

L'epidemiologia della broncopneumopatia cronica ostruttiva

Antonio SCOGNAMIGLIO (a), Gabriella MATTEELLI (b), Francesco PISTELLI (b),
Sandra BALDACCI (a), Laura CARROZZI (b) e Giovanni VIEGI (a)

(a) *Unità di Epidemiologia Ambientale Polmonare, Istituto di Fisiologia Clinica,
Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa*

(b) *Unità Operativa Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria Universitaria,
Dipartimento Cardio-toracico, Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana, Pisa*

Riassunto. - La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è un'importante causa di morbosità e mortalità in tutto il mondo. La BPCO, che nel 1990 era la sesta causa di morte nel mondo, diverrà la terza nel 2020. La BPCO è una malattia multifattoriale, determinata da elementi genetici, comportamentali ed ambientali. Il fattore più rilevante per lo sviluppo di BPCO è il fumo di sigaretta. Notevole importanza è, inoltre, assunta dall'inquinamento ambientale. Anche l'alimentazione e lo stato socio-economico sono stati correlati ad un aumentato rischio di sviluppare BPCO. Fattori genetici, storia familiare, ed infezioni delle basse vie respiratorie durante l'infanzia, svolgono un ruolo importante nell'eziologia della malattia. Il costo della BPCO per la società è, indubbiamente, molto elevato. Inoltre, tale malattia è, spesso, non diagnosticata e curata solo nelle fasi avanzate, costituendo un problema anche nelle fasce di popolazione più giovani. Ciò deve essere tenuto in considerazione dagli operatori sanitari e dagli amministratori politici.

Parole chiave: epidemiologia, broncopneumopatia cronica ostruttiva, mortalità, morbosità, fumo di sigaretta, inquinamento ambientale, popolazione generale.

Summary (*Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease*). - Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an important cause of morbidity and mortality, all over the world. COPD, which was the sixth leading cause of death worldwide in 1990, will become the third one in 2020. COPD is a complex disease, influenced by genetic, behavioral, and environmental factors. The most important factor for developing COPD is tobacco smoke. Also environmental conditions represents risk for developing COPD. Furthermore, diet and a low socioeconomic status are correlated to the disease. Genetic factors, familial history, and childhood lower respiratory tract infections play an important role in the etiology of COPD. Burden of COPD is very high for community. Furthermore, the disease often is under-diagnosed and treated only at advanced stages, whilst it is a substantial health problem even among young adults. This needs to be taken into account by health personnel and decision-makers.

Key words: epidemiology, chronic obstructive pulmonary disease, mortality, morbidity, tobacco smoking, air pollution, general population.

Introduzione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) rappresenta una delle cause più importanti di mortalità e morbosità nei paesi industrializzati [1].

Benché la BPCO e l'asma siano considerate entità distinte, sia per il diverso meccanismo fisiopatologico che le determina, sia per la diversa costituzione del pattern cellulare implicato [2], è innegabile che l'asma cronica persistente può complicarsi evolvendo verso una forma irreversibile di ostruzione al flusso delle vie aeree. Quando ciò si realizza, l'asma deve essere compresa nell'acronimo BPCO,

come si evidenzia chiaramente nel diagramma non proporzionale di Venn, pubblicato nel documento della Società Americana di Medicina Toracica (American Thoracic Society, ATS) del 1995 [3]. Inoltre, molte statistiche sui dati di mortalità e di prevalenza della BPCO comprendono bronchite cronica, enfisema ed asma, corrispondenti ai codici 490-493 secondo la 9° revisione della Classificazione Internazionale delle Cause di Morte (ICD IX) [4] o ai codici J40-47 secondo la ICD X [5]. In talune circostanze, nel termine di BPCO viene inclusa anche l'ostruzione al flusso delle vie aeree non altrimenti classificata con il codice 496 della ICD IX.

Mortalità

Murray e Lopez hanno stimato che, se l'attuale andamento incrementale del tabagismo non si arresterà, la BPCO, che nel 1990 rappresentava, a livello mondiale, la sesta causa di morte, diventerà la terza nel 2020 [6].

A livello mondiale sono presenti notevoli differenze tra i tassi di mortalità per BPCO dei vari paesi, in relazione alla diversa distribuzione del tabagismo e degli altri principali fattori di rischio. Queste differenze sono rilevanti anche a livello europeo, secondo quanto descritto in una pubblicazione della Società Europea di Medicina Respiratoria (European Respiratory Society, ERS) del 1995 [1]. Infatti, i paesi ad alta mortalità per BPCO mostrano tassi fino a cinque volte superiori a quelli dei paesi a bassa mortalità. I tassi tendono, inoltre, ad un incremento nelle fasce di popolazione più anziane e sono assai superiori nei maschi rispetto alle femmine [7]. Dati ancora più recenti, forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), inerenti il quinquennio 1993-97, sembrano mostrare una variabilità ancor più pronunciata, oscillando dai 70 decessi per 100 000 abitanti dell'Ungheria ai meno di 10 della Grecia, nella fascia di popolazione maschile di età compresa tra 35 e 74 anni, e dai circa 40 decessi della Scozia ai meno di 5 della Grecia, nella popolazione femminile [8].

Oltre al diverso "peso" che i fattori di rischio assumono all'interno dei vari paesi, il confronto tra i tassi di mortalità di nazioni diverse è influenzato anche da fattori "tecnici", come l'uso di popolazioni di riferimento diverse per la standardizzazione dei tassi e quello di codici diversi per identificare la stessa patologia. Quest'ultimo evento si realizza, in particolare, per il codice 491 (ICD IX), particolarmente utilizzato nell'Europa del Sud, e per il codice 496 (ICD IX), utilizzato, invece, con maggior frequenza in quella del Nord.

L'andamento attuale della BPCO nel Regno Unito differisce da quello di molti altri paesi europei perché in passato la BPCO è stata molto più frequente che in altri paesi sperimentanti un'epidemia di tabagismo nello stesso periodo, ed il picco nel consumo di sigarette è avvenuto in entrambi i sessi più di 25 anni fa. La mortalità maschile per BPCO è andata diminuendo negli ultimi 30 anni, mentre quella femminile è stabilmente aumentata nello stesso periodo [9].

In Italia, dei 36 834 decessi che si sono realizzati per patologie respiratorie nel 1998, circa la metà sono stati causati dalla BPCO (codici 490-493 ICD IX) [10]. Nella Tab. 1 sono illustrati il numero dei decessi, stratificati per sesso, i tassi standardizzati di mortalità (calcolati usando come popolazione di riferimento quella mondiale) ed i rapporti maschio/femmina di tutte le malattie respiratorie e della BPCO.

Confrontando i dati di mortalità dal 1980 al 1998 emerge che, in Italia, il tasso standardizzato di mortalità è sceso progressivamente, in ambedue i sessi, fino a risultare nel 1998 circa il 45% in meno di quello del 1980 (Fig. 1) [10]. Il dato sembra, quindi, dimostrare che l'Italia si pone in controtendenza rispetto a molti altri paesi industrializzati.

In realtà, dati americani molto recenti mostrano che, per la prima volta, i decessi per BPCO sono diminuiti (-1,7%) rispetto all'anno precedente (2000 vs 1999) [11]. Bisogna anche tenere presente che nel nostro paese, al momento della compilazione dei certificati di morte, la patologia respiratoria è fortemente sottostimata a favore di una maggiore attenzione verso le malattie cardiovascolari; tale sottostima è comune anche ad altre realtà [12]. Inoltre, il tasso di prevalenza di fumatori correnti, ancora elevato nel sesso maschile e in progressiva crescita in quello femminile nelle ultime decadi, fa ipotizzare, per i prossimi anni, un aumento della mortalità per BPCO in Italia, come già accaduto in altre nazioni quali il Giappone, dove il tasso di mortalità per BPCO è rapidamente aumentato nell'ultimo decennio fino a raggiungere, nel 1999, il valore di 10,4 per 100 000 abitanti [13].

Nella popolazione generale, tra i fattori correlati con un aumento del rischio di mortalità (o con una minore sopravvivenza) per BPCO, dati epidemiologici danesi hanno sottolineato il ruolo del volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV_1); ad esempio, nei soggetti con $FEV_1 < 40\%$ al momento della prima osservazione, solo il 28% è sopravvissuto per 5 anni dopo un ricovero ospedaliero [14]. Analoga importanza è stata attribuita all'ipersecrezione cronica di muco che è risultata un significativo fattore di rischio per mortalità dovuta a complicanze infettive polmonari in soggetti con BPCO [15].

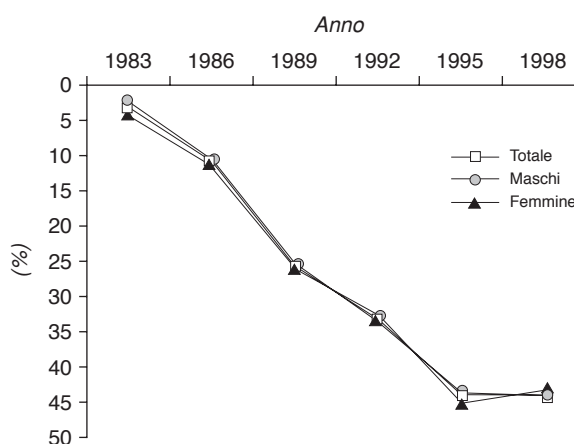


Fig. 1. - Percentuale di decremento, rispetto al 1980, del tasso standardizzato di mortalità in Italia, per bronchite, asma e enfisema (cod. ICD IX, 490-493), stratificata per sesso.

Tabella 1. - Decessi per malattie respiratorie, in Italia, nel 1998 (totale e broncopneumopatia cronica ostruttiva)

	Totale		Maschi		Femmine		Rapporto
	N. decessi	Tasso (a)	N. decessi	Tasso (a)	N. decessi	Tasso (a)	maschi/femmine
Bronchite, enfisema, asma Codici ICD-IX (490-493)	18 186	11,86	11 847	18,36	6 339	5,37	1,87
Malattie respiratorie Codici ICD-IX (460-519)	36 834	23,75	21 591	34,28	15 243	3,22	1,42

(a) Tasso di mortalità aggiustato per età, per 100 000 persone, utilizzando la popolazione mondiale come riferimento.

Morbosità

Benché la BPCO rappresenti, attualmente, uno dei principali problemi socio-sanitari a livello mondiale e si preveda che continuerà ad esserlo anche nel prossimo futuro, alcune caratteristiche concernenti tale patologia sono ancora da definire.

Uno di questi aspetti è la determinazione della reale prevalenza nella popolazione. Anche all'interno di uno stesso campione, infatti, la prevalenza può variare notevolmente in base agli strumenti che si utilizzano per diagnosticarla: sintomi respiratori riferiti dal paziente, diagnosi medica, presenza d'alterata funzione polmonare.

Studi epidemiologici condotti in Europa hanno indicato che il 4-6% della popolazione adulta soffre di BPCO, in forma clinicamente rilevante, sebbene i due terzi dei soggetti affetti mostrino alterazioni funzionali di lieve entità. La prevalenza cresce all'aumentare dell'età [7].

Secondo uno studio condotto dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), tra il 1999 ed il 2000, su un campione di famiglie italiane, la percentuale di popolazione che ha riferito di essere affetta da bronchite cronica o enfisema o insufficienza respiratoria, è stata pari al 4,4% (4,8% negli uomini; 3,9% nelle donne). I tassi di prevalenza più elevati sono stati riscontrati nei soggetti di età superiore a 64 anni (totale 14,1%; maschi 18,3%; femmine 11,2%) [16].

Un'altra fonte di statistiche sanitarie utile per identificare con maggior chiarezza il peso della BPCO nel nostro paese è rappresentata dalle schede di dimissione ospedaliera. I dati relativi al 2000 hanno mostrato che il 20,6% delle dimissioni per patologie respiratorie, vale a dire 126 927 casi, è stato codificato con il DRG (*diagnosed related group*) 88, corrispondente alla BPCO. Esse hanno comportato un totale di 1 159 995 giornate di degenza, con una degenza media di 9,4 giorni [17]. In realtà, questo dato può essere sottostimato, in quanto molti ricoveri per BPCO sono stati classificati sotto altri DRG: ad es. le riacutizzazioni spesso sono state classificate con il DRG che identifica l'insufficienza respiratoria.

In Olanda, è stato utilizzato un modello dinamico di tavole attuariali per stimare le dimensioni del problema BPCO nel prossimo futuro [18]. Si stima che i cambiamenti previsti nelle dimensioni e nella composizione della popolazione causeranno un aumento della prevalenza della BPCO in entrambi i sessi; essa raggiungerà, nel 2015, il 3,3% nei maschi (nel 1994 era il 2,1%) ed il 2,3% nelle femmine (nel 1994 era 1,0%). Le contemporanee modificazioni previste nelle abitudini al fumo della popolazione agiranno, invece, diversamente, in relazione al sesso considerato, limitando l'aumento al 2,9% nei maschi ed incrementando ulteriormente la prevalenza nelle femmine fino a raggiungere il 2,5%. Nello stesso studio sono stati calcolati anche gli aumenti dei costi socio-sanitari correlati all'incremento della prevalenza della BPCO. Il totale degli anni di vita perduti aumenterà del 60% ed il totale di quelli aggiustati per invalidità (*disability-adjusted life years, DALYs*) di ben il 75%. I costi sociosanitari aumenteranno del 90%: di questi, circa il 90% saranno causati dai fumatori [18]. Il modello utilizzato in questo studio dimostra inequivocabilmente che il problema BPCO è destinato ad incrementarsi nei prossimi decenni, prevalentemente a carico del sesso femminile. Le cause principali di quest'incremento sono da ricercarsi nell'abitudine al fumo dei decenni passati e nell'invecchiamento della popolazione.

Appare interessante notare che, tra i paesi industrializzati, il Giappone mostra prevalenze di BPCO veramente basse rispetto agli altri paesi. Nel 1999, le persone affette da questa patologia sono state stimate in 212 000 (139 000 maschi), pari ad una prevalenza dello 0,17% nella popolazione generale. La principale ragione dei bassi livelli di BPCO presenti attualmente in Giappone è da ricercarsi nel forte ritardo con il quale il tabagismo si è sviluppato in questa nazione, rispetto agli altri paesi industrializzati, a causa di fattori culturali e dei problemi socio-economici sviluppatisi dopo la seconda guerra mondiale [13].

L'importanza del sesso e delle abitudini al fumo nello sviluppo della BPCO è stata esaminata, in Italia, da Viegi *et al.* [19], utilizzando dati raccolti, attraverso

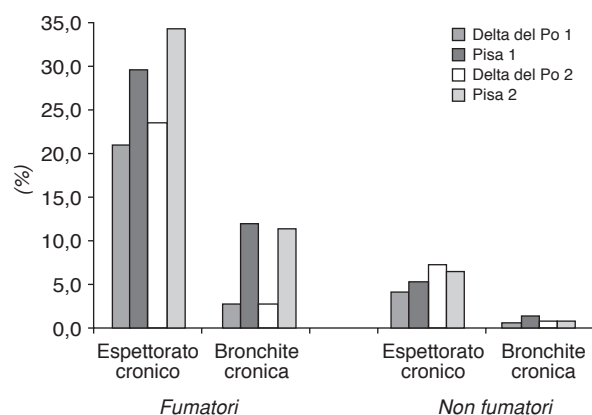


Fig. 2. - Tassi di prevalenza (%) di bronchite ed espettorato cronici, stratificati per abitudine al fumo, nei maschi partecipanti agli studi del Delta del Po e di Pisa-Cascina (modificata da [19, 21]).

l'uso di un questionario, in due studi longitudinali eseguiti nella zona rurale del Delta del Po e nell'area urbana di Pisa-Cascina, tra il 1980 ed il 1993. I tassi di prevalenza della diagnosi di bronchite cronica e del sintomo espettorato cronico, stratificati per sesso ed abitudine al fumo, sono illustrati nelle Fig. 2 e 3. E' importante notare come la prevalenza di bronchite cronica sia ampiamente inferiore a quella di espettorato cronico, sintomo in base alla cui presenza dovrebbe essere fatta diagnosi di bronchite cronica, secondo un approccio standardizzato nella letteratura medica sin dal 1959 [20]. Questi risultati indicano che, ove sia presa in considerazione la sola diagnosi, la frequenza della malattia è sottostimata [21].

L'entità della sottodiagnosi della BPCO oscilla, in letteratura, tra il 25 ed il 50% e, talora, anche più [1, 22, 23].

Due studi trasversali, volti ad indagare la presenza di sintomi e malattie respiratori, in due campioni di popolazione generale abitanti nella stessa area del Nord della Svezia (circa 5700 soggetti, appartenenti a tre fasce di età: 35-36, 50-51 e 65-66 anni), sono stati condotti a circa 6 anni di distanza l'uno dall'altro, utilizzando un questionario postale [24]. La funzione polmonare è stata valutata in sotto-campioni stratificati. Dei soggetti individuati come affetti da bronchite cronica, solo il 25% nel 1986 e il 23% nel 1992 avevano avuto una diagnosi di bronchite cronica, enfisema o BPCO precedente all'esecuzione dello studio. Una limitazione cronica al flusso aereo, definita dalla presenza di un rapporto tra FEV_1 e capacità vitale forzata (FVC) $<70\%$ e del $FEV_1 <80\%$ del valore teorico, è stata trovata in 171 soggetti nello studio condotto nel 1986-87 (12% degli esaminati), e in 166 nel 1993-94 (11%). Nel 1986-87, tra i soggetti con ostruzione cronica al flusso aereo, il 26% presentava già prima dello studio una diagnosi di bronchite cronica o enfisema; tale percentuale è aumentata fino

al 58%, includendo anche la diagnosi d'asma o l'uso di farmaci antiasmatici. Nello studio successivo i corrispondenti valori erano lievemente superiori: 31% e 63%, rispettivamente.

Importanti differenze nella prevalenza della diagnosi di bronchite cronica sono state rilevate anche in uno studio condotto, nel 1996, in tre grandi città del Nord Europa: 10,6% a Tallinn, 3,4% a Helsinki e 3,0% a Stoccolma [25].

Uno studio francese, condotto mediante questionario auto-somministrato, su un campione rappresentativo di soggetti ($n = 14\,076$) di età superiore a 24 anni, ha confermato che la prevalenza di tosse e/o espettorato cronici è molto superiore alla prevalenza di bronchite cronica: 11,7% e 4,1%, nell'ordine. Negli individui con presenza di co-morbidità cardio-respiratoria (in particolare, sono state considerate nella co-morbidità le seguenti patologie: asma, pleurite, tubercolosi polmonare, bronchiectasie, ed insufficienza respiratoria), i valori si sono innalzati fino a 24,4% e 10,4%, rispettivamente. La prevalenza di bronchite cronica è stata più alta nei fumatori. Nei soggetti con bronchite cronica, il 44,6% ha eseguito una spirometria od il monitoraggio del picco di flusso espiratorio, il 24% è stato precedentemente diagnosticato affetto da tale malattia ed il 7,2% era già in terapia medica [26].

Anche quando la diagnosi di BPCO è basata su un riscontro oggettivo, quale la spirometria, la variabilità all'interno della stessa popolazione può essere ampia in considerazione dei diversi criteri che le principali società scientifiche internazionali adottano per definire la presenza di ostruzione bronchiale. Per esempio, Viegi *et al.* [27] hanno dimostrato, in un campione di popolazione generale adulta di età maggiore di 25 anni, che il tasso di prevalenza dell'ostruzione delle vie aeree varia dall'11%, ottenuto applicando il criterio ERS [1], al 18% utilizzando il criterio definito "clinico" (criterio che alcuni anni più tardi è stato utilizzato per definire i

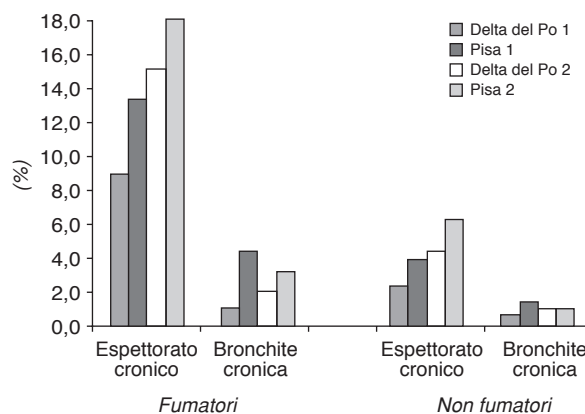


Fig. 3. - Tassi di prevalenza (%) di bronchite ed espettorato cronici, stratificati per abitudine al fumo, nelle femmine partecipanti agli studi del Delta del Po e di Pisa-Cascina (modificata da [19, 21]).

gradi 1-4 del criterio GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) [28], fino al 40,4% considerando il criterio ATS pubblicato nel 1986 [29]. Nella Tab. 2 sono illustrate le variazioni dei tassi di prevalenza di BPCO in relazione all'età. L'andamento delle variazioni è confermato anche dopo stratificazione per abitudine al fumo e presenza/assenza di sintomi e malattie respiratori. Valutando quest'ultimo aspetto, la massima specificità ed il massimo valore predittivo sono stati ottenuti con il criterio ERS, ed i minimi con il criterio ATS, mentre di senso opposto sono stati i risultati concernenti la sensibilità; l'accuratezza globale è stata leggermente inferiore con il criterio ATS. Analisi di regressione logistica multipla hanno indicato un maggior numero di associazioni significative con fattori di rischio noti per ostruzione delle vie aeree quando la diagnosi è stata effettuata con il criterio clinico e con il criterio ATS. Quindi, ulteriori studi sono necessari per individuare un criterio standardizzato, epidemiologicamente valido, che sia accettato da tutte le società che si occupano di medicina respiratoria, in modo da rendere confrontabili, nel futuro, i dati raccolti in varie parti del mondo.

Probabilmente, tale obiettivo non è ancora stato raggiunto, anche dopo l'introduzione del criterio GOLD di diagnosi di BPCO. Infatti, la capacità, da parte di tale criterio, di fornire informazioni di valore prognostico nei pazienti BPCO è stata messa in discussione da Vestbo e Lange [30]. La sua applicabilità all'intera popolazione, a prescindere dall'età, è stata criticata da Hardie *et al.* [31].

La percezione che molti soggetti siano affetti da BPCO senza saperlo, ritardando, quindi, i tempi dell'intervento terapeutico e permettendo alla patologia di evolvere verso gradi più severi, ha spinto alcuni ricercatori ad ideare studi di diagnosi precoce. Lo studio olandese DIMCA (*Detection, Intervention, and Monitoring of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma*) ha evidenziato che il 7,7% della popolazione generale è affetto da riduzione persistente della funzione polmonare o da aumentata reattività bronchiale, il 12,5% da rapido declino della funzione polmonare (>80 ml/anno) associato a segni di iperreattività bronchiale ed il 19,4% da segni oggettivi lievi di BPCO o asma [32].

Uno studio condotto in Polonia utilizzando uno screening spirometrico su soggetti fumatori di età superiore ai 39 anni ed un consumo cumulativo di sigarette > 10 pacchetti/anni (media di sigarette fumate quotidianamente x anni di fumo/20), ha evidenziato che il 24,3% del campione mostrava segni spirometrici di ostruzione, di cui il 9,5% lieve, il 9,6% moderata ed il 5,2% severa [33]. Tra l'altro, il medesimo gruppo di ricerca è stato in grado di dimostrare, in un sottogruppo di fumatori, dopo un breve intervento di *counselling* contro il fumo, che quelli con funzione polmonare ridotta avevano un tasso di cessazione, ad un anno, all'incirca doppio rispetto a quelli con spirometria normale [34].

Tabella 2. - Tassi di prevalenza dell'ostruzione bronchiale, definita applicando i criteri ERS*, ATS** e GOLD***, stratificati per fasce di età [27]

Età	Criterio		
	ERS	GOLD	ATS
25-45 anni	10,8%	9,9%	27,0%
≥ 46 anni	12,2%	28,8%	57,7%
Totale	11,0%	18,0%	40,4%

*ERS: European Respiratory Society; **ATS: American Thoracic Society; ***Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Lo studio multicentrico ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*), condotto in 16 nazioni, su una popolazione di quasi 18 000 soggetti di età compresa tra 20 e 44 anni, ha trovato che la prevalenza media di bronchite cronica, in questa fascia di età, è pari al 2,6%, confermando, contemporaneamente, un'amplissima variabilità tra nazioni (da 0,7 a 9,7%). Lo studio ha, inoltre, cercato di valutare i fattori che influenzano tale variabilità, giungendo alla conclusione che solo il 30% delle variazioni geografiche di prevalenza può essere spiegato dalle diverse abitudini al fumo, suggerendo che altri fattori ambientali e/o genetici possano svolgere un ruolo importante nello sviluppo della BPCO [35].

Fattori di rischio

La BPCO, come altre condizioni morbose ad eziologia multifattoriale, deriva dall'interazione tra fattori di tipo ambientale ed i cosiddetti fattori dell'ospite.

I fattori di rischio favorevoli lo sviluppo di BPCO sono tradizionalmente suddivisi in fattori di rischio esogeni e fattori di rischio endogeni, che, singolarmente o in sinergia, determinano il grado di suscettibilità del soggetto allo sviluppo della malattia. Una panoramica dei fattori dell'ospite e dei fattori di tipo ambientale è mostrata in Tab. 3 [36, 37].

Fattori di rischio esogeni

Fumo di tabacco

Che il fumo di tabacco sia il principale fattore di rischio per lo sviluppo della BPCO è, da molto tempo, una certezza incontrovertibile. Ogni aspetto, nell'abitudine tabagica, assume un proprio peso nel determina-

Tabella 3. - Fattori esogeni ed endogeni in relazione allo sviluppo di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (modificata da [36, 37])

Fattori endogeni	Fattori esogeni
Razza	Fumo di tabacco
Sesso	Esposizione lavorativa
Anamnesi familiare positiva per BPCO	Inquinamento <i>outdoor</i>
Pattern genico predisponente lo sviluppo di BPCO	Inquinamento <i>indoor</i>
Deficit di α -1-antitripsina	Esposizione a fumo di tabacco ambientale (ETS)
Basso peso alla nascita	Abuso di alcool
Malattie respiratorie durante l'infanzia	Dieta povera di frutta
Atopia (elevati livelli di IgE)	Basso livello di stato socio-economico
Iper-reattività bronchiale	
Suscettibilità individuale ai fattori di rischio esogeni	

re la malattia: l'età d'inizio, il tipo e la media di sigarette fumate, gli anni di fumo trascorsi. Tuttavia, è osservazione comune che questa patologia non si sviluppa in tutti i fumatori, ma solo in una piccola percentuale di essi, che, secondo gli studi, varia tra il 10 ed il 20% [38], anche se appare plausibile che questi valori sottostimino il dato reale. Infatti, recenti indagini epidemiologiche [37, 39, 40] mostrano che segni o sintomi di BPCO sono presenti nel 40-50% dei fumatori.

L'elemento genetico svolge un ruolo non secondario nello sviluppo della BPCO, come emerge anche dall'osservazione che i danni legati al fumo attivo sembrano avere un peso diverso nei due sessi. Secondo uno studio condotto in Canada, paese in cui la storia di fumo nelle donne è una delle più antiche tra tutti i paesi industrializzati, tra i fumatori di età compresa tra 35 e 64 anni, il rischio relativo di avere bronchite cronica è stato 3,72 (95% CI 1,61-8,56) nei maschi e 4,21 (95% CI 2,57-6,89) nelle femmine. Inoltre, nelle femmine è risultata superiore anche la quota di BPCO attribuibile al fumo di sigaretta (46,1% vs 31,4%) [41].

Altri studi, nel mondo, sembrano confermare la maggior suscettibilità del sesso femminile ai danni indotti dal fumo [42, 43].

Rispetto ai non fumatori, i fumatori correnti mostrano un tasso di mortalità per BPCO pari a 12,7 volte. Inoltre, esso cresce all'aumentare della media giornaliera di sigarette fumate: nei fumatori di meno di 15 sigarette/die il tasso è pari a 8,6, mentre sale a 22,5 volte, quando si superano le 24 sigarette/die [44].

Uno studio prospettico condotto in Cina ha confermato sia la correlazione tra fumo di sigaretta e mortalità per BPCO, sia la presenza di una forte relazione dose-risposta. In questo studio il rischio relativo aggiustato di mortalità per i maschi fumatori è stato pari a 2,5, vale a dire, molto più basso di quello evidenziato dal summenzionato studio di coorte sui medici inglesi. Una possibile spiegazione è che, in Cina, il tabagismo si è sviluppato con alcuni decenni di

ritardo rispetto alla Gran Bretagna e così il danno da fumo non ha ancora esplicato tutta la sua potenzialità [45]. Inoltre, per i non fumatori, vi può essere l'effetto di confondimento dovuto all'esposizione diffusa all'inquinamento atmosferico interno.

In una recente pubblicazione, è stato stimato che, nel periodo compreso tra il 1995 ed il 1999, all'interno della popolazione adulta statunitense, il fumo abbia causato poco meno di 65 000 morti per BPCO ogni anno [46].

La prevalenza di BPCO e le abitudini al fumo sono state attentamente studiate, nella popolazione americana, da Mannino *et al.* [47]. Secondo questo studio, tra i maschi americani di razza caucasica, la prevalenza di BPCO ha raggiunto il 4,6% nei non fumatori, il 7,9% negli ex-fumatori e l'11,2% nei fumatori correnti; anche tra le donne è presente lo stesso andamento ed i valori, per le tre categorie, sono 6,8%, 12,1% e 14,7%, rispettivamente. Come si può osservare, ancora una volta i valori nel sesso femminile sono più elevati che in quello maschile.

In Italia, la relazione tra fumo e BPCO è stata studiata da Viegi *et al.* [19] nei due studi longitudinali eseguiti nella zona rurale del Delta del Po ed in quella urbana di Pisa-Cascina, tra il 1980 ed il 1993. In particolare, nel secondo studio trasversale di Pisa-Cascina, condotto nel periodo 1991-1993, la prevalenza di bronchite cronica, nei maschi di età compresa tra 25 e 64 anni, è passata dall'1% dei non fumatori al 9% dei fumatori correnti; nei soggetti di età superiore a 64 anni, la prevalenza è passata dal 5 al 26% nelle stesse categorie. Un andamento simile è presente anche per l'enfisema: dal 4 al 9% nella fascia di età minore e dal 5 al 25% in quella più anziana. Lo stesso risultato è stato osservato anche tra le donne, dove tuttavia, le prevalenze sono generalmente più basse. Nello stesso studio [19], è stata indagata anche la relazione tra fumo e sintomi respiratori caratteristici della BPCO quali tosse e catarro cronici. Anche in questo caso, le prevalenze sono state notevolmente superiori nei fumatori,

rispetto ai non fumatori, e, in ciascuna delle categorie, negli anziani. Ad esempio, per la tosse cronica le prevalenze sono state: 8 vs 38% (non fumatori vs fumatori di età compresa tra 25 e 64 anni) e 16 vs 58% (non fumatori vs fumatori di età superiore a 64 anni).

Un altro studio italiano, condotto su un campione di popolazione generale di età compresa tra 40 e 59 anni, ha dimostrato che il rischio di sviluppare BPCO è correlato con il numero di sigarette fumate quotidianamente e, specialmente, con la quantità totale di fumo del paziente espressa in pacchetti/anni. In questo studio la prevalenza di BPCO nei maschi varia da 10,7% (1-14 sigarette/die) a 36,5% (>25 sigarette/die) e da 7,5% (1-14 pacchetti/anni) a 41,3% (>30 pacchetti/anni). Tra le donne è presente lo stesso andamento: ad es. da 1,9% (1-14 pacchetti/anni) a 14,9% (>14 pacchetti/anni) [48].

Anche la funzione polmonare è fortemente influenzata dall'abitudine al fumo. I fumatori presentano un rischio elevato di una diminuzione annuale del FEV₁ superiore alla norma. Tale eccesso varia da 7 [49] a 33 ml/anno [50], secondo lo studio considerato, fino ad arrivare a valori di 200 ml/anno in soggetti particolarmente suscettibili [51]. Anche nel caso della funzione polmonare, sembra che esista una relazione dose-risposta tra l'intensità del declino del FEV₁ e la quantità di fumo.

Durante il secondo studio trasversale condotto nel Delta del Po, Viegi *et al.* [27] hanno valutato la presenza di ostruzione al flusso delle vie aeree (definita utilizzando i criteri ERS del 1995, ATS del 1986 e "clinico"). La prevalenza di ostruzione è stata più elevata tra i fumatori, qualunque fosse il criterio utilizzato.

Esposizione professionale

L'esposizione professionale cronica a polveri, fumi e gas può contribuire allo sviluppo di BPCO. Lavoratori particolarmente esposti a tale rischio appartengono, tradizionalmente, ai settori metallurgico e minerario (assai

importante è l'esposizione ad inquinanti quali cadmio, cristalli di silice, carbone e berillio), edile, agricolo (esposizione a polvere di cereali), tessile e chimico (esposizione a solventi organici come formaldeide o stirene) oltre a quello delle cartiere [1, 52-58]. Anche i dipendenti delle industrie alimentari, gli addetti al trasporto di merci, ed il personale militare sembrano non sottrarsi al rischio di sviluppare patologie respiratorie ostruttive [52, 53] (Tab. 4).

In epidemiologia, l'esposizione lavorativa può essere stimata mediante la somministrazione di questionari oppure creando particolari categorie di rischio per lavoratori di differenti settori, al fine di fornire una stima semiquantitativa dell'esposizione cumulativa, tramite la cosiddetta *job exposure matrix* (JEM) [59]. E' possibile che l'adozione di differenti metodologie nella stima del rischio lavorativo possa portare a conclusioni assai diverse, finanche nell'ambito di uno stesso studio qualora siano applicate entrambe [52, 60].

Gli effetti respiratori dell'esposizione lavorativa a polveri e/o fumi e/o gas sono stati studiati, mediante somministrazione di un questionario standardizzato ed esecuzione di prove di funzione respiratoria, in un campione di popolazione generale residente in un'area rurale dell'Italia settentrionale, tra 1635 soggetti d'età compresa tra 18 e 64 anni [61]. Gli uomini esposti hanno mostrato un significativo aumento del rischio di tosse (OR 1,69; 95% CI 1,17-2,43), di espettorato (OR 1,64; 95% CI 1,14-2,36) e di alterazioni della funzione polmonare (OR 1,45; 95% CI 1,03-2,05), rispetto a soggetti non esposti. Nelle donne, l'esposizione lavorativa è risultata associata significativamente ad un aumentato rischio d'asma bronchiale (OR 3,29; 95% CI 1,31-8,25).

La relazione tra esposizione occupazionale e sviluppo di patologie respiratorie è stata approfondita nello studio ECRHS, realizzato in 14 paesi industrializzati, su un campione di 13 253 soggetti d'età compresa tra 20 e 44 anni [62]. In questa ricerca, realizzata mediante questionario e JEM, è stata evidenziata una significativa associazione tra esposizione a

Tabella 4. - Esposizione lavorativa correlata allo sviluppo di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Contaminante ambientale	Settore lavorativo
Cristalli di silice, carbone	Lavoratori del settore estrattivo
Vapori di cadmio	Lavoratori dell'industria metallurgica (leghe in rame-cadmio)
Berillio	Lavoratori dell'industria estrattiva
Isocianati	Lavoratori di industrie produttrici di sostanze isolanti, plastica, vernici
Polveri	Addetti ad escavazione di tunnel
Legno/carta	Lavoratori delle cartiere
Polvere di cotone	Lavoratori del settore tessile
Polvere di grano, cereali	Agricoltori, lavoratori del settore alimentare
Prodotti ammoniacali	Lavoratori presso industria produttrice di ammoniaca
Solventi organici (formaldeide, stirene)	Lavoratori del settore chimico

polveri, fumi e gas e sviluppo di bronchite cronica. La relazione tra esposizione occupazionale e presenza di alterazioni della funzione polmonare è risultata, invece, non statisticamente significativa.

Diversamente, i risultati di un altro recente studio hanno evidenziato, in soggetti esposti a polveri (esposizione rilevata tramite questionario), un accelerato declino della funzione polmonare oltre che un incremento della prevalenza di sintomi e/o malattie respiratorie cronici [63].

Uno studio epidemiologico longitudinale condotto in Norvegia [64] tra 1933 soggetti, di età compresa tra 22 e 54 anni, ha evidenziato un accelerato declino del FEV₁ in lavoratori esposti a biossido di zolfo (SO₂) ed a fumi di metallo: tale declino era proporzionale al numero di sostanze nocive cui il lavoratore era stato esposto. La concomitante abitudine al fumo di sigaretta ha contribuito, in misura importante, alla determinazione di tale alterazione della funzione polmonare.

Tale risultato concorda con quelli ottenuti in precedenti studi epidemiologici, realizzati su campioni di popolazione generale [52, 54].

In un recentissimo articolo di revisione della letteratura esistente, è stato calcolato che la percentuale del rischio attribuibile di popolazione, dovuto all'esposizione occupazionale, è di circa il 15% per la bronchite cronica e del 18% per la presenza di alterazioni della funzione polmonare compatibili con un quadro di BPCO [52, 54].

Inquinamento outdoor

Gli effetti negativi dell'inquinamento atmosferico sulla salute respiratoria sono da tempo oggetto di studio [65-68].

La rilevanza di tale tematica ha cominciato ad essere percepita dalla comunità scientifica sin dal 1952, in occasione di un grave episodio di inquinamento atmosferico avvenuto a Londra, che condusse al decesso, in un breve lasso di tempo, di circa 4000 persone, per cause eminentemente respiratorie [69].

Successive ricerche epidemiologiche hanno posto l'accento sul ruolo del cosiddetto "fumo nero", costituito da particelle corpuscolate derivanti dalla combustione di combustibili fossili, nel determinare un aumento della prevalenza di sintomi respiratori compatibili con bronchite cronica [67]. Altri importanti inquinanti *outdoor* sono gli ossidi di azoto (NO_x), prodotti dal traffico auto-veicolare e da processi di combustione, anch'essi dotati d'azione irritante, e l'ozono (O₃), derivato da reazioni fotochimiche correlate al traffico delle città ed in grado di indurre un quadro di iperreattività bronchiale nei soggetti esposti [65, 66].

L'inquinamento atmosferico è, tradizionalmente, determinato dall'interazione tra attività a carattere "ossidante" (caratterizzata dalla forte presenza di NO_x

e derivati carboniosi) e "riducente" (caratterizzata, in particolare, dalla presenza di ossidi di zolfo e particolato sospeso respirabile) [70].

Nel tempo, le malattie respiratorie e la mortalità ad esse correlata sono state associate, con sempre maggiore evidenza, alla presenza d'inquinanti atmosferici [67].

Negli ultimi anni, una particolare attenzione è stata riservata dalla comunità scientifica allo studio delle correlazioni tra esposizione acuta ad incrementi dei livelli di particelle fini con diametro aerodinamico inferiore a 10 µm (PM₁₀) od a 2,5 µm (PM_{2,5}), ed aumento della mortalità per cause cardio-respiratorie [67, 71]. In tal senso, Laden ha, recentemente, rilevato come incrementi di 10 µg/m³ di PM_{2,5}, inquinante prodotto in maniera peculiare dal traffico auto-veicolare, siano correlati ad incrementi della mortalità giornaliera del 3,4% (CI 95% 1,7-5,2 %) [72].

Possiamo considerare l'azione dell'inquinamento atmosferico suddivisa in effetti a lungo termine ed in effetti a breve termine.

Per ciò che riguarda i primi, elevati livelli d'inquinamento atmosferico sono apparsi correlati alla presenza di sintomi e malattie respiratorie in vari paesi europei ed extraeuropei. Tale fenomeno è risultato statisticamente significativo anche per ciò che concerne la presenza di alterazioni della funzione polmonare [67]. Negli Stati Uniti, la presenza di bronchite cronica è stata significativamente associata ad inquinamento da particelle fini [73]. In Italia, è stato dimostrato che soggetti residenti in un'area rurale presentano tassi di prevalenza di sintomi respiratori minori rispetto a coloro che vivono in ambiente urbano [19]. Un altro importante studio europeo ha evidenziato, negli adulti, un aumento del rischio di sviluppare un quadro di bronchite cronica conseguente ad esposizione ad inquinamento da traffico auto-veicolare [74].

Per ciò che concerne gli effetti dell'inquinamento sulla funzione polmonare, lo studio svizzero SAPALDIA (*Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults*) ha evidenziato un significativo decremento di FVC e del FEV₁ associato ad inquinamento da biossido d'azoto (NO₂), SO₂ e PM₁₀ [75].

In relazione alla mortalità per patologie cardio-respiratorie, studi statunitensi hanno dimostrato una significativa correlazione tra esposizione cronica ad inquinanti ambientali ed aumento della percentuale di decessi per le suddette patologie [76, 77]. Un recente studio epidemiologico, realizzato su 500 000 soggetti seguiti con un follow-up di 16 anni, ha mostrato che ogni incremento di 10 µg/m³ di particelle fini è associato a circa il 4% di aumento del rischio di mortalità per qualsiasi causa, il 6% per cause cardio-polmonari, l'8% per cancro del polmone [78]. Del resto, anche una ricerca olandese, effettuata su 5000 persone studiate per otto anni, ha evidenziato un incre-

mento del rischio relativo di mortalità per cause cardio-respiratorie nei residenti in zone caratterizzate da elevato traffico autoveicolare (OR 1,95; 95% CI 1,09-3,52) [79].

In relazione agli effetti a breve termine degli inquinanti atmosferici sulla salute respiratoria, è stato stimato che, per ogni aumento di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di PM_{10} , si ha un incremento della mortalità del 3,4% per malattie respiratorie ed un incremento di circa l'1% delle ammissioni ospedaliere e delle visite urgenti per patologie respiratorie [71]. Anche lo studio europeo APHEA2 (*Air Pollution and Health. A European Approach 2*) ha confermato la relazione tra incremento della mortalità per malattie respiratorie ed esposizione ad inquinamento atmosferico [80].

Inquinamento indoor

Gli ambienti *indoor* comprendono luoghi di vita e di lavoro quali abitazioni, uffici, strutture comunitarie, locali destinati ad attività ricreative e sociali, mezzi di trasporto pubblici.

Nei paesi industrializzati, le persone trascorrono la maggior parte del loro tempo in ambienti confinati, e, pertanto, sono esposte, con notevole continuità, agli effetti dannosi degli inquinanti interni [81]. Si consideri, inoltre, che le concentrazioni della maggior parte degli inquinanti tipicamente *indoor* sono generalmente maggiori di quelle *outdoor* per gli stessi inquinanti [82].

Per ciò che concerne la presenza di fumo di tabacco nell'ambiente (denominato, nei paesi anglosassoni, *environmental tobacco smoke*, ETS), vari studi hanno dimostrato, nei bambini, una significativa correlazione tra esposizione ad ETS ed aumento della prevalenza di sintomi respiratori cronici [83]. L'esposizione al fumo attivo della madre è stata, altresì, associata ad una riduzione del fisiologico tasso di incremento del FEV_1 , proprio della fase di accrescimento dei bambini [84, 85]. E' ipotizzabile che un'insufficiente maturazione dell'apparato respiratorio durante l'infanzia possa costituire un fattore di rischio per lo sviluppo di BPCO nel corso della vita adulta [86]. L'influenza del fumo passivo sulla salute respiratoria appare rilevante anche negli adulti. In Svizzera, lo studio SAPALDIA, realizzato su 9651 adulti, ha evidenziato una significativa associazione tra sintomi di bronchite cronica ed esposizione ad ETS (OR 1,50; 95% CI 1,11-2,02); tale associazione è risultata direttamente proporzionale al numero delle ore giornaliere di esposizione [87]. In Italia, lo studio SEASD (Studio Epidemiologico sull'Ambiente e Salute delle Donne) in quattro aree italiane, realizzato su un campione di 2335 donne non fumatrici (età compresa tra 19 e 99 anni), ha evidenziato una correlazione tra esposizione ad ETS e BPCO (OR 4,20; 95% CI 1,80-9,61) [88]. Più controversa appare l'azione del fumo passivo sulla funzione

polmonare dell'adulto. Recentemente, lo studio statunitense NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) ha evidenziato una riduzione della funzione polmonare soltanto nelle donne esposte ad ETS [89].

Un altro importante inquinante degli ambienti confinati è il particolato sospeso respirabile, prodotto essenzialmente dal fumo di tabacco, da processi di combustione e dal traffico auto-veicolare presente nelle vicinanze delle abitazioni. Nei bambini, incrementi delle concentrazioni di particelle nell'aria ambiente sono stati correlati con un aumento dell'incidenza di sintomi respiratori delle basse vie aeree [90]. Anche negli adulti, prevalenze significativamente maggiori di tosse ed espettorato cronici sono state correlate alla presenza di elevate concentrazioni *indoor* di PM_{10} [91]. In Italia, l'influenza nociva di elevati livelli di $\text{PM}_{2,5}$ sulla salute respiratoria dei soggetti esposti è stata rilevata in due importanti studi epidemiologici realizzati su campioni di popolazione generale residenti in una zona rurale e in una urbana [92, 93].

Un altro importante inquinante del micro-ambiente è NO_2 . Fonti di NO_2 sono, tipicamente, cucine a gas, caldaie e traffico auto-veicolare presente nelle vicinanze delle abitazioni. Donne e bambini risultano, generalmente, più suscettibili all'azione nociva di tale inquinante sull'apparato respiratorio [94, 95]. In Italia, gli effetti della presenza di fonti di NO_2 sono stati studiati in un campione di popolazione generale residente nell'area del Delta Padano. Nei maschi, un significativo aumento del rischio relativo è stato rilevato, per le seguenti associazioni: uso di gas petroli liquefatti (GPL) in bombole per cucinare con tosse (OR 1,66; 95% CI 1,12-2,46); uso di stufe a gas/kerosene con tosse (OR 1,44; 95% CI 1,04-1,98) ed espettorato (OR 1,39; 95% CI 1,01-1,91). Nelle donne, un aumento significativo del rischio relativo è stato registrato solo per la dispnea con: uso di gas petroli liquefatti (GPL) in bombole per cucinare (OR 1,45; 95% CI 1,0-2,10) ed uso di stufe a gas/kerosene (OR 1,46; 95% CI 1,09-1,96) [96].

Anche la formaldeide, sostanza organica in fase di vapore, è in grado di influire sulla salute respiratoria dei soggetti. Tale inquinante è prodotto soprattutto da sostanze adesive, pitture, arredamenti, fumo di tabacco e resine isolanti tipo urea-formaldeide (UFFI). In bambini sani ed asmatici, elevati livelli di formaldeide sono stati correlati ad un'aumentata prevalenza di sintomi respiratori compatibili con asma e bronchite cronica [97].

Un analogo effetto sull'apparato respiratorio è attribuibile ai composti organici volatili (VOC), gruppo composito di sostanze emesse da solventi, vernici, stampanti, fotocopiatrici, arredamenti e fumo di sigaretta [98].

Menzioniamo, infine, per completezza, le muffe ed i principali allergeni *indoor* (dovuti essenzialmente alla presenza di acari, animali domestici e microrganismi che prosperano in ambienti ad elevato tasso di umidità), caratterizzati da un notevole potere allergizzante ed in grado di favorire l'insorgenza di un quadro di iperreattività bronchiale nei soggetti esposti [99, 100].

Stato socio-economico

Con questo termine sono designati, in epidemiologia, una serie di indicatori come il livello d'istruzione, la posizione lavorativa ed il relativo reddito, le condizioni abitative della casa.

Vari studi epidemiologici, realizzati in paesi europei ed extraeuropei, hanno evidenziato una significativa correlazione tra l'appartenenza ad un basso livello socio-economico ed un aumento del rischio di sviluppare patologie ostruttive respiratorie [101]. E' ipotizzabile che soggetti dotati di un elevato livello d'istruzione e di una notevole posizione socio-economica siano in grado di sottrarsi, con maggiore facilità e consapevolezza, all'esposizione ai più comuni fattori di rischio per BPCO.

In realtà, l'eterogeneità stessa dei vari indicatori utilizzati per definire il livello dello stato socio-economico di un soggetto, non consente di giungere a conclusioni definitive. In Italia, ad esempio, Viegi *et al.* [102], studiando un campione di popolazione generale, non hanno riscontrato una chiara associazione tra rischio di sviluppare BPCO e basso livello di stato socio-economico. Nel lavoro, gli autori attribuiscono questa mancata correlazione ad una scarsa variabilità dello stato socio-economico stesso all'interno della popolazione oggetto di studio, oltre che ad un'azione "mascherante" da parte di altri fattori di rischio significativi, quali fumo di sigaretta, storia familiare di BPCO, anamnesi positiva per malattie respiratorie durante l'infanzia ed esposizione lavorativa.

Un recente studio epidemiologico realizzato in Danimarca tra 26 392 soggetti, sottoposti ad un follow-up di 12 anni, ha evidenziato una significativa relazione tra basso livello d'istruzione ed aumento della mortalità per BPCO, indipendentemente dalle abitudini al fumo [103].

Abitudini dietetiche

L'impatto dello stato nutrizionale sullo sviluppo di BPCO è argomento di notevole interesse, sviluppato specialmente negli ultimi anni. Nella Tab. 5 sono mostrati i gruppi alimentari o i singoli elementi studiati per una loro presunta azione protettiva nei confronti dello sviluppo di BPCO.

In generale, sostanze ad azione antiossidante, specialmente le vitamine, sembrano in grado di influire positivamente sul processo eziopatogenetico della

BPCO, modulando, parallelamente, la fisiologica riduzione della funzione polmonare legata all'aumentare dell'età [104]. Un recente studio caso-controllo britannico ha evidenziato come il consumo regolare di frutta e verdura sia correlato ad una riduzione del rischio di sviluppare patologie respiratorie croniche di tipo ostruttivo. La riduzione del rischio appare, altresì, indipendente dal ridotto introito calorico e dal relativo calo ponderale [105]. Appare, tuttavia, difficile l'attribuzione di tale azione protettiva nei confronti del parenchima polmonare ad uno specifico elemento. Questa difficoltà è attribuibile anche al fatto che, in taluni studi epidemiologici, è stata valutata l'assunzione giornaliera di singoli elementi mediante appositi questionari dietetici associati a specifiche tavole di composizione dei cibi, mentre, nell'ambito di altre indagini epidemiologiche, è stata considerata la semplice assunzione di gruppi alimentari spesso complessi, ricchi di elementi dotati di azione antiossidante, almeno a livello presuntivo (ad esempio la frutta) [104, 106].

Nel tempo, sono stati chiamati in causa, per i loro effetti benefici, vitamine (particolarmente, vitamina C e β -carotene), flavonoidi ed altri micronutrienti come il selenio [37, 101, 104, 106, 107]. Tra questi, soprattutto un adeguato introito di vitamina C sembra presentare una rilevante azione protettiva sulla funzione polmonare di soggetti adulti e bambini [37, 101, 104]. La dose giornaliera in grado di ottenere un tale effetto protettivo dovrebbe superare lievemente l'introito giornaliero raccomandato, in altre parole 60 mg il giorno per i soggetti non fumatori e 100 mg il giorno per i fumatori [104]. Negli Stati Uniti, linee-guida emanate dal National Cancer Institute raccomandano il consumo di cinque porzioni giornaliere di frutta e verdura, corrispondenti ad un introito giornaliero di vitamina C superiore a 200 mg [104]. Altri studi sono, evidentemente, necessari al fine di chiarire, con

Tabella 5. - Fattori alimentari dotati di azione protettiva contro lo sviluppo della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Grado di evidenza scientifica	Alimenti/sostanze
Azione certa	Frutta
Azione probabile	Vitamina C Vitamina E
Azione possibile	β -carotene Flavonoidi Acidi grassi ω -3 Selenio Verdura Cereali

maggiore sicurezza, i rapporti intercorrenti tra abitudini alimentari e sviluppo di BPCO. Un recente studio prospettico realizzato in tre paesi europei (Finlandia, Italia ed Olanda) tra 2917 uomini, d'età compresa tra 50 e 69 anni, sottoposti ad un follow-up di 20 anni, ha mostrato una relazione inversa tra un elevato introito di frutta e, in minor misura, di vitamina E, e mortalità per BPCO. Da notare, tuttavia, come tale effetto non sia stato significativo per vitamina C e β -carotene, considerati singolarmente, oltre che per la verdura ed il pesce [108].

Numerosi altri fattori di tipo alimentare sono stati studiati per una loro possibile azione protettiva sull'apparato respiratorio. L'assunzione di oligoelementi come il magnesio, l'elevato consumo di acidi grassi omega-3 od il regolare introito di cereali sembrano dotati di un effetto protettivo nei confronti dello sviluppo di un quadro d'iperreattività bronchiale e di un accelerato declino della funzione polmonare; tali conclusioni necessitano, tuttavia, di conferme [37, 101, 104, 106, 107].

L'abuso d'alcol è stato associato a prevalenze più elevate di BPCO e, più in generale, ad un accelerato declino della funzione polmonare [109]. Tuttavia, il recente studio olandese MORGEN (acronimo in olandese: *Monitoring of Risk Factors and Health in the Netherlands*), realizzato tra 13 651 soggetti (età compresa tra 20 e 59 anni) sottoposti ad un follow-up di quattro anni, ha evidenziato benefici effetti dell'alcol, se assunto in modeste quantità, sulla funzione polmonare dei soggetti studiati [107].

Fattori di rischio endogeni

Fattori genetici

Per quel che concerne i fattori genetici, le principali alterazioni fenotipiche studiate in relazione allo sviluppo di BPCO sono mostrate in Tab. 6.

In primis, è nota, da tempo, una trasmissione genetica di tipo mendeliano per il deficit di un importante inibitore delle proteasi seriche, l' α -1-antitripsina. Trattasi di una proteina pleiomorfa, caratterizzata da un notevole numero di varianti determinate all'elettroforesi. Tale tipo di deficit è tipico delle popolazioni di razza caucasica dell'Europa settentrionale [36, 110]. L'aumento del rischio di sviluppare enfisema polmonare è correlato ad un pattern genetico a carattere recessivo, dato dalla presenza di due alleli nulli o, soltanto, deficitari. Si tratta, quindi, di soggetti omozigoti ZZ (i più numerosi, caratterizzati dalla presenza di livelli plasmatici di α -1-antitripsina corrispondenti a circa il 15% dei valori normali) o soggetti omozigoti (*Null Null*) ed eterozigoti *Null* (caratterizzati da livelli plasmatici di α -1-antitripsina indosabili) [36, 111]. Esiste, inoltre, il genotipo SS (40% rispetto al normale livello plasmatico di α -1-antitripsina), non strettamente legato allo sviluppo di enfisema [36, 111]. Tuttavia, il significato della presenza di tale genotipo deve essere ancora chiarito [112]. Un discreto numero di soggetti, caratterizzati da omozigosi per pattern genico alterato, tende a sviluppare, in età giovanile, un enfisema di tipo panacinare, sebbene tale fenomeno non sia costante. E', infatti, possibile che un siffatto substrato genetico si estrinsechi nello sviluppo di bronchite cronica, in alterazioni respiratorie di tipo bronchiectasico oppure in un quadro di iperreattività bronchiale [36, 111]. E' necessario, tuttavia, rilevare, che l'espressione fenotipica delle alterazioni genetiche summenzionate è notevolmente influenzata, in maniera eterogenea, dall'abitudine al fumo di sigaretta. E' pertanto verosimile identificare, per il deficit dell' α -1-antitripsina, una penetranza incompleta del gene relativo [36, 111].

D'altra parte, altri fattori genetici ed ambientali sono, attualmente, allo studio per ciò che concerne un loro possibile ruolo modulante l'espressione fenotipica di tale tipo di deficit [36, 111, 113]. La sola condizione

Tabella 6. - Principali fattori individuali studiati in relazione allo sviluppo della broncopneumopatia cronica ostruttiva (modificata da [111])

Fattore alterato	Effetto delle alterazioni
α -1-antitripsina	Squilibrio tra inibitori dell'attività proteasica e proteasi stesse
α -1-antichimotripsina	Squilibrio tra inibitori dell'attività proteasica e proteasi stesse
Epossido idrolasi microsomiale	Deficit nei processi di detossificazione dai derivati del fumo di sigaretta
Glutazione S-transferasi	Deficit nei processi di detossificazione dai derivati del fumo di sigaretta
α -TNF (fattore di necrosi del tumore)	Aumento dell'attività pro-infiammatoria
Eme ossigenasi-1	Ridotta attività anti-ossidante
Gruppi sanguigni:	
sistemi AB0, secretore ABH, di Lewis	Marcatore genetico
Proteina di legame con la vitamina D	Marcatore genetico
Antigene di istocompatibilità HLA	Marcatore genetico

di eterozigosi per l'allele Z è ritenuta fattore di rischio per lo sviluppo di BPCO [112]. Inoltre, individui fumatori caratterizzati da un pattern SZ sembrano presentare un aumentato rischio di sviluppare BPCO [114]. Anche in questo caso, tale correlazione necessita di ulteriori ricerche [110].

Polimorfismi o mutazioni geniche dell' α -1-antichimotripsina, proteina inibitrice delle proteasi, sono stati correlati allo sviluppo di BPCO, sebbene i dati forniti dagli studi concernenti tale argomento siano contrastanti [36].

Una ridotta azione detossificante sul fumo di tabacco, da parte dell'eossido idrolasi microsomiale e della glutatione S-transferasi, potrebbe predisporre allo sviluppo di patologie ostruttive respiratorie [36].

Anche una ridotta attività antiossidante del fattore eme ossigenasi-1 può rendere il soggetto più suscettibile all'azione ossidante di numerosi gruppi chimici e predisporlo allo sviluppo di BPCO [111].

Altri fattori come i gruppi sanguigni (sistema AB0, secretore ABH, di Lewis), la proteina di legame con la vitamina D, l'antigene d'istocompatibilità HLA e l' α -TNF (*tumour necrosis factor*) sono, attualmente, oggetto di approfondimento [111]. Per ciò che concerne l'azione dell' α -TNF, è possibile ipotizzare un ruolo di mediazione del danno parenchimale polmonare causato dal fumo di sigaretta [115].

Ad oggi, appare, in ogni caso, sempre più chiara l'influenza del pattern genetico sui livelli di funzione polmonare dei soggetti. Lo studio epidemiologico Framingham ha permesso di individuare i loci che influenzano in maniera significativa la variabilità di FEV₁ e FVC. Un importante locus legato al FEV₁ è localizzato sul cromosoma 6, mentre il cromosoma 21 presenta una forte correlazione con la variabilità di FVC [116].

Occorre ricordare, in ogni modo, che una complessa interazione gene-ambiente presiede alla piena espressione delle caratteristiche fenotipiche dei soggetti [116].

BPCO e genere

La BPCO risulta più frequente tra gli uomini rispetto alle donne, fenomeno attribuito solitamente alle minori prevalenze di abitudine al fumo di sigaretta e di esposizione lavorativa a sostanze nocive nel sesso femminile. In relazione a tale aspetto, occorre, tuttavia, ricordare l'aumento della prevalenza di tabagismo registrata tra le donne, negli ultimi anni, in molte parti del mondo, parallelamente ad un aumento della prevalenza di BPCO nello stesso sesso [11, 117].

Recenti studi hanno, tuttavia, ipotizzato una maggiore suscettibilità dell'apparato respiratorio del sesso femminile ai danni del fumo di tabacco [43, 117]. In realtà, la differente predisposizione di maschi e femmine allo sviluppo di BPCO è ben lontana dall'es-

sere determinata in maniera chiara e conclusiva. Il recente studio svedese OLIN (*Obstructive Lung Disease in Northern Sweden*) non ha evidenziato un ruolo significativo del sesso come fattore di rischio per lo sviluppo di BPCO [39]. Un altro studio svedese, realizzato con lo scopo di studiare la mortalità fumo-correlata in una coorte di 27 841 uomini e 28 089 donne, età compresa tra 18 e 69 anni, sottoposti ad un follow-up di 33 anni, non ha evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa nei tassi di mortalità studiati tra maschi e femmine [118].

Malattie respiratorie durante l'infanzia

Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato il ruolo delle malattie respiratorie occorse durante l'infanzia, come fattore indipendente di rischio per lo sviluppo di patologie respiratorie croniche ostruttive. La maggior parte di queste infezioni è determinata da agenti virali. Appare verosimile che taluni virus, come l'adenovirus, abbiano la capacità di persistere nelle vie aeree come infezione latente, esercitando un'azione di amplificazione della flogosi epiteliale bronchiale indotta dal fumo di tabacco [119].

Recenti studi di coorte suggeriscono la presenza di un'alterata maturazione dell'apparato respiratorio, anche in soggetti colpiti da infezioni batteriche delle basse vie respiratorie nel corso dell'infanzia. Questi soggetti mostrerebbero, in età adulta, una maggiore vulnerabilità all'azione nociva di altre *noxae* patogeniche. In effetti, anche la colonizzazione batterica cronica delle basse vie respiratorie è in grado di indurre una condizione permanente di flogosi, alterando, contemporaneamente, la risposta dell'epitelio respiratorio agli stimoli lesivi del fumo di tabacco. In particolare, questi agenti patogeni possono alterare la struttura anatomico-funzionale dell'albero respiratorio, danneggiando direttamente l'epitelio, incrementando la secrezione di muco e disturbando la normale attività delle ciglia. Tale situazione può facilmente esitare nello sviluppo di alterazioni respiratorie di tipo ostruttivo [120, 121].

In Italia, uno studio condotto su un campione di popolazione generale, tra 2382 soggetti (età compresa tra 20 e 64 anni), ha evidenziato una significativa correlazione tra malattie respiratorie avvenute durante l'infanzia e presenza di BPCO [102].

Anche uno studio epidemiologico realizzato nel Regno Unito, ha indicato, per le infezioni delle basse vie respiratorie documentate nei primi due anni di età, un ruolo come fattore di rischio per la presenza di una riduzione del FEV₁ nell'età adulta, soprattutto nei soggetti maschi [122, 123].

Studi più recenti hanno confermato tale correlazione [124].

Storia familiare

Alterazioni della funzione polmonare sono state associate, a più riprese, ad anamnesi familiare positiva per BPCO [110, 125-127]. Questa sorta di aggregazione familiare per BPCO, talora indipendente dall'abitudine al fumo di sigaretta, può essere considerata come "indicatore" di una predisposizione genetica per lo sviluppo di patologie respiratorie ostruttive. Individuare i fattori insiti nel nucleo familiare, che possano spiegare adeguatamente tale aggregazione, risulta di non semplice attuazione [36, 102, 111].

Un recente studio tipo caso-controllo, condotto in Cina, ha evidenziato, in bambini figli di genitori affetti da BPCO, valori di FEV₁ ridotti rispetto a figli di genitori non affetti da tale patologia, indipendentemente da altri fattori di rischio. L'entità della riduzione del FEV₁ nei bambini è apparsa direttamente proporzionale alla severità della malattia che affligge i loro genitori [128].

Altri recenti studi di coorte, realizzati in Gran Bretagna ed in Svezia, sembrano confermare l'esistenza di un'aggregazione familiare per lo sviluppo di BPCO [39, 129]. Un risultato di analogo significato è stato trovato in una ricerca epidemiologica tipo caso-controllo realizzata in Cina [130].

Altri fattori, inerenti le caratteristiche dei soggetti, sono stati studiati in relazione a patologie respiratorie. E' stata, recentemente, ipotizzata una correlazione tra elevato indice di *body mass index* e BPCO. In particolare, soggetti obesi sembrano presentare un maggior rischio di sviluppare un quadro di bronchite cronica, mentre la presenza di enfisema è apparsa più frequente in soggetti con peso inferiore a quello ideale [131].

Costi della BPCO

L'onere per la società da parte della BPCO è tradizionalmente distinto in costi diretti e costi indiretti. I primi includono le spese per ricoveri ospedalieri, visite mediche ed assistenza domiciliare, e terapia farmacologica. I secondi sono essenzialmente costituiti dagli effetti disabilitanti provocati dalla BPCO, causa della perdita di giorni lavorativi.

Negli Stati Uniti, i costi complessivi addebitabili alla BPCO, per il 1993, sono stati stimati in circa 24,0 miliardi di dollari americani. Di questi, 14,7 miliardi di dollari americani sono stati attribuiti ai costi diretti, mentre i costi indiretti per morbosità e mortalità prematura sono stati stimati in 9,2 miliardi di dollari americani [132]. L'onere economico e sociale della BPCO sulla società è previsto in sostanziale aumento nei prossimi 30 anni [133]. In effetti, analisi più recenti indicano, per gli Stati Uniti, nel 2000, un costo complessivo per BPCO di circa 30,4 miliardi di dollari americani, dei quali 14,7 addebitabili a costi diretti e 15,7 a costi indiretti [134].

Per ciò che concerne l'Europa, in Olanda, i costi diretti stimati per il 1993, sono stati di 346 milioni di dollari americani, con un costo annuale per paziente di 876 dollari americani. E', inoltre, previsto, per l'anno 2010, un aumento dei costi complessivi di circa il 60% [135].

In Svezia, nel 1999, il costo annuale *pro capite* per la BPCO è stato stimato in 1448 euro. Assumendo una prevalenza di 678 494 pazienti affetti da BPCO, il costo totale per l'intera società svedese è stato di 982 milioni di euro [136].

Nell'ambito dello studio *Confronting COPD in North America and Europe*, è stata recentemente stimata in Italia [137], a causa della BPCO, una spesa media annuale di 1261,25 euro per paziente, attribuibile ai costi diretti. I costi indiretti sono stati stimati in 47,29 euro per paziente. Il rilievo di un costo indiretto per paziente così basso, può essere spiegato dal fatto che il 63% della popolazione studiata (n = 400) si trovava già in età della pensione. Tre quarti dei costi diretti per paziente sono addebitabili alle spese per i ricoveri ospedalieri (963,10 euro).

Pertanto, è cospicuo l'onere della BPCO per le società sviluppate, sia per l'impatto economico sia per l'utilizzazione delle risorse.

Conclusioni

La BPCO rappresenta una delle cause più importanti di mortalità e morbosità nei paesi industrializzati. I fattori di rischio per lo sviluppo di tale patologia sono numerosi ed interagiscono tra loro con modalità variabili.

Nonostante la diminuzione dell'abitudine al fumo registrata in tutto il mondo occidentale, è plausibile ipotizzare un incremento della prevalenza della BPCO, soprattutto tra le donne. A tale incremento contribuirà sicuramente l'invecchiamento della popolazione.

La BPCO è, ad oggi, una patologia sotto-diagnosticata e, spesso, trattata solo nelle fasi avanzate, ed appare un rilevante problema perfino tra giovani adulti. L'elevata prevalenza di fumatori al di sotto dei 45 anni di età, registrata a livello mondiale, sottolinea la necessità di migliorare la qualità della prevenzione.

Per modificare la storia naturale dell'epidemia di questa malattia non trasmissibile, è fondamentale, quindi, spostare l'accento politico, economico e sociale da una medicina sostanzialmente diagnostico-terapeutica ad una medicina preventiva, che deve vedere l'impegno degli specialisti di sanità pubblica e di pneumologia unito a quello dei medici di medicina generale.

BIBLIOGRAFIA

1. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS on behalf of the European Respiratory Society Task Force. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
2. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, Ligabue G, Ciaccia A, Saetta M, Papi A. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418-24.
3. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:77S-121S.
4. World Health Organization. *Manual of the international statistical classification of diseases, injuries and causes of death*. vol. I, 9th revision. Geneva: WHO; 1977.
5. World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems*. 10th revision. Geneva: WHO; 1992.
6. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020. *Lancet* 1997;349:1498-504.
7. Gulsvik A. Mortality in and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in different parts of Europe. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54:160-2.
8. Hurd SS. International efforts directed at attacking the problem of COPD. *Chest* 2000;117:336s-8s.
9. Pride NB, Soriano JB. Chronic obstructive pulmonary disease in the United Kingdom: trends in mortality, morbidity, and smoking. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:95-101.
10. Istituto Superiore di Sanità. *La mortalità per causa in Italia: 1980-1998*. Disponibile all'indirizzo: www.mortalita.iss.it/.
11. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. *MMWR Surveillance Summaries* 2002;51:1-16.
12. Camilli AE, Robbins DR, Lebowitz MD. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease. *Am J Epidemiol* 1991;133:795-800.
13. Izumi T. Chronic obstructive pulmonary disease in Japan. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:102-5.
14. Vestbo J, Prescott E, Lange P, Schnohr P, Jensen G. Vital prognosis after hospitalization for COPD: a study of a random population sample. *Respir Med* 1998;92:772-6.
15. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J* 1995;8:1333-8.
16. Istituto Nazionale di Statistica. *Indagine multiscopo sulle famiglie "Condizioni di salute della popolazione" 1999-2000*. Roma: ISTAT.
17. Ministero della Salute. *Ricoveri Ospedaliери- Anno 2000*. Disponibile all'indirizzo: www.ministerosalute.it.
18. Feenstra TL, van Genugten ML, Hoogenveen RT, Wouters EF, Rutten-van Molken MP. The impact of aging and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:590-6.
19. Viegi G, Pedreschi M, Baldacci S, Chiaffi L, Pistelli F, Modena P, Vellutini M, Di Pede F, Carrozzi L. Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:1034-42.
20. CIBA Foundation Guest Symposium. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959;14:286-99.
21. Viegi G, Paoletti P, Carrozzi L, Vellutini M, Diviggiano E, Di Pede F, Pistelli G, Giuntini C, Lebowitz MD. Prevalence rates of respiratory symptoms in Italian general population samples, exposed to different levels of air pollution. *Environ Health Perspect* 1991;94:95-9.
22. Lundback B, Nystrom L, Rosenhall L, Stjernberg N. Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey. *Eur Respir J* 1991;4:257-66.
23. Stang P, Lydick E, Silberman C, Kempel A, Keating ET. The prevalence of COPD: using smoking rates to estimate disease frequency in the general population. *Chest* 2000;117:354s-9s.
24. Lindstrom M, Jonsson E, Larsson K, Lundback B. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in Northern Sweden. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:76-84.
25. Pallasaho P, Lundback B, Meren M, Kiviloog J, Loit HM, Larsson K, Laitinen LA. Prevalence and risk factors for asthma and chronic bronchitis in the capitals Helsinki, Stockholm, and Tallinn. *Respir Med* 2002;96:759-69.
26. Huchon GJ, Vergnenegre A, Neukirch F, Bami G, Roche N, Preux PM. Chronic bronchitis among French adults: high prevalence and underdiagnosis. *Eur Respir J* 2002;20:806-12.
27. Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, Di Pede F, Baldacci S, Carrozzi L, Giuntini C. Prevalence of airway obstruction in a general population sample. European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. *Chest* 2000;117:339s-45s.
28. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
29. American Thoracic Society. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:1205-9.
30. Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:329-32.
31. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117-22.
32. van den Boom G, van Schayck CP, van Mollen MP, Tirimanna PR, den Otter JJ, van Grunsven PM, Buitendijk MJ, van Herwaarden CL, van Weel C. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1730-8.

33. Zielinski J, Bednarek M. Know the age of your lung study group. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. *Chest* 2001;119:731-6.
34. Czajkowska-Malinowska M, Nowinski A, Gorecka D, Zielinski J. Effects of spirometric screening in the community on smoking cessation. *Pneumonol Alergol Pol* 2001;69:524-9.
35. Cerveri I, Accordini S, Verlato G, Corsico A, Zoia MC, Casali L, Burney P, de Marco R. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) Study Group. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur Respir J* 2001;18:85-92.
36. Luisetti M, Medaglia S, Tamburnotti C, Zorzetto M. Predisposizione genetica alle BPCO. In: *Il volto della BPCO che cambia*. vol. 1. Giuntini C, Grassi G (Ed.). Torino: UTET; 2001. p. 69-80.
37. Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001;68:4-19.
38. Foos L, Parè PD, Sandford AF. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Medical Wkly* 2002;132:27-37.
39. Lundback B, Lindberg A, Lindstrom A, Ronmark E, Jonsson AC, Jonsson E, Larsson LG, Andersson S, Sandstrom T, Larsson K. Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2003;97:115-22.
40. Matteelli G, Scognamiglio A, Pistelli F, Baldacci S, Carrozzi L, Viegi G. L'epidemiologia della broncopneumopatia cronica ostruttiva. *Minerva Pneumol* 2003;42:67-84.
41. Chen Y, Breithaupt K, Muhajarine N. Occurrence of chronic obstructive pulmonary disease among Canadians and sex-related risk factors. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:755-61.
42. Bone CR, Higgins MW, Hurs SS, Reynolds HY. Research needs and opportunities related to respiratory health of women. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:528-35.
43. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* 1997;10:822-7.
44. Doll R. Risk from tobacco and potentials for health gain. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:90-9.
45. Chen Z, Xu Z, Collins R, Li W, Peto R. Early health effect of the emerging tobacco epidemic in China. A 16-year prospective study. *JAMA* 1997;278:1500-4.
46. CDC. Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and economic costs-United States, 1995-1999. *MMWR* 2002; 51:303-3.
47. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States. Data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Inter Med* 2000;160:1683-9.
48. Donato F, Pasini GF, Buizza MA, Fantoni C, Tomasi E, Tani M, Grassi V. Tobacco smoking, occupational exposure and chronic respiratory disease in an Italian industrial area. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000;55:194-200.
49. O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. A prospective longitudinal study of methacholine airway responsiveness as a predictor of pulmonary function decline. The Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:87-92.
50. Tashkin DP, Detels R, Simmons M, Liu H, Coulson AH, Sayre J, Rokaw S. The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease. XI. Impact of air pollution and smoking on annual change in forced expiratory volume in one second. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1209-17.
51. US Surgeon General. *The health consequence of smoking: chronic obstructive lung disease*. Washington: US Department of Health and Human Service; 1984. (Publication No. 84-50205).
52. Viegi G, Di Pede C. Chronic obstructive lung disease and occupational exposure. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:115-21.
53. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.
54. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegi G. American Thoracic Society Statement. Occupational contribution to the burden of the airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
55. Chan-Yeung M, Dimich-Ward H. Natural history of occupational lung diseases. In: *Occupational lung disorders*. Mapp CE (Ed.). *Eur Respir Mon* 1999;4(11):46-63.
56. Newman Taylor AJ, Cullinan P. Diagnosis of occupational lung disease. In: *Occupational lung disorders*. Mapp CE (Ed.). *Eur Respir Mon* 1999;4(11):64-105.
57. De Raeve H, Nemery B. Lung diseases induced by metals and organic solvents. In: *Occupational lung disorders*. Mapp CE (Ed.). *Eur Respir Mon* 1999;4(11):178-213.
58. Burge PS. Occupational chronic obstructive pulmonary disease. In: *Occupational lung disorders*. Mapp CE (Ed.). *Eur Respir Mon* 1999;4(11):242-54.
59. Le Moual N, Bakke P, Kromhout H, Boezen HM, Vermeulen R, Orłowski E, Heederik D, Gulsvik A, Rijcken B, Kauffmann F. Relationship between occupational exposure, estimated by two job-exposure matrices, and lung function in French, Dutch, and Norwegian community studies. *Eur Respir Rev* 2001;11(80):91-7.
60. Coughlin SS, Chiazzie L Jr. Job-exposure matrices in epidemiologic research and medical surveillance. *Occup Med* 1990;5:633-46.
61. Viegi G, Prediletto R, Paoletti P, Carrozzi L, Di Pede F, Vellutini M, Di Pede C, Giuntini C, Lebowitz MD. Respiratory effects of occupational exposure in a general population sample in north Italy. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:510-5.
62. Zock JP, Sunjer J, Kogevinas M, Kromhout H, Burney P, Antò JM, and The ECRHS Study Group. Occupation, chronic bronchitis, and lung function in young adults. An international study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1572-7.
63. Beeckman LA, Wang ML, Petsonk EL, Wagner GR. Rapid declines in FEV₁ and subsequent respiratory symptoms, illnesses, and mortality in coal miners in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:633-9.

64. Humerfelt S, Gulsvik A, Skjaerven R, Nilssen S, Kvale G, Sulheim O, Ramm E, Eilertsen E, Humerfelt SB. Decline in FEV₁ and airflow limitation related to occupational exposures in men of an urban community. *Eur Respir J* 1993;6:1095-103.
65. 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.
66. American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:665-73.
67. Viegi G, Baldacci S. Epidemiological studies of chronic respiratory conditions in relation to urban air pollution in adults. In: The impact of air pollution on respiratory health. D'Amato G, Holgate ST (Ed.). *Eur Respir Mon* 2002;7(21):1-16.
68. Baldacci S, Viegi G. Respiratory effects of environmental pollution: epidemiological data. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002;57:156-60.
69. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet* 2002;360:1233-42.
70. Viegi G. Non-carcinogenic health effects of air pollution: a European perspective. *Tubercle Lung Dis* 1994;75:83-4.
71. Dockery DW, Pope CA 3rd. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu Rev Public Health* 1994;15:107-32.
72. Laden F, Neas LM, Dockery DW, Schwartz J. Association of fine particulate matter from different sources with daily mortality in six US cities. *Environ Health Perspect* 2000;108:941-7.
73. Abbey DE, Ostro BE, Petersen F, Burchette RJ. Chronic respiratory symptoms associated with estimated long-term ambient concentrations of fine particulates less than 2.5 microns in aerodynamic diameter (PM_{2.5}) and other air pollutants. *J Exp Anal Environ Epidemiol* 1995;5:137-59.
74. Künzli N, Kaiser R, Medina S, Studnicka M, Chanel O, Filliger P, Herry M, Horak F Jr, Puybonnieux-Textier V, Quenel P, Schneider J, Seethaler R, Vergnaud JC, Sommer H. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet* 2000;356:795-801.
75. Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P, Schwartz J, Schindler C, Monn C, Bolognini G, Bongard JP, Brandli O, Domenighetti G, Elsasser S, Grize L, Karrer W, Keller R, Keller-Wossidlo H, Kunzli N, Martin BW, Medici TC, Perruchoud AP, Schoni MH, Tschopp JM, Villiger B, Wuthrich B, Zellweger JP, Zemp E. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:122-9.
76. Dockery DW, Pope CA 3rd, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG Jr, Speizer FE. An association between air pollution and mortality in six US Cities. *N Engl J Med* 1993;329:1753-9.
77. Pope CA 3rd, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE, Heath CW Jr. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of US adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:669-74.
78. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002;287:1132-41.
79. Hoek G, Brunekreef, Goldbohm S, Fischer P, van den Brandt PA. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 2002;360:1203-9.
80. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, Gryparis A, La Tertre A, Monopoli Y, Rossi G, Zmirou D, Ballester F, Boumghar A, Anderson HR, Wojtyniak B, Paldy A, Braunstein R, Pekkanen J, Schindler C, Schwartz J. Confounding and effect modification in the short term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA-2 project. *Epidemiology* 2001;12:521-3.
81. Simoni M, Biavati P, Carrozzi L, Viegi G, Paoletti P, Matteucci G, Ziliani GL, Ioannilli E, Sapigni T. The Po River Delta (North Italy) Indoor Epidemiological Study: home characteristics, indoor pollutants, and subjects' daily activity pattern. *Indoor Air* 1998;8:70-9.
82. Ramachandran G, Adgate JL, Hill N, Sexton K, Pratt GC, Bock D. Comparison of short-term variation (15-minutes averages) in outdoor and indoor PM_{2.5} concentrations. *J Air Waste Manag Assoc* 2000;50:1157-66.
83. Samet JM, Marbury MC, Spengler JD. Health effects and sources of indoor air pollution. Part I. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1486-508.
84. Cook DG, Strachan DP, Carey IM. Health effects of passive smoking. 9. parental smoking and spirometric indices in children. *Thorax* 1998;53:884-93.
85. Venners SA, Wang X, Chen C, Wang B, Ni J, Jin Y, Yang J, Fang Z, Weiss ST, Xu X. Exposure-response relationship between paternal smoking and children's pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:973-6.
86. Coultas DB. Health effects of passive smoking. 8. passive smoking and risk of adult asthma and COPD: an update. *Thorax* 1998;53:381-7.
87. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Lieblich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, Brandli O, Braun P, Bron C, Brutsche M, Domenighetti G, Elsasser S, Guldemann P, Hollestein C, Hufschmid P, Karrer W, Keller R, Keller-Wossidlo H, Kunzli N, Luthi JC, Martin BW, Medici T, Perruchoud AP, Radaelli A, Schindler C, Schoeni MH, Solari G, Tschopp JM, Villiger B, Wuthrich B, Zellweger JP, Zemp E. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1222-8.
88. Baldacci S, Pistelli F, Di Pede F, Simoni M, Lo Presti E, Farchi S, Pistelli R, Corbo G, Forastiere F, Viegi G and the SEASD Group. Respiratory symptoms/diseases are related to environmental tobacco smoke (ETS) in an epidemiological study on environment and health in women from four Italian areas (SEASD). *Eur Respir J* 2001;18:274s.
89. Eisner MD. Environmental tobacco smoke exposure and pulmonary function among adults in NHANES III: impact on the general population and adults with asthma. *Environ Health Perspect* 2002;110:765-70.
90. Neas LM, Dockery DW, Ware JM, Spengler JD, Ferris BJ Jr, Speizer FE. Concentration of indoor particulate matter as a determinant of respiratory health in children. *Am J Epidemiol* 1994;139:1088-99.
91. Venners SA, Wang B, Ni J, Jin Y, Yang J, Fang Z, Xu X. Indoor air pollution and respiratory health in urban and rural China. *Int J Occup Environ Health* 2001;7:173-81.

92. Simoni M, Carrozzi L, Baldacci S, Scognamiglio A, Angino A, Pistelli F, Di Pede F, Viegi G. Acute respiratory effects of indoor pollutants in two general population samples living in a rural and in an urban area of Italy. In: *Proceedings from 9th International Conference on Indoor Air Quality and Climate. Indoor Air 2002*. Monterey, California (USA), June 30-July 5, 2002. vol. 1. p. 119-24.
93. Simoni M, Jaakkola MS, Carrozzi L, Baldacci S, Di Pede F, Viegi G. Indoor air pollution and respiratory health in the elderly. *Eur Respir J* 2003;21(suppl. 40): 15s-20s.
94. Garrett MH, Hooper MA, Hooper BM, Abramson MJ. Respiratory symptoms in children and indoor exposure to nitrogen dioxide and gas stoves. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:891-5.
95. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. Association of respiratory symptoms and lung function in young adults with use of domestic gas appliances. *Lancet* 1996;347:426-31.
96. Viegi G, Paoletti P, Carrozzi L, Vellutini M, Ballerini L, Biavati P, Nardini G, Di Pede F, Sapigni T, Lebowitz MD, Giuntini C. Effects of home environment on respiratory symptoms and lung function in a general population sample in North Italy. *Eur Respir J* 1991;4:580-6.
97. Krzyzanowski M, Quackenboss JJ, Lebowitz MD. Chronic respiratory effects of indoor formaldehyde exposure. *Environ Res* 1990;52:117-25.
98. Pappas GP, Herbert RJ, Henderson W, Koenig J, Stover B, Barnhart S. The respiratory effects of volatile organic compounds. *Int J Occup Environ Health* 2000;6:1-8.
99. Dales RE, Zwanenburg H, Burnett R, Franklin CA. Respiratory health effects of home dampness and molds among Canadian children. *Am J Epidemiol* 1991;134:196-203.
100. Murray CS, Woodcock A, Custovic A. Lifestyle and indoor air pollution: allergens. In: "The impact of air pollution on respiratory health". D'Amato G, Holgate ST (Ed.). *Eur Respir Mon* 2002;7 (21):133-52.
101. Viegi G, Carrozzi L, Pistelli F, Scognamiglio A, Baldacci S. Prevalenza e fattori di rischio acquisiti delle BPCO. In: *Il volto della BPCO che cambia*. vol 1. Giuntini C, Grassi G (Ed.). Torino: UTET; 2001. p. 49-66.
102. Viegi G, Carrozzi L, Di Pede F, Baldacci S, Pedreschi M, Modena P, Paoletti P. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a North Italian rural area. *Eur J Epidemiol* 1994;10:725-31.
103. Prescott E, Godtfredsen N, Vestbo J, Osler M. Social position and mortality from respiratory diseases in males and females. *Eur Respir J* 2003;21:821-6.
104. Romieu I, Trenga C. Diet and obstructive lung diseases. *Epidemiol Rev* 2001;23:268-87.
105. Watson L, Margetts B, Howarth P, Dorward M, Thompson R, Little P. The association between diet and chronic obstructive pulmonary disease in subjects selected from general practice. *Eur Respir J* 2002;20:313-8.
106. Tabak C, Arts IC, Smit HA, Heederik D, Kromhout D. Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones: the MORGEN Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:61-4.
107. Tabak C, Smit HA, Heederik D, Ocke MC, Kromhout D. Diet and chronic obstructive pulmonary disease: independent beneficial effects of fruits, whole grains, and alcohol (the MORGEN study). *Clin Exp Allergy* 2001;31:747-55.
108. Walda IC, Tabak C, Smit HA, Rasanen L, Fidanza F, Menotti A, Nissinen A, Feskens EJ, Kromhout D. Diet and 20-year chronic obstructive pulmonary disease mortality in middle-aged men from three European countries. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:638-43.
109. Sherrill DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990;11:375-87.
110. Barnes PJ. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:245-52.
111. Sandford AJ, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease. 1: Susceptibility factors for COPD the genotype-environment interaction. *Thorax* 2002;57:736-41.
112. Sandford AJ, Weir TD, Spinelli JJ, Parè PD. Z and S mutations of the α_1 -antitrypsin gene and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:287-91.
113. Silverman EK. Genetic epidemiology of COPD. *Chest* 2002;121:1s-6s.
114. Turino GM, Barker AF, Brantly ML, Cohen AB, Connelly RP, Crystal RG, Eden E, Schluchter MD, Stoller JK. Clinical features of individuals with PI*SZ phenotype of α_1 -antitrypsin deficiency. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1718-25.
115. Churg A, Dai J, Tai H, Xie C, Wright JL. Tumor necrosis factor- α is central to acute cigarette smoke-induced inflammation and connective tissue breakdown. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:849-54.
116. Joost O, Wilk JB, Cupples A, Harmon M, Shearman AM, Baldwin CT, O'Connor GT, Myers RH, Gottlieb DJ. Genetic loci influencing lung function. A genomewide scan in the Framingham study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:795-9.
117. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, Chapman HA, Carey V, Campbell EJ, Denish P, Silverman RA, Celedon JC, Reilly JJ, Ginns LC, Speizer FE. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2152-8.
118. Nilsson S, Carstensen JM, Pershagen G. Mortality among male and female smokers in Sweden: a 33 year follow-up. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:825-30.
119. Hogg JC. Childhood viral infection and the pathogenesis of asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:26s-8s.
120. Sethi S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2000;117:286s-91s.
121. Wilkinson TM, Patel IS, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway bacterial load and FEV₁ decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1090-5.
122. Shaheen SO, Barker DJ, Shiell AW, Crocker FJ, Wield GA, Holgate ST. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:616-9.
123. Shaheen SO, Barker DJ, Holgate ST. Do lower respiratory tract infections in early childhood cause chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1649-51.

124. Johnston ID, Strachan DP, Anderson HR. Effect of pneumonia and whooping cough in childhood on adult lung function. *N Engl J Med* 1998;338:581-7.
125. Carrozzi L, Paoletti P, Prediletto R, Carmignani G, Viegi G, Di Pede F, Mammini U, Giuntini C. Malattie respiratorie dell'infanzia e predisposizione familiare per malattie dell'apparato respiratorio. *Medicina Toracica* 1988;10:257-62.
126. Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, Le Souef PN. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in new-born infants. *Lancet* 1996;348:1060-4.
127. Carrozzi L, Rijcken B, Burney P, DeGraaf A, Angino A, Di Pede F, Pistelli F, Viegi G, Giuntini C. Family history for chronic lung diseases and epidemiological determinants of COPD in three European countries. *Eur Respir Rev* 2001;11(80):49-54.
128. Lu B, He Q, Chen Q, Huang X, Li j. Pulmonary function in first generation children of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients: assessment of related predicting factors. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002;82:1136-9.
129. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1419-24.
130. Cheng X, Wu Y, Li J. Study on susceptibility risk factors for COPD in smokers. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1999;22:602-4.
131. Guerra S, Sherrill DL, Bobadilla A, Martinez FD, Barbee RA. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest* 2002;122:1256-63.
132. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000;117:5-9.
133. Strassels SA. Economic consequences of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:100-4.
134. National Heart, Lung and Blood Institute. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Data Fact Sheet* 2001;1-4.
135. Rutten-van Molken MP, Postma MJ, Joore MA, Van Genugten ML, Leidl R, Jager JC. Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in The Netherlands. *Respir Med* 1999;93:779-87.
136. Jansson SA, Andersson F, Borg S, Ericson A, Jonsson E, Lundback B. Costs of COPD in Sweden according to disease severity. *Chest* 2002;122:1994-2002.
137. Dal Negro R, Rossi A, Cerveri I. The burden of COPD in Italy: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97:43s-50s.