

Effetti dell'inquinamento atmosferico sull'apparato respiratorio

Dati sempre più numerosi correlano il tasso di inquinamento dell'aria soprattutto con l'incremento di malattie dell'apparato respiratorio. All'interno di tale quadro il sintomo tosse rappresenta un campanello d'allarme, espressione del disagio e dell'irritazione delle vie respiratorie

La tosse è un sintomo comune a molte affezioni di varia natura e nella popolazione generale l'incidenza varia dal 9% al 33% in base alle caratteristiche ambientali, all'età, alla stagione e all'abitudine al fumo.

Dati recenti rivelano che in Italia la tosse costituisce uno dei motivi principali che inducono i pazienti a rivolgersi al proprio Mmg, con circa 25 milioni di consultazioni/anno e tra queste circa 5 milioni sono specifiche per tosse acuta e 2 milioni per tosse cronica. In ambito specialistico, il sintomo tosse è presente in oltre il 60% dei pazienti che richiedono una visita pneumologica.

Non meno rilevante è il problema economico correlato, con costi diretti relativi alle indagini diagnostiche e all'impiego di farmaci e costi indiretti riconducibili principalmente alla perdita di giornate di lavoro.

■ Diagnosi eziologica della tosse

Nella gestione del paziente con tosse è importante stabilire innanzitutto il carattere di acuzie o di cronicità del sintomo, ma è solo il raggiungimento di una corretta diagnosi eziologica che consente il successo terapeutico. La tosse acuta o di breve durata, che frequentemente si associa a un'infezione virale delle prime vie aeree, ha un modesto significato clinico, autolimitandosi spesso in maniera spontanea e necessitando solitamente di un banale trattamento sintomatico. La tosse cronica o persistente riconosce molteplici cause, spesso associate fra loro. Le più frequenti sono la ri-

norrea posteriore, l'asma bronchiale e il reflusso gastroesofageo, che costituiscono da sole o in associazione circa l'80% di tutte le cause di tosse persistente (se si esclude quella legata alla bronchite cronica).

Con un approccio diagnostico sistematico è possibile giungere a identificare l'origine della tosse e quindi trattarla con successo nella maggior parte dei casi, tuttavia esiste una percentuale - sempre più elevata - di soggetti affetti da tosse persistente, dove la causa resta oscura anche dopo approfonditi accertamenti.

■ Tosse da smog

Un'importante quota di tosse non è in rapporto ad alcuna patologia, spesso si manifesta come un senso di prurito, un vellicio alla gola e viene scatenata da stimoli aspecifici climatico/ambientali quali: nebbia, smog, odori intensi o sgradevoli, ambienti fumosi, ambienti lavorativi insalubri, variazioni climatiche (caldo/freddo) oppure dal ridere o dal parlare intensamente e da sforzi fisici anche modesti. Questo tipo di tosse è da ricondurre a una "iper-attività aspecifica" dei recettori delle alte vie aeree: spesso etichettata erroneamente come tosse nervosa, questo tipo di tosse in realtà trova nello smog la causa principale. Sono sempre più numerose le evidenze scientifiche che indicano nell'inquinamento atmosferico una delle cause principali di questo fenomeno. È ormai assodato infatti come l'aumento di livello di inquinamento atmosferico eserciti un'azione "nociva" sull'apparato respiratorio e nu-

merosi studi correlano il tasso di inquinamento dell'aria con l'incremento di malattie e sintomi respiratori, primi fra tutti la tosse.

Respirare l'aria dei nostri centri urbani equivale a fare un aerosol di sostanze inquinanti e la tosse rappresenta il campanello d'allarme (espressione del disagio e dell'irritazione delle nostre vie aeree) che si manifesta prima nei soggetti più deboli (bambini, anziani e malati), ma non risparmia neppure le categorie più forti.

Contrariamente a quanto avvenuto per molte altre patologie, negli ultimi venti anni le patologie respiratorie hanno subito un notevole incremento: l'ambiente svolge un ruolo negativo nel favorire l'insorgere o lo slentizzarsi di situazioni che trovano negli inquinanti atmosferici la causa principale. Per capire l'importanza dell'inquinamento nel rapporto uomo/ambiente, va ricordato come l'apparato respiratorio rappresenti la maggiore superficie di contatto del nostro organismo con l'ambiente esterno: circa 130 metri di superficie dove ogni giorno vengono filtrati da 10.000 a 20.000 litri di aria.

Gli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla salute sono molteplici e ben documentati da numerosi studi nazionali e internazionali, che indicano la stretta correlazione tra aerocontaminanti, morbilità e mortalità: "la cattiva qualità dell'aria" è infatti in grado di produrre effetti negativi a breve e lungo termine (tabella 1), contribuendo allo sviluppo di patologie cardiopolmonari o all'aggravamento di condizioni morbose preesistenti (tabella 2).

Tabella 1

Tempi di manifestazione degli effetti dell'inquinamento atmosferico

Secondi-Minuti

- Alterazione odori
- Irritazione occhi, naso, faringe

Ore-Giorni

- Patologie respiratorie acute

Mesi-Anni

- Patologie respiratorie croniche
- Tumore polmonare

Tabella 2

Effetti degli inquinanti atmosferici sulla salute umana

Effetti sull'apparato respiratorio

- Irritazione di naso e gola (O₃)
- Broncocostrizione, flogosi rino-tracheo-bronchiale (SO₂)
- Riacutizzazioni asmatiche e di BPCO (SO₂, O₃, NO₂)
- Deficit della funzione polmonare (SO₂+PTS, O₃, NO₂)
- Tumore polmonare (IPA, BaP)

Effetti sull'apparato cardiovascolare

- Angina (CO)
- Anemia e leucemia (C6H6)
- Affaticamento crescente causato dall'aumento della carbossiemoglobina nel sangue in luogo dell'ossiemoglobina (CO)
- Aumento della pressione arteriosa (Pb)

Effetti sull'apparato nervoso

- Encefalopatia (Pb)

■ Inquinanti atmosferici

Un agente atmosferico viene considerato "inquinante" quando è in grado di danneggiare una funzione dell'organismo umano, innescando una catena di eventi che conducono a un'alterazione funzionale.

Il tipo e l'entità di effetto prodotto dagli inquinanti atmosferici sulla salute è multifattoriale, dipende dalla loro natura chimica, dalla loro concentrazione, dal tempo di esposizione, dalle condizioni climatiche, oltre che da fattori costituzionali. Sebbene

la natura e la concentrazione degli inquinanti nell'atmosfera esterna variano da un'area all'altra, alcuni vengono monitorati più strettamente di altri, perché maggiormente coinvolti nel causare danni all'ambiente e alla salute. Tra questi i principali sono: polveri (PM₁₀ e PM_{2,5}), biossido di azoto (NO₂), anidride solforosa (SO₂), ozono (O₃).

Fino a qualche anno fa il ruolo predominante nell'inquinamento "outdoor" veniva svolto dalle particelle aerosolizzate di acido e dai prodotti della combustione del carbone. Attualmente prevalgono gli inquinanti prodotti dal traffico stradale, quelli fotochimici e l'ozono. Nelle aree urbane si possono distinguere due diversi tipi di inquinamento:

- da smog di tipo invernale, caratterizzato prevalentemente da un aumento dei livelli di SO₂ e polveri sospese;

- da smog di tipo estivo, caratterizzato soprattutto da un aumento dei livelli di O₃ e NO₂.

Molti altri inquinanti (metalli, idrocarburi, ecc) possono poi essere presenti nell'aria e causare effetti a lungo termine: tra questi, di particolare interesse è l'ossido di carbonio (CO) per i possibili effetti sull'apparato cardiovascolare.

Va ricordato come il problema dell'inquinamento ambientale, con il conseguente rischio di danno respiratorio, coinvolga anche agenti irritanti presenti "indoor" e molteplici sostanze presenti in ambito lavorativo.

L'American Thoracic Society ha definito in modo sistematico una serie di effetti sulla salute potenzialmente attribuibili all'azione degli inquinanti atmosferici, distinguendo fra acuti e cronici:

- **effetti acuti:** aggravamento di sintomi respiratori e cardiaci in soggetti predisposti, infezioni respiratorie acute, crisi di asma bronchiale, disturbi circolatori e ischemici, morte. Si manifestano quale risposta alle variazioni di breve periodo (ora, giorni) in base anche alla concentrazione degli inquinanti;

- **effetti cronici:** compaiono a seguito di un'esposizione prolungata nel

tempo: si tratta di sintomi respiratori cronici, quali tosse e catarro, diminuzione della capacità polmonare, bronchite cronica, tumore polmonare e possono portare a una riduzione dell'aspettativa di vita.

■ Le polveri sottili

Tra i molteplici inquinanti che interessano i centri urbani, una particolare e crescente attenzione viene rivolta alle cosiddette "polveri sottili". Studi epidemiologici condotti negli ultimi 20 anni in città americane ed europee documentano una stretta relazione fra concentrazione ambientale di polveri sottili e problematiche respiratorie.

Le polveri atmosferiche definite come PTS (polveri totali sospese) o PM (materiale particolato) sono un insieme molto eterogeneo di particelle solide o liquide che, a causa delle ridotte dimensioni, restano in sospensione nell'aria e rappresentano un inquinante ubiquitario e diffuso in modo uniforme nel mondo industrializzato. Il diametro delle particelle può variare da 0.5 micron a un massimo di 100 micron.

Si definiscono PM₁₀ le polveri aventi un diametro di circa 10 micron, che comprendono sottogruppi aventi un diametro inferiore, di particolare rilevanza sono quelle con dimensioni di circa 2.5 micron (PM_{2,5}). Tanto più piccola è la dimensione della particella tanto maggiore è la capacità di penetrare nei polmoni e produrre effetti dannosi. Per questo il PM₁₀ e soprattutto il PM_{2,5} presentano un interesse sanitario superiore rispetto alle PTS nel loro complesso.

Le polveri PM₁₀ sono dette anche inalabili, in quanto sono in grado di giungere nel tratto superiore dell'apparato respiratorio (naso-laringe).

Le polveri PM_{2,5} sono definite respirabili in quanto sono in grado di penetrare in profondità sino agli alveoli.

Una volta prodotte, le polveri PM₁₀ possono rimanere in sospensione nell'aria fino a 12 ore, mentre le PM_{2,5} anche settimane, fattore che le rende particolarmente insidiose.

Le sorgenti di PM nei centri urbani

sono essenzialmente i veicoli con motore a combustione interna, alcuni insediamenti produttivi e gli impianti di riscaldamento a gasolio. Tra i motori attualmente in uso, il motore diesel è il maggiore responsabile della produzione di materiale particolato. Le auto con motori diesel vengono generalmente pubblicizzate come ecologiche, dal momento che producono fino al 25% in meno di CO₂, che contribuisce in maniera considerevole all'effetto serra. Rispetto ai motori a benzina senza piombo producono però da 10 a 100 volte più NO₂, aldeidi e PM respirabili.

La quantità (concentrazione) di particolato aereo disperso è l'indicatore di inquinamento atmosferico maggiormente associato agli effetti dannosi per la salute. Numerosi studi epidemiologici ne hanno dimostrato gli effetti a breve (acuti) e a lungo termine (cronici) (tabella 3).

Per il PM, le conoscenze attuali indicano che non esiste un valore di concentrazione al di sotto del quale non siano attesi effetti per la salute; si tratta cioè di un inquinante caratterizzato da un andamento "dose-risposta senza soglia". In altre parole gli effetti nocivi aumentano per frequenza e gravità con l'aumentare delle con-

centrazioni di polveri fini e non è dimostrabile un livello di concentrazione al di sotto del quale non si manifestino effetti sulla salute.

Il meccanismo d'azione del particolato si svolge sia mediante una compromissione della clearance mucociliare sia attraverso un'azione ossidante (tabella 4).

Le principali cellule coinvolte nelle risposte proinfiammatorie iniziali al particolato sono i macrofagi e le cellule epiteliali. L'ipotesi centrale per l'induzione dell'infiammazione da PM si basa sull'induzione di uno stress ossidativo causato dalle interazioni con gli ossidanti derivanti dai metalli di transizione e l'ampia superficie del particolato ultrafine proveniente dalla combustione. Tuttavia, possono avvenire anche interazioni con altri componenti di materiale particolato, soprattutto l'endotossina (costituente della parete dei Gram-negativi, molto potenti nel causare infiammazione).

Effetti acuti

Il particolato svolge un'azione irritante tale da causare sintomi e patologie respiratorie per le quali talora è necessario ricorrere al ricovero ospedaliero, può provocare infatti gravi

Tabella 4

Meccanismo d'azione degli inquinanti atmosferici

1. Alterano la frequenza del battito ciliare aumentando il danno epiteliale e la permeabilità; questo comporta:
 - ridotta clearance muco-ciliare
 - facilitazione per gli agenti irritanti aerodispersi di interagire a livello mucosale con cellule infiammatorie attivate quali mastociti, macrofagi, cellule dendritiche
2. Riducono i livelli antiossidanti fisiologici quali il glutatione, che rivestono particolare importanza nel mantenere l'integrità di membrana della cellula epiteliale
3. Favoriscono il rilascio dalle cellule epiteliali di citochine proinfiammatorie e l'espressività di molecole di adesione cellulare che mediano il danno tissutale prodotto dalla attivazione di cellule infiammatorie quali eosinofili, mastociti e linfociti

problemi soprattutto in soggetti particolarmente sensibili, quali bambini e anziani, nonché in sottogruppi di popolazione a rischio (broncopneumopatici, cardiopatici, diabetici): ben documentata è l'associazione fra aumento di PM e attacchi di asma e riacutizzazioni flogistiche bronchiali. Sono stati segnalati anche incrementi della mortalità, che però risultano più consistenti per malattie cardiovascolari.

Effetti cronici

L'esposizione a lungo termine causa un maggiore rischio di sviluppare patologie polmonari croniche con deficit della funzione polmonare e svolge un ruolo indiscutibile nell'eziologia del tumore polmonare. I dati raccolti su numerosi inquinanti sono stati impiegati per misurare il trend dell'inquinamento negli anni, mentre la stima dell'impatto sulla salute dei vari studi epidemiologici si è avvalsa delle concentrazioni di PM₁₀, che viene utilizzato come indicatore/tracciante affidabile per lo studio degli effetti sulla salute dell'inquinamento atmosferico.

Tabella 3

Effetti acuti e cronici sulla salute per l'aumento di PM₁₀

Effetti sulla salute	Variazione % della frequenza degli effetti sulla salute (aumento di 10 µg/m ³ di PM ₁₀)
Effetti a breve termine (acuti)	
• Uso di broncodilatatori	3
• Tosse	3
• Sintomi delle basse vie respiratorie	3
• Diminuzione della funzione polmonare negli adulti rispetto alla media (picco espiratorio)	-13
• Aumento dei ricoveri ospedalieri per malattie respiratorie	0.8
• Aumento della mortalità giornaliera totale (escluse morti accidentali)	0.7
Effetti a lungo termine (cronici)	
• Aumento complessivo della mortalità (escluse morti accidentali)	10
• Bronchiti	29
• Diminuzione della funzione polmonare nei bambini rispetto alla media (picco espiratorio)	-1.2
• Diminuzione della funzione polmonare negli adulti rispetto alla media (picco espiratorio)	-1

■ Biossido d'azoto (NO₂)

Il biossido di azoto è considerato il marker per eccellenza dell'inquinamento da traffico, i livelli di NO₂ sono infatti altamente correlati con le emissioni veicolari, sebbene altre fonti alimentate dalla combustione di sostanze fossili possano rilasciare NO₂ nell'ambiente. Gli ossidi di azoto contribuiscono al fenomeno delle piogge acide e partecipano quali precursori alla formazione di ozono. I suoi effetti sulla salute possono sommarsi con quelli di altri inquinanti presenti quali il PM, o prodotti secondari, come l'O₃, tuttavia studi epidemiologici effettuati fino a oggi non permettono di valutare appieno il ruolo del NO₂ separato da quello degli altri inquinanti presenti. Il biossido di azoto è un tossico irritante per le mucose ed è causa di molteplici affezioni; i gruppi di popolazione a maggior rischio per esposizioni a NO₂ sono: asmatici, bambini, anziani e soggetti che vivono vicino a strade ad alto traffico.

Effetti acuti

Sono principalmente rappresentati da effetti reversibili sulla funzionalità respiratoria e sulla reattività bronchiale negli asmatici per esposizioni a 380-560 g/mc (0,2-0,3 ppm) di NO₂, per 30 minuti e da un aumento di sintomi respiratori in bambini di 5-12 anni per incrementi di 28.3 g/mc di NO₂ per almeno 2 settimane (effetti comunque non separabili completamente da quelli degli altri inquinanti) oltre a incrementi della mortalità e dei ricoveri ospedalieri evidenziati in studi di serie temporali.

Effetti cronici

Consistono in un incremento di alterazioni della funzionalità respiratoria e di sintomi respiratori sia nei bambini sia negli adulti (non attribuibili solo all'esposizione a NO₂) e da incrementi pari al 40% del rischio di tumore del polmone in residenti 10-30 anni prima in strade ad alto traffico.

■ Ozono (O₃)

Nella stratosfera l'ozono (O₃) svolge un ruolo di protezione dalle radia-

zioni solari, mentre al suolo la sua azione è nociva alla salute. Gli effetti sono dovuti alla sua capacità ossidativa a carico di varie componenti cellulari, durante il processo fotochimico di sintesi dell'ozono si formano anche altri composti ossidativi, tra cui il perossiacetil-nitrato che è considerato il fattore causale di molte forme irritative. I suoi livelli nell'aria dipendono non solo dal substrato (cioè dal biossido d'azoto emesso dalle auto), ma soprattutto dal clima soleggiato, che facilita la trasformazione di NO₂ in O₃, producendo smog fotochimico. I gruppi di popolazione a maggior rischio di esposizione a O₃ sono: bambini, asmatici, soggetti che svolgono moderata o intensa attività fisica all'aria aperta e soggetti sani con inusuale suscettibilità all'ozono.

Effetti acuti

Consistono in deficit transitori della funzionalità respiratoria e comparsa

di tosse e dispnea in soggetti sani o con pre-esistenti alterazioni broncopulmonari (tabella 5). Sono stati registrati incrementi nella mortalità (0.2-0.6%) per incrementi di 10 µg/mc (5 ppb) di ozono di qualsiasi durata e incrementi nei ricoveri (0.5-0.7%) sempre per incrementi di 10 µg/mc (5 ppb) di ozono della durata di 8 ore. Da studi sperimentali sull'uomo emerge che vi è una soglia di esposizione pari a 120-160 µg/mc (60-80 ppb) al di sotto della quale non si hanno danni polmonari ed effetti di tipo infiammatorio nei soggetti sani esposti per circa 7 ore e che svolgono un'attività fisica moderata e intermittente. La soglia dipende dall'intensità dell'esercizio fisico svolto.

Effetti cronici

Vi sono evidenze sull'associazione tra esposizione di lungo periodo e riduzione della crescita della funzionalità respiratoria nell'infanzia. Ef-

Tabella 5

Effetti acuti sulla salute per concentrazioni medie di ozono di 1 o 8 ore

Effetti sulla salute	Concentrazioni media di ozono in $\mu\text{g}/\text{m}^3$
<ul style="list-style-type: none"> Riduzione del FEV1 (in soggetti sani, che svolgono attività fisica all'aria aperta, di cui il 10% risulta più suscettibile) pari a*: <ul style="list-style-type: none"> 5% 10% 20% 	250 per 1 ora - 120 per 8 ore 350 per 1 ora - 160 per 8 ore 500 per 1 ora - 240 per 8 ore
<ul style="list-style-type: none"> Aumento delle alterazioni infiammatorie (in giovani adulti sani, con una ventilazione maggiore a 40 l/min, all'aria aperta) pari a*: <ul style="list-style-type: none"> 2 volte 4 volte 8 volte 	400 per 1 ora - 180 per 8 ore 600 per 1 ora - 250 per 8 ore 800 per 1 ora - 320 per 8 ore
<ul style="list-style-type: none"> Aumento dell'esacerbazione della sintomatologia in adulti o asmatici (svolgenti attività usuali) pari a**: <ul style="list-style-type: none"> 25% 50% 100% 	200 per 1 ora - 100 per 8 ore 400 per 1 ora - 200 per 8 ore 800 per 1 ora - 300 per 8 ore
<ul style="list-style-type: none"> Aumento dei ricoveri ospedalieri per malattie respiratorie pari a**: <ul style="list-style-type: none"> 5% 10% 20% 	30 per 1 ora - 25 per 8 ore 60 per 1 ora - 50 per 8 ore 120 per 1 ora - 100 per 8 ore

* Risultati da studi sperimentali controllati ** Risultati da studi epidemiologici

fetti cronici sull'apparato respiratorio sono sostenuti anche da studi sperimentali su animale.

Anidride solforosa (SO₂)

L'anidride solforosa (o biossido di zolfo) deriva principalmente dalla combustione di prodotti fossili contenenti zolfo (impianti di riscaldamento domestici e da attività industriali che utilizzano carbone e olio combustibile). Buona parte dei suoi effetti tossici sono causati da solfati acidi in cui si trasforma a seconda delle condizioni atmosferiche e della presenza di catalizzatori quali ossidi di azoto.

Oggi la sua presenza nell'aria risulta sensibilmente diminuita, grazie al miglioramento della qualità dei combustibili e al sempre più diffuso uso di gas metano. Nell'uomo provoca irritazione delle mucose, soprattutto a livello delle vie aeree superiori, aumenta la predisposizione

a episodi infettivi, è inoltre è la principale causa delle piogge acide. Le categorie a maggiore rischio risultano bambini, anziani e soggetti affetti da malattie broncopulmonari.

Effetti acuti

Si manifestano soprattutto a carico dell'apparato respiratorio, con distruzione dell'epitelio vibratile e inibizione della produzione di muco. Questi effetti si ottengono a concentrazioni di 5 ppm di SO₂ (in presenza di particolato, si possono avere anche per concentrazioni di 0.2-0.5 ppm). Negli asmatici l'anidride solforosa causa broncostrizione acuta anche a concentrazioni molto inferiori a quelle necessarie per indurre questa risposta nei soggetti sani, l'effetto è molto rapido, 2 minuti di esposizione a 1 ppm sono sufficienti a provocare un deficit della funzione respiratoria. L'esercizio fisico aumenta la risposta broncostrittiva della SO₂. Un notevole aumento della morta-

lità a concentrazioni di SO₂ $\geq 1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ viene riportato dall'EPA (Environmental Protection Agency). Alcune evidenze suggeriscono tuttavia incrementi della mortalità anche a concentrazioni comprese tra 500 e 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Effetti cronici

Le conseguenze dovute a esposizioni prolungate provengono da indagini epidemiologiche che considerano anche polveri sospese e altri inquinanti, in questi casi di esposizione cronica si è potuto osservare un aumento di patologie respiratorie croniche con alterazioni della funzionalità respiratoria.

Conclusioni

È ormai evidente come l'inquinamento atmosferico costituisca una crescente preoccupazione sia per le istituzioni sia per tutti i cittadini a causa del suo rilevante impatto sulla salute umana

Le prospettive di un ulteriore incremento del trend degli spostamenti di persone e merci e la continua richiesta energetica non lasciano adito a residue illusioni: in assenza di iniziative sistematiche e incisive, il problema dell'inquinamento è destinato a costituire un'emergenza sempre più pressante.

Ovviamente rimangono molte incertezze scientifiche riguardo agli effetti biologici degli inquinanti. Bisogna approfondire in particolare il ruolo e le dimensioni delle particelle, dei costituenti chimici e delle sinergie fra i vari inquinanti. È necessario studiare meglio i meccanismi biologici e soprattutto identificare i gruppi di popolazioni più suscettibili.

È fondamentale che in questo contesto "i professionisti della salute" siano attivamente coinvolti nei processi di decisioni politiche per supportare scelte e provvedimenti mirati a un miglioramento della qualità dell'aria e quindi della nostra salute.

Bibliografia disponibile online
www.passonieditore.it
www.aimef.org

BIBLIOGRAFIA

- Esteban A et al. Heterogeneity of paracetamol metabolism in Gilbert's syndrome. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1999; 24: 9-13.
- Hsieh TY et al. Molecular pathogenesis of Gilbert's syndrome: decreased TATA-binding protein binding affinity of UGT1A1 gene promoter. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 229-36.
- Kaneko J et al. Liver transplantation using donors with Gilbert syndrome. *Transplantation* 2006; 82: 282-5.
- Ohkubo H et al. Effects of corticosteroids on bilirubin metabolism in patients with Gilbert's syndrome. *Hepatology* 1981; 1: 168-72.
- Zucker et al. Serum bilirubin levels in the U.S. population: gender effect and inverse correlation with colorectal cancer. *Hepatology* 2004; 40: 827-35.