

Relazione tra indice di massa corporea, asma, bronchite cronica ed enfisema*

Stefano Guerra, MD, MPH; Duane L. Sherrill, PhD; Arnel Bobadilla, MD;
Fernando D. Martinez, MD; Robert A. Barbee, MD, FCCP

Background: Recenti studi hanno suggerito una relazione tra asma e obesità. Nonostante questi rapporti, non è chiaro come la magrezza o il sovrappeso siano da considerare un fattore di rischio per l'insorgenza di malattie delle vie aeree.

Obiettivi: Determinare se c'è una relazione tra indice di massa corporea (BMI), asma, bronchite cronica (CB), o enfisema (analisi 1), e, in tal caso, determinare se l'associazione tra obesità ed asma è modificata dal sesso (analisi 2).

Disegno dello studio: Uno studio caso-controllo inserito nel contesto di una coorte longitudinale dello Studio Epidemiologico di Tucson sulle Malattie Ostruttive delle vie aeree.

Pazienti: Analisi 1: soggetti con una diagnosi di asma confermata dal medico (n = 102), di CB (n = 299), o enfisema (n = 72) che non riferiscono anamnesi positiva per qualsiasi precedente patologia dell'apparato respiratorio. Analisi 2: 169 casi di asma, senza alcun precedente di malattie delle vie aeree, stratificati per sesso e per altri potenziali modificatori di effetto. In tutte e due le analisi, abbiamo selezionato solamente soggetti di età superiore ai 20 anni cui venivano rilevati peso ed altezza durante lo studio.

Misurazioni: Il BMI e gli altri fattori di rischio furono stimati prima dell'insorgenza delle malattie respiratorie (casi) o prima dell'ultima visita eseguita (controlli).

Risultati: L'enfisema era associato in modo significativo con un BMI < 18.5 (odds ratio [OR], 2.97; 95% intervallo di confidenza [CI], da 1.33 a 6.68.), quando vennero confrontati i casi con i controlli. Un BMI \geq a 28 aumentava il rischio di diagnosi di asma (OR, 2.10; 95% CI, 1.31 a 3.36) e CB (OR, 1.80; 95% CI, 1.32 a 2.46). Approssimativamente il 30% dei pazienti con asma ed il 25% dei pazienti con CB (vs 16% dei soggetti di controllo, p < 0.001) era in sovrappeso od obeso, il BMI era stimato al momento della diagnosi o all'insorgenza dei sintomi respiratori. La relazione tra BMI elevato ed asma era significativa solamente fra le donne.

Conclusioni: È più probabile che pazienti con enfisema siano magri mentre è più probabile che pazienti con CB siano obesi. Comunque, la relazione temporale tra BMI anormale e l'insorgenza di BPCO è incerta. Donne obese ed in sovrappeso sono a maggior rischio di diventare asmatiche. Questa relazione, particolarmente se è causale, ha implicazioni sulla salute pubblica.

(CHEST Edizione Italiana 2002; 4:13-20)

Parole chiave: asma, indice di massa corporea, bronchite cronica, BPCO, enfisema, obesità

Abbreviazioni: AOD=malattie ostruttive delle vie aeree; BMI=indice di massa corporea; CB=bronchite cronica; CI=intervallo di confidenza; OR=odds ratio

Non è chiaro l'effetto dell'indice di massa corporea (BMI) sull'incidenza e la prevalenza delle malattie ostruttive delle vie aeree (AOD)-asma, bron-

chite cronica (CB) ed enfisema. La natura della relazione tra BMI ed AOD è complicata anche dall'effetto potenziale che i sintomi respiratori possono avere sull'appetito e l'attività fisica. È più probabile che soggetti con AOD evitino l'esercizio fisico adottando un modo di vivere sedentario che porta ad un aumento di peso. Se fosse così, l'obesità sarebbe un risultato piuttosto che una causa delle malattie ostruttive. Questo problema non è stato chiarito, la maggior parte degli studi precedenti è stato trasversale o retrospettivo.

Chen et al¹ hanno trovato che un BMI < 20 fra soggetti maschi ed un BMI \geq 28 fra soggetti femmine era associato con un aumento della prevalenza

*Dall'Arizona Respiratory Center, University of Arizona, College of Medicine,

Al momento dello studio, il Dr. Guerra collaborava con l'Istituto di Malattie Respiratorie, IRCCS Ospedale Policlinico, Università di Milano, Italia.

I Dr. Guerra, Sherrill e Martinez hanno ricevuto una borsa di studio No. HL 56177 dal National Heart, Lung, and Blood Institute.

Corrispondenza: Robert A. Barbee, MD, FCCP, Arizona Respiratory Center, University of Arizona, 1501 N. Campbell Ave, PO Box 245030, Tucson, AZ 85724-5030

(CHEST 2002; 122:1256-1263)

di BPCO (CB o enfisema). Comunque, il potenziale effetto di confondimento della comorbidità dell'asma non è stato affrontato e, all'interno del gruppo di BPCO, non è stata fatta nessuna distinzione tra una diagnosi di CB ed enfisema.

La relazione con il BMI anormale è stata studiata in modo più esteso per l'asma che per la BPCO. Livelli più alti di BMI e proporzioni più alte di soggetti obesi sono stati trovati fra pazienti con asma che nei controlli, sia tra le popolazioni di bambini²⁻⁴ che tra quelle di adulti.⁵⁻⁸ Molti studi²⁻⁶ hanno riportato questa associazione come più forte fra le donne che tra i soggetti maschi.

In base alle nostre conoscenze, solamente uno studio⁹ ha usato dati longitudinali per affrontare la relazione tra obesità ed asma fra adulti. In questo studio, all'interno di una coorte di 85.911 infermiere statunitensi, Camargo et al⁹ hanno trovato che il BMI, misurato nel 1991, era fortemente correlato col rischio di insorgenza di asma da adulto che si sarebbe manifestata nei 4 anni successivi. Inoltre, era più probabile che donne che aumentavano di peso dopo i 18 anni diventassero asmatiche durante lo stesso periodo.

Basandoci su questi dati precedenti, abbiamo esaminato, in una popolazione studiata longitudinalmente, tre ipotesi di lavoro: (1) un BMI basso o alto è associato con AOD fra adulti, (2) la relazione tra BMI anormale, asma e CB non è differente quando il peso è stimato all'insorgenza dei sintomi respiratori piuttosto che alla diagnosi, e (3) l'associazione tra BMI anormale ed asma differisce tra femmine e maschi.

MATERIALI E METODI

Abbiamo usato dati raccolti dallo Studio Epidemiologico di Tucson sulle Malattie Ostruttive delle vie aeree, uno studio di coorte prospettico su un gruppo stratificato di famiglie americane non-messicane e bianche arruolate tra marzo 1972 ed aprile 1973. Dettagli sull'arruolamento e le tecniche di intervista sono stati descritti prima.¹⁰ In breve, caseggiati nell'area di Tucson furono stratificati in base all'età del capofamiglia, al gruppo etnico ed allo status socioeconomico. I partecipanti iniziali erano 3.805 da 1.655 famiglie, ma ci furono nuovi arruolati in seguito a matrimoni e nascite.

Tra il 1972 ed il 1992, i soggetti partecipanti furono esaminati con 12 visite periodiche, ottenute approssimativamente ogni 1.5-2 anni. Durante ogni esame completavano un questionario standardizzato che offriva informazioni sui sintomi respiratori, sulle malattie polmonari, sul lavoro, sulle abitudini tabagiche così come su storie di altre malattie. Ad eccezione della visita 4, i partecipanti venivano anche pesati e misurati dalle infermiere con attrezzatura standardizzata.

Il BMI fu calcolato come peso diviso il quadrato dell'altezza, e fu raggruppato in quattro categorie: peso inferiore al normale (BMI < 18.5), normale (BMI ≥ 18.5 e < 25), lieve sovrappeso (BMI ≥ 25 e < 28), e sovrappeso/obeso (BMI ≥ 28). Furono eseguiti Prick test per i più comuni allergeni nell'area di Tucson per

tre volte su ciascuno soggetto durante il periodo di studio. Un soggetto veniva considerato atopico se presentava una reazione di almeno 2 mm più grande rispetto a quella registrata per almeno uno degli allergeni valutati nei controlli. Furono ottenuti campioni di sangue e furono misurati i livelli sierici di IgE tre volte per ciascun soggetto che era nello studio da almeno 6 anni. I Prist (PRIST; Pharmacia Diagnostics; Piscataway, NJ) furono utilizzati per la misurazione delle IgE sieriche totali.

Analisi 1

Fra soggetti che avevano peso ed altezza misurati, abbiamo selezionato soggetti con più di venti anni senza alcun AOD precedente e con una diagnosi nuova di asma (n = 102), CB (n = 299), o enfisema (n = 72) durante il periodo di studio (casi). Per considerare certa la diagnosi, non solo ci siamo accertati della presenza di asma, CB, o enfisema, ma anche se fossero stati visitati, avessero ricevuto la diagnosi e fossero stati trattati da un medico per tale malattia.

I soggetti di controllo erano 1.475 senza alcuna diagnosi di AOD e nessun sintomo respiratorio (dispnea, tosse e espettorato per almeno 3 mesi per 2 anni consecutivi) sia al momento dell'arruolamento che durante l'intero periodo di studio. I controlli dovevano aver completato almeno due visite, misurato peso ed altezza durante lo studio e aver almeno 20 anni all'ultima visita eseguita.

Per i casi, la presenza di potenziali fattori di rischio è stata stimata all'ultimo esame che precede il primo rapporto di asma, CB, o enfisema. I fattori potenziali di rischio sono stati stimati in maniera analoga fra i controlli, prima dell'ultimo esame completato.

Poiché si potrebbe supporre che soggetti con AOD evitino l'esercizio e aumentino di peso a causa dei loro sintomi respiratori, in un numero limitato di casi abbiamo stimato anche il BMI al momento dell'insorgenza di sintomi respiratori (dispnea con sibili per gli asmatici, tosse cronica ed espettorato per pazienti con CB). Questi erano casi nei quali la diagnosi di AOD era stata preceduta dall'insorgenza di sintomi respiratori specifici durante lo studio e per i quali le informazioni sul BMI erano disponibili prima dell'insorgenza di tali sintomi.

Confronti tra le variabili continue normalmente distribuite sono stati effettuati usando test parametrici, incluso il *t* test per variabili indipendenti. Variabili non distribuite normalmente sono state confrontate per mezzo del test di Mann-Whitney. Confronti tra proporzioni sono stati eseguiti col il test χ^2 , la forza di associazione tra le categorie di BMI ed AOD è stata quantificata dall'odds ratio (l'OR) e valutata per la significatività statistica usando il 95% degli intervalli di confidenza (CI).

Analisi 2

Per studiare l'effetto del sesso sull'associazione tra BMI ed asma ed avere un campione appropriato per la stratificazione, abbiamo confrontato tutti i 169 casi di asma già diagnosticati e quelli di nuova insorgenza, senza considerare precedenti AOD, con 1.903 soggetti di controllo senza asma o dispnea.

L'associazione tra sovrappeso o obesità e insorgenza di asma è stata valutata con modelli di regressione logistica aggiustati per altri fattori di rischio, incluso la presenza di enfisema e/o CB. La stratificazione per sesso e altre variabili è stata effettuata secondo il metodo di Mantel-Haenszel. La presenza di variazioni di effetto è stata scoperta attraverso il test per l'omogeneità, considerando l'ipotesi nulla che gli OR nei diversi strati erano uguali. OR aggiustati per l'associazione tra alcune categorie di BMI ed asma sono stati calcolati anche separatamente per femmine e maschi. Il livello di significatività è stato posto come $\alpha = 0.05$ per tutti i test statistici condotti nell'analisi 1 e 2.

Analisi 1

Nella tabella 1, ognuno dei gruppi di AOD è comparato al gruppo di controllo. Diversamente dai gruppi con asma e CB, la proporzione di soggetti maschi nel gruppo con enfisema era significativamente più alta che nel gruppo di controllo. Come atteso, era più probabile che gli asmatici fossero atopici ed avessero livelli di IgE totale più alti rispetto ai controlli. Anche i pazienti con CB e i pazienti con enfisema avevano livelli più alti di IgE totale rispetto ai controlli, ma la loro media era più bassa di quelli con asma, ed il loro status di atopia non differiva da quello dei soggetti di controllo. Era più probabile che i soggetti dei gruppi di AOD fossero fumatori rispetto ai controlli, ma le percentuali erano molto variabili. Circa l'85% dei pazienti con enfisema, il 69% di pazienti con CB ed il 61% dei pazienti con asma erano fumatori o ex-fumatori, vs il 49% dei controlli. Il valore medio di BMI non differiva tra pazienti con enfisema ed i soggetti di controllo. Pazienti con asma e pazienti con CB avevano un BMI significativamente più alto dei controlli.

La Tabella 2 mostra la distribuzione delle categorie di BMI fra i soggetti di controllo e i pazienti con asma, CB ed enfisema. All'interno di ogni gruppo con AOD, gli OR si riferiscono al rischio di contrarre la malattia associato con la specifica categoria di BMI confrontata con la categoria di BMI normale (BMI, 18.5 a 24.9). Un BMI < 18.5 era associato ad enfisema (l'OR, 2.97; 95% CI, 1.33 a 6.68), mentre era più probabile che pazienti con asma e pazienti con CB avessero un BMI \geq 28 (l'OR, 2.10; 95% CI, 1.31 a 3.36; ed OR, 1.80; 95% CI, 1.32 a 2.46 rispettivamente).

La parte superiore della tabella 3 mostra che, quando aggiustati per altri fattori di rischio, gli OR per l'associazione tra BMI \geq 28 (come comparato

con BMI < 28) ed asma o CB erano ancora significativi. Gli OR aggiustati erano anche più alti degli OR grezzi, particolarmente per l'asma, suggerendo la presenza di un effetto di confondimento inverso.

La parte inferiore della tabella 3 mostra che il 30.8% degli asmatici e il 23.8% dei pazienti con CB avevano un BMI \geq 28 prima dell'insorgenza dei sintomi respiratori—prima manifestazione di “dispnea con sibili” per casi di asma e di “tosse cronica e espettorato” per i casi di CB. Le rispettive percentuali erano 30.4% e 25.1% quando il BMI è stato stimato prima della diagnosi della malattia. Perciò, la proporzione di soggetti con BMI \geq 28 ed il tasso grezzo e aggiustato di OR erano simili se il BMI era misurato prima dell'insorgenza dei sintomi respiratori o prima della diagnosi della malattia.

Analisi 2

La tabella 4 mostra che la grandezza dell'OR grezzo ed aggiustato per l'associazione tra BMI \geq 28 ed asma era più alto fra i soggetti giovani rispetto ai più vecchi, fra i non atopici rispetto agli atopici, fra i non fumatori rispetto ai fumatori, e fra soggetti con co-presenza di BPCO rispetto a quelli senza. Comunque, la prova per l'omogeneità non era significativa per alcuni di questi potenziali effetti di modificazione.

Al contrario, il sesso era un modificatore di effetto significativo, dato che gli OR grezzi per l'associazione tra BMI \geq 28 ed asma erano statisticamente più alti per le donne che per gli uomini, secondo il test dell'omogeneità ($p = 0.056$). Il rischio di sviluppare asma aumentava significativamente fra soggetti femmine in sovrappeso od obese (OR aggiustato, 3.45; 95% CI, 2.10 a 5.67) ma non fra soggetti maschi (OR aggiustato, 1.69; 95% CI, 0.88 a 3.27).

L'effetto di modificazione del sesso è mostrato anche dalla Figura 1, dove gli OR aggiustati per l'associazione tra alcune categorie di BMI, riferendosi

Tabella 1—Fattori demografici e di rischio per AOD tra i controlli ed i nuovi casi di asma, CB o enfisema*

Variabili	Controlli	Asma (Valore di p)	CB (Valore di p)	Enfisema (Valore di p)
Soggetti, N°	1.475	102	299	72
Media di anni di età \pm SD†	53.6 \pm 21	46.9 \pm 19 (0.002)	51.6 \pm 19 (NS)	68.7 \pm 12 (< 0.001)
Sesso Femminile %	44.8	36.3 (NS)	39.1 (NS)	61.1 (0.007)
Non fumatori, %	48.6	60.8 (0.017)	69.2 (< 0.001)	84.7 (< 0.001)
Positività dei Prick test, %	41.6	68.4 (< 0.001)	41.8 (NS)	32.9 (NS)
IgE in IU/mL, media	23.0	47.3 (< 0.001)	29.8 (0.025)	34.5 (0.020)
BMI, media \pm SD‡	24.26 \pm 3.9	25.40 \pm 4.6 (0.016)	25.00 \pm 4.6 (0.010)	24.12 \pm 4.8 (NS)

* Tutti i fattori di rischio, eccetto l'età, sono riportati come verificati prima dell'insorgenza di AOD (casi) o prima l'ultima visita eseguita (controlli). NS = non significatività.

†Mann-Whitney test. L'età si riferisce alla prima manifestazione di AOD (casi) o all'ultima visita eseguita (controlli).

‡t test per variabili indipendenti.

Tabella 2—Odds Ratio (OR) per l'associazione con ciascun AOD attraverso differenti categorie di BMI

Variabili	Controlli, N°	Asma		CB		Enfisema	
		N°	OR (95% CI)	N°	OR (95% CI)	N°	OR (95% CI)
Sottopeso (BMI < 18.5)	62	5	1.31 (0.51–3.41)	15	1.39 (0.77–2.52)	8	2.97‡ (1.33–6.68)
Normali (BMI, da 18.5 a 24.9)	830	51	1.00	144	1.00	36	1.00
Sovrappeso lieve (BMI, da 25.0 a 27.9)	343	15	0.71 (0.39–1.28)	65	1.09 (0.79–1.50)	15	1.01 (0.54–1.87)
Sovrappeso/obesi (BMI ≥ 28)	240	31	2.10* (1.31–3.36)	75	1.80† (1.32–2.46)	13	1.25 (0.65–2.39)

*p < 0.005.

†p < 0.001.

‡p < 0.05.

al peso normale, ed asma è calcolato separatamente per femmine e maschi. Donne in sovrappeso od obese avevano un rischio aumentato di sviluppare asma, mentre gli OR per i maschi obesi o in sovrappeso erano solo *borderline*.

DISCUSSIONE

C'è un interesse crescente sulla relazione tra obesità ed asma; mancano, però, studi prospettici sull'argomento. Usando una grande coorte longitudinale, abbiamo confermato l'associazione tra obesità ed asma. Abbiamo, infatti, trovato che un soggetto con un BMI ≥ 28 ha un rischio aumentato di diventare asmatico. Il potenziale effetto di confondimento delle BPCO su questa associazione è stato ovviato escludendo pazienti asmatici con altre AOD precedenti nell'analisi 1 ed aggiustando gli OR per la presenza di BPCO nell'analisi 2.

Young et al,⁸ dopo avere escluso soggetti con enfisema o CB e dopo avere aggiustato per altri fattori di rischio, ha trovato le categorie di BMI correlate in modo lineare con i tassi di prevalenza di asma in una grande popolazione di militari. Una relazione dose-risposta tra i valori di BMI ed asma era evidente negli altri studi trasversale su adulti,⁶ così come nello studio prospettico "Nurses Health Study II".⁹

Abbiamo trovato pazienti asmatici con più probabilità di essere sovrappeso od obesi (BMI ≥ 28) dei controlli, ma non abbiamo trovato OR aumentati per l'associazione con l'asma in modo lineare attraverso le categorie di BMI. Comunque, quando abbiamo fatto la stratificazione per sesso, il BMI ≥ 28 era un fattore di rischio significativo per asma solamente fra le femmine, e gli OR aumentavano con l'aumento del BMI nello stesso gruppo.

Queste conclusioni coincidono con risultati di pre-

Tabella 3—Odds Ratio (OR) grezzi e aggiustati per l'associazione tra lo sviluppo di asma o CB e BMI ≥ 28, stimati prima della diagnosi della malattia e prima dell'insorgenza dei sintomi respiratori

Variabili	Controlli	Asma	CB
BMI calcolato precedentemente alla prima manifestazione di malattia, N° di soggetti (%)			
< 28	1.235 (83.7)	71 (69.6)	224 (74.9)
≥ 28	240 (16.3)	31 (30.4)	75 (25.1)
OR grezzi (95% CI)		2.25‡ (1.44–3.50)	1.72‡ (1.28–2.32)
OR aggiustati† (95% CI)		2.80‡ (1.75–4.48)	1.96‡ (1.44–2.67)
BMI calcolato precedentemente ai primi sintomi respiratori, N° di soggetti (%)			
< 28	1.235 (83.7)	36 (69.2)	64 (76.2)
≥ 28	240 (16.3)	16 (30.8)	20 (23.8)
OR grezzi (95% CI)		2.29§ (1.25–4.19)	1.61 (0.95–2.71)
OR aggiustati† (95% CI)		3.27‡ (1.70–6.27)	1.90 (1.11–3.28)

*Dispnea con sibili per i casi di asma; tosse produttiva per 3 mesi per almeno due anni consecutivi per la CB.

†OR aggiustati per età, sesso, status atopico ed abitudine tabagica.

‡p < 0.001.

§p = 0.01.

||p < 0.05.

Tabella 4—Odds Ratio (OR) grezzi ed aggiustati per l'associazione tra BMI ≥ 28 ed asma dopo stratificazione

Variabili	OR grezzo (95% CI)	Aggiustato* OR (95% CI)	Test di omogeneità†
Sesso			
Maschi	1.57 (0.87–2.83)	1.69 (0.88–3.27)	0.056
Femmine	3.18 (2.07–4.88)	3.45 (2.10–5.67)	
Età, anni			
20–49	2.91 (1.77–4.79)	3.56 (2.03–6.22)	0.318
≥ 50	2.05 (1.27–3.30)	2.06 (1.19–3.58)	
Status di Atopia			
Si	1.81 (1.10–2.97)	2.19 (1.28–3.74)	0.142
No	3.07 (1.85–5.11)	3.62 (2.02–6.48)	
Abitudine tabagica			
Si	2.04 (1.31–3.19)	2.22 (1.34–3.68)	0.328
No	2.90 (1.68–5.00)	3.55 (1.88–6.70)	
BPCO			
Si	2.81 (1.51–5.22)	2.89 (1.51–5.51)	0.462
No	2.11 (1.36–3.28)	2.55 (1.58–4.11)	

*OR sono stati aggiustati per tutti gli altri fattori inclusi.

†Il test di omogeneità verifica l'ipotesi nulla che gli OR grezzi siano uguali nei due strati.

cedenti studi che evidenziano come l'associazione tra BMI elevato e asma sia più frequente tra soggetti femmine che tra soggetti maschi. Risultati dall'esame della Salute della Popolazione nel Canada⁵ ed uno studio di coorte⁶ britannico del 1970 ha mostrato che fra donne adulte, ma non fra uomini, gli OR per l'associazione con asma aumentano con l'aumento dei valori di BMI. Nello studio canadese, nella categoria di BMI più alta (BMI ≥ 28), l'OR aggiustato per asma era 1.89 (95% CI, 1.33 a 2.68)

per le donne vs 0.93 (95% CI, 0.62 a 1.38) per gli uomini. Nel secondo studio, l'OR che confronta le giovani donne nel quintile più alto di BMI con quelli nel quintile più basso era 2.00 (95% CI, 1.36 a 2.94) vs 1.39 (95% CI, 0.89 a 2.17) per gli uomini.

I nostri risultati non supportano l'ipotesi che l'obesità sia il risultato piuttosto che una causa di asma attraverso una riduzione dell'attività fisica correlata al danno respiratorio. Per la natura longitudinale dei nostri dati, infatti, potremmo stimare la presenza di un BMI anormale fra pazienti asmatici, sia prima della diagnosi di asma, che prima dell'insorgenza dei sintomi respiratori. In entrambi i casi, la proporzione di soggetti in sovrappeso od obesi era significativamente più alta rispetto ai controlli. Abbiamo identificato l'insorgenza di sintomi respiratori con il primo riscontro di dispnea con sibili, in base al fatto che questi sintomi sono propri dell'asma.^{11,12} Comunque, si dovrebbe affermare che, l'accertamento della sequenza temporale tra obesità e asma è complesso, come il fatto che l'asma può essere associato ad altri sintomi respiratori che non siano la dispnea con sibili, ed è molto difficile distinguere con certezza casi nuovi di asma da casi di recrudescenza in una popolazione adulta.

Molti chiarimenti per l'associazione tra obesità e asma sono possibili. Dovrebbe essere presa in considerazione la presenza di fattori potenziali di confondimento. È più probabile che persone obese siano affette da deficit dietetici, come quello di vitamine antiossidanti, potenzialmente correlato, a sua volta, con l'asma. Inoltre potrebbero essere più portati a

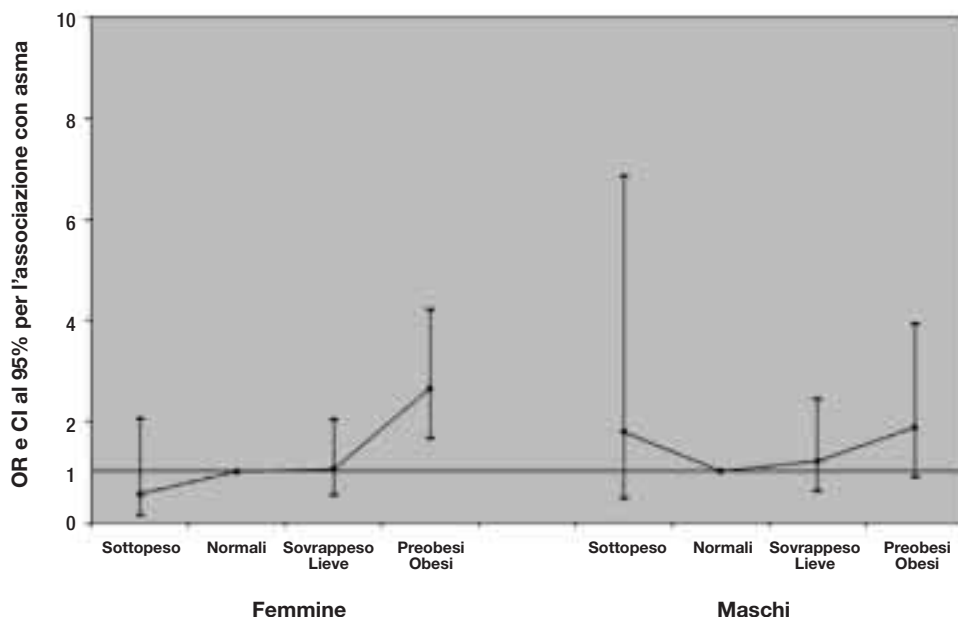


FIGURA 1. OR per l'associazione con asma ed i loro 95% CI attraverso categorie di BMI diverse per femmine e maschi. Il peso normale è la categoria di riferimento. L'OR è aggiustato per età, status di atopia, fumo, presenza di enfisema e/o di CB.

condurre una vita sedentaria e a trascorrere più tempo dentro casa.¹³ Uno stile di vita sedentario si ripercuote sulle capacità respiratorie, riduce il calibro delle vie aeree ed aumenta l'esposizione al tabacco ed agli allergeni ambientali indoor associati fortemente con l'asma.^{14,15} Inoltre, è stato dimostrato che l'obesità è un fattore di rischio per l'asma anche dopo avere modificato la dieta e l'attività fisica.⁹

Alternativamente, è possibile che l'associazione tra obesità e asma sia influenzata da un difetto di classificazione. L'obesità porta ad un lavoro respiratorio aumentato e predispone a disturbi durante il sonno. L'affanno associato con queste condizioni potrebbe essere mal interpretato dai pazienti come sintomi di asma che conducono ad una errata classificazione. Comunque, molti studi hanno usato l'asma confermato dal medico o persino definizioni più precise come principali *outcome* per ridurre il rischio di errata classificazione.

In popolazioni anziane, si dovrebbe anche considerare la possibilità di errata classificazione di malattie cardiache come casi di asma. Lo scompenso cardiaco congestizio, infatti, è una delle cause più comuni di dispnea nell'anziano,¹⁶ ed è stato associato all'iperreattività bronchiale.¹⁷ L'obesità è un fattore di rischio noto per malattie cardiache. Comunque, se i nostri risultati fossero spiegati da tale errore di classificazione, ci aspetteremmo un'associazione tra obesità ed asma più forte fra i soggetti con aumentato rischio di malattie cardiache, come nei soggetti più anziani. Invece, abbiamo trovato gli OR più alti per l'associazione tra obesità ed asma nel gruppo di soggetti dai 20 ai 49 anni rispetto al gruppo di soggetti più anziani.

Sono stati proposti molti meccanismi per spiegare la potenziale relazione causale tra obesità e asma. L'obesità può colpire direttamente il calibro delle vie aeree attraverso la restrizione della gabbia toracica. Il restringimento delle vie aeree ed una riduzione dei volumi polmonari sono stati associati anche con l'iperreattività bronchiale.¹⁸ L'obesità predispone a malattia da reflusso gastroesofageo, noto fattore di rischio per asma.

Secondo questi meccanismi potenziali, comunque ci saremmo aspettati un effetto dell'obesità sull'asma simile in entrambi i sessi, mentre l'associazione tra obesità ed asma era significativa solamente per le donne. Ciò può suggerire che gli ormoni sessuali potrebbero essere il fattore causale. I livelli di estrogeno e di progesterone sono influenzati dall'obesità e sono correlati bene con l'asma. Dalla stima del BMI all'età di 11 anni e dalla presenza di sibili all'età di 11 anni e 13 anni, Castro-Rodriguez et al² trovarono che l'associazione tra sovrappeso ed asma era più forte fra le ragazze la cui pubertà era cominciata prima di 11 anni rispetto alle ragazze la cui pubertà

era cominciata più tardi. Anche fra donne adulte, per lo meno in quelle in età postmenopausale, il BMI si è mostrato positivamente correlato con i livelli plasmatici di estrogeni che, a sua volta, potrebbero aumentare il rischio di contrarre asma.¹⁹

Abbiamo trovato che l'enfisema è associato con un BMI < 18.5 e le CB erano associate ad un BMI ≥ 28. È difficile stimare l'associazione temporale tra BMI anormale e BPCO (enfisema o CB). Le BPCO ed il fumo, infatti, sembrano influenzare il peso secondo una relazione bidirezionale. Abbiamo valutato il BMI prima della diagnosi di BPCO e, per pazienti con CB, prima dell'insorgenza di tosse cronica ed espettorato (definizione clinica²⁰). Comunque, quando le abitudini tabagiche precedono di anni l'arruolamento allo studio per la maggior parte dei pazienti BPCO, non potevamo stimare la sequenza temporale di fumo, BMI anormale ed insorgenza di BPCO, nonostante la natura longitudinale dei nostri dati. Per chiarire questa interrelazione complessa è necessaria un'ulteriore ricerca.

L'associazione tra enfisema e malnutrizione è conosciuta ma non è compresa a pieno. Recenti risultati dello studio longitudinale sull'invecchiamento svolto a Baltimora²¹ (Baltimore Longitudinal Study) suggerisce che un basso BMI può essere un fattore di rischio per la BPCO. In questo studio, uomini nel terzo percentile di BMI più basso del basale erano almeno tre volte più soggetti a ricevere una diagnosi di BPCO durante il periodo di follow-up rispetto a uomini nel terzo percentile più alto. In un altro studio,²² pazienti sottopeso con BPCO avevano capacità di diffusione del monossido di carbonio più bassa e dispnea più elevata dei pazienti normopeso con BPCO. Queste caratteristiche sono attribuite principalmente alle forme di BPCO con maggiore evoluzione verso l'enfisema.²³ Il paziente con enfisema può perdere progressivamente peso per diversi meccanismi. Per esempio, è stata avanzata l'ipotesi che il consumo di ossigeno del respiro in questi pazienti sia aumentato,^{24,25} e l'apporto calorico sia ridotto dato che pasti abbondanti possono indurre dispnea. Anche se noi stimassimo il BMI prima della diagnosi di AOD nel nostro studio, è probabile che la maggior parte dei pazienti con enfisema presentino una graduale insorgenza di disturbi polmonari ostruttivi anni prima di ricevere la diagnosi. In questo caso, l'effetto della malattia sullo stato nutrizionale, piuttosto che l'effetto della malnutrizione sulla malattia potrebbe spiegare l'associazione tra un basso BMI e l'enfisema.

I nostri dati confermano, inoltre, che l'associazione tra BMI e BPCO è largamente influenzata dal tipo di diagnosi. In un studio epidemiologico di tipo prospettico, Higgins et al²⁶ hanno trovato che la magrezza ha un valore predittivo per lo sviluppo di

AOD negli uomini ma non nelle donne. Similmente, in un studio trasversale un BMI < 20 in soggetti di sesso maschile e un BMI \geq 28 fra soggetti di sesso femminile era associato ad una aumentata prevalenza di BPCO. Comunque, dal momento che non esiste nessuna distinzione tra enfisema e CB, è possibile che questi risultati siano dovuti alla diversa distribuzione dei due tipi di BPCO all'interno dei sessi. Nei maschi, infatti, si è mostrato essere più probabile la diagnosi di enfisema e nelle donne quella di CB.²⁷ Nel nostro studio, abbiamo separato il gruppo della BPCO in base alle due diagnosi (enfisema o CB) ed abbiamo trovato che l'enfisema era associato al gruppo con categorie di BMI basso e le CB con categorie di BMI elevato. Comunque, noi ammettiamo che una distinzione epidemiologica tra le due malattie sia difficile e che la diagnosi medica della stessa BPCO possa essere influenzata dal peso dei pazienti, secondo la distinzione tradizionale di CB "pletorico" ed enfisema "magro". Il rischio di classificazione errata può essere particolarmente rilevante per i pazienti con CB. Noi abbiamo precedentemente mostrato che la maggioranza dei soggetti con nuova insorgenza di CB non soddisfa il criterio della presenza di tosse cronica ed espettorato al primo riscontro di malattia²⁸ e, costantemente, meno di un terzo dei nostri casi di CB aveva tosse cronica ed espettorato prima di ricevere la diagnosi. Restringendo l'analisi a questi pazienti con CB, abbiamo comunque confermato l'associazione tra obesità e CB. Come è noto, associando le due patologie nella categoria BPCO, troveremmo un trend di rischio conformato ad U, ossia che sia alti che bassi livelli di BMI aumentano il rischio.

Per ridurre il rischio di una errata classificazione, abbiamo selezionato solo casi di diagnosi certa, ma riportata dal paziente e quindi soggetta a bias e a mancanza di specificità o sensibilità. Questo problema non può essere eliminato completamente, così come limitazioni nella specificità e sensibilità della definizione dei casi sono intrinseche al disegno di grandi studi epidemiologici.

In conclusione, l'enfisema è associato con il sottopeso, l'asma e le CB con il sovrappeso e l'obesità. La sequenza temporale tra fumo, BMI anormale e sviluppo di BPCO (enfisema o CB) è complesso da stimare. Al contrario, lo sviluppo di asma sembra essere associato temporalmente ad un BMI \geq 28, così come con maggiore probabilità i pazienti con asma sono obesi sia prima che dopo l'insorgenza dei sintomi respiratori. L'associazione tra BMI elevato ed asma è significativo solamente nei soggetti di sesso femminile.

RINGRAZIAMENTI: Gli autori ringraziano Margaret Kurzius-Spencer, MS, MPH, per i suoi commenti e suggerimenti.

BIBLIOGRAFIA

- Chen Y, Breithaupt K, Muhajarine N. Occurrence of chronic obstructive pulmonary disease among Canadians and sex-related risk factors. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:755-761
- Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1344-1349
- Huang SL, Shiao G, Chou P. Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:323-329
- Figuerola-Munoz JI, Chinn S, Rona RJ. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK. *Thorax* 2001; 56:133-137
- Chen Y, Dales R, Krewski D, et al. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Population Health Survey, 1994-1995. *Am J Epidemiol* 1999; 150:255-262
- Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, et al. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999; 54:396-402
- Schachter LM, Salome CM, Peat JK, et al. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001; 56:4-8
- Young SY, Gunzenhauser JD, Malone KE, et al. Body mass index and asthma in the military population of the northwestern United States. *Arch Intern Med* 2001; 161:1605-1611
- Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999; 159:2582-2588
- Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B. Tucson epidemiologic study of obstructive lung diseases: I. Methodology and prevalence of disease. *Am J Epidemiol* 1975; 102:137-152
- Dodge R, Cline MG, Lebowitz MD, et al. Findings before the diagnosis of asthma in young adults. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:831-835
- Bai J, Peat JK, Berry G, et al. Questionnaire items that predict asthma and other respiratory conditions in adults. *Chest* 1998; 114:1343-1348
- Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 1994; 49:171-174
- Platts-Mills TA, Sporik RB, Chapman MD, et al. The role of domestic allergens. *Ciba Found Symp* 1997; 206:173-185, 185-189
- Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997; 336:1356-1363
- Yernault JC. Dyspnoea in the elderly: a clinical approach to diagnosis. *Drugs Aging* 2001; 18:177-187
- Cabanes LR, Weber SN, Matran R, et al. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with impaired left ventricular function. *N Engl J Med* 1989; 320:1317-1322
- Ding DJ, Martin JG, Macklem PT. Effects of lung volume on maximal methacholine-induced bronchoconstriction in normal humans. *J Appl Physiol* 1987; 62:1324-1330
- Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, et al. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(4 pt 1):1183-1188
- American Thoracic Society. Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:762-768

- 21 Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise RA. Body mass index and the risk of COPD. *Chest* 2002; 121:370–376
- 22 Sahebjami H, Sathianpitayakul E. Influence of body weight on the severity of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 pt 1):886–890
- 23 Filley GF, Beckwitt HJ, Reeves JT, et al. Chronic obstructive bronchopulmonary disease: II. Oxygen transport in two clinical types. *Am J Med* 1968; 44:26–38
- 24 Jounieaux V, Mayeux I. Oxygen cost of breathing in patients with emphysema or chronic bronchitis in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 pt 1):2181–2184
- 25 Donahoe M, Rogers RM, Wilson DO, et al. Oxygen consumption of the respiratory muscles in normal and in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:385–391
- 26 Higgins MW, Keller JB, Becker M, et al. An index of risk for obstructive airways disease. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:144–151
- 27 Dodge R, Cline MG, Burrows B. Comparisons of asthma, emphysema, and chronic bronchitis diagnoses in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:981–986
- 28 Bobadilla A, Guerra S, Sherrill D, et al. How accurate is self-reported diagnosis of chronic bronchitis? *Chest* 2002; 122:1234–1239