

Asma i Ambient

Maribel Casas

XXXV Diada Pneumològica - Badalona, març 2017

ISGlobal
Institut de
Salut Global
Barcelona



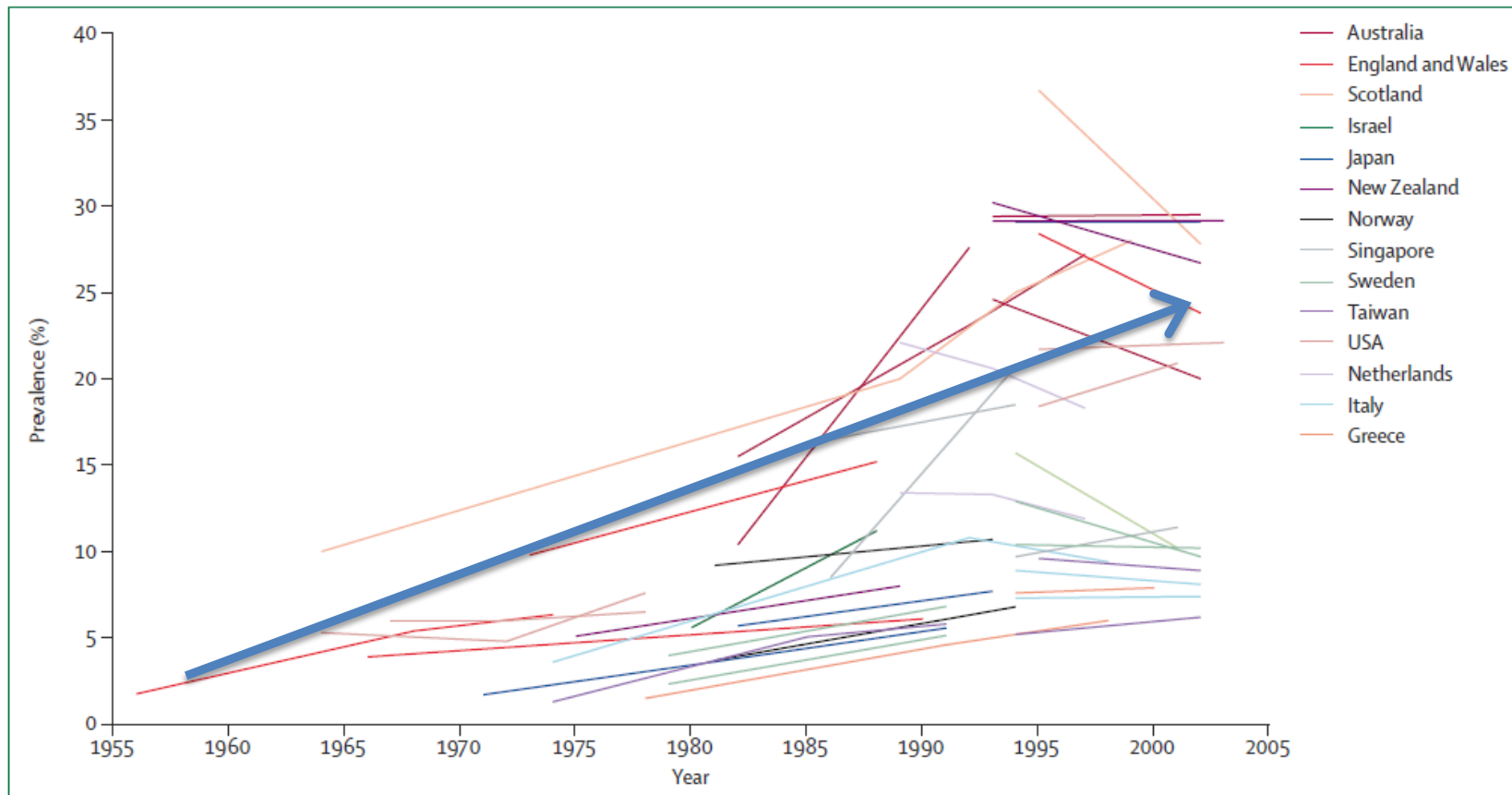
1

Asma – els inicis

Asma i Ambient

- ❖ La velocitat amb la qual ha augmentat la prevalença d'asma en les últimes dècades descarta factors genètics com l'única explicació plausible

Global trends in asthma symptoms prevalence in children by country



Asma – possibles causes

- ❖ Es desconeixen les causes de l'alta prevalença i del seu augment en les últimes dècades
- ❖ Es creu que les **exposicions ambientals** hi juguen un paper important

	Association
Demographics, developmental, lifestyle	
Age	Nonlinear
Sex	Age dependent
Family history	Positive
Genetics	Positive
Low gross national product	Negative
Agricultural subsistence	Negative
Urbanisation	Positive
High-income lifestyle	Positive
High altitude	Negative
Low birthweight or fast infant weight gain	Positive
Preterm	Positive
Caesarean delivery	Positive
Atopic sensitisation	Positive
Rhinitis	Positive
Stress	Positive
Day care	Negative
High body-mass index	Positive
Sedentary behaviour	Positive
Infection related	
Respiratory syncytial virus	Positive
Rhinovirus	Positive
Pertussis	Positive
Medication	
Paracetamol	Positive
β agonists	Positive
Antibiotics	Positive

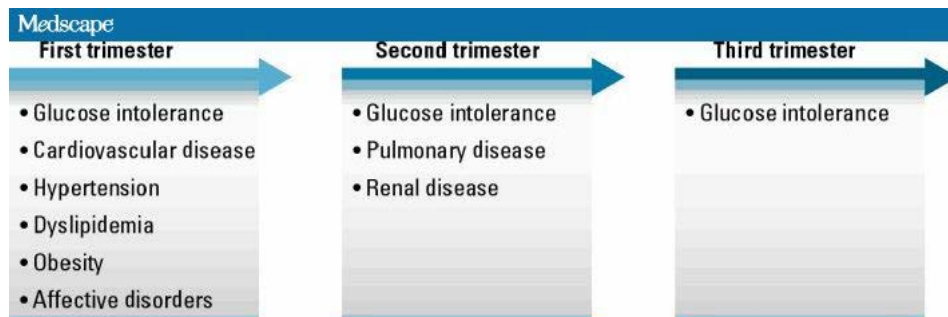
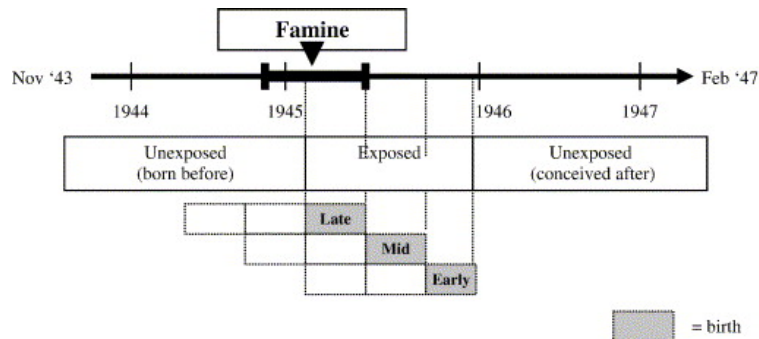
(Table 2 continues in next column)

	Association
(Continued from previous column)	
Diet	
Fruit and vegetables	Negative
Mediterranean diet	Negative
Breastfeeding	Negative
Raw milk	Negative
Probiotics	Negative
Fast food	Positive
Fish oils	Negative
Selenium	Negative
Vitamin A	Negative
Vitamin D	Negative
Vitamin E	Negative
Magnesium	Negative
Trans-fatty acids	Positive
Salt	Positive
Inhaled exposures	
Maternal smoking	Positive
Paternal smoking	Positive
Child smoking	Positive
Indoor air pollution	Positive
Outdoor air pollution	Positive
Occupational exposure	Positive
House dust mite	Positive
Endotoxin	Negative
Farm animals	Negative
Cats	Variable
Moulds	Positive

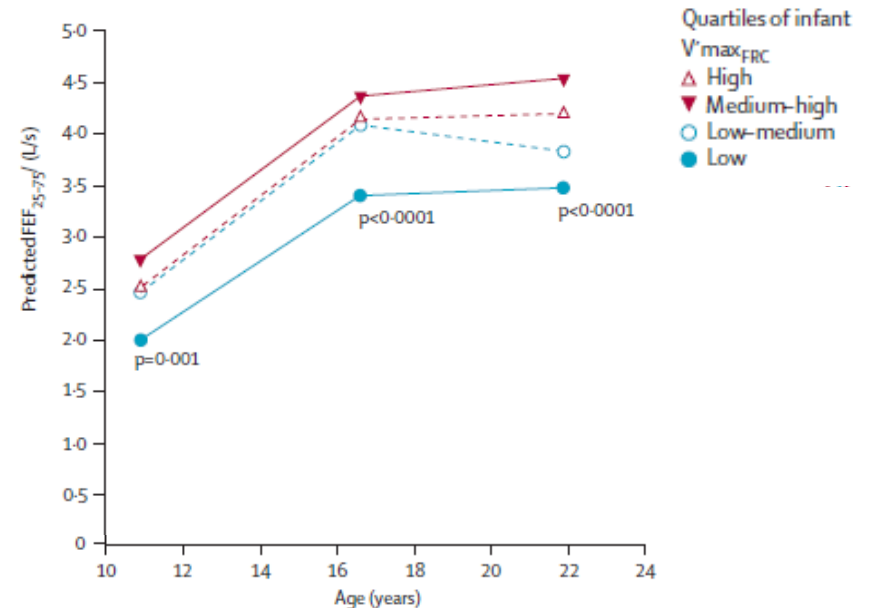
Developmental Origins of Health and Diseases - Barker, 1980's

Dèficits en la funció de les vies respiratòries durant la infància està associat a un major risc de patir malalties pulmonars obstructives cròniques en l'edat adulta. Una menor funció pulmonar en adults és a més un predictor de mortalitat cardiovascular.

Adults exposed to the famine during early gestation experienced elevated rates of obesity, altered lipid profiles, and obstructive airways disease than those exposed only during late gestation or not exposed



Children with poor airway function (functional residual capacity) at 2 months of age had lower lung function values at 11, 16, and 22 years



Asma - els inicis



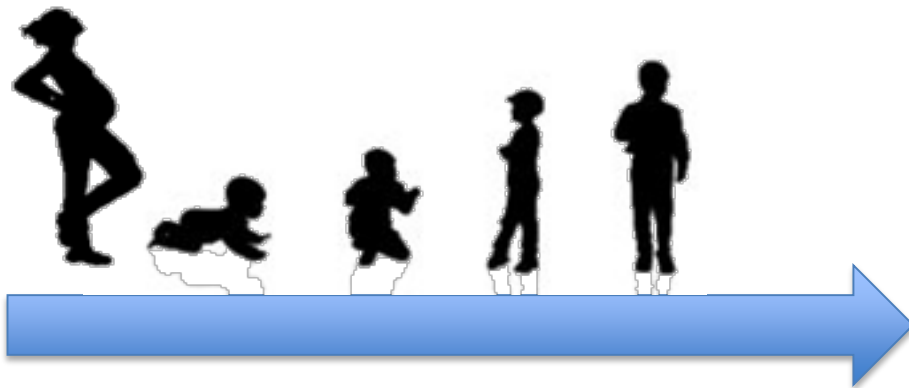
Perquè els nens són més vulnerables a les exposicions ambientals?

- ❖ Respiren més ràpid i inhalen una proporció més gran d'aire
- ❖ El metabolisme és més ràpid i el consum de menjar i líquid és proporcionalment major
- ❖ L'excreció de tòxics és més lenta comparada amb els adults
- ❖ Després del naixement el pulmó és encara molt susceptible
- ❖ Exposicions als inicis de la vida poden afectar anys més tard
- ❖ Els infants tenen rutes exclusives d'exposició: placenta, llet materna, comportament dels infants (boca, terra, etc.)

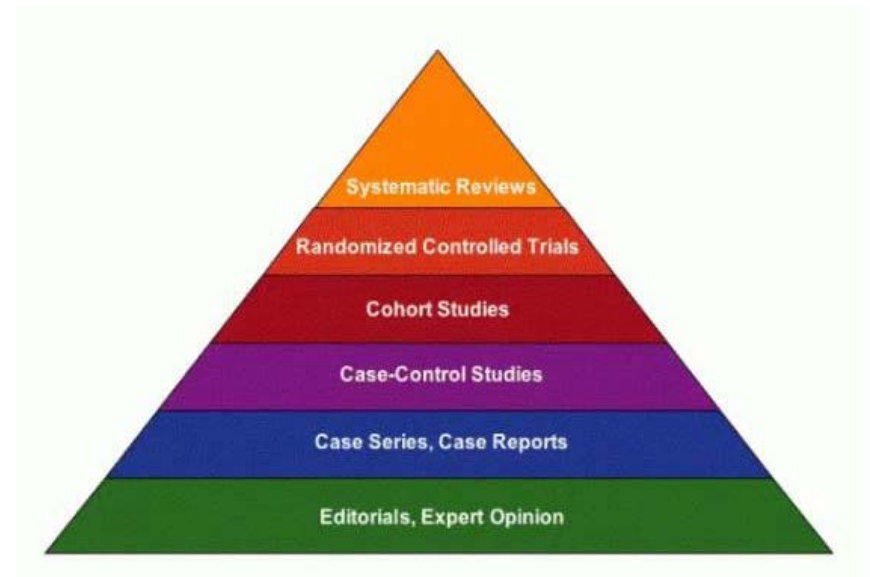
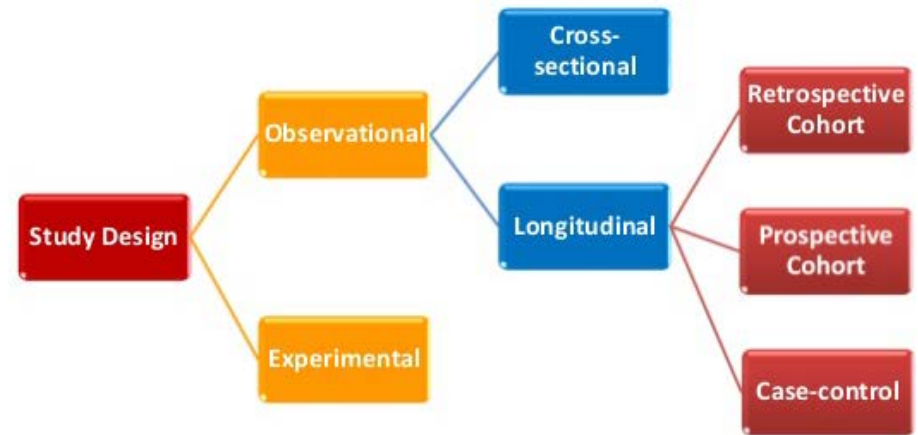
Asma - els inicis

Cal tenir una visió prospectiva de tota la vida per poder estudiar les causes de l'asma (*Lifespan approach*)

Les **cohorts de naixement**, que segueixen els participants (pares i fills) des del l'embaràs fins l'edat adulta, permeten estudiar els determinants de la salut i la seva evolució



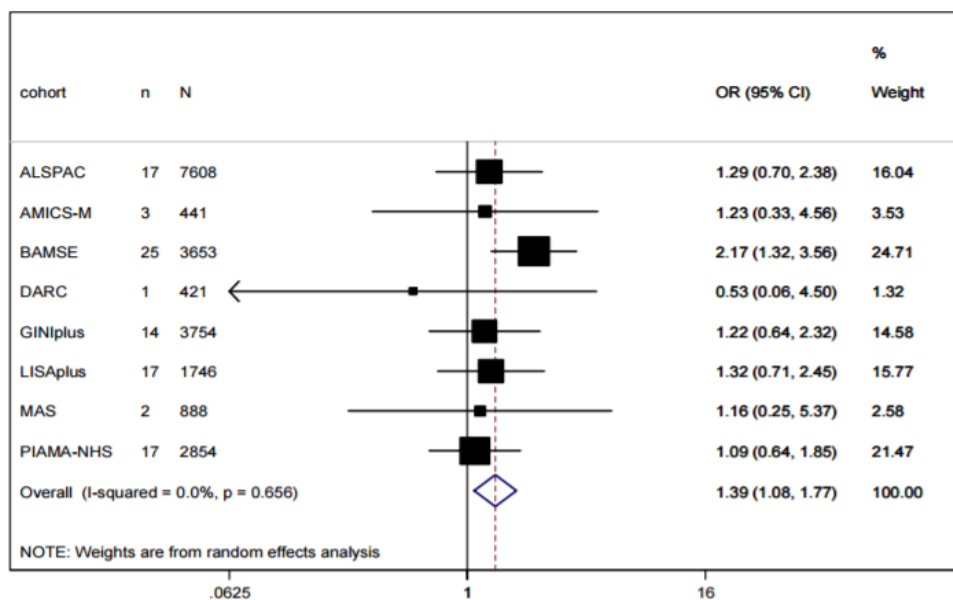
MAIN TYPES OF STUDY DESIGN



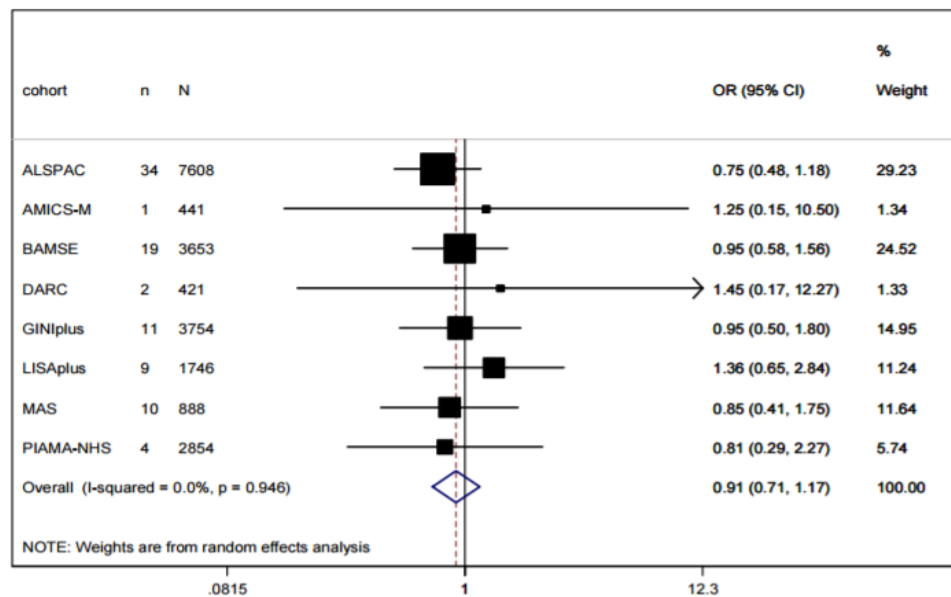
Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children

- ❖ Estudis previs incapaços de diferenciar els efectes del tabaquisme matern abans i després del naixement sobre les sibilàncies i l'asma
- ❖ 8 cohorts de naixement europees, 21000 nens

Maternal smoking **during early pregnancy** (not during the first year of life) and preschool wheeze



Maternal smoking **during the first year only** (not during pregnancy) and preschool wheeze



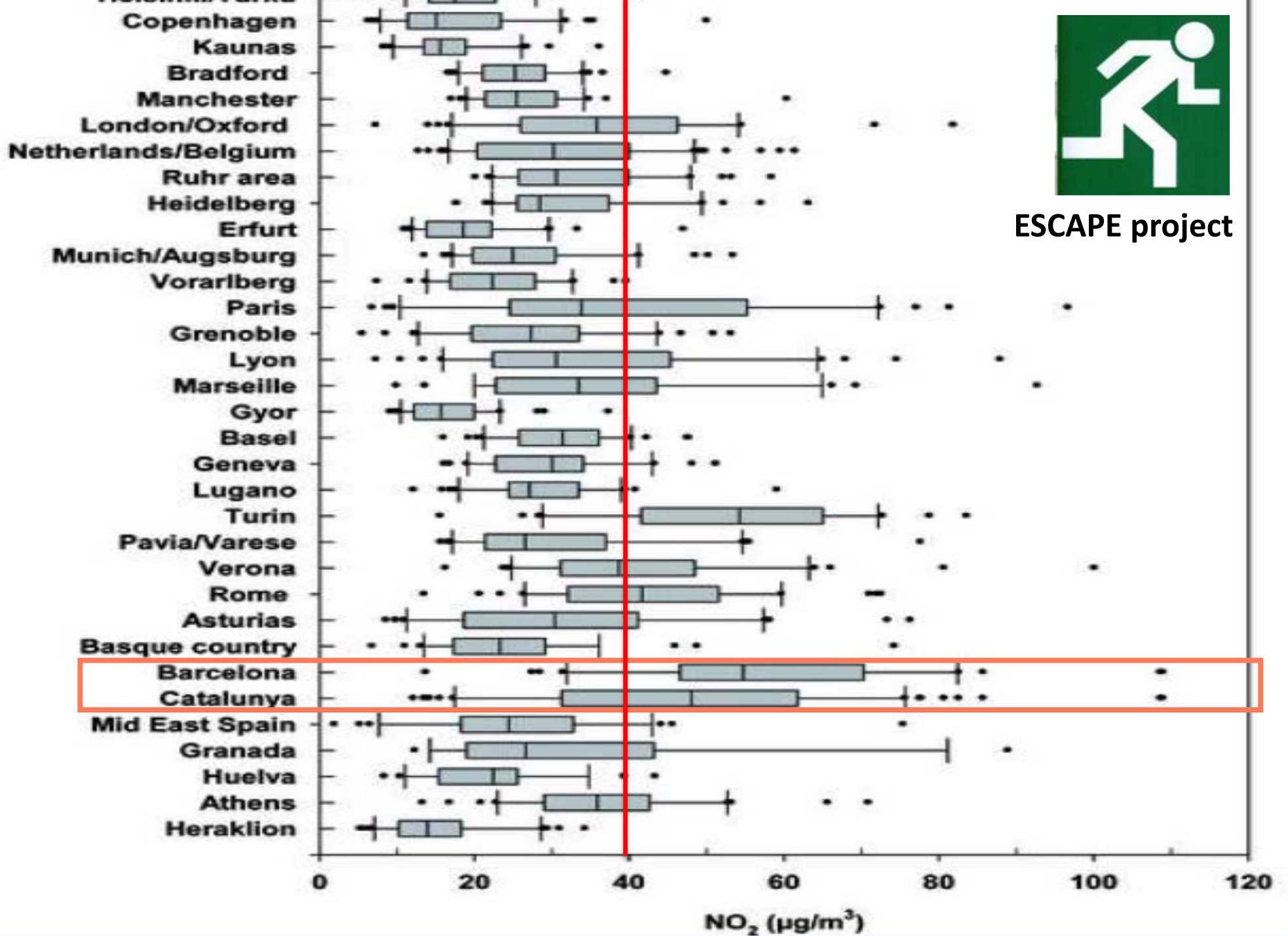
2

Contaminació de l'aire

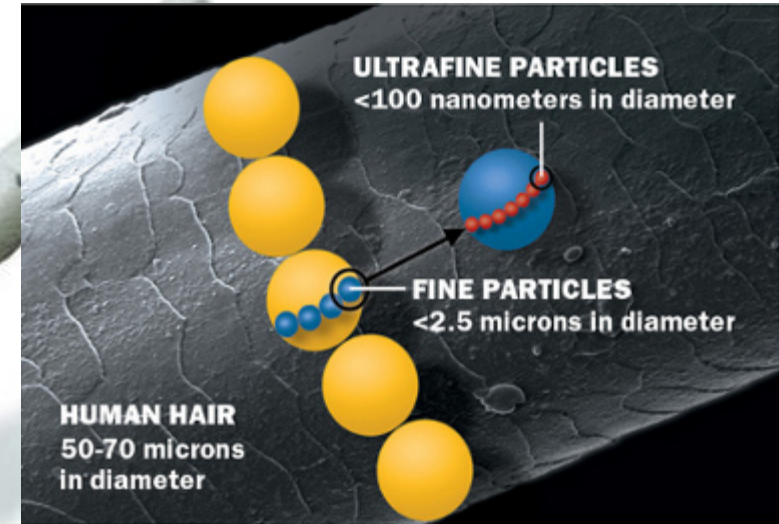
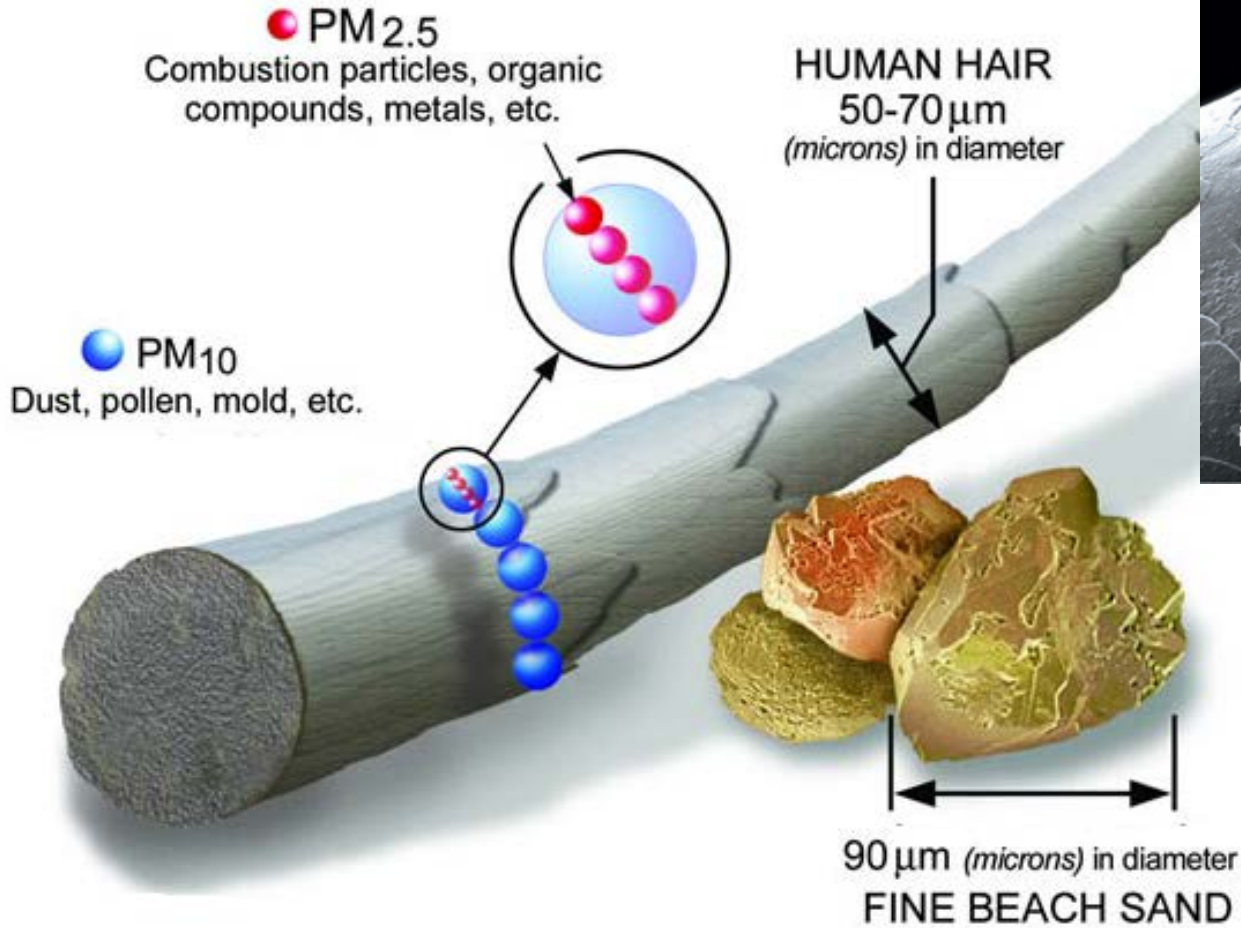
Principals contaminants de l'aire



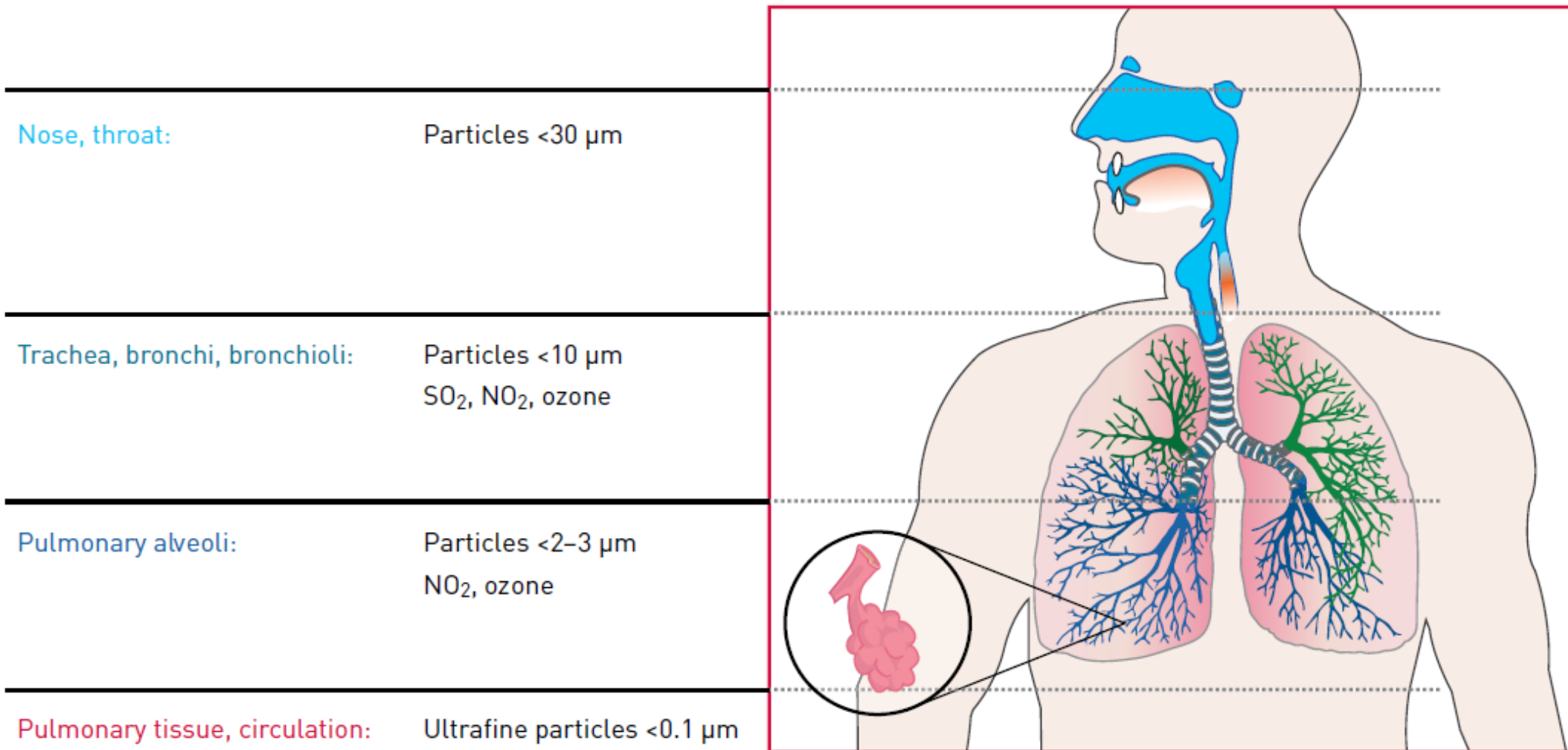
Contaminant	Formació	Estat físic	Fonts
Partícules en suspensió (PM ₁₀ i PM _{2,5})	Primària i secundària	Sòlids i líquids	Vehicles, incineradores, indústria, tabac
SO ₂	Primària	Gas	Processos industrials, vehicles
NO ₂	Primària	Gas	Vehicles, calefaccions i cuines (fuels)
CO, CO ₂	Primària	Gas	Fums vehicles, tabac, combustions
Compostos orgànics volàtils	Primària i secundària	Gas	Vehicles, indústria, tabac
Ozó (O ₃)	Secundària	Gas	Fotooxidació de NO _x i COV + llum solar
Metalls (Pb)	Primària	Sòlid (partícula fina)	Vehicles



Contaminants de l'aire



Impacte de les partícules de l'aire



Mecanismes pels quals l'exposició a les partícules de l'aire pot afectar la salut

Pope & Dockery (J Air & Waste Manage. Assoc, 2006)

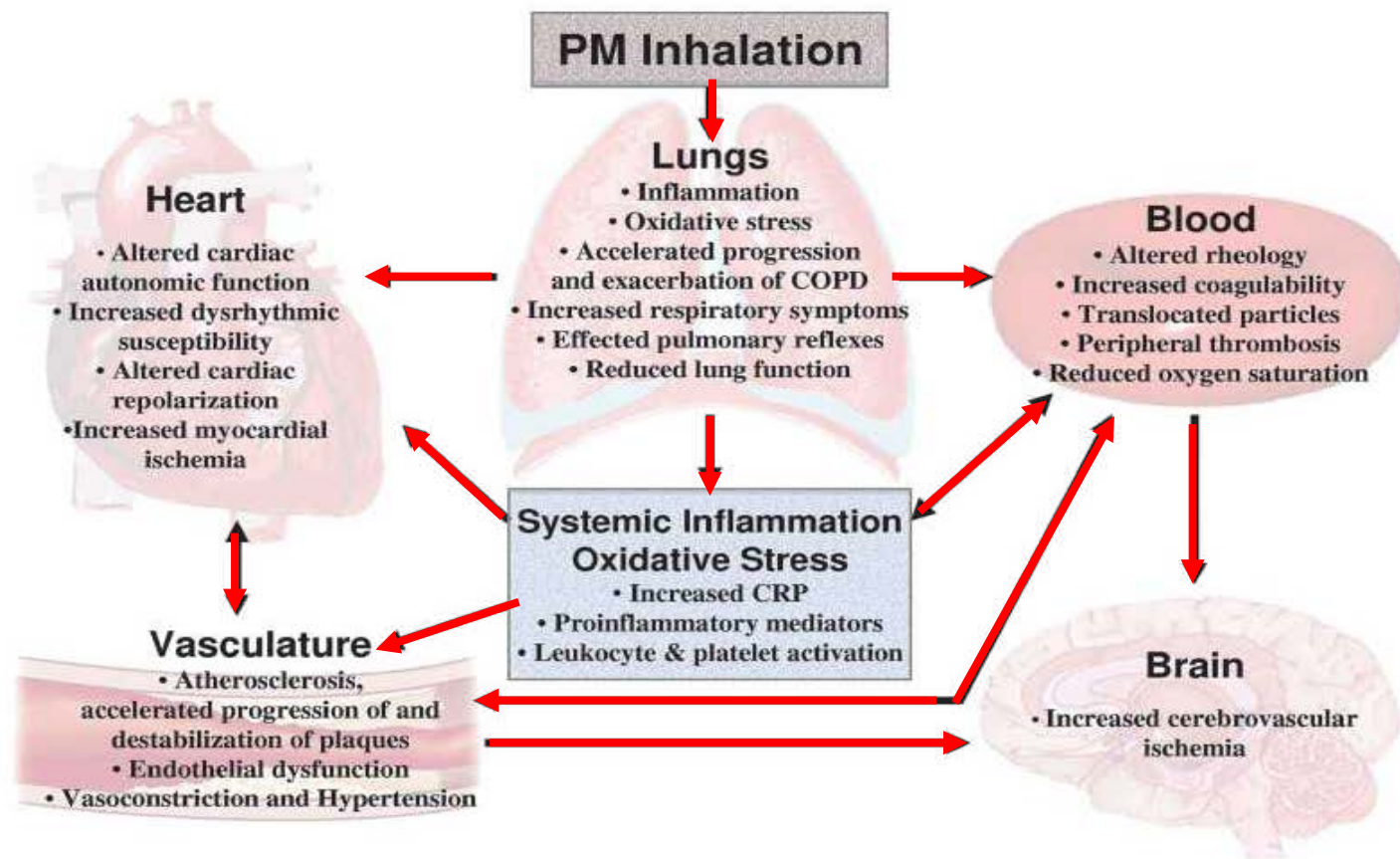


Figure 4. Potential general pathophysiological pathways linking PM exposure with cardiopulmonary morbidity and mortality

Presence of carbon in airway macrophages in healthy children exposed to traffic

Kulkarni et al. (NEJM 2006)

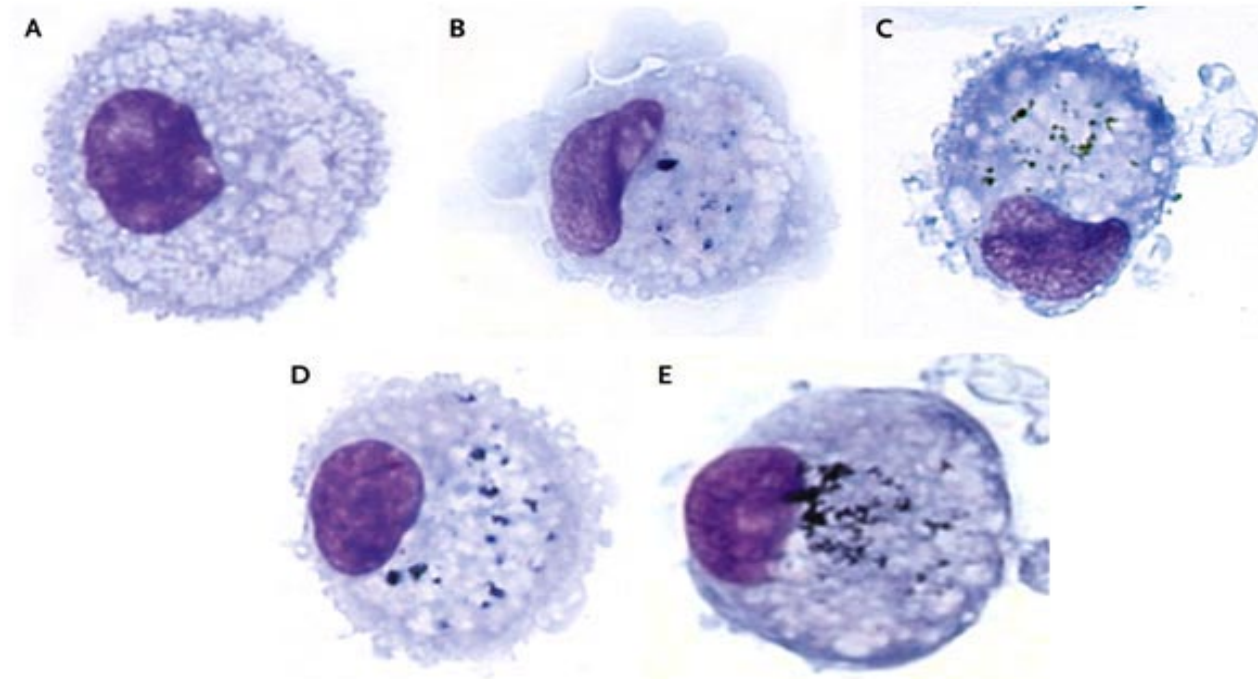
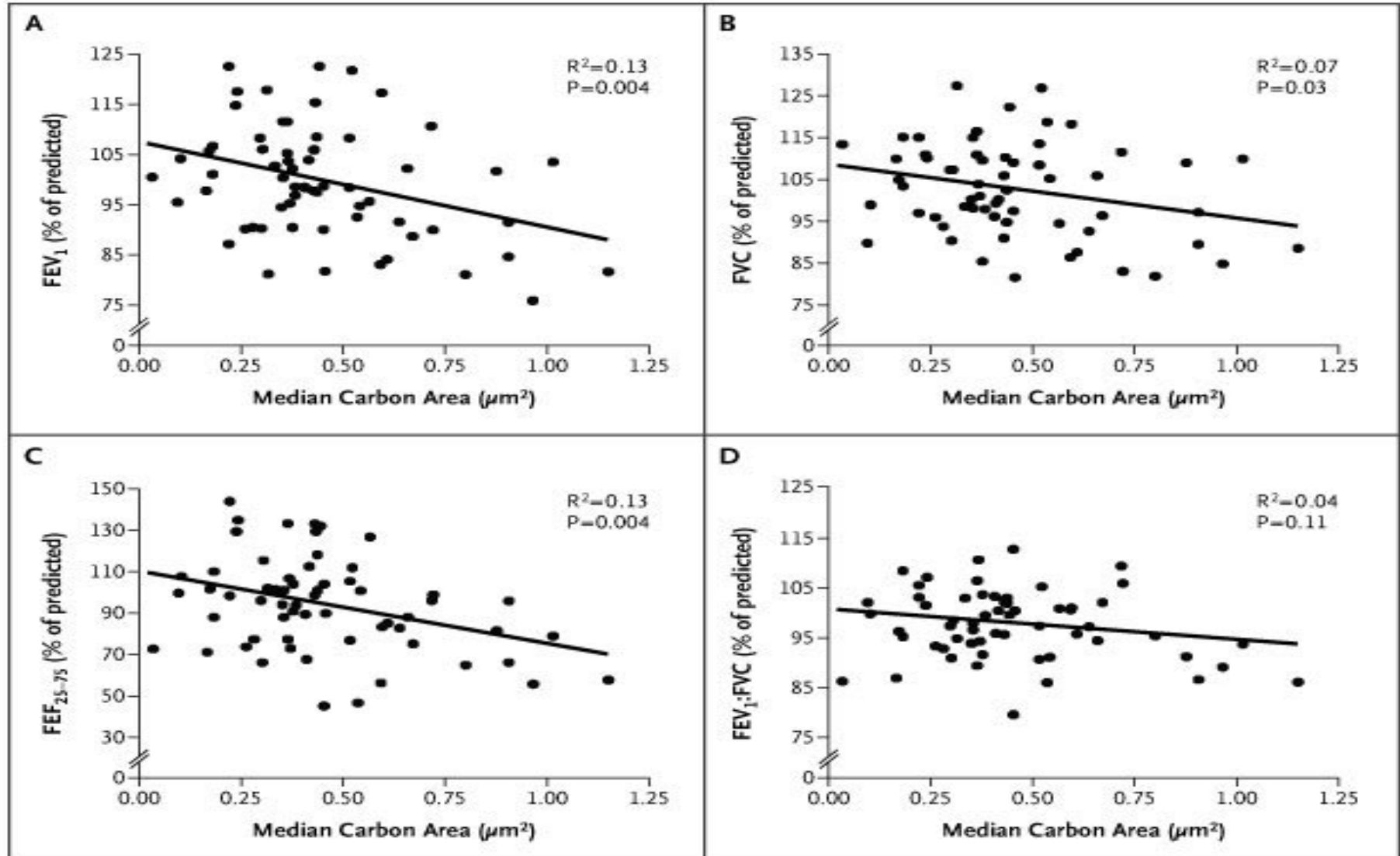


Figure 1. Representative Images of Carbon in Airway Macrophages from Healthy Children. Panel A shows a macrophage with no carbon. Increasing levels of carbon are shown in Panels B through E (PM10).

Carbon in airway macrophages impairs lung function in healthy children (8-15 years)

Kulkarni et al. (NEJM 2006)



Què sabem fins ara de l'efecte de la contaminació atmosfèrica en l'asma?

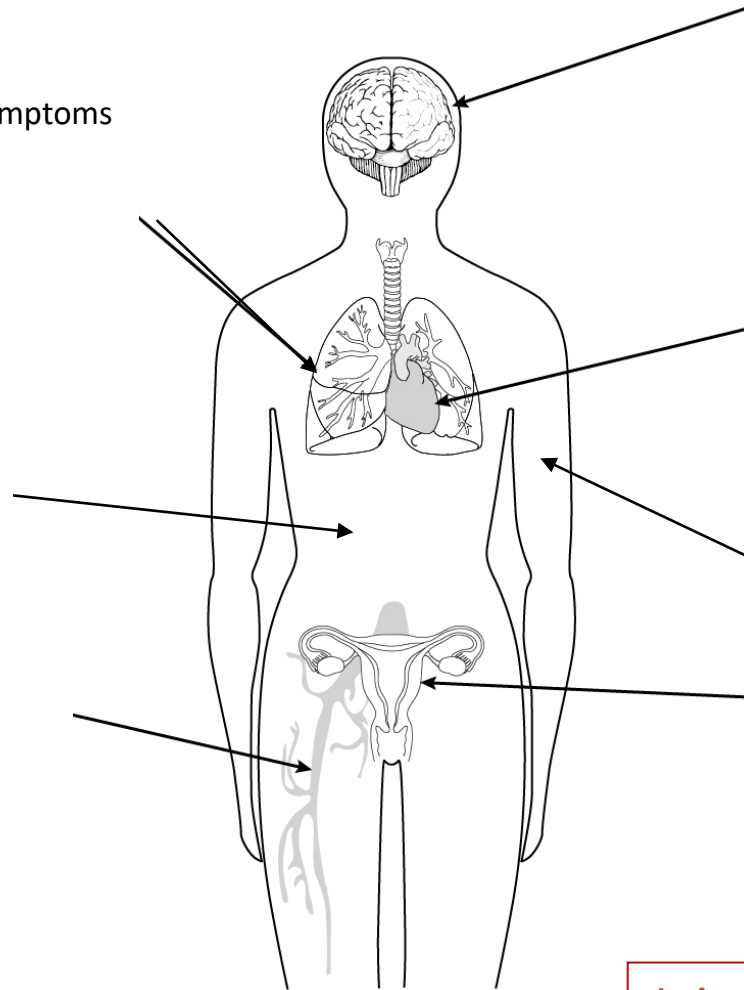


La contaminació atmosfèrica afecta a múltiples òrgans i té conseqüències a llarg termini

- **Respiratory Disease Mortality**
- **Respiratory Disease Morbidity**
- **Lung Cancer**
- **Pneumonia**
- Upper and lower respiratory symptoms
- Airway inflammation
- Decreased lung function
- Decreased lung growth

- Insulin Resistance
- **Type 2 diabetes**
- **Type 1 diabetes**
- Bone metabolism

- **High blood pressure**
- Endothelial dysfunction
- Increased blood coagulation
- Systemic inflammation
- **Deep Venous Thrombosis**



- **Stroke**
- Neurological development
- Mental Health
- **Neurodegenerative diseases**

- **Cardiovascular Disease Mortality**
- **Cardiovascular Disease Morbidity**
- **Myocardial Infarction**
- **Arrhythmia**
- **Congestive Heart Failure**
- Changes in Heart Rate Variability
- ST-Segment Depression

- Skin Aging

- **Premature Birth**
- **Decreased Birth Weight**
- Decreased foetal growth
- In uterine growth retardation
- Decreased sperm quality
- Preclampsia

Joint ERS / ATS statement (ERJ 2017)

The Effect of Air Pollution on Lung Development
from 10 to 18 Years of Age

- 1759 nens recrutats de 12 escoles de California
- Espirometria mesurada anualment dels 10 als 18 anys

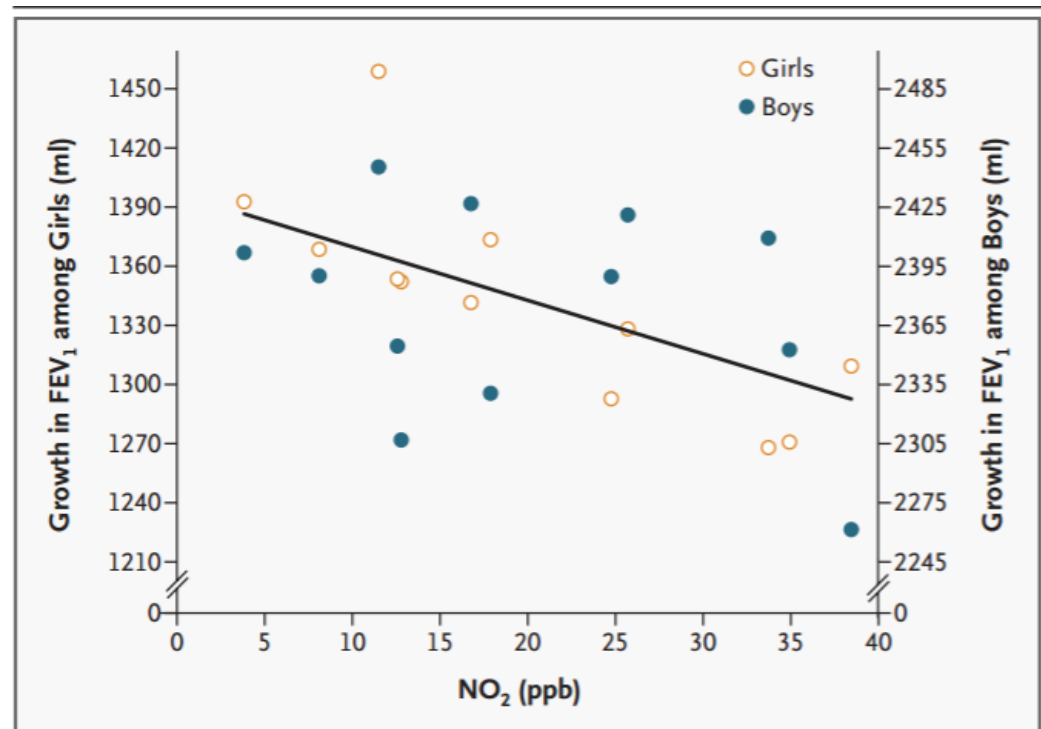


Figure 2. Community-Specific Average Growth in FEV₁ among Girls and Boys During the Eight-Year Period from 1993 to 2001 Plotted against Average Nitrogen Dioxide (NO₂) Levels from 1994 through 2000.

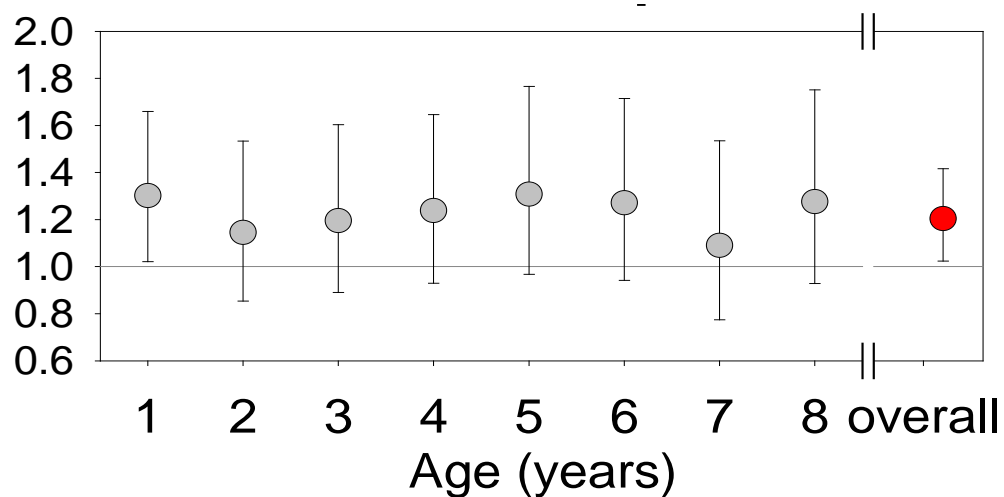
Gauderman NEJM 2004

Birth cohorts on asthma: Long follow-up after exposure at early life

- Germany (GINI & LISA), n=3066 at six years, doctor diagnosed asthma OR=1.56 (1.03-2.37) (Morgenstern V, AJRCCM 2008)
- Holland (PIAMA), n=3583 at 4 years, doctor diagnosed asthma OR=1.32 (1.04-1.69) (Brauer M, ERJ 2008)
- Sweeden (BAMSE), n=3515 at 4 years, persistent wheeze OR=1.60 (1.09-2.36) (Nordling E, Epidemiology 2009)
- East Boston, n=413 at 18 years doctor diagnosed asthma OR=1.63 (1.14-2.33) (Clougherty JE, EHP 2007)

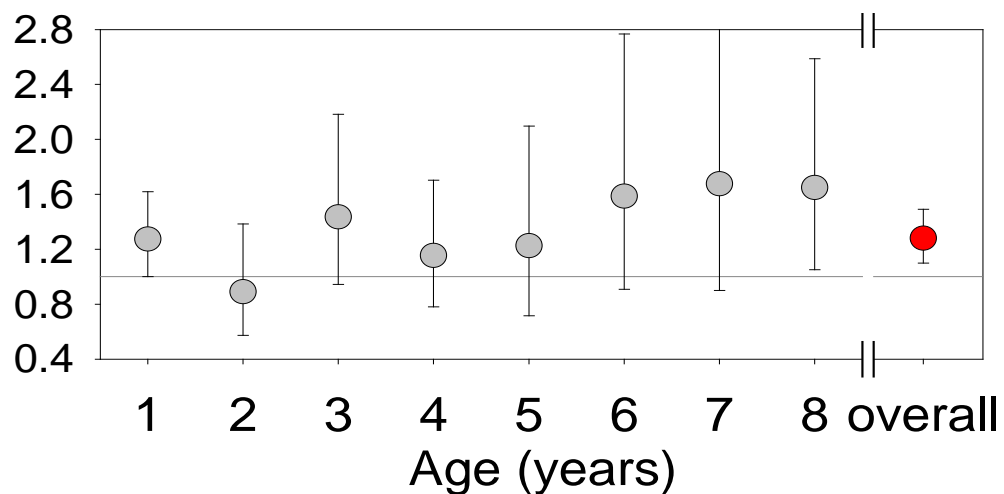
PIAMA: PM_{2.5} at birth address & asthma, adj. OR (95% CI) per 3.2 μg/m³ (Gehring U, AJRCCM 2010)

Prevalent
asthma



1.26 (1.04-1.51)

Incident
asthma



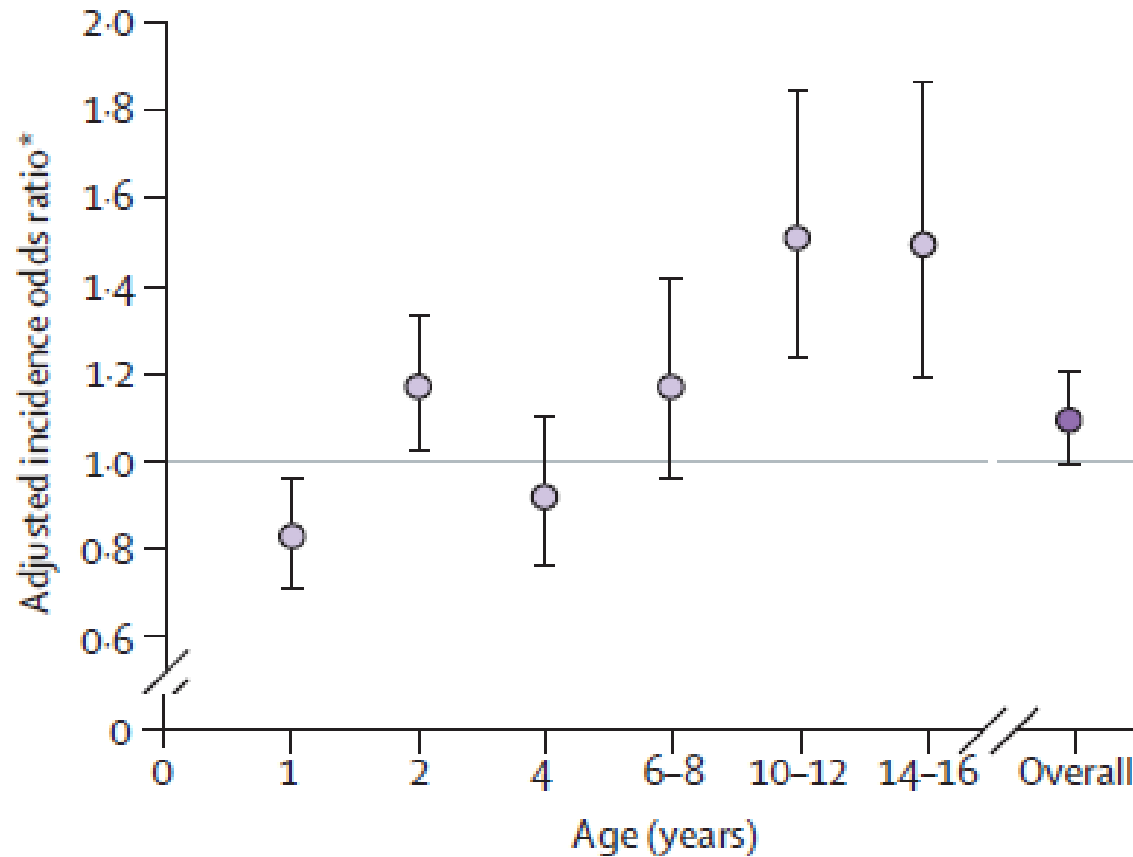
1.28 (1.10-1.49)

NO₂ birth address & incident asthma 14-16 years follow-up

(Gehring U, LancetRM 2015)

N=14126 children

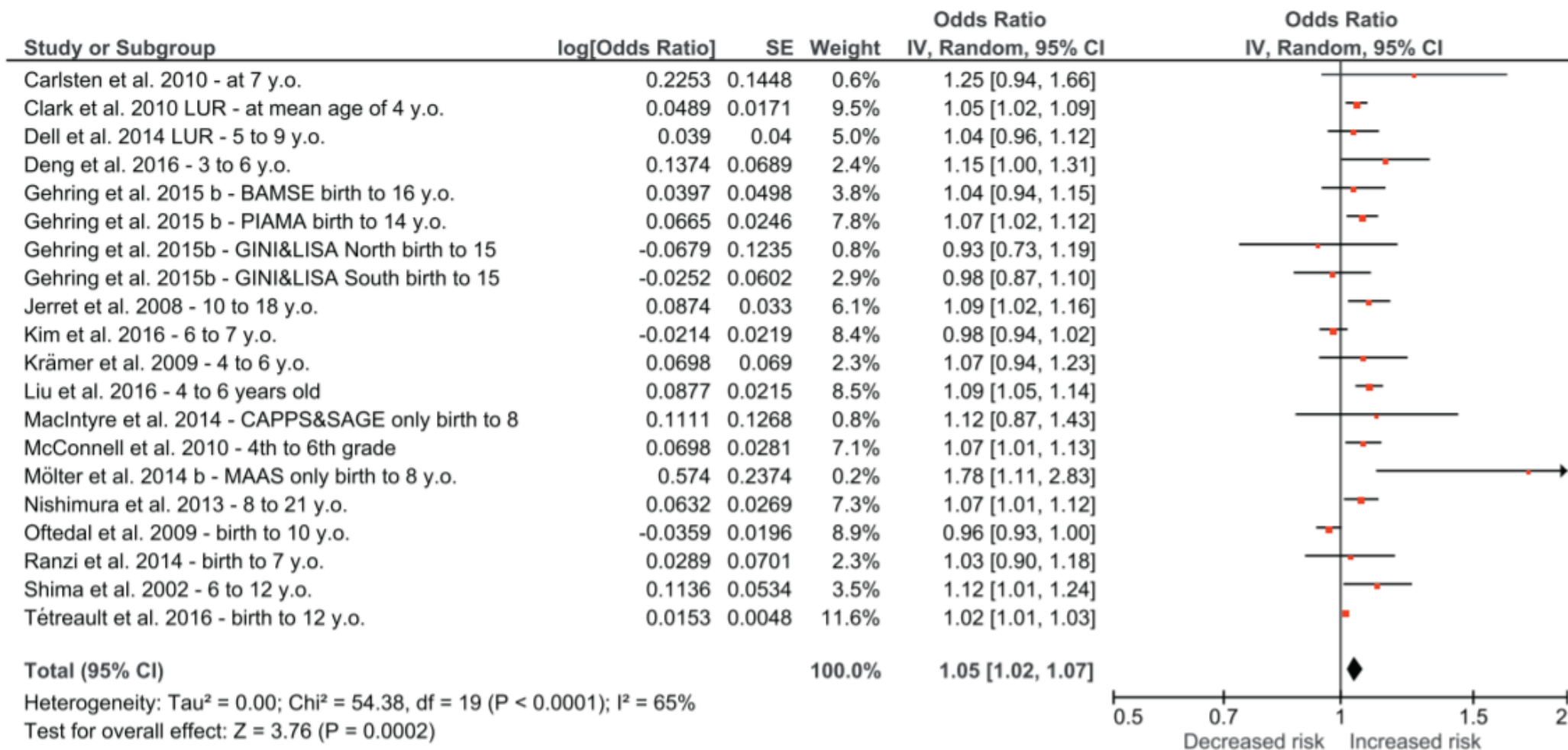
BAMSE, PIAMA, GINI-LISA



Revisió sistemàtica: contaminació atmosfèrica i asma infantil

(Khreis H, Env Int 2017)

NO₂ (per 4 µg/m³ and asthma at any age)



3

Disruptors endocrins

Substàncies detectades a l'organisme

54 dones embarassades – 52 substàncies detectades (NHANES, US, 2003)

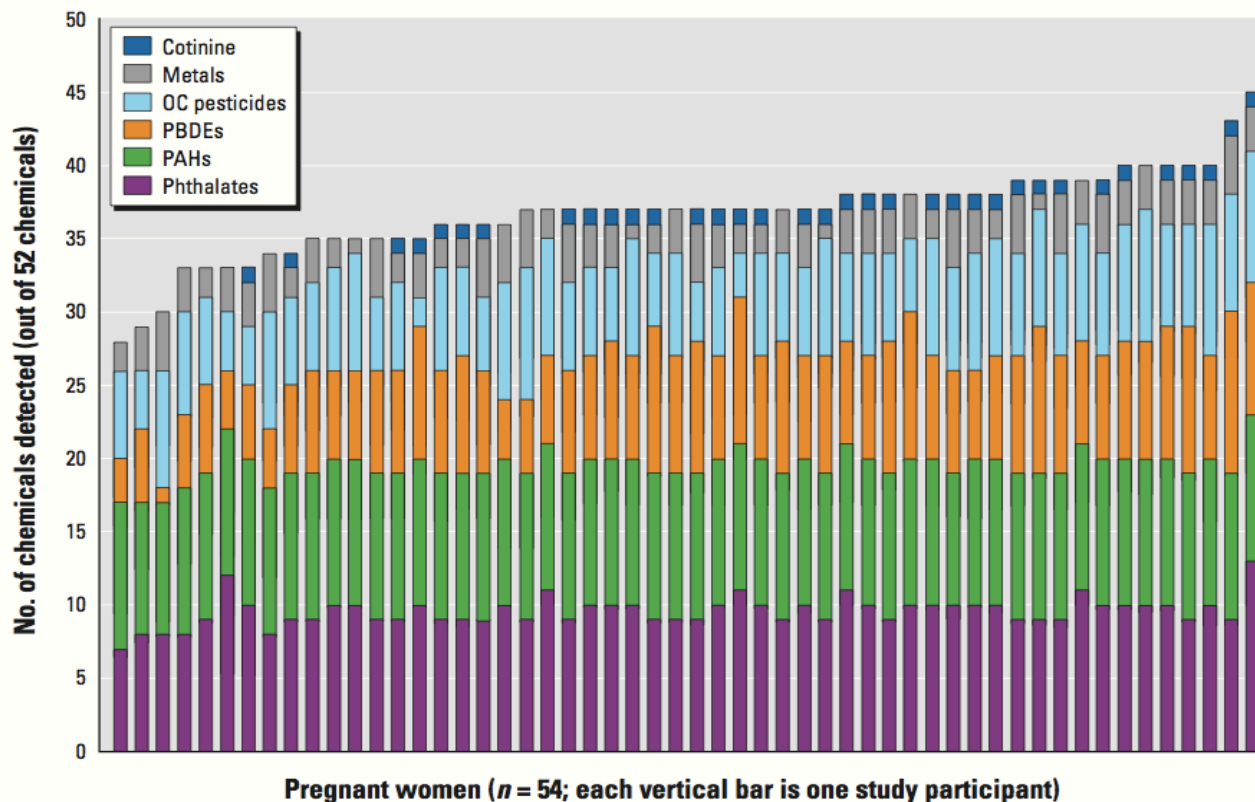
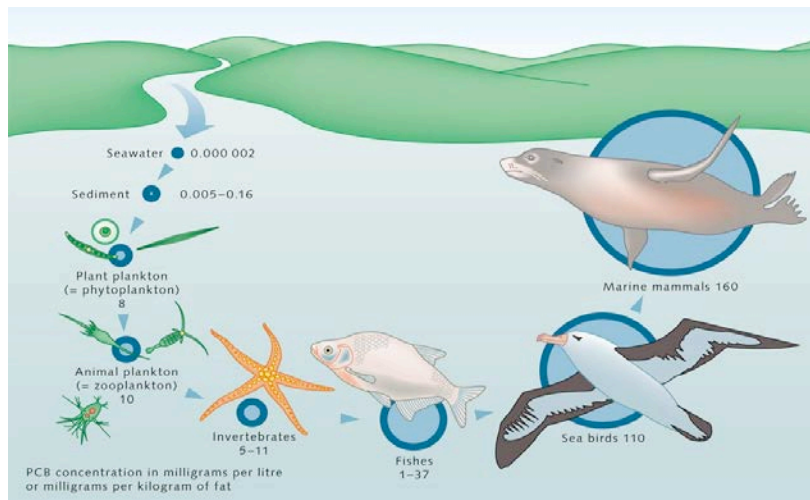


Figure 3. Number of chemicals detected by chemical class in U.S. pregnant women, NHANES subsample B [metals, cotinine, organochlorine (OC) pesticides, phthalates, brominated flame retardants (PBDEs), and PAHs], 2003–2004 ($n = 54$). Each vertical bar represents one study participant. Other subsamples showed similar results.

(Woodruff TJ EHP 2011)

Pesticides organoclorats

- 1939: Paul Müller descobrí les propietats insecticides d'un producte químic anomenat **DDT (dicloro-difenil-tricloroetà)**
- El **DDT** permeté lluitar contra el tifus i la malària
- Paul Müller Nobel de medicina l'any 1948
- La producció total de **DDT** després del 1940 era aprox. de 1.8 milions de tones
- Es bioacumulen al llarg de la cadena alimentària



Compostos no persistentes

The New York Times

Bisphenol-A (BPA)

News about Bisphenol-A (BPA), including commentary and archival articles published in The New York Times.

Latest

Search

Facing Consumer Pressure, Companies Start to Seek Safe Alternatives to BPA

June 15, 2015

Le Monde

Les alternatives au bisphénol A sont-elles moins risquées pour la santé ?

Le Monde.fr | 20.01.2015 à 11h46 • Mis à jour le 20.01.2015 à 15h06 | Par Stéphane Foucart



Remplacer le bisphénol A (BPA), mais par quoi ? L'affaire pourrait vite tourner au casse-tête toxicologique et industriel. Alors que depuis le 1^{er} janvier le BPA n'est plus autorisé dans les contenants alimentaires en France, de

EL PAÍS

EDUCACIÓN SALUD CIENCIA MEDIO AMBIENTE IGUALDAD CONSUMO COMUNICACIÓN TECNOLOGÍA TV BLOGS TITULAR

SOC

Piden que España prohíba el bisfenol A para uso alimenticio

La Fundación Se trata de un

BBC

hizo Francia

Sign in

NEWS

Home

Video

World

UK

Business

Tech

Science

Magazine

England

Regions

Health fears over BPA chemical in plastic food packaging

20 October 2014 Last updated at 01:28 BST

ara.cat

Especials

Tan important com l'aigua qu

En la nostra societat de manera majoritària l'aigua es consumeix envasada en plàstic. La presència de BPA, un component tòxic, en molts envasos hi juga en contra. Ambtot, de mica en mica es va fent forat l'ús de polipropilè per elaborar envasos, ja que no conté BPA

ACTUALITZADA EL 26/10/2015 20:08

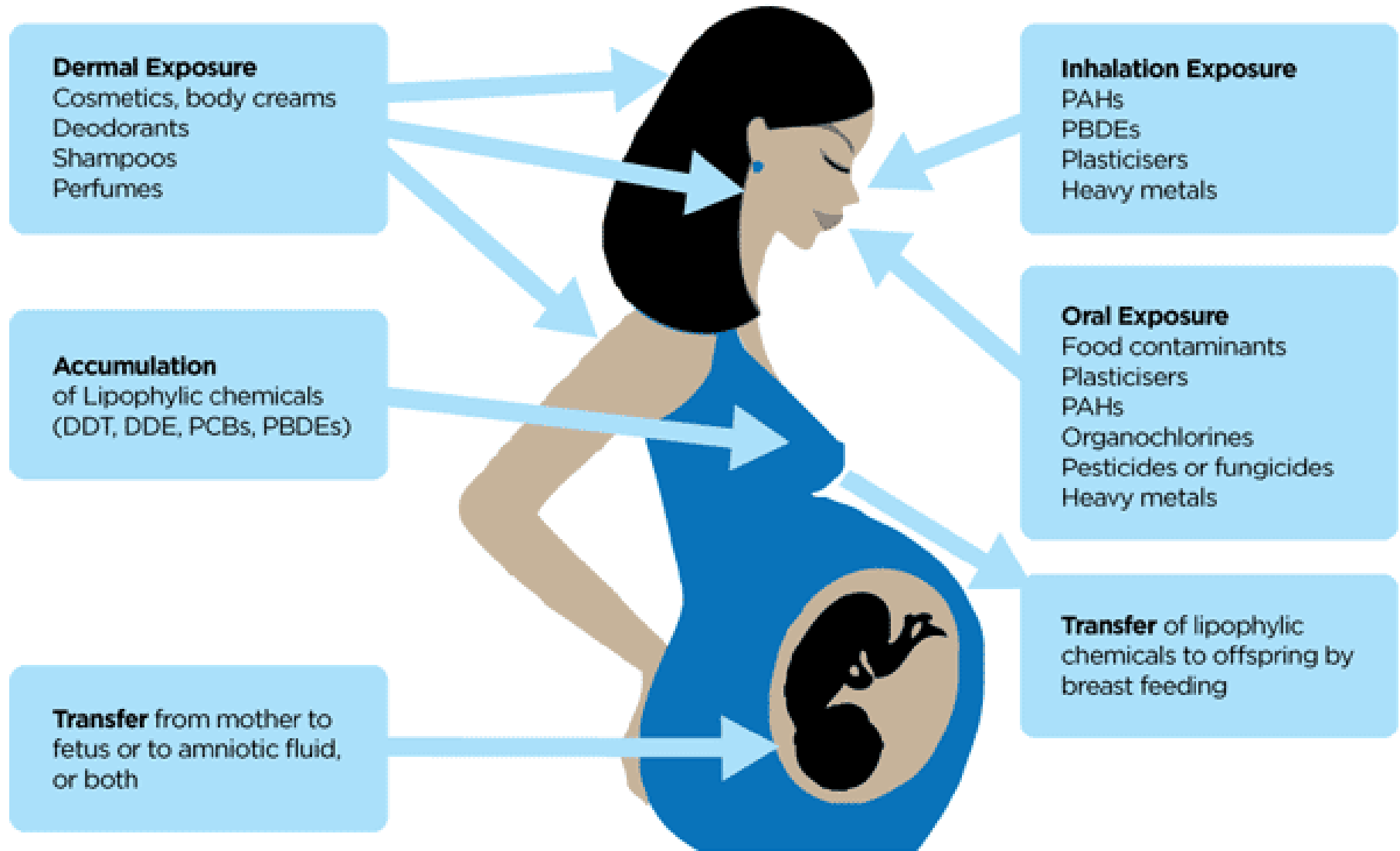
Compostos no persistents

- ❖ Tenen una vida mitja curta (des de minuts a pocs dies)
- ❖ Els principals són els fenols (bisfenols, parabens, benzofenones, triclosan) i els ftalats



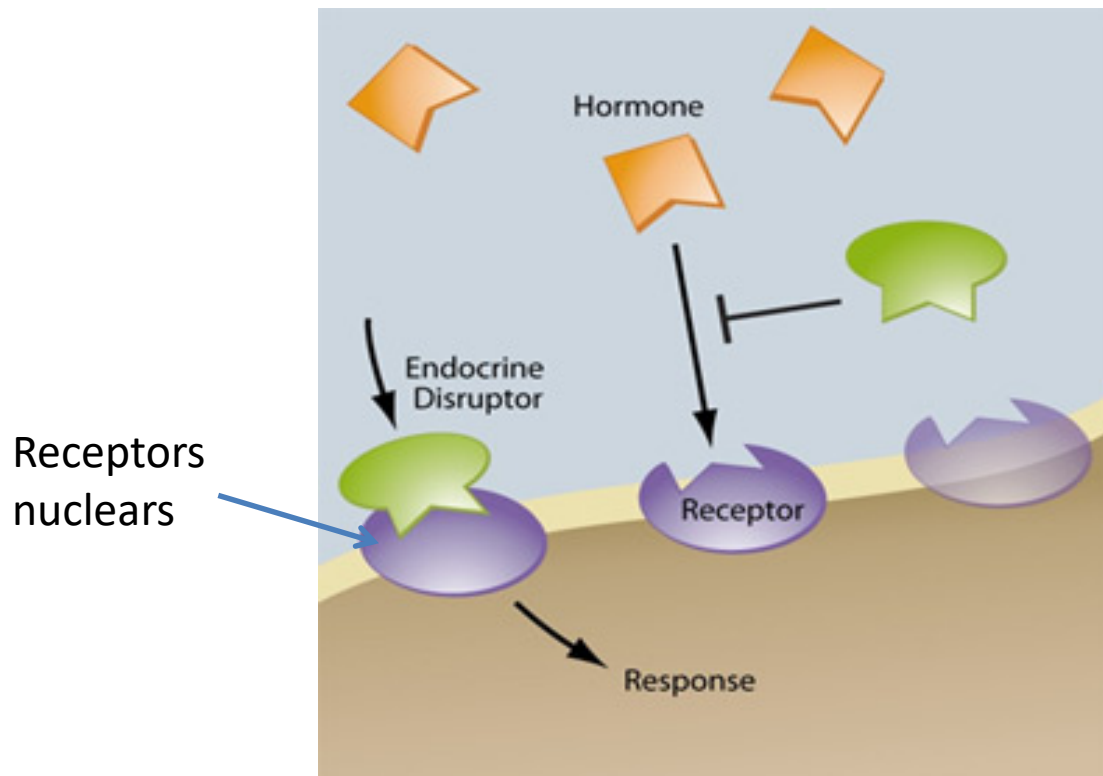
Molt difícil mesurar-ne l'exposició

Exposició als disruptors endocrins



Mecanismes d'acció dels disruptors endocrins

- Els disruptors endocrins poden bloquejar, activar o modificar els senyals que les hormones porten a les diferents cèl·lules de l'organisme
- També es creu que poden afectar el correcte desenvolupament del sistema respiratori i immunitari (immunotoxicitat)
- Molt pocs estudis fets fins ara sobre els possibles mecanismes d'acció



Acció dels disruptors endocrins - exemple

- Faroes cohort
- Substàncies perfluorades mesurades en plasma als 7 i 13 anys en 500 nens
- Anticossos antidiftèria mesurats als 13 anys
- Disminució d'un 25% de la resposta immunitària al doblar la concentració de perfluorats

PFAS (ng/mL)	Total cohort (N=587)				No booster or ER visit (N=519)			
	N	Change	95% CI	p-value	N	Change	95% CI	p-value
PFAS concentrations age 13 years								
PFOS	505	-8.6	(-27.7; 15.6)	0.454	439	-10.5	(-29.8; 14.3)	0.374
PFOA	505	-17.5	(-35.6; 5.8)	0.129	439	-25.3	(-42.5; -3.0)	0.029
PFHxS	505	-5.5	(-22.9; 15.8)	0.583	439	-10.9	(-27.7; 9.8)	0.279
PFNA	505	-4.5	(-24.2; 20.2)	0.693	439	-6.6	(-26.7; 19.0)	0.579
PFDA	505	-3.7	(-22.0; 18.9)	0.726	439	-3.5	(-22.5; 20.3)	0.754
PFAS concentrations age 7 years								
PFOS	427	-23.8	(-43.2; 2.3)	0.070	361	-25.6	(-45.4; 1.4)	0.061
PFOA	427	-4.1	(-25.4; 23.3)	0.742	361	-9.2	(-30.7; 18.8)	0.480
PFHxS	427	-10.2	(-25.7; 8.5)	0.264	361	-16.3	(-31.3; 2.0)	0.077
PFNA	427	-11.3	(-27.4; 8.5)	0.243	361	-13.6	(-30.6; 7.5)	0.190
PFDA	427	-21.5	(-34.4; -6.0)	0.008	361	-24.2	(-37.5; -8.0)	0.005

%Change: Percentage change in antibody concentration per doubling of PFAS concentration

El Projecte INMA

Infància i Medi Ambient

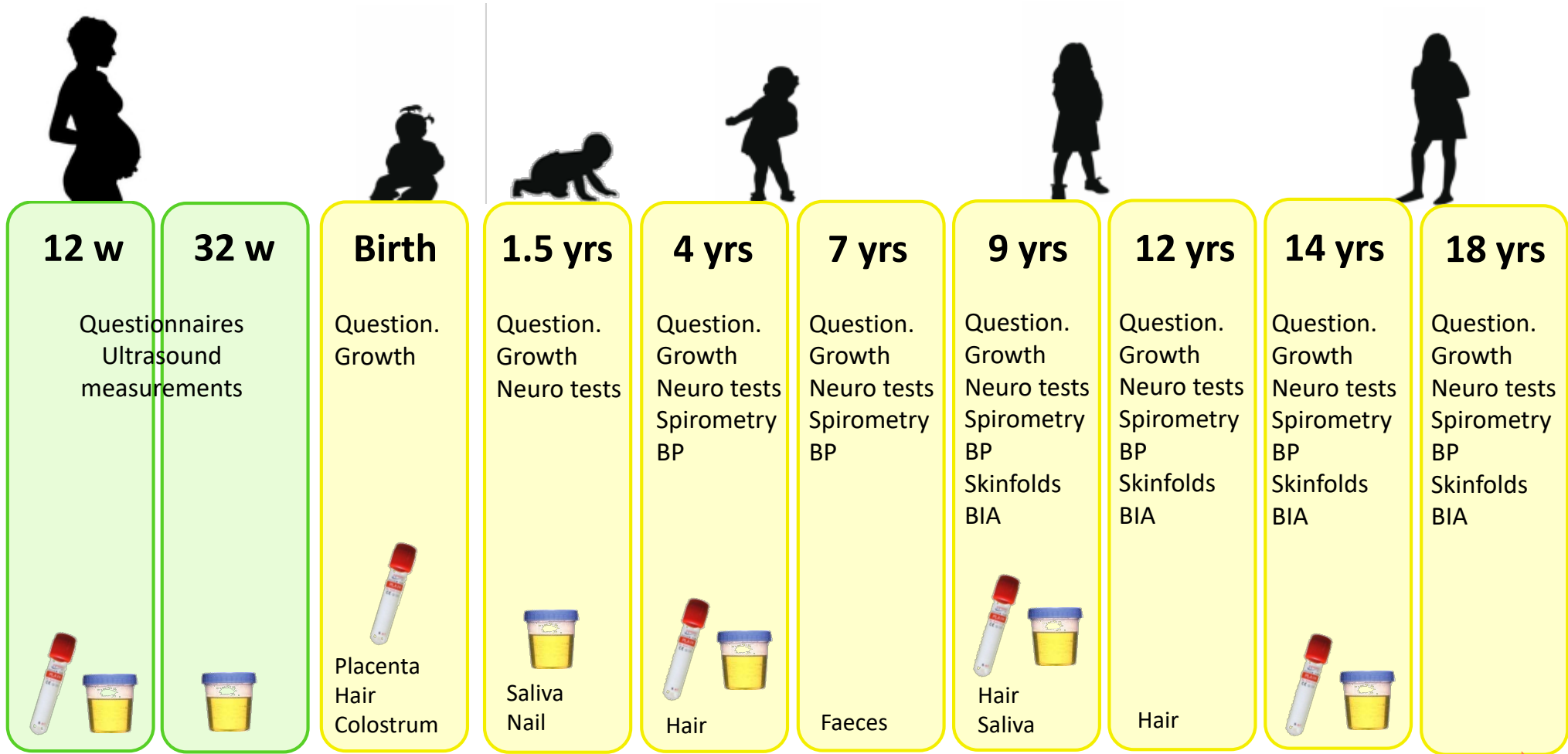


Infancia y Medio Ambiente



Població	Període d'inici	Número de nens
Ribera d'Ebre	1997-1999	102
Menorca	1997-1998	482
Granada	2000-2002	668
Asturias	2004-2007	485
Gipuzkoa	2006-2008	611
Sabadell	2004-2007	622
València	2003-2005	787
Total		3757

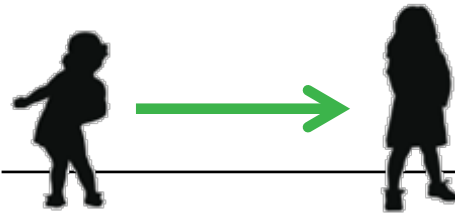
INMA follow-ups



Prenatal exposure to DDE and Asthma



n=255-406



	DDE
Wheeze	
DDE continuous (ng/ml)	1.32 (1.13, 1.54)
Quartiles (ng/ml)	1.04 (0.79, 1.37)
<0.57	1
0.57-1.03	1.00 (0.41, 2.43)
1.03-1.90	1.62 (0.70, 3.74)
>1.90	2.36 (1.19, 4.60)

Sunyer et al, EHP 2005

	DDE	HCB	ΣPCBs
Wheeze			
4y	1.35 (1.07, 1.71)	1.18 (0.84, 1.65)	1.06 (0.98, 1.15)
6.5y	1.04 (0.79, 1.37)	1.06 (0.71, 1.58)	0.99 (0.90, 1.09)
10y	1.22 (0.91, 1.63)	1.58 (1.04, 2.41)	0.97 (0.87, 1.07)
14y	0.92 (0.64, 1.31)	1.30 (0.77, 2.19)	0.96 (0.85, 1.08)
Chest infections			
4y	1.03 (0.88, 1.22)	0.85 (0.66, 1.09)	1.01 (0.95, 1.07)
6.5y	0.98 (0.81, 1.18)	1.06 (0.81, 1.40)	1.03 (0.96, 1.10)
10y	1.27 (0.86, 1.86)	1.89 (1.10, 3.25)	1.11 (0.97, 1.29)
Asthma ever			
10y	1.03 (0.71, 1.50)	1.21 (0.67, 2.18)	0.94 (0.82, 1.08)
14y	0.89 (0.61, 1.31)	1.08 (0.61, 1.90)	0.93 (0.82, 1.06)
Atopy 6.5y	0.97 (0.80, 1.20)	1.10 (0.81, 1.51)	0.99 (0.92, 1.07)

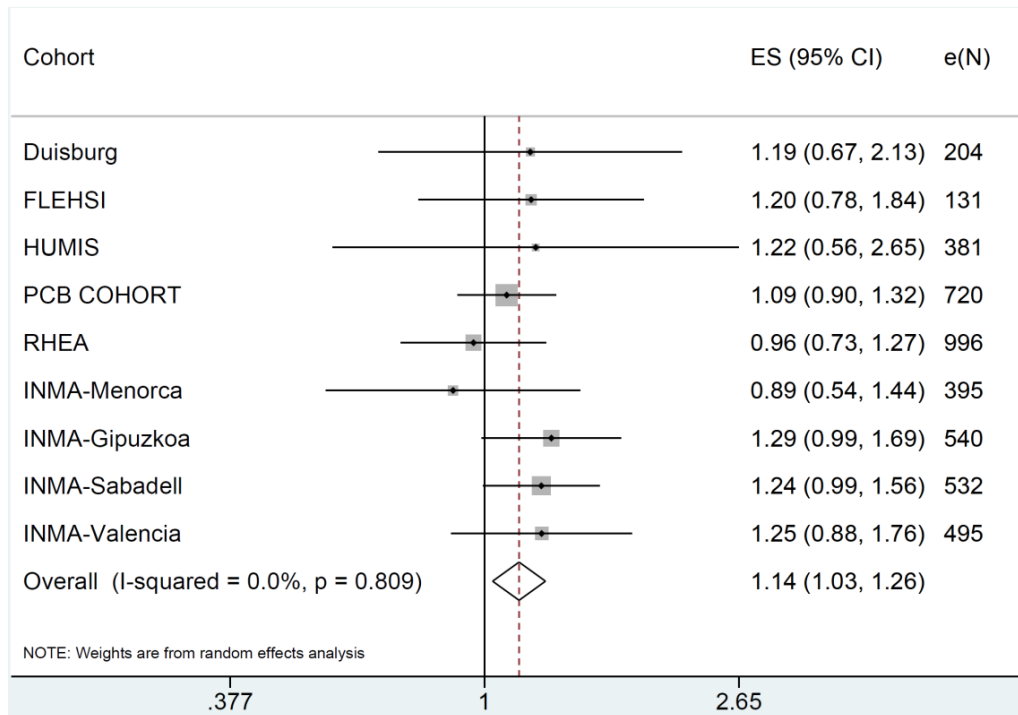
Gascon et al, Env International 2014

Prenatal exposure to DDE associated with increased risk of bronchitis or wheeze before 18 months of age

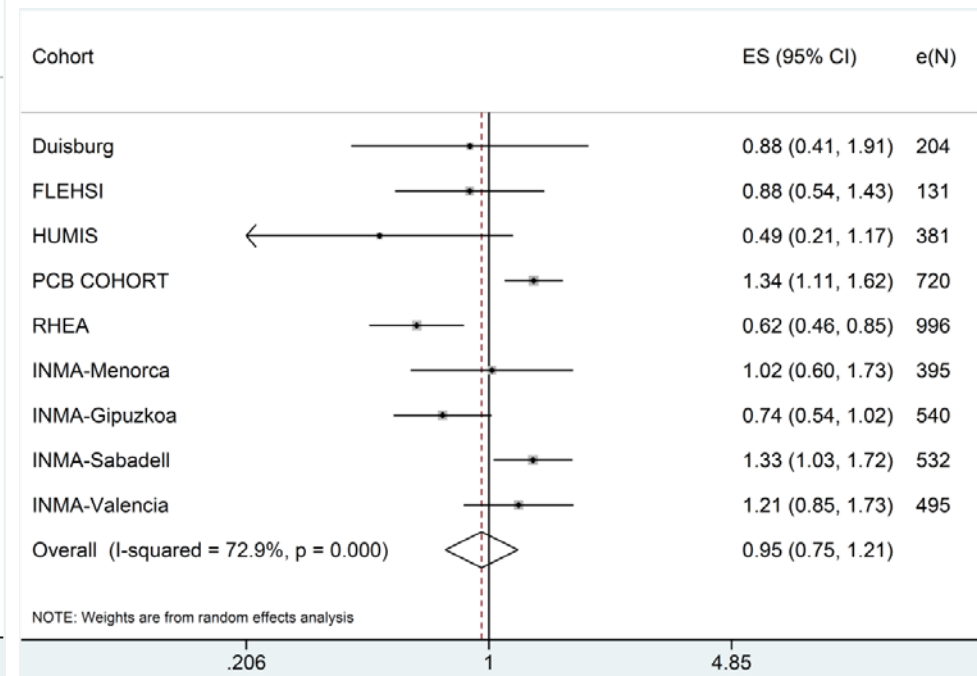


n=4,608

RR (95%CI) of **W+B** with increasing **DDE** exposure



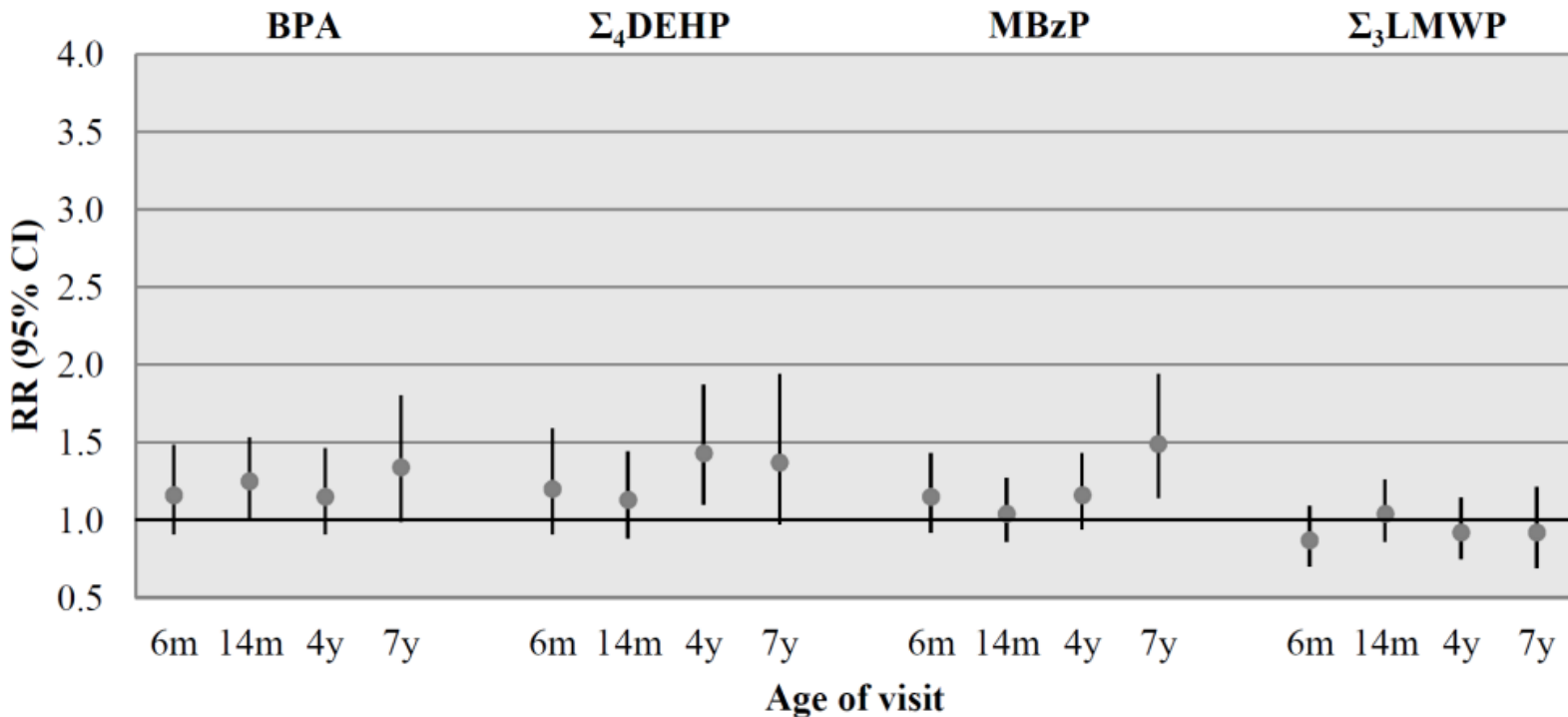
RR (95%CI) of **W+B** with increasing **PCB153** exposure





n=400

Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates increases the risk of wheezing during childhood



Gascon et al, Journal of Allergy and Clinical Immunology 2015

4

Reptes

Evidència actual dels efectes de les exposicions ambientals en la salut infantil

Quality of evidence

+++ = Good evidence for an association based on consistent results from multiple and meta-analysis

++ = Moderate evidence of an association based on multiple studies, but with some inconsistencies

+ = Insufficient evidence. Evidence for an association based on only a few studies, or with substantial inconsistencies

0 = No or very few studies

	Creixement fetal i prematuritat	Neurodesenvolupament	Salut respiratòria i immunitària	Creixement infantil i obesitat
Contaminació atmosfèrica	+++	++	+++	+
Metalls pesants	++	+++	0	+
Organoclorines	++ (+++ per PCBs)	+++	++	+ (++ for DDE)
Perfluorats	+ (++ per PFOA)	+	+	+
Bromats	+	++	0	0
Pesticides organofosfats	+	+++	0	0
Ftalats	+	+	+	+
Bisfenol A	+	+	+	+

“Vendre la llangonissa a trossos és un mal hàbit”

Els epidemiòlegs acostumem a estudiar moltes exposicions però una rera l'altra



Bisphenol A

Perfluoroalkyl compounds

Pesticides

Phthalates

PCBs

Brominated flame retardants

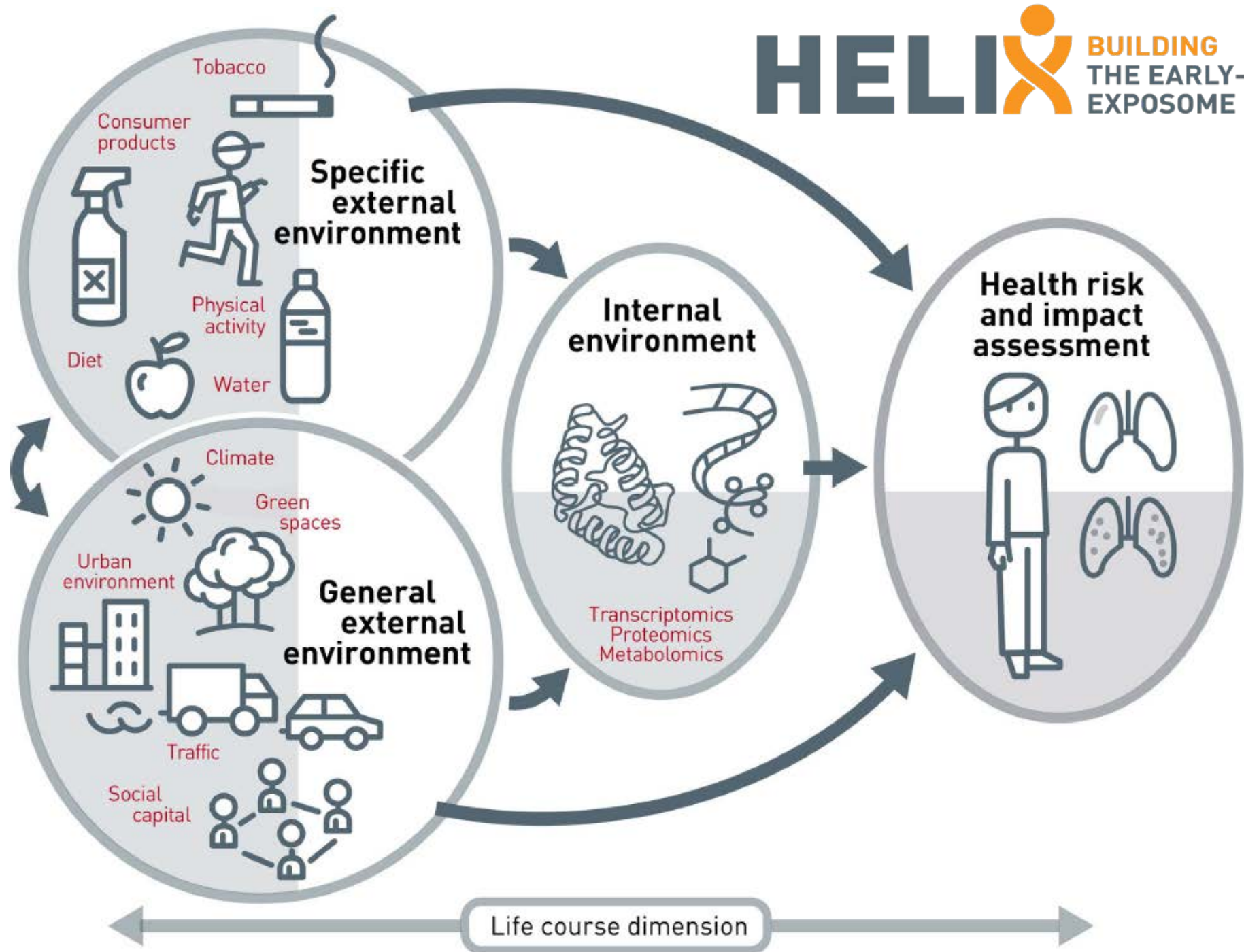
Exposome **studies**



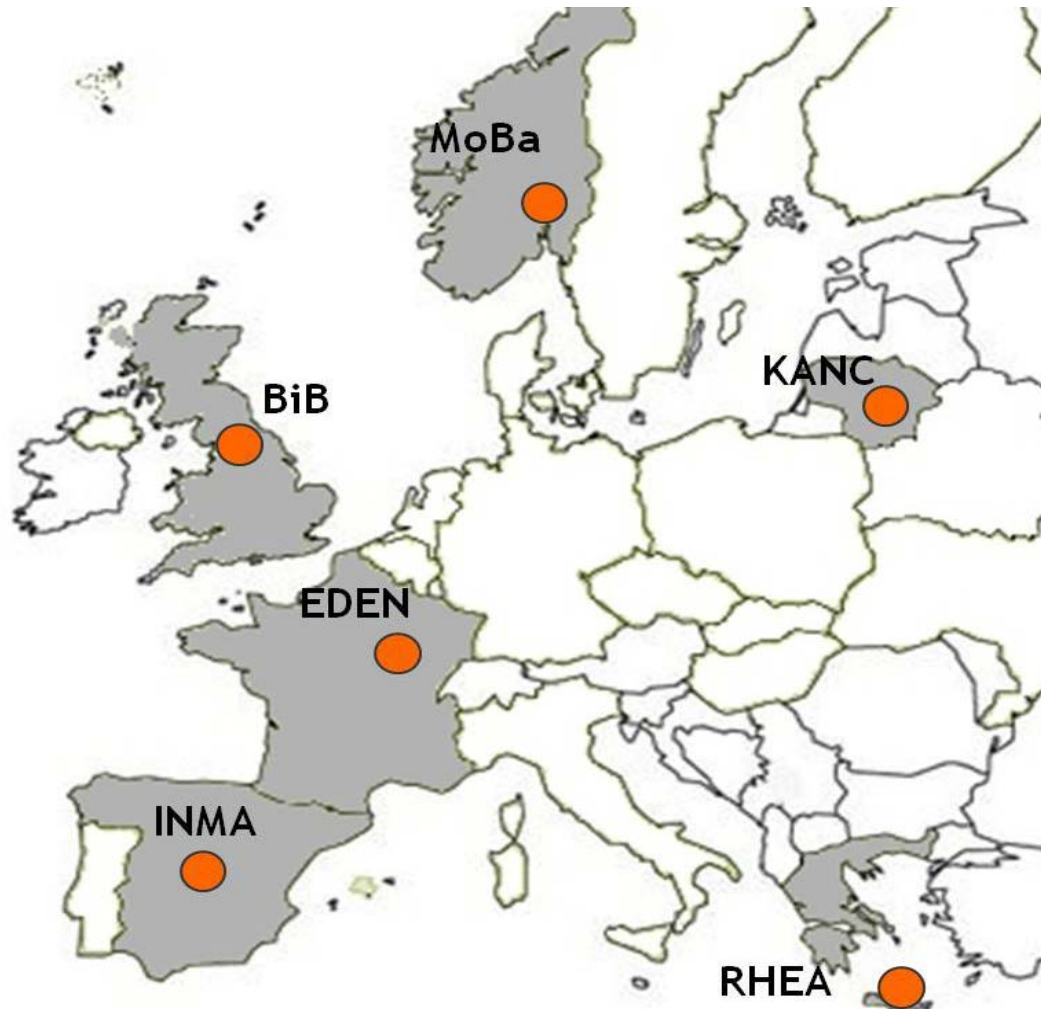
Risk of selective reporting, publication bias, chance finding through multiple-testing...

No selective reporting or publication bias

Courtesy of Remy Slama



The HELIX project



Cohort	Enrollment period	Total N
BiB	2007-2010	10,000
Eden	2003-2006	2,000
INMA	2004-2006	2,500
KANC	2007-2009	4,000
MoBa	2000-2009	11,000
RHEA	2007-2008	1,500

Wide Coverage

1. Individual & chemical environment

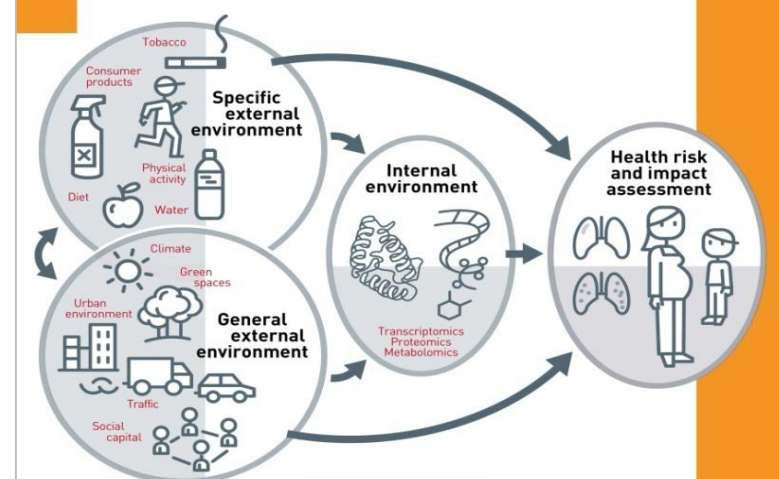
1. **Persistent organic pollutants** – PCBs, DDE, DDT, HCB, PBDEs, PFASs
2. **OP Pesticides**
3. **Phthalates**
4. **Phenols** – Bisphenol A, Parabens, Triclosan, Benzophenone-3
5. **Metals** - mercury, lead, cadmium
6. **Tobacco smoke**
7. **Indoor air** - PMs, NO₂, benzene, toluene
8. **Water disinfection byproducts**
9. **Life-style exposures** - diet, physical activity, sleep...
10. **Social factors**

2. Outdoor, urban environment

1. **Outdoor air pollution** - NO₂, PM₁₀, PM_{2.5}, absorbance
2. **Noise**
3. **Traffic load and density**
4. **Built environment** - Building density, population density, connectivity, walkability
5. **Green spaces** - Distance, NDVI
6. **UV radiation** - Vit D dose and damage
7. **Temperature, humidity, pressure**

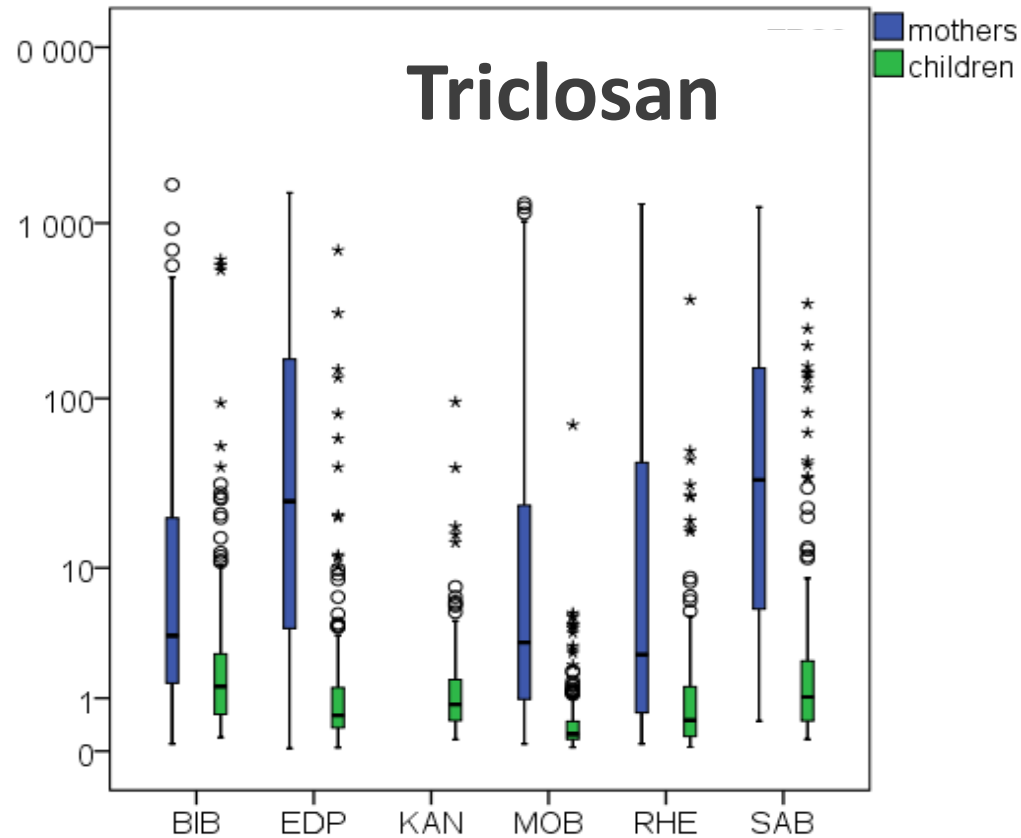
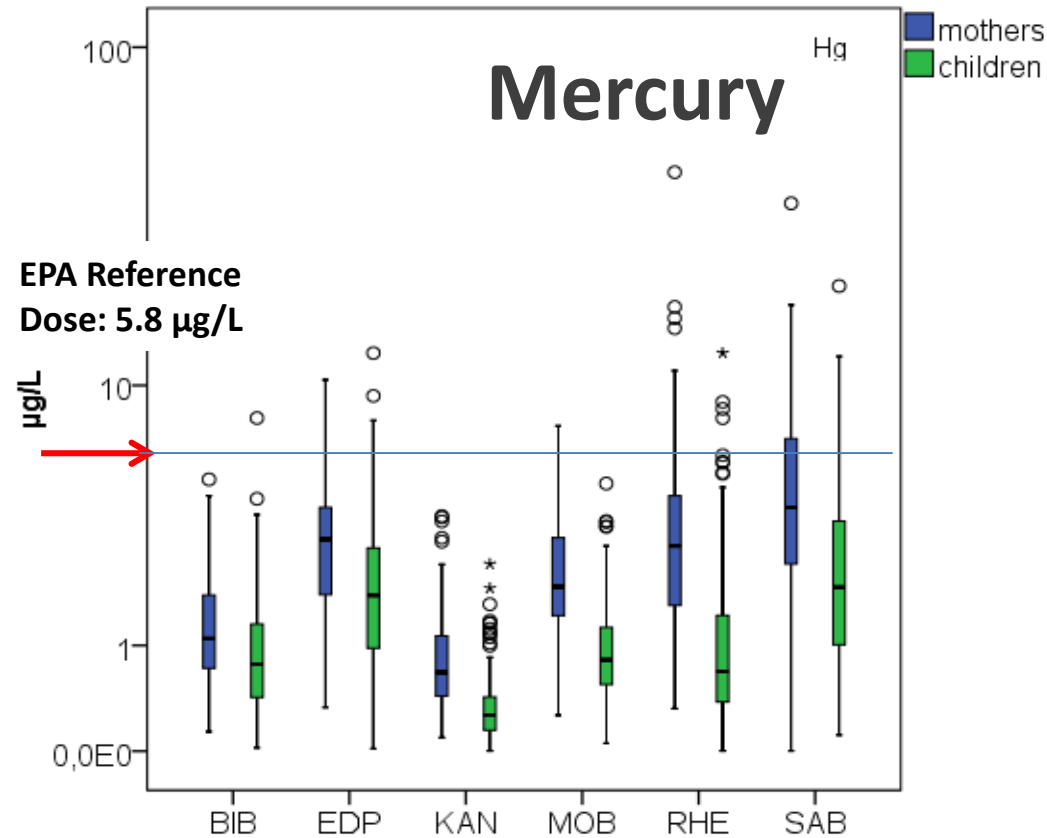
3. Internal environment

1. **Metabolomics**
2. **Proteomics**
3. **Transcriptomics**
4. **Methylomics**



Describing the Exposome across Europe

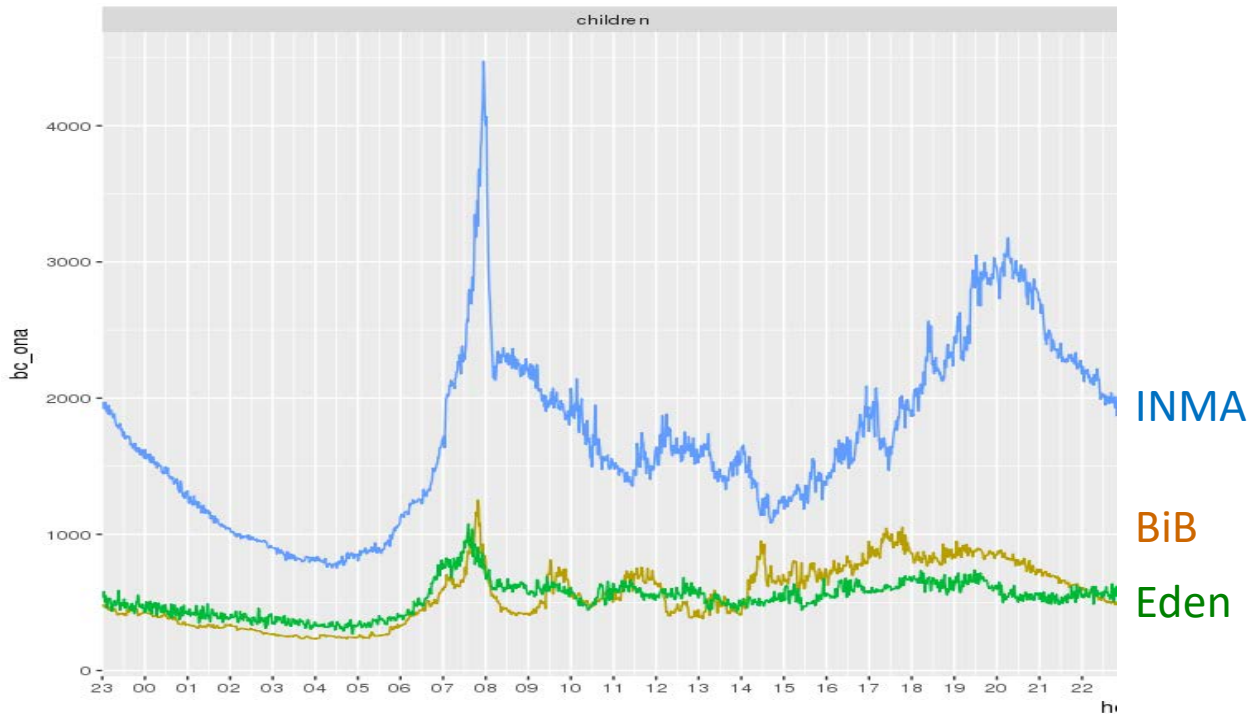
N = 1301



Haug, Thomsen et al. In-utero and early life exposure to a wide range of environmental contaminants across six European cohorts. In preparation.

Sensors personnels

Black carbon

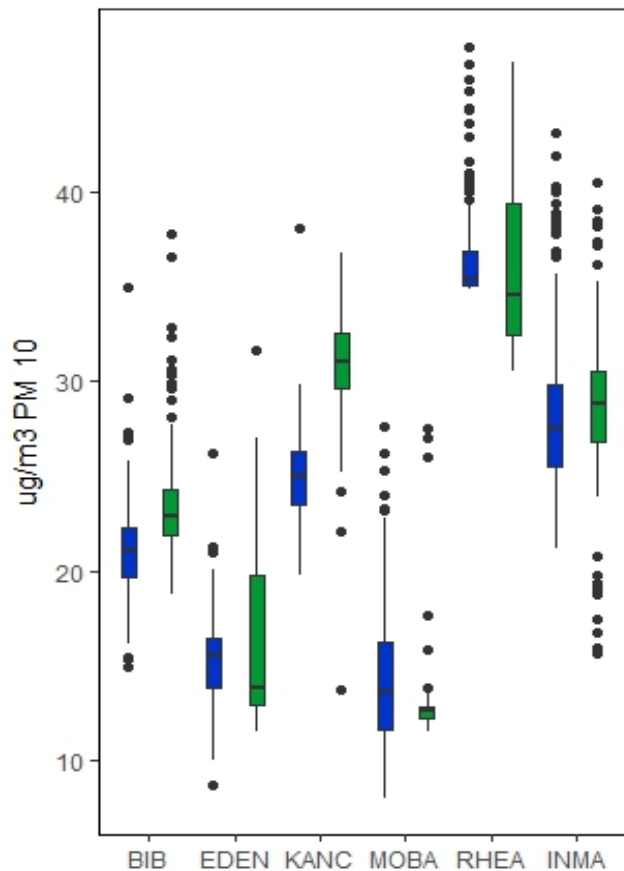


Donaire et al. In preparation

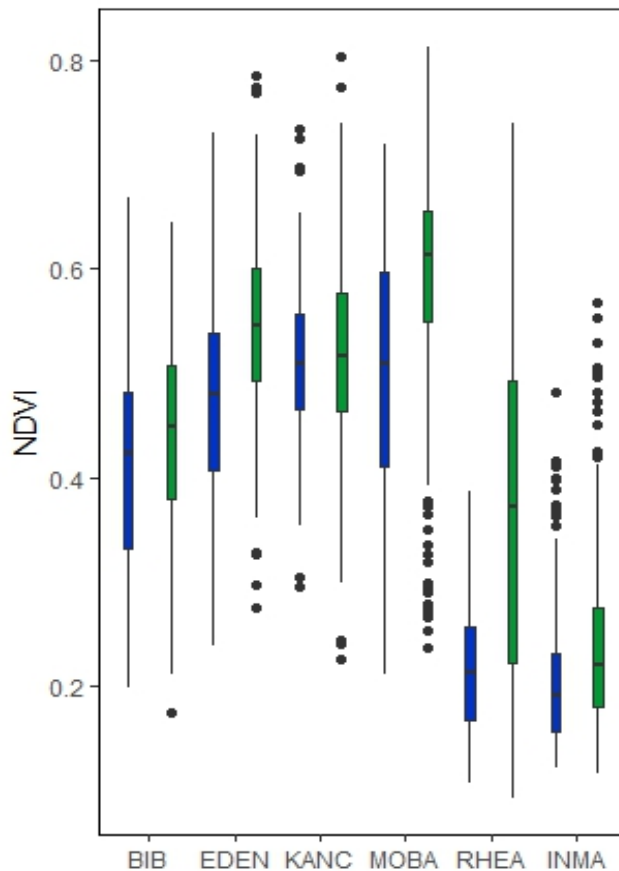
Describing the Exposome across Europe

Mother
Children

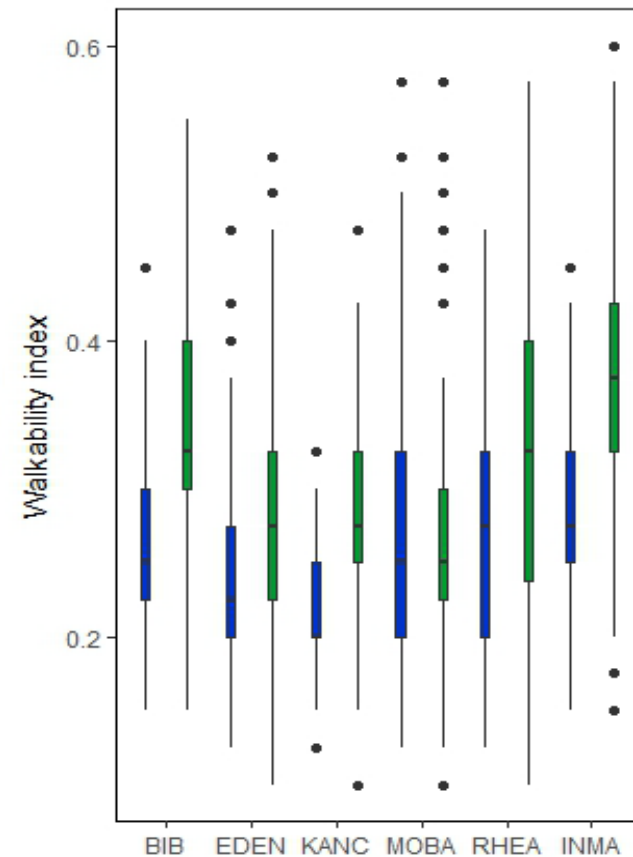
PM10



Green spaces

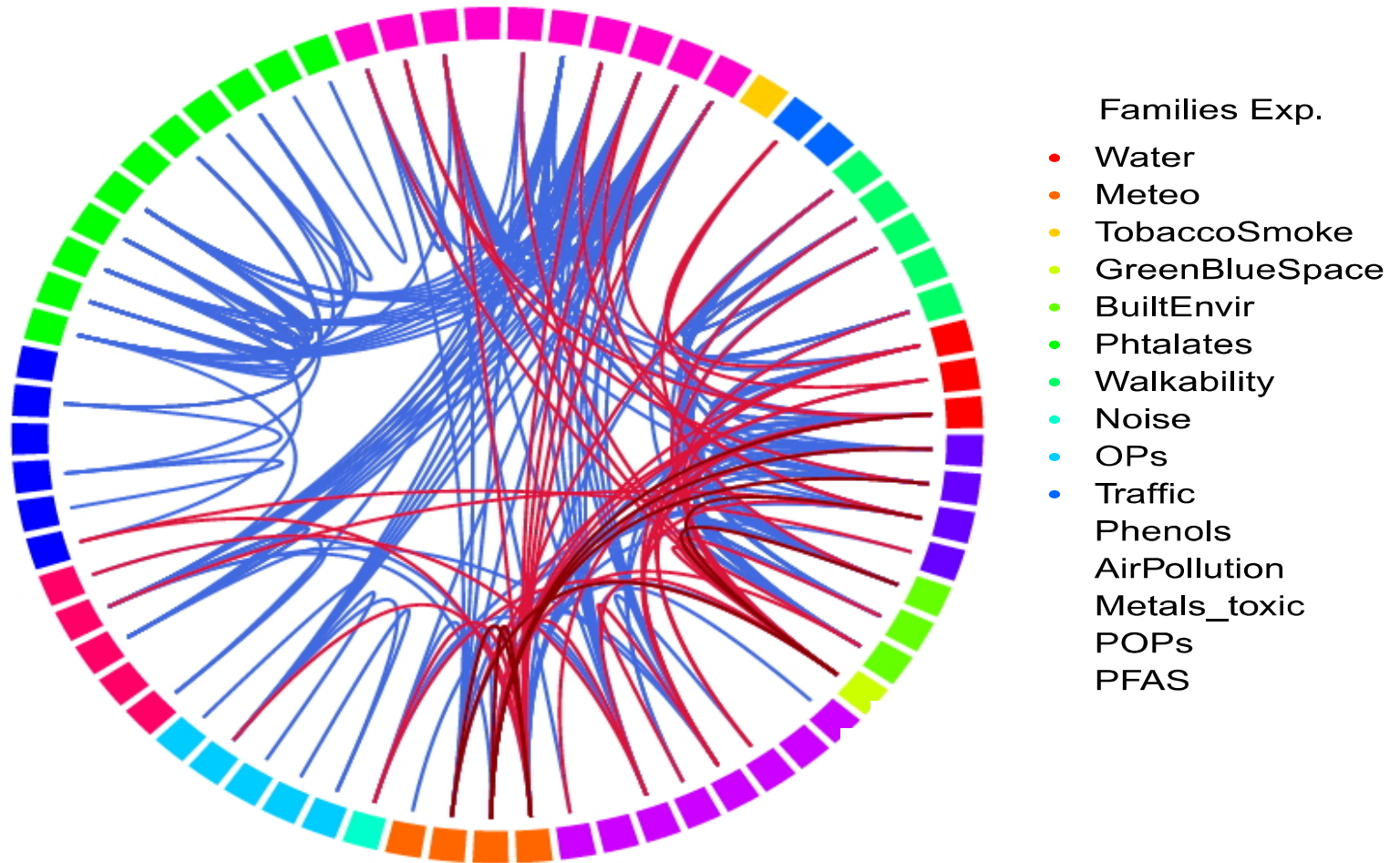


Walkability

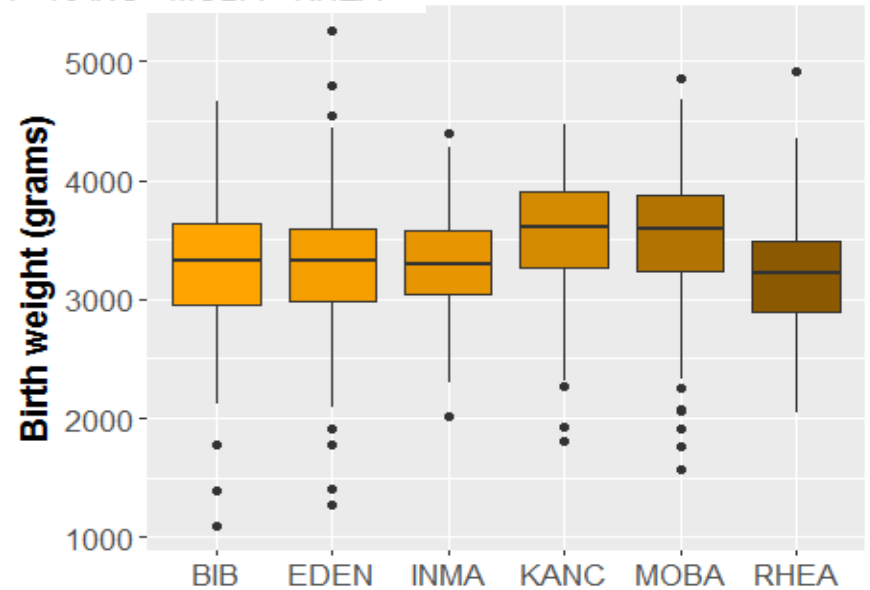
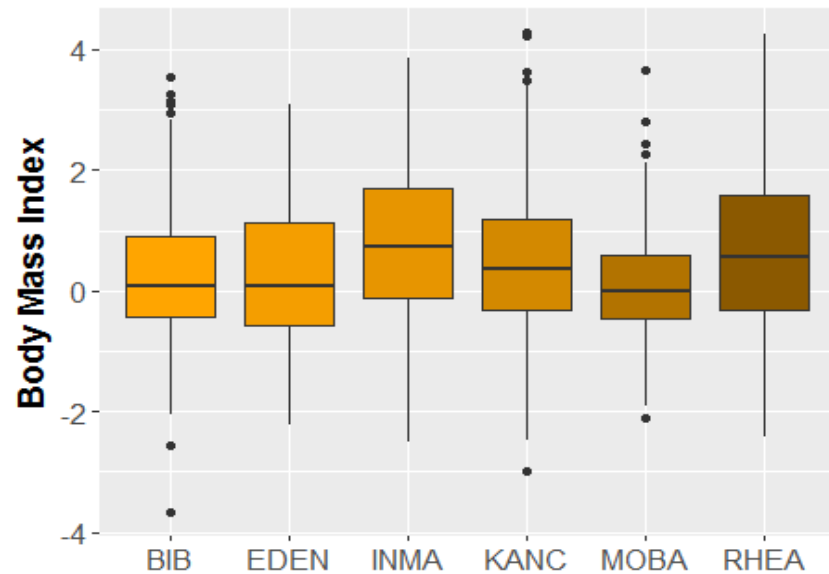
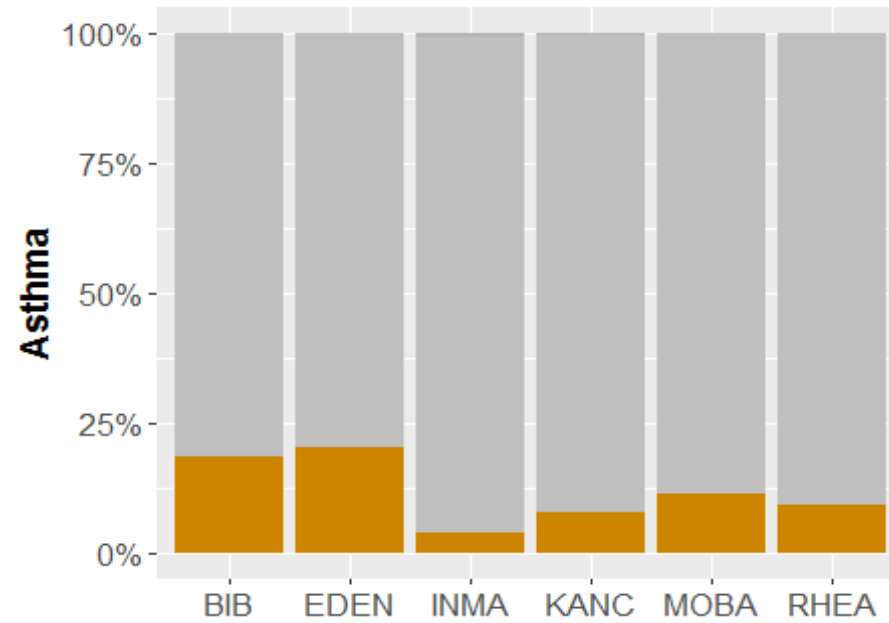


Pregnancy exposures

HELIX subcohort – N=1200, 74 exposures, 6 countries



The Exposome and Child Health



Necessitats de la recerca

- ❖ Fenotip: caracterització més detallada
- ❖ Temps d'exposició: primers any de vida
- ❖ Efectes a llarg termini en l'adolescència i en l'edat adulta
- ❖ Millor mesura de l'exposició: compostos no persistents
- ❖ Enfocament holístic: exposoma
- ❖ Mecanismes: estrès oxidatiu, modulació resposta immunitària
- ❖ Factors de protecció: gens, dieta

Projectes actuals sobre salut respiratòria i medi ambient

ENDOLUNG – Endocrine disruptors and childhood lung function and asthma (PI: Maribel Casas, ISCII, 2017-2019)

ALEC- Ageing Lungs in European Cohorts (PI: Judith Garcia-Aymerich. H2020, 2015-2019, partners)

MeDALL- Mechanisms of Development of Allergy (PI: Josep M Antó, EU-FP7-Health; 2010-2015, co-coordinators).

PROACTIVE- Physical Activity as a Crucial Patient Reported Outcome in COPD (PI: Judith Garcia-Aymerich, IMI, 2009-2016, partners).

URBAN training in COPD- Effectiveness of an intervention of urban training in patients with COPD: a randomised controlled trial (PI: Judith Garcia-Aymerich, FIS-ISCI, 2012-2016).

QUALI-VERD- Social and environmental determinants of physical activity in patients with COPD: a qualitative and quantitative epidemiological study (PI: Judith Garcia-Aymerich, FIS-ISCI, 2015-2017).

ECRHS III- European Community Respiratory Health Survey (3rd follow-up) (PI: Josep M Antó and Jan P Zock, FIS-ISCI, 2010-2013).

EXERCISE EQUATIONS- Derivation and validation of reference equations for the 6-min walking test and incremental shuttle walking test in adult Spanish population (PI: Judith Garcia-Aymerich and Elena Gimeno, SOCAP & SEPAR, 2012-2015).

PAC-COPD- Phenotype characterization and course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): PAC-COPD Study (PI: Judith Garcia-Aymerich and Josep M Antó, previous competitive sources already finished).

BIOLUNG –Molecular Epidemiology of Lung Function: an Integrated Approach (PI Stefano Guerra, FIS-ISCI, 2010-2012).

INMA, CHICOS, PHENOTYPE, PASTA, SESAP, ESCAPE, HITEA, HELIX, EXPOSOMICS, TAPAS, and ICEPURE

Gràcies!
maribel.casas@isglobal.org



www.isglobal.org

Una iniciativa de:

 Obra Social "la Caixa"

CLÍNICA
BARCELONA
Hospital Universitari

 Parc de Salut
MAR

 UNIVERSITAT
de BARCELONA

 upf.
Universitat
Pompeu Fabra
Barcelona

 Generalitat
de Catalunya

 GOBIERNO
DE ESPAÑA

 Ajuntament de
Barcelona

FUNDACIÓN
RAMÓN ARECES