6 до 9%^{12, 26}. У оквиру *APHEA-2* пројекта, Sunyer и сарадници²⁷, у периоду од 1988. до 1997. године, испитивали су утицај аерозагађења на хоспитализацију због ХОБП-а и астме и респираторних болести код особа старијих од 65 година. У овој студији није установљен статистички значајан утицај сумпор-диоксида на пријеме због свих респираторних болести и ХОБП-а. Истраживањем у Риму није доказан сигнификантни утицај сумпор-диоксида и честица на пораст ризика за хоспитализацију због свих респираторних болести, пнеумоније, ХОБП-а и астме код одраслих и код деце старости 0–14 година²⁸.

Пораст концентрација загађујућих материја у амбијенталном ваздуху био је удружен са значајним порастом морталитета у великом броју

студија временских серија. У овим студијама утврђена је позитивна удруженост аерозагађења и укупног морталитета²⁹, укупног респираторног морталитета³⁰ и морталитета због пнеумоније и ХОБП-а³¹. У већини студија један од најважнијих фактора који су утицали на морталитет биле су честице, док су ефекти сумпор-диоксида, азот-диоксида и озона такође доказани, али ређе, и у највећем броју истраживања са мањом статистичком значајношћу³².

У студији у Бирмингему, у периоду од 1992. до 1994. године, утврђено је да је морталитет због ХОБП-а био удружен са порастом концентрација PM_{10} од $10 \mu g/m^3$ у краћим периодима одложеног деловања (lag 0 и lag 1)³³.

И неколико других студија у САД-у указало је на мали, али статистички значајан пораст морталитета као резултат краткотрајне експозиције аерозагађењу, посебно честицама PM_{10} . Ове студије користиле су податке из градова и области са различитим социоекономским, географским и климатским карактеристикама, као и са разликама у концентрацијама и мешавини полутаната. Области су укључивале Долину Јута³⁰, Филаделфију¹⁵, Стеубенвил, Охајо³⁴, Сент Луис, Мисури и Источни Тенеси²⁹.

Велики број студија испитивао је разлог повећане осетљивости особа са ХОБП на потенцијално дејство релативно ниских концентрација честица. Доказано је да особе са ХОБП имају системски дефицит у антиоксидативној одбрани³⁵, тако да честице узрокују значајни додатни оксидативни стрес³⁶ као резултат инфламаторног одговора на нивоу плућа³⁵. Диспозиција финих честица у плућима много је већа код пацијената са опструктивним болестима плућа у односу на здраве особе³⁷. Величина ваздушних путева такође може утицати на дистрибуцију честица. Два главна фактора која објашњавају разлике у диспозицији честица код мушкараца и жена јесу разлике у обрасцима дисања и отпор у њиховим ваздушним путевима. Жене, у поређење са мушкарцима, имају мања плућа и веће ваздушне путеве у односу на величину тела³⁸.

Разлике у утицају загађујућих материја у ваздуху у односу на пол још увек нису довољно истражене. Неке студије су показале да је смртност код ХОБП-а, као и преваленција

респираторних симптома, чешћа код мушкараца у односу на жене, и да расте са годинама старости³⁹. Полне разлике могу бити повезане са већом преваленцијом пушења и експозиције у радној средини штетним агенсима код мушкараца, мада новије студије показују тенденцију пораста броја жена пушача, што може утицати на прераспodelу морталитета у односу на пол⁴⁰. *Zanobetti i Schwartz*⁴¹ су у својој студији утврдили да је удруженост морталитета и концентрација PM_{10} у ваздуху била већа код жена него код мушкараца, али су установили само слабе ефекте у односу на модификацију према социјалним факторима, раси и полу. Аутори су закључили да би утврђена повезаност честица и укупног морталитета могла да зависи више од здравственог стања него од социјалних фактора. Исти аутори су утврдили постојање веће депозиције честица у плућима код жена. Међутим, *Bennett* и сарадници сугеришу да разлика у укупној депозицији између старијих жена и старијих мушкараца може бити само показатељ веће вентилације код мушкараца³⁸). Друге студије су показале да ефекти пушења могу бити већи код жена у односу на мушкараце^{42, 43}.

У једној од ретких студија временских серија у нашој земљи, у којој је испитиван утицај чађи и сумпор-диоксида на интервенције хитне помоћи због ХОБП-а у укупној популацији града Ниша у 2002. години, при сваком порасту концентрација чађи од $10 \mu g/m^3$, утврђен је статистички значајан пораст интервенција хитне помоћи због ХОБП-а од 1,60% у периоду одложеног деловања lag 1, и 2,26% у периоду одложеног деловања lag 0–2. У истом истраживању није утврђен статистички значајан утицај сумпор-диоксида на интервенције хитне помоћи због ХОБП-а⁴⁴. Резултати испитивања, као и већина студија временских серија у свету, потврдили су већи значај честица за настанак ризика за акутну егзацербацију ХОБП-а, у односу на гасовите полутанте.

Кохортне студије

Резултати кохортних студија показују да је релативни ризик за морталитет због поремећаја

узрокованих честицама у ваздуху много већи код особа оболелих од ХОБП-а у односу на општу популацију. Релативни ризик за удруженост концентрације чађи и морталитета од респираторних болести износио је 1,18 (1,02–1,36). Пацијенти са озбиљнијим стадијумима ХОБП-а имали су већи ризик за морталитет који је удружен са честицама у амбијенталном ваздуху⁴⁵.

Панел студије

Панел студије су студије које прате дневне варијације у симптомима и другим маркерима егзацербације код оболелих од ХОБП-а у односу на дневне варијације концентрација загађујућих материја у амбијенталном ваздуху. Овај тип студија веома ретко је коришћен искључиво код оболелих од ХОБП-а. Једина панел студија која је укључивала само оболеле од ХОБП-а спроведена је у Christchurchу на Новом Зеланду⁴⁶, обухватила је 55 особа са ХОБП које су праћене три месеца у току 1994. године. Ова студија је показала да, чак и код уобичајених концентрација загађујућих материја у ваздуху, оболели од ХОБП-а имају више симптома у данима са повишеним вредностима полутаната, што је у складу са резултатима студија временских серија. Друге панел студије⁴⁷ укључивале су и пацијенте са астмом. У једној од ових студија, Higgins и сарадници утврдили су да је пораст интерквartilног опсега за PM_{10} од $35 \mu g/m^3$ био удружен са погоршањем ноћних симптома у грудима ($RR=1,38$; $1,07-1,78$)⁴⁸.

Закључак

Аерозагађење је само један од многих фактора ризика који могу да доведу до настанка, еволуције и акутног погоршања ХОБП-а и других болести респираторних система. Истовремено, аерозагађење је и један од ретких фактора ризика на који се може превентивно деловати. Унапређење квалитета ваздуха у животној средини и имплементација нових стандарда представља важну могућност у превенцији респираторних и других болести, како на индивидуалном, тако и на популационом нивоу.

Даљи развој и стандардизација метода за праћење трендова преваленције оболевања и морталитета због ХОБП-а неопходни су за адекватно планирање потреба и даљег развоја здравствене заштите зависно од предвиђеног пораста ХОБП-а. Ово је посебно важно у земљама у развоју у којима су ресурси здравствене службе лимитирани. Истраживање начина за смањење преваленције пушења у општој популацији и код младих такође је веома важно. Потребно је истражити и применити нове мере за смањење ризика од аерозагађења, урбанизације, рекурентних инфекција у детињству, као и изложености у радној средини.

Примарна превенција ХОБП-а један је од основних задатака Глобалне иницијативе за хроничну опструктивну болест плућа. Здравствени ефекти аерозагађења, чак и при незнатном оштећењу здравља појединаца, имају велики значај за јавно здравље, због сталне изложености целокупне популације и вулнерабилних категорија становништва. Из овог разлога, процена штетних ефеката загађујућих материја у ваздуху захтева још много интердисциплинарних истраживања.

Литература

1. Katsouyanni K: Ambient air pollution and health. British Medical Bulletin 2003; 68: 143–56.
2. Pope CA: Air pollution and health - good news and bad. N Engl J Med 2004; 351: 1132–4.
3. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society: Health effects of outdoor air pollution. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 3–50.
4. Abelsohn A, Stieb D, Sanborn MD, Weir E: Identifying and managing adverse environmental health effects: 2. Outdoor air pollution. CMAJ 2002; 166: 9.
5. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al.: International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. The Lancet 2007; 370: 741–50.

6. Murray CJL, Lopez AD: Evidence-based health policy - lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274: 740-3.
7. Spencer S, Calverley PMA, Burge PS, et al.: Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 122-8.
8. Barnes PJ: New concepts in COPD. *Annu Rev Med* 2003; 54: 113-29.
9. Barnes PJ: New treatments for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 217-22.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2008 Update. <http://www.goldcopd.org/>.
11. Ball P: Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995; 108: 43-52.
12. Sunyer J, Saez M, Murillo C, et al.: Air pollution and emergency room admission for chronic obstructive pulmonary disease: a five-year study. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 701-5.
13. Connors AF, Dawson NV, Tomas C, et al.: Outcomes following acute exacerbations of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understanding Prognosis and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-67.
14. WHO: Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Geneva, 2005.
15. Schwartz J, Dockery DW: Increased mortality in Philadelphia with daily air pollution concentrations. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 600-4.
16. Schwartz J: Air pollution and hospital admissions for the elderly in Birmingham, Alabama. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 589-98.
17. Никић Д: Испитивање деловања аерозагађења на здравље. У: Никић Д. Ed. Аерозагађење и здравље. Београд: Зелнид, 2003; 263-4.
18. Schwartz J: Is there harvesting in the association of airborne particles with daily deaths and hospital admissions? *Epidemiology* 2001; 12: 55-61.
19. Katsouyanni K, Zmirou D, Spix C, et al.: Short-term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiological time-series data. *Eur Respir J* 1995; 8: 1030-8.
20. Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, et al.: Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions. Results from APHEA 2 Project. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1860-6.
21. Halonen JJ, Lanki T, Yli-Tuomi T, et al.: Urban air pollution, and asthma and COPD hospital emergency room visits. *Thorax* 2008; 63: 635-41.
22. Morgan G, Corbett S, Wlodarczyk J: Air pollution and hospital admissions in Sidney, Australia, 1990 to 1994. *Am J Public Health* 1998; 88: 1761-6.
23. Anderson HR, Spix C, Medina S, et al.: Air pollution daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10: 1064-71.
24. Ponce de Leon A, Anderson HR, Bland JM, Strachan DP, Bower J: The effects of air pollution on daily hospital admission for respiratory disease in London: 1987-88 to 1991-92. *J Epidemiol Comm Health* 1996; 50: S63-S70.
25. Ponka A, Virtanen M: Asthma and ambient air pollution in Helsinki. *J Epidemiol Comm Health* 1996; 50: S59-S62.
26. Dab W, Medina S, Quénel P, et al.: Short-term respiratory health effects of ambient air pollution: results of the APHEA project in Paris. *J Epidemiol Comm Health* 1996; 50: S42-S6.
27. Sunyer J, Atkinson R, Ballester F, et al.: Respiratory effects of sulphur dioxide: a hierarchical multicity analysis in the APHEA 2 study. *Occup Environ Med* 2003; 60: e2.
28. Fusco D, Forastiere F, Michelozzi P, et al.: Air pollution and hospital admissions for respiratory conditions in Rome, Italy. *Eur Respir J* 2001; 17: 1143-50.
29. Dockery DW, Schwartz J, Spengler JD: Air pollution and daily mortality: associations with particulates and acid aerosols. *Environ Res* 1992; 59: 362-73.
30. Pope CA, Schwartz J, Ransom MR: Daily mortality and PM10 pollution in Utah Valley. *Arch Environ Health* 1992; 47: 211-7.
31. Schwartz J: Total suspended particulate matter and daily mortality in Cincinnati, Ohio. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 186-9.
32. Touloumi G, Samoli E, Katsouyanni K: Daily mortality and »winter tipe« air pollution in Athens, Greece - a time series analysis within the APHEA project. *J Epidemiol Comm Health* 1996; 50: s47-s51.
33. Wordley J, Walters S, Ayres JG: Short term variations in hospital admissions and mortality and particulate air pollution. *Occup Environ Med* 1997; 54: 108-16.
34. Schwartz J, Dockery DW: Particulate air pollution and daily mortality in Steubenville, Ohio. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 12-9.
35. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, et al.: Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1055-60.

36. Gilmour PS, Brown DM, Lindsay TG, et al.: Adverse health effects of PM10 particles: involvement of iron in generation of hydroxyl radical. *Occup Environ Med* 1996; 53: 817–22.
37. Kim CS, Kang TC: Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 899–905.
38. Bennett WD, Zeman KL, Kim C: Variability of fine particle deposition in healthy adults: effect of age and gender. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1641–7.
39. Higgins MW, Keller JB: Trends in COPD morbidity and mortality in Tecumseh, Michigan. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: S42–S8.
40. McFarlane A, Goldstein R: COPD. In: *Respiratory disease in Canada*. Ottawa, Ontario: Health Canada 2001; 45–5.
41. Zanobetti A, Schwartz J: Race, gender and social status as modifiers of the effects of PM10 on mortality. *J Occup Environ Med* 2000; 42: 469–74.
42. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, et al.: Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalisation for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* 1997; 10: 822–7.
43. Chen Y, Horne SL, Dosman JA: Increased susceptibility to lung disfunction in female smokers. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1224–30.
44. Milutinović S, Nikić D, Stošić Lj, et al.: Short-term association between air pollution and emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Niš, Serbia. *Cent Eur J Public Health* 2009; 17: 8–13.
45. Sunyer J, Schwartz J, Tobías A, et al.: Patients with chronic obstructive pulmonary disease are at increased risk of death associated with urban particle air pollution: a case-crossover analysis. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 50–6.
46. Harré E, Price PD, Ayrey RB, et al.: Respiratory effects of air pollution in chronic obstructive pulmonary disease: a three month prospective study. *Thorax* 1997; 52: 1040–4.
47. Zee SC, Hoek G, Boezen MH, et al.: Acute effects of air pollution on respiratory health of 50–70 yr old adults. *Eur Respir J* 2000; 15: 700–9.
48. Higgins BG, Francis HC, Yates CJ, et al.: Effects of air pollution on symptoms and peak expiratory flow measurements in subjects with obstructive airways disease. *Thorax* 1995; 50: 149–55.