



Inquinamento da particolato urbano e diabete di tipo 2

Marcello Lotti

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Sezione di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Padova

Il particolato (particulate matter, PM) è un inquinante presente soprattutto nell'atmosfera dei centri urbani composto da metalli, minerali, composti organici di carbonio, aerosol ed altre sostanze. Viene identificato e la concentrazione misurata in base alle sue dimensioni granulometriche, ad esempio: PM₁₀ (tutte le particelle con diametro inferiore a 10µm), PM_{2.5} (inferiori a 2.5µm) e particelle ultrafini (inferiori a 0.1µm).

Numerosi studi hanno analizzato i rapporti tra l'inquinamento urbano da PM di varia granulometria e il diabete di tipo 2. Inizialmente ci si interrogò se i soggetti diabetici fossero maggiormente suscettibili agli effetti del PM sull'apparato cardiovascolare (1-2). Infatti, alla base di questa domanda vi erano i numerosi studi epidemiologici che avevano coerentemente messo in evidenza associazioni positive tra esposizione a PM e diversi effetti cardiovascolari acuti e cronici (3). Successivamente, l'attenzione fu posta invece sull'esposizione prolungata a PM come autonomo fattore di rischio nell'insorgenza e nella mortalità per diabete di tipo 2 (4-5).

Però i risultati di studi più recenti, che hanno analizzato un elevato numero di eventi cardiovascolari in rapporto all'esposizione a PM, non appaiono più solidamente coerenti. Mentre in Cina, ad esempio, le robuste associazioni positive tra mortalità e ammissioni ospedaliere per malattie cardiovascolari e le concentrazioni giornaliere medie di PM sono state confermate (6), in Gran Bretagna non vi è invece chiara evidenza di associazioni, sia con numerosi inquinanti atmosferici che con il PM (7). Risultati che indubbiamente riflettono il diverso livello di inquinamento nei due studi perché a Pechino il livello medio giornaliero di PM_{2.5} era circa 10 volte più elevato di quello misurato in Gran Bretagna. Analogamente, le stime sugli effetti cardiovas-

colari delle esposizioni di lungo termine al PM hanno evidenziato in taluni studi rischi aumentati (8-9) mentre in altri queste associazioni erano deboli o non osservabili (10-11). Ne consegue che i diversi livelli di inquinamento urbano possono comportare una maggior o minor difficoltà nel misurarne l'impatto sulla salute con l'uso dello studio epidemiologico (12).

In questo quadro delineare i rapporti tra inquinamento da PM, diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari diventa complesso, come del resto risulta dai risultati delle numerose rassegne della letteratura e delle meta-analisi recentemente pubblicate (13-17). Lo scopo di que-

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di [formazione a distanza](#) accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

sto lavoro non è quello di analizzare esaustivamente la ormai vasta letteratura sull'argomento quanto di evidenziare le luci e le ombre sulle attuali conoscenze dei rapporti tra PM diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari, in cui conferme e differenze tra gli studi possono trovare numerose spiegazioni tra le quali, probabilmente rilevante, deve essere sottolineata la variabilità qualitativa e quantitativa dell'esposizione.

DIABETE E SUSCETTIBILITÀ AGLI EFFETTI ACUTI DEL PM

Nelle ore/giorni successivi ad incrementi della concentrazione di PM nell'aria urbana sono stati osservati sia eccessi di morbilità e mortalità per infarto del miocardio (e di altre patologie cardiovascolari) che l'aggravamento dei fattori di rischio di malattia coronarica, quali la variabilità della frequenza cardiaca (HRV), la funzione endoteliale l'infiammazione e la coagulazione, alterazioni spesso presenti nei pazienti affetti da diabete di tipo 2. Da un'analisi dei principali studi che hanno esplorato gli effetti acuti dell'esposizione a PM emerge una maggiore suscettibilità dei pazienti diabetici rispetto ai soggetti senza malattia. In uno studio di mortalità è stata osservata una associazione positiva tra numerosi inquinanti (tra i quali PM_{10} e $PM_{2.5}$) e la mortalità giornaliera per diabete in pazienti già affetti da malattie cardiovascolari (18). Altri studi hanno osservato che i ricoveri ospedalieri per malattie cardiovascolari correlabili al PM_{10} erano più frequenti nei diabetici rispetto agli individui senza la malattia diabetica e la percentuale di aumento dei ricoveri all'incremento di $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ di PM_{10} era maggiore nei pazienti con un'età superiore a 75 anni (1-2).

Uno studio di follow-up di 9 anni su 4295 donne americane ha confrontato le correlazioni tra PM_{10} e HRV in donne diabetiche, con intolleranza glucidica e senza malattia (19). Nelle donne diabetiche con valori più elevati di insulina o dell'indice di rischio nel modello omeostatico di valutazione dell'insulino resistenza (HOMA-IR) vi era una correlazione inversa più forte rispetto agli altri gruppi tra concentrazioni di PM_{10} e HRV. Di rilievo l'osservazione che questa associazione era molto forte anche nelle donne con intolleranza glucidica ed invece si riduceva drasticamente nelle donne senza alterazioni del metabolismo glucidico. Risultati simili sono stati riportati in uno studio su 497 maschi anziani in cui l'associazione inversa tra $PM_{2.5}$ e HRV è risultata più forte nei soggetti affetti da diabete di tipo 2 (20).

In uno studio di esposizione controllata ad aria filtrata ed a $50\text{ mg}/\text{m}^3$ di particelle ultrafini di carbonio per 2 ore, effettuato su 17 volontari affetti da diabete di tipo 2 stabile, nelle 48 ore successive l'esposizione a particelle ultrafini sono stati osservati un aumento modesto della frequenza cardiaca ed una riduzione della HRV (21).

In uno studio su 61 pazienti con diabete di tipo 2 o con intolleranza glucidica è stato evidenziato un maggior effetto acuto dell'inquina-

mento da PM_{10} e $PM_{2.5}$ e particelle ultrafini sulla HRV in soggetti che presentavano polimorfismo di singoli nucleotidi correlati, negli studi di associazione genome-wide, alle alterazioni del ritmo cardiaco (22).

In uno studio su 227 pazienti con diabete di tipo 1 e 2 e su 43 soggetti a rischio (con intolleranza glucidica o storia familiare di diabete) l'esposizione a $PM_{2.5}$ era associata ad una ridotta reattività vascolare nitroglicerina-mediata solo nei pazienti diabetici e con un maggiore effetto nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 (23).

Analogamente, uno studio su 22 pazienti diabetici ha evidenziato una ridotta funzione endoteliale, valutata mediante ecografia dell'arteria brachiale, nelle 24 ore successive agli aumenti di $PM_{2.5}$ (24).

Uno studio su 137 pazienti diabetici riporta un aumento dell'attivazione piastrinica e dei leucociti circolanti, 2 ore dopo un significativo aumento della concentrazione di PM_{10} . La risposta proinfiammatoria è stata associata anche all'esposizione cronica, valutata dal carico di particelle di carbonio nei macrofagi alveolari (25). Infine, in 34 pazienti con sindrome metabolica dopo esposizione controllata per 2 ore a particelle ultrafini ambientali sono state osservate una riduzione del plasminogeno e della trombomodulina ematici e un aumento della proteina C reattiva plasmatica, associati ad alterazioni elettrocardiografiche (26).

L'insieme dell'evidenza porta quindi a concludere che i pazienti affetti da diabete di tipo 2 sono particolarmente suscettibili agli effetti acuti cardiovascolari del PM. Rimane da chiarire quale sia il significato clinico delle alterazioni dei fattori di rischio conseguenti all'esposizione al PM, cioè se e come siano correlate alla morbilità e mortalità per eventi acuti cardiovascolari nei soggetti diabetici.

ESPOSIZIONE A PM E INSORGENZA DEL DIABETE DI TIPO 2

Le recenti metaanalisi che hanno preso in esame gli studi epidemiologici disponibili concludono per una debole ma significativa associazione tra esposizione a lungo termine al PM ed altri inquinanti e mortalità prevalenza ed incidenza di diabete di tipo 2 (13-17).

Uno studio prospettico su una coorte di 2.1 milioni di adulti (1991-2001) ha rivelato che un aumento di $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ di esposizione a $PM_{2.5}$ era associato ad un aumentato rischio di mortalità correlata al diabete (5). Una correlazione positiva tra esposizione a $PM_{2.5}$ nell'arco di tre anni e la prevalenza delle diagnosi di diabete è stata osservata nella popolazione adulta degli Stati Uniti, per cui ad un incremento di $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ di $PM_{2.5}$ corrispondeva un aumento di prevalenza pari all'1% (27). Analoghi risultati sono stati riportati in uno studio di popolazione effettuato in Svizzera in cui è risultata una prevalenza pari al 5.5% (28).

Uno studio prospettico di coorte su 62012 adulti non diabetici (2006-2010) ha evidenziato un'aumentata incidenza di diabete debolmente

associata ad incrementi di $10\mu\text{m}^3$ di $\text{PM}_{2.5}$ (4), che è stata confermata da una successiva meta-analisi (15).

Una correlazione significativa è stata anche riscontrata tra ricoveri ospedalieri per diabete ed esposizioni sia a lungo che a breve termine a $\text{PM}_{2.5}$, con una maggior aumento di ricoveri in seguito ad esposizioni a lungo termine (29).

In uno studio su 1023 soggetti anziani è stata osservata una associazione tra medie annuali di PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$ ed altri inquinanti gassosi e iperglicemia, aumento di emoglobina A1c e marker di infiammazione (30). È stata rilevata una analoga associazione anche tra più elevati livelli di HbA1c al momento della diagnosi di diabete ed i livelli di PM_{10} nella zona di residenza (31).

Invece, un follow-up di 12- 21 anni su 1775 donne non diabetiche all'inizio dello studio, di età compresa tra 54 e 55 anni, ha riscontrato una dubbia associazione positiva tra incidenza di diabete ed esposizione a PM_{10} solo nelle donne che all'inizio dello studio avevano elevati livelli plasmatici del fattore C3 del complemento (32). Analogamente, uno studio prospettico durato dal 1995 al 2005 su 4204 donne afroamericane di Los Angeles riporta un'associazione non significativa tra aumenti di $10\mu\text{m}^3$ di $\text{PM}_{2.5}$ ed incidenza di diabete di tipo 2 (33). Infine, non è stata trovata associazione tra esposizione nei 12 mesi antecedenti a $\text{PM}_{2.5}$ e PM_{10} ed incidenza di diabete in due coorti di 74412 donne e 15048 uomini, anche se nelle donne è stata trovata una associazione quando l'esposizione fu valutata sulla base alla distanza di residenza dalle strade con traffico automobilistico (34).

Uno studio sugli effetti a breve termine dell'esposizione subacuta a $\text{PM}_{2.5}$ (4-5 ore al dì per 5 giorni) suggerisce un ruolo causale del particolato nell'insorgenza del diabete. In 25 soggetti sani all'aumento di $10\mu\text{m}^3$ di $\text{PM}_{2.5}$ è stata osservata una correlazione positiva con l'HOMA-IR (+ 0.7) e negativa con la HRV (SDNN – 13.1 ms) (35).

In conclusione, gli studi epidemiologici sulle associazioni causali tra esposizione prolungata al particolato, specialmente al $\text{PM}_{2.5}$, ed insorgenza del diabete di tipo 2 hanno dato nel loro insieme risultati debolmente positivi, anche se taluni studi non confermano questa associazione. Differenze che sono forse spiegabili con l'imprecisione della valutazione dell'esposizione sia al PM che ad altri inquinanti atmosferici. D'altro canto, la correlazione positiva tra HOMA-IR e $\text{PM}_{2.5}$ rende plausibile un'associazione causale.

LE IPOTESI SUI MECCANISMI

Effetti infiammatori, protrombotici e lo stress ossidativo sono stati associati all'esposizione a PM in numerosi studi e rappresentano i meccanismi sinora più esplorati per spiegare una relazione causale tra esposizione a PM e insorgenza/aggravamento di malattie cardiovascolari (3). Ciò nonostante i risultati sugli effetti infiammatori a breve

termine dell'esposizione a PM non sono univoci, forse a causa della difficoltà di distinguere l'infiammazione legata all'esposizione a PM da quella che caratterizza le malattie che vengono esacerbate (36).

Le numerose ipotesi sui meccanismi che potrebbero spiegare l'associazione tra diabete e inquinamento atmosferico sono state recentemente riassunte (37). L'evidenza del ruolo dell'infiammazione causata dal PM nell'esacerbazione del diabete (30-31, 35) si affianca a quella osservata nell'aggravamento delle malattie cardiovascolari (3, 36) anche se non mancano anche nel caso del diabete i dati discordanti. Così, mentre l'esposizione personale di 24 ore a PM_{10} in 25 diabetici è stata correlata positivamente con marker di infiammazione, stress ossidativo e alterazioni della funzione cardiovascolare (38) e l'esposizione a $\text{PM}_{2.5}$ nei 6 giorni antecedenti è stata associata positivamente in 92 pazienti diabetici con marker di infiammazione quali sICAM, VCAM, vWf (39), anche se non sempre con significatività statistica, vi sono anche studi negativi. Ad esempio, in uno studio longitudinale su 809 soggetti maschi di razza bianca l'esposizione a carbon black nei due giorni precedenti il prelievo, ma non quella al $\text{PM}_{2.5}$, correla con le concentrazioni nel siero della molecola di adesione intercellulare (sICAM-1). Un effetto più pronunciato è stato osservato nei soggetti obesi ma non nei diabetici (40).

Più convincenti sono invece i risultati di alcuni studi sperimentali sul topo che indicano l'influenza dell'esposizione a lungo termine a $\text{PM}_{2.5}$ sul metabolismo glucidico e l'infiammazione. Questa esposizione causa intolleranza glucidica ed aumento del HOMA-IR (41) mentre un'esposizione più elevata e più breve, iniziata a 3 settimane di età, causa insulino resistenza e infiammazione sui topi wild type, alterazioni che però si attenuano in quelli knock-out per NADPH P47phox-/-, suggerendo in tal modo che gli effetti del PM possano essere mediati dalla NADPH ossidasi (42). Infine, in un altro studio su topi l'esposizione per 10 settimane ad elevate concentrazioni di $\text{PM}_{2.5}$ aggravava l'insulino resistenza e l'infiammazione viscerale indotte dall'obesità (43).

Un rapido effetto di disequilibrio autonomico mediato centralmente potrebbe essere la causa dell'alterata sensibilità all'insulina (44) e dell'infiammazione periferica (45), che spiegherebbe anche l'associazione coerentemente osservata tra la riduzione della HRV, intolleranza glucidica e infiammazione, anche se non si può escludere che questi effetti siano indipendenti. Uno schema rappresentativo dei possibili meccanismi attraverso i quali il PM causa effetti acuti cardiaci è riportato nella figura 1.

CONCLUSIONI

L'evidenza che il diabete di tipo 2 sia associato all'esposizione al PM appare largamente coerente, anche se debole, ed è quindi plausibi-

le l'ipotesi che l'inquinamento da PM, così pervasivo negli ambienti urbani, rappresenti un ulteriore fattore di rischio per il diabete di tipo 2. Considerando il numero di individui esposti al PM, pur in presenza di associazioni deboli, si prospetta un rilevante problema di salute pubblica.

La suscettibilità del diabetico agli effetti acuti cardiovascolari del PM sembra legata alla pre-esistenza di lesioni coronariche (18), analogamente a quanto è stato osservato in un numeroso gruppo di soggetti sottoposti a coronarografia (46).

Indubbiamente il diabetico subisce gli effetti pro-infiammatori del PM, probabilmente più rilevanti clinicamente che in soggetti non affetti dal diabete, considerando che si tratta di una malattia caratterizzata da un sostenuto basso livello di infiammazione, da una sproporzionata formazione di specie reattive dell'ossigeno e dal reclutamento/attivazione di cellule immunitarie nei depositi come nel tessuto adiposo viscerale (47).

Rimangono però numerose aree di ignoranza e soprattutto incertezze legate a vari fattori. Questi includono la notevole diversità dei protocolli di studio impiegati, quali ad esempio le modalità di misura dell'esposizione (individuale, da centraline fisse, con derivazioni modellistiche), la presenza di altri inquinanti anch'essi significativamente associati agli effetti acuti cardiovascolari talora ma non sempre valutata (48), e i diversi lag impiegati. Inoltre, manca spesso negli studi ti-

me-series la valutazione di un possibile effetto harvesting (49). Infine, sono necessarie informazioni quali potrebbero derivare, ad esempio, da studi di correlazione dose-risposta in seguito ad esposizioni controllate al PM e da studi sugli effetti del PM in rapporto alla gravità della malattia diabetica.

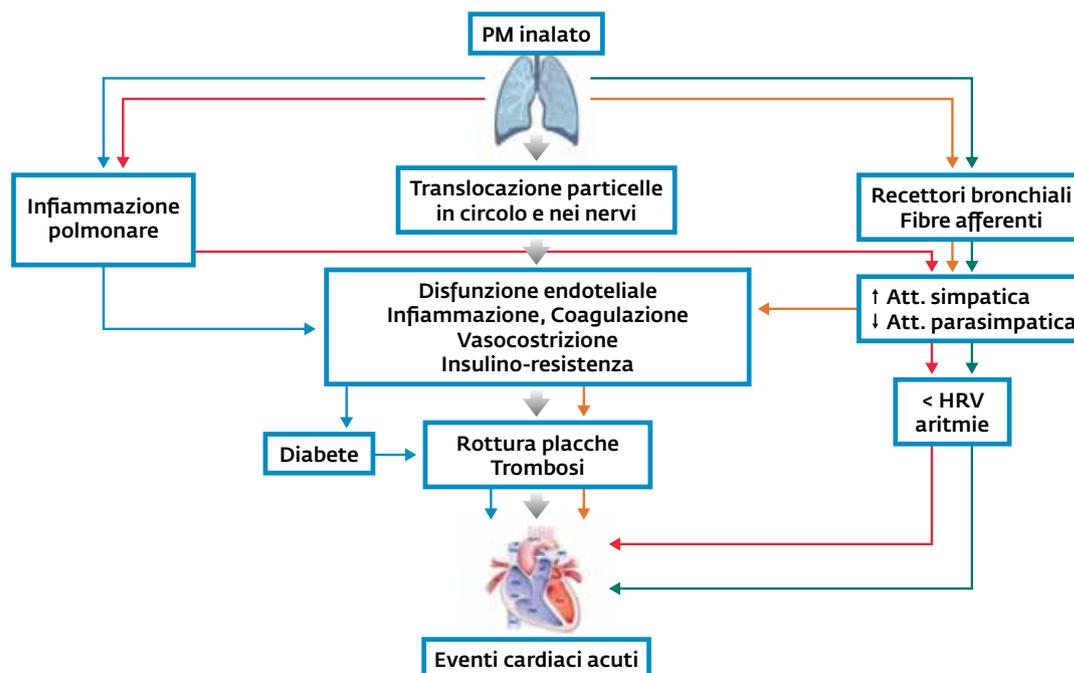
In conclusione, non vi è ancora un'adeguata comprensione di quale sia il peso relativo del PM e delle sue interazioni con altri fattori di rischio noti nell'insorgenza e nella storia naturale del diabete di tipo 2. Sarà necessario comprendere quali possano essere gli effetti del PM sulle β cellule, sugli ormoni contro-regolatori come il glucagone, sui meccanismi insulinotropi, come anche su possibili meccanismi centrali quali quelli ipotalamici che regolano appetito e sazietà o quelli autonomici che regolano l'infiammazione periferica (37).

È in ogni caso evidente che questo inquinante rappresenta un ulteriore fattore di rischio modificabile che contribuisce alla morbilità e mortalità per diabete di tipo 2 e per le sue complicanze cardiovascolari.

BIBLIOGRAFIA

1. Zanobetti A, Schwartz J. Are diabetics more susceptible to the health effects of airborne particles? *Am J Respir Crit Care Med* 164: 831-833, 2001.
2. Zanobetti A, Schwartz J. Cardiovascular damage by airborne particles: are diabetics more susceptible? *Epidemiology* 13: 588-592, 2002.

Figura 1



3. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update of the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 121: 2331-2378, 2010.
4. Chen H, Burnett RT, Kwong JC et al. Risk of incident diabetes in relation to long-term exposure to fine particulate matter in Ontario, Canada. *Environ Health Perspect* 121: 804-810, 2013.
5. Brook RD, Cakmak S, Turner et al. Long-term fine particulate matter exposure and mortality from diabetes in Canada. *Diabetes Care* 36: 3313-3320, 2013.
6. Xie W, Li G, Zhao D et al. Relationship between fine particulate air pollution and ischemic heart disease morbidity and mortality. *Heart* doi:10.1136/heartjnl-2014-306165.
7. Milojevic A, Wilkinson P, Armstrong B et al. Short-term effects of air pollution on a range of cardiovascular events in England and Wales: case-crossover analysis of the MINAP database, hospital admissions and mortality. *Heart* doi:10.1136/heartjnl-2013-304963.
8. Lipsett MJ, Ostro BD, Reynolds P et al. Long-term exposure to air pollution and cardiorespiratory diseases in the California teachers study cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 184: 828-835, 2011.
9. Lepeule J, Laden F, Dockery D et al. Chronic exposure to fine particles and mortality: an extended follow-up of the Harvard six cities study from 1974 to 2009. *Environ Health Perspect* 120: 965-970, 2012.
10. Puett RC, Hart JE, Suh H et al. Particulate matter exposures, mortality, and cardiovascular disease in the health professionals follow-up study. *Environ Health Perspect* 119: 1130-1135, 2011.
11. Wang M, Beelen R, Stafoggia M et al. Long-term exposure to elemental constituents of particulate matter and cardiovascular mortality in 19 European cohorts: Results from the ESCAPE and TRANSPHORM projects. *Environ Intern* 66: 97-106, 2014.
12. Shah AS, Newby DE. Less clarity as the fog begins to lift. *Heart* 100: 1073-1074, 2014.
13. Janghorbani M, Momeni F, Mansourian M. Systematic review and metaanalysis of air pollution exposure and risk of diabetes. *Eur J Epidemiol* 29: 231-242, 2014.
14. Li C, Fang D, Xu D et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Main air pollutants and diabetes-associated mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 171: R183-R190, 2014.
15. Wang B, Xu D, Jing Z et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Effect of long-term exposure to air pollution and type 2 diabetes mellitus risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Endocrinol* 171: R173-R182, 2014.
16. Balti EV, Echouffo-Tcheugui JB, Yako YY et al. Air pollution and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* doi: 10.1016/j.diabres.2014.08.010.
17. Park SK, Wang W. Ambient air pollution and type 2 diabetes mellitus: a systematic review of epidemiological research. *Curr Envir Health Rpt* 1: 275-286, 2014.
18. Goldberg MS, Burnett RT, Yale JF et al. Association between ambient air pollution and daily mortality among persons with diabetes and cardiovascular disease. *Environ Research* 100: 255-267, 2006.
19. Whitsel EA, Quibrera PM, Christ SL et al. Heart rate variability, ambient particulate matter air pollution, and glucose homeostasis: the environmental epidemiology of arrhythmogenesis in the women's health initiative. *Am J Epidemiol* 169: 693-703, 2009.
20. Park SK, O'Neill MS, Vokonas PS et al. Effects of air pollution on heart rate variability: the VA normative aging study. *Environ Health Perspect* 113: 304-309, 2005.
21. Vora R, Zareba W, Utell MJ et al. Inhalation of ultrafine carbon particles alters heart rate and heart rate variability in people with type 2 diabetes. *Part Fibre Toxicol* 11: 31-39, 2014.
22. Hampel R, Breitner S, Schneider A et al. Acute air pollution effects on heart rate variability are modified by SNPs involved in cardiac rhythm in individuals with diabetes or impaired glucose tolerance. *Environ Research* 112: 177-185, 2012.
23. O'Neill MS, Veves A, Zanobetti A et al. Diabetes enhances vulnerability to particulate air pollution associated impairment in vascular reactivity and endothelial function. *Circulation* 111: 2913-2920, 2005.
24. Schneider A, Neas L, Herbst MC. Endothelial dysfunction: associations with exposure to ambient fine particles in diabetic individuals. *Environ Health Perspect* 116: 1666-1674, 2008.
25. Jacobs L, Emmerechts J, Mathieu C et al. Air pollution-related prothrombotic changes in persons with diabetes. *Environ Health Perspect* 118: 191-196, 2010.
26. Devlin RB, Smith CB, Schmitt MT et al. Controlled exposure of humans with metabolic syndrome to concentrated ultrafine ambient particulate matter causes cardiovascular effects. *Toxicol Sci* 140: 61-72, 2014.
27. Pearson JF, Bachireddy C, Shyamprasad S et al. Association between fine particulate matter and diabetes prevalence in the U.S. *Diabetes Care* 33: 2196-2201, 2010.
28. Eze IC, Schaffner E, Fischer E et al. Long-term air pollution exposure and diabetes in a population-based Swiss cohort. *Environ Int* 70: 95-105, 2014.
29. Kloog I, Coull BA, Zanobetti A et al. Acute and chronic effects of particles on hospital admission in New-England. *Plos ONE* 2012, 7(4): e34664, doi:10.1371/journal.pone.0034664.
30. Chuang KJ, Yan YH, Chiu SY et al. Long-term air pollution exposure and risk factors for cardiovascular diseases among the elderly in Taiwan. *Occup Environ Med* 68: 64-68, 2011.

31. Tamayo T, Rathmann W, Krämer U et al. Is particle pollution in outdoor air associated with metabolic control in type 2 diabetes? *PloS One* 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0091639.
32. Krämer U, Herder C, Sugiri D et al. Traffic-related air pollution and incident type 2 diabetes: results from the SALIA cohort study. *Environ Health Perspect* 118: 1273-1279, 2010.
33. Coogan PF, White LF, Jerrett M et al. Air pollution and incidence of hypertension and diabetes mellitus in black women living in Los Angeles. *Circulation* 125: 767-772, 2012.
34. Puett RC, Hart JE, Schwartz J et al. Are particulate matter exposures associated with risk of type 2 diabetes? *Environ Health Perspect* 119: 384-389, 2011.
35. Brook RD, Xu X, Bard RL et al. Reduced metabolic insulin sensitivity following sub-acute exposures to low levels of ambient fine particulate matter air. *Sci Total Environ* 2012, doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.07.034
36. Scapellato ML, Lotti M. Short-term effects of particulate matter: an inflammatory mechanism? *Crit Rev Toxicol* 37: 461-487, 2007.
37. Rajagopalan S, Brook RD. Air pollution and type 2 diabetes: Mechanistic insights. *Diabetes* 61: 3037-3045, 2012.
38. Liu L, Ruddy TD, Dalipaj M et al. Influence of personal exposure to particulate air pollution on cardiovascular physiology and biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with diabetes. *J Occup Environ Med* 49: 258-265, 2007.
39. O'Neill MS, Veves A, Sarnat JA et al. Air pollution and inflammation in type 2 diabetes: a mechanism of susceptibility. *Occup Environ Med* 64: 373-379, 2007.
40. Madrigano J, Baccarelli A, Wright RO et al. Air pollution, obesity, genes, and cellular adhesion molecules. *Occup Environ Med* 67: 312-317, 2010.
41. Xu X, Liu C, Xu Z et al. Long-term exposure to ambient fine particulate pollution induces insulin resistance and mitochondrial alteration in adipose tissues. *Toxicol Sci* 124: 88-98, 2011.
42. Xu X, Yavar Z, Verdin M et al. Effect of early particulate air pollution exposure on obesity in mice. Role of p47^{phox}. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30: 2518-2527, 2010.
43. Sun Q, Yue P, Deiluiis JA et al. Ambient air pollution exaggerates adipose inflammation and insulin resistance in a mouse model of diet-induced obesity. *Circulation* 119: 538-546, 2009.
44. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 29: 777-822, 2008.
45. Liu C, Fonken LK, Wang A et al. Central IKK β inhibition prevents air pollution mediated peripheral inflammation and exaggeration of type 2 diabetes. *Part Fibre Toxicol* 11: 53, 2014.
46. Pope CA, Muhlestein JB, May HT et al. Ischemic heart disease events triggered by short-term exposure to fine particulate air pollution. *Circulation* 114: 2443-2448, 2006.
47. Maritim AC, Sanders RA, Watkins III JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Biochem Mol Toxicol* 17: 24-38, 2003.
48. Mustafic H, Jabre P, Caussin C et al. Main air pollutants and myocardial infarction. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 307: 713-721, 2012.
49. Bhaskaran K, Armstrong B, Herrett E et al. The effects of hourly differences in air pollution on the risk of myocardial infarction: case crossover analysis on the MINAP database. *BMJ* 2011, doi:10.1136/bmj.d5531.

