

L'asma nell'anziano*

Tasso di mortalità e fattori di rischio associati alla mortalità

Vincenzo Bellia, MD, FCCP; Claudio Pedone, MD; Filippo Catalano, MD;
Anna Zito, MD; Eva Davì, MD; Stefania Palange, MD;
Francesco Forastiere, MD; Raffaele Antonelli Incalzi, MD

Background: Esiste una notevole mancanza di informazioni sulla prognosi dell'asma nell'anziano. **Metodi:** Al fine di fare un confronto tra i tassi di mortalità nella popolazione anziana con e senza asma e al fine di identificare i fattori di rischio di mortalità nei soggetti affetti da asma, 1233 pazienti ambulatoriali di età pari o superiore ai 65 anni con una diagnosi di asma (n = 210) o con condizioni non respiratorie croniche (n = 1023) sono stati arruolati in uno studio multicentrico. I pazienti venivano sottoposti ad una spirometria di base e ad una valutazione multidimensionale e venivano poi seguiti in media per un periodo di 57,9 mesi (DS 16,9). Noi abbiamo fatto un confronto tra i tassi di mortalità nei due gruppi e abbiamo identificato i predittori di morte ricorrendo ad un'analisi di sopravvivenza multivariata.

Risultati: Il tasso di mortalità a 5 anni nei soggetti con asma era pari a 24,3%, in confronto al 16,3% dei soggetti di controllo (p < 0,01); tuttavia, l'asma di *per se* non spiegava l'eccesso di rischio di morte. Le cause principali di morte tra i soggetti con e senza asma erano le malattie cardiovascolari (36,4% e 21,3%, rispettivamente), le malattie non neoplastiche del polmone (28,8% vs 5,4%) e le neoplasie (7,6% vs 22,6%). Nei soggetti senza asma, la morte era associata ad età, sesso, fumo di sigaretta, malattie cardiovascolari, peggiore prestazione nel test del cammino di 6 minuti, deficit cognitivo, depressione e peggiore funzionalità polmonare. Nei soggetti con asma veniva confermata soltanto l'associazione tra morte ed età, fumo di sigaretta e depressione. A differenza che nei soggetti di controllo, nei soggetti asmatici abbiamo trovato una correlazione inversa tra l'essere sovrappeso e la morte (hazard ratio [HR, rapporto di rischio, 0,35; intervallo di confidenza al 95% [IC], da 0,13 a 0,94) e un trend (andamento) verso un tasso di mortalità maggiore nei soggetti con indice di massa corporea inferiore a 22 kg/m² (HR 2,21; IC al 95%, da 0,94 a 5,18).

Conclusioni: L'asma nell'anziano era associata ad un maggiore tasso di mortalità, sebbene tale condizione non fosse un fattore di rischio indipendente. Le cause di morte e i fattori associati alla morte erano in qualche modo differenti tra soggetti con e senza asma.

(*CHEST Edizione Italiana 2007; 4:10-17*)

Parole chiave: asma; depressione; geriatria; malnutrizione; mortalità; nutrizione

Abbreviazioni: BMI = indice di massa corporea; IC = intervallo di confidenza; GDS = scala della depressione geriatrica; HR = hazard ratio (rapporto di rischio); ICD9 = *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical*; MMSE = Mini Mental Status Examination; Sa.R.A. = Salute Respiratoria nell'Anziano; SGRQ = Questionario Respiratorio di Saint George; 6MWT = test del cammino di 6 minuti

L'asma nell'anziano non è una malattia rara;¹ tuttavia, viene spesso sottodiagnosticata a causa della sua presentazione atipica e della comorbilità. Fino all'8% dei soggetti ≥ 65 anni arruolati nel Cardiovascular Health Study avevano una diagnosi di asma certa o probabile, e una prevalenza del 7% di ostru-

zione polmonare e sintomi suggestivi di asma sono stati riportati in una popolazione adulta dei Paesi Bassi.²⁻⁴ Nelle popolazioni anziane, l'asma rappresenta una condizione eterogenea che comprende forme ad insorgenza precoce o tardiva.⁵ Questo può rendere difficile la diagnosi differenziale tra asma e BPCO:^{1,6,7}

una storia di allergia è comune nell'asma con insorgenza precoce ma non nell'asma⁸ con insorgenza tardiva, e diversi pazienti anziani con asma hanno un livello persistente di ostruzione respiratoria anche quando sono ottimamente trattati.⁹⁻¹¹ Tutto ciò ha delle ripercussioni sulla qualità delle indagini statistiche, sulla prevalenza d'asma e sulla morte legata all'asma nell'anziano.^{12,13} Fattori associati alla morte a causa di asma, come reversibilità nel FEV₁, eosinofilia, comorbilità e fumo di sigaretta sono stati identificati in soggetti di età inferiore ai 60 anni.¹⁴⁻¹⁹ In questa fascia di età, la morte per tutte le cause è superiore negli asmatici, rispetto ai non-asmatici.¹⁴⁻¹⁹ Esiste comunque una notevole mancanza di informazioni sugli effetti dell'asma sulla sopravvivenza dell'anziano. Bauer e coll.²⁰ non sono riusciti ad identificare una differenza nella sopravvivenza tra asmatici e soggetti di controllo, ma hanno seguito soltanto 98 asmatici per un anno. Inoltre, hanno selezionato un campione poco rappresentativo di popolazione asmatica anziana escludendo i pazienti con un'insorgenza precoce di asma (cioè, quei soggetti in cui l'asma si è sviluppata prima dei 65 anni). Dantzer e coll.²¹ hanno trovato che gli anziani con asma autoriferito sono ad un rischio di morte maggiore rispetto alla popolazione generale, ma non hanno identificato i fattori di rischio di mortalità. In questo studio, comunque, i fumatori con una storia di tosse produttiva cronica potevano essere considerati come asmatici ed è quindi probabile che il campione includa un'importante componente di pazienti con BPCO. L'obiettivo di questo studio era di verificare se l'asma, in una popolazione di gente anziana non istituzionalizzata e identificata sulla base di dati clinici e di funzionalità respiratoria, comporta un eccesso di rischio di morte e di identificare le caratteristiche associate alla morte negli asmatici.

*Dal Dipartimento di Medicina Pneumologia e fisiologia della nutrizione umana (Drs. Bellia, Zito, and Davì), Università degli studi di Palermo, Palermo; Area di geriatria Università campus Biomedico (Drs. Pedone and Incalzi), Rome; II divisione di Pneumologia (Dr. Catalano), A.O.V. Cervello, Palermo; and Dipartimento di Epidemiologia (Drs. Palange and Forastiere), ASL Roma, Roma, Italia.

Lo studio è stato condotto presso l'Università degli studi di Palermo-DIMPEFINU, Palermo, Italy.

Gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse.

Manoscritto ricevuto il 20 novembre 2006; revisione accettata il 13 giugno 2007.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Professor Vincenzo Bellia, Università degli studi di Palermo-DIMPEFINU, Via Trabucco 180, 90146 Palermo, Italia; e-mail: v.bellia@unipa.it

(CHEST 2007; 132:1175-1182)

Tra il gennaio 1996 e il luglio 1999 sono stati reclutati da 24 dipartimenti di geriatria o medicina respiratoria nell'ambito del progetto sulla Salute Respiratoria nell'Anziano (Sa.R.A.) [studio sulla salute respiratoria dell'anziano] 1971 pazienti ambulatoriali. I dettagli sul progetto Sa.R.A. sono disponibili altrove;²⁰ lo studio Sa.R.A. è un progetto italiano multicentrico che indaga su vari aspetti delle malattie respiratorie croniche della popolazione anziana (età \geq 65 anni) afferenti ad ambulatori pneumologici o geriatrici. I centri partecipanti erano dipartimenti di medicina geriatrica (n = 19) o respiratoria (n = 5) di università o di importanti ospedali afferenti ad università. I ricercatori hanno ricevuto un preciso ed esauriente addestramento nella misurazione della funzionalità respiratoria nell'anziano e nella valutazione geriatrica multidimensionale.

L'arruolamento è stato effettuato su base consecutiva fino al raggiungimento di un target di circa 200 pazienti con BPCO e 200 pazienti asmatici. Lo studio ha anche arruolato come gruppo di controllo pazienti ambulatoriali di età pari o superiore ai 65 anni e che frequentavano ambulatori geriatrici per problemi non respiratori, i più comuni dei quali erano ipertensione (27,3%), artrite (27%), diabete mellito (12,7%), coronaropatia (11,4%) e malattie cerebrovascolari (7%). I dati dei singoli centri venivano raccolti da un centro coordinatore presso la Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio dell'Università di Palermo, che era anche responsabile del controllo della qualità, della raccolta e dell'elaborazione finale dei dati.

Tutti i pazienti venivano sottoposti ad una valutazione geriatrica multidimensionale che ricopriva diverse aree²²: stato sociale ed ambientale; storia personale di abitudine al fumo; stato di salute specifico per malattia valutato tramite questionario respiratorio di St. George (SGRQ); qualità del sonno (Questionario Established Population for Epidemiologic Studies of the Elderly); regime terapeutico; funzionalità fisica espressa tramite il test del cammino di 6 minuti (6MWT) e indice di Barthel; funzione cognitiva valutata attraverso il Mini Mental State Examination (MMSE); e stato dell'umore stimato tramite la scala geriatrica della depressione a 15 item (GDS). La storia clinica relativa a malattie polmonari veniva registrata tramite un questionario respiratorio derivato, con alcune modifiche, dal questionario International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.

Al momento dell'arruolamento nello studio venivano raccolte informazioni sulla terapia farmacologica di tutti i pazienti che venivano poi registrate distinguendo i farmaci in base alla classe (es. β_2 -adrenergici a lunga durata d'azione, corticosteroidi inalati). Se ciò non era possibile, l'informazione veniva raccolta tramite un'intervista strutturata con il paziente o con chi si occupava di lui.

I pazienti venivano sottoposti ad un esame obiettivo completo. Le comorbilità identificate sulla base della storia e dell'esame fisico venivano registrate secondo l'*International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical* (ICD9),²³ e veniva calcolato l'indice di Charlson.²⁴ A tutti i centri veniva fornito uno spirometro a campana computerizzato (Stead-Wells, Baires System; Biomedin; Padova, Italia) che era conforme agli standard dell'American Thoracic Society per la spirometria diagnostica.²⁵ I test di funzionalità respiratoria includevano spirometria di base e reversibilità postbroncodilatatore con fenoterolo, 100 μ g, somministrato attraverso uno spaziatore. I test venivano effettuati in tutti i centri con una tecnica standardizzata e il processo del controllo della qualità veniva effettuato con successo. Tutti i centri hanno raggiunto delle prestazioni di alta qualità nella spirometria.²²

Ricorrendo ad un algoritmo di classificazione pubblicato altrove,²⁶ veniva diagnosticata l'asma se il paziente aveva:

- FEV₁% \geq 80% del predetto e una storia di dispnea sibilante nell'ultimo anno, dimostrato che non esistano altre potenziali cause di dispnea sibilante (ad es., insufficienza cardiaca congestizia o gozzo); assenza di espettorato o tosse cronica;

- FEV₁ < 80% del predetto, aumento del FEV₁ > 12% dopo somministrazione del fenoterolo, con o senza storia di dispnea sibilante nell'ultimo anno, assenza di tosse cronica o espettorato.

Eravamo consapevoli che tali criteri diagnostici selettivi avrebbero potuto portare all'esclusione dei pazienti asmatici con espettorato e tosse cronica. Tuttavia, abbiamo stimato che potesse essere preferibile errare nella sottodiagnosi piuttosto che nella sovradiagnosi. Tale punto di vista era rafforzato dall'incertezza sul fatto che la tosse cronica e l'espettorato identifichino un fenotipo distintivo di asma o una condizione mista di asma e BPCO.²⁷

Per tutti i soggetti veniva effettuato un follow up fino al 30 gennaio 2002, con particolare riguardo alla condizione di vita (e causa di morte) contattando l'ufficio di competenza dell'ultima municipalità di residenza. Le informazioni sullo stato di vita sono state ottenute per un totale di 1656 soggetti (84,0% della casistica originale): il campione includeva un 13,4% di asmatici ed un 65,4% di soggetti controllo. I soggetti non disponibili al follow-up erano simili a quelli inclusi nel campione rispetto alle misurazioni della funzionalità polmonare, ma avevano un livello superiore di comorbidità (10,7% con un indice di Charlson \geq 3, confrontato al 5,2% di quelli rintracciati con successo), erano più frequentemente disabili (17,9% vs 9%) e cognitivamente compromessi (35,7% vs 12,5%). Abbiamo escluso 184 partecipanti perché non potevano essere classificati per diversi motivi (n = 90) o perché presentavano bronchite cronica non ostruttiva (cioè, tosse ed espettorato presente per > 3 mesi all'anno in 2 anni consecutivi, ma FEV₁ \geq 80% del predetto; n = 94). Tra i restanti 1472 partecipanti, 210 avevano asma, 239 avevano BPCO e 1023 non avevano broncoostruzione. Considerato il problema oggetto di studio, abbiamo escluso dalla nostra analisi il gruppo con la BPCO. La durata del follow-up veniva calcolata dalla data di reclutamento (prima visita) fino alla data di morte o 30 gennaio 2002. Tale analisi copre un periodo di 57,9 \pm 16,9 mesi (media \pm DS) [range, da 1 a 80 mesi]. Nel gruppo dell'asma, 126 pazienti (60% della coorte iniziale) venivano sottoposti ad un follow up fino a 60 mesi; mentre, nel gruppo di controllo, 600 pazienti (61% della coorte iniziale) venivano sottoposti ad un follow up fino a 60 mesi. I dati sulla sopravvivenza o sulle cause di morte per i soggetti che morivano durante il periodo di follow up venivano raccolti dall'Osservatorio Epidemiologico della Regione Lazio (Roma,

Italia). La codifica delle cause di morte veniva effettuata da un ricercatore che apparteneva alla stessa istituzione per mezzo di ICD9.²³

Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico delle istituzioni partecipanti. I partecipanti hanno dato il loro consenso scritto per la partecipazione allo studio.

Analisi statistica

Abbiamo prima fatto un confronto tra le caratteristiche demografiche e cliniche tra soggetti con asma e soggetti di controllo non respiratori ricorrendo alla media (DS) per le variabili continue e alla percentuale per le variabili discrete. Siamo ricorsi al metodo limite-prodotto per calcolare il rischio di morte nei due gruppi e dopo ad un modello di regressione multipla di Cox per stimare la mortalità (hazard ratio [HR]) dei soggetti con asma messi a confronto con quelli del gruppo di controllo corretti per i potenziali fattori di confondimento. Dal momento che il gruppo di controllo non era affetto da malattie respiratorie, tale analisi non è stata corretta per i parametri di funzionalità respiratoria allo scopo di evitare la colinearità con la diagnosi di asma.

Abbiamo identificato le caratteristiche associate alla mortalità in entrambi i gruppi tramite regressione univariata di Cox, testando le seguenti variabili: demografia (età, sesso); abitudine al fumo (soggetti fumatori o ex fumatori vs soggetti non fumatori); prestazioni fisiche (6MWT) e cognitive (MMSE); stato dell'umore (GDS); FEV₁ ed FVC percentuale del predetto; FEV₁/FVC; indice di massa corporea (BMI) [rapporto di peso per altezza al quadrato]; indice di comorbidità di Charlson; e, soltanto per i soggetti con l'asma, SGRQ e terapia con corticosteroidi inalati o farmaci β_2 -adrenergici. Queste variabili venivano scelte perché sono tutte potenzialmente connesse alla morte. Abbiamo classificato le variabili per le quali un valore limite condiviso è disponibile: MMSE (limite = 24), GDS (limite = 5); BMI (limite di sottopeso = 22, limite di sovrappeso = 29). Per ottenere dei risultati clinicamente significativi, abbiamo cambiato la scala di alcune delle variabili continue: l'età veniva modellata utilizzando incrementi di 5 anni; FEV₁ e FVC, e rapporto FEV₁/FVC utilizzando incrementi del 5%; il 6MWT utilizzando incrementi del 10% della distanza percorsa espressa come percentuale del predetto; e SGRQ utilizzando incrementi di 4 punti (cioè, la modificazione minima

Tabella 1—Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti*

Caratteristiche	Gruppo di controllo (n = 1027)	Gruppo asma (n = 210)	Totale
Sesso maschile	47,4	47,6	47,4
Età, anni	73,6 (6,4)	73,2 (6,1)	73,5 (6,2)
Istruzione superiore	5,8	5,3	5,7
Soggetti non fumatori	47,8	56,2	49,2
Soprappeso (BMI > 29 kg/m ²)	23,0	31,9	23,9
Sottopeso (BMI < 22 kg/m ²)	13,0	11,0	13,1
Indice di Charlson > 1	18,5	15,7	18,0
Prevalenza di malattie cardiovascolari	14,5	21,4	15,7
Prevalenza di malattie cerebrovascolari	7,0	4,8	6,0
Prevalenza di diabete	12,3	11,0	12,2
Media 6MWD, percento del predetto	83,5 (29,2)	76,6 (28,8)	80,8 (29,4)
Deficit cognitivo (MMSE < 24)	13,6	12,9	13,8
Depressione (GDS > 5)	32,8	40,0	34,6
Punteggio SGRQ	3,4 (8,8)	34,2 (20,9)	14,4 (21,9)
FEV ₁ , percento del predetto	94,1 (18,6)	65,8 (23,2)	82,1 (25,9)
FVC, percento del predetto	87,3 (15,7)	73,3 (18,9)	81,4 (18,3)
FEV ₁ /FVC	75,5 (9,0)	62,7 (14,7)	69,3 (14,5)

*I dati sono presentati come percentuale o media (DS).

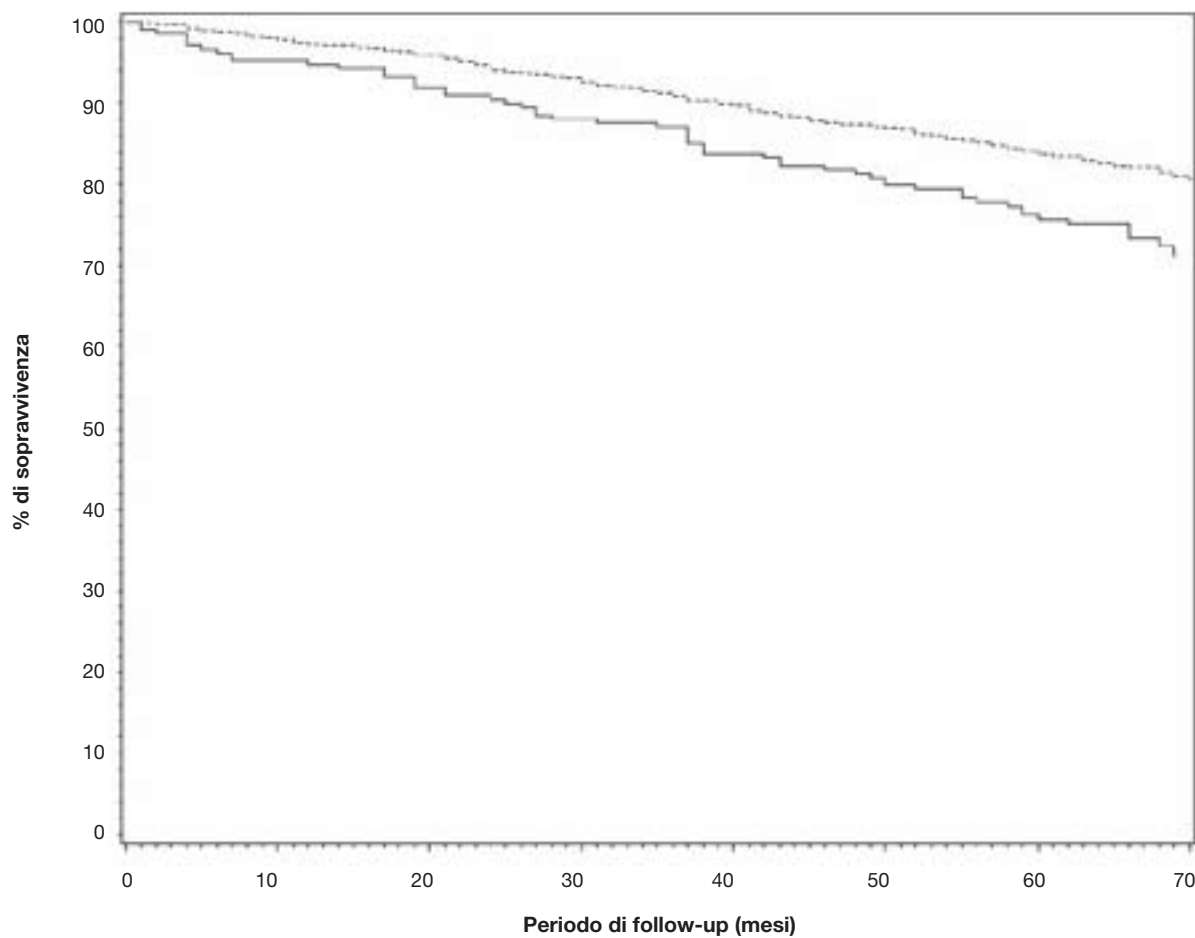


FIGURA 1. Stime della sopravvivenza secondo Kaplan-Meier nei soggetti con (linea continua) o senza (linea tratteggiata) asma (test dei ranghi logaritmici, $p > 0,01$).

significativa). Le variabili associate al risultato, venivano inserite in un modello multivariato di rischio proporzionale di Cox per calcolare il contributo individuale di ogni variabile al tasso di mortalità. Tutte le analisi venivano condotte ricorrendo ad un software statistico (STATA V5; Stata Corporation, TX; SAS V9; SAS Institute; Cary NC).

RISULTATI

I soggetti con o senza asma erano simili se considerati dal punto di vista delle caratteristiche demografiche. La performance fisica era, come previsto, leggermente peggiore nel gruppo con asma, e in questo gruppo abbiamo anche riscontrato una maggiore prevalenza di casi di depressione. Nessuna differenza è stata invece osservata a proposito della performance cognitiva. I soggetti fumatori o ex-fumatori erano prevalenti nel gruppo con asma (56,2% vs 47,8%). Abbiamo riscontrato delle differenze minime tra i gruppi per ciò che concerne la prevalenza di malattie cerebrovascolari e diabete mentre le malattie cardiovascolari (inclusa l'insufficienza cardiaca) erano maggiormente prevalenti nel gruppo con asma (Tabella 1).

Mortalità nell'asma e nella popolazione di controllo

Abbiamo registrato 56 morti nel gruppo asma e 180 morti nel gruppo di controllo, corrispondenti ad un rischio di morte a 60 mesi calcolato ricorrendo al metodo limite-prodotto di 24,3% per gli asmatici e 16,3% per i soggetti di controllo ($p < 001$ per il test di Wilcoxon e per il test dei ranghi logaritmici). Le curve di sopravvivenza corrispondenti sono riportate in Figura 1. La associazione di asma e mortalità veniva confermata in sottogruppi identificati per sesso, età (< 75 anni o > 75 anni), e in soggetti con un basso

Tabella 2—Cause di morte*

Cause di morte	Soggetti di controllo (n = 168)	Asmatici (n = 52)
Patologia polmonare non neoplastica	5,4	28,8
Malattia cardiovascolare	39,9	36,5
Tumori maligni	29,8	17,3

*I dati sono presentati come percentuale dei soggetti in ciascun gruppo con una causa nota di morte.

Tabella 3—Analisi cruda e corretta del rischio di morte nei soggetti di controllo associato alle caratteristiche demografiche, cliniche e respiratorie*

Caratteristiche	HR non corretto (IC al 95%)	HR Corretto (IC al 95%)
Sesso maschile vs femminile	1,52 (1,17-1,99)	1,89 (1,28-2,80)
Età in incrementi di 5 anni	1,77 (1,62-1,94)	1,62 (1,44-1,93)
Soggetti fumatori o ex fumatori vs soggetti non fumatori	1,26 (0,97-1,65)	1,52 (1,03-2,22)
Sovrappeso (BMI > 29 kg/m ²) vs peso normale	0,70 (0,50-0,98)	1,00 (0,67-1,48)
Sottopeso (BMI < 22 kg/m ²) vs peso normale	2,13 (1,56-2,92)	1,42 (0,94-2,14)
Indice di Charlson > 1	2,43 (1,84-3,23)	1,43 (0,96-2,12)
Malattia cardiovascolare	2,34 (1,77-3,18)	1,76 (1,22-2,54)
Malattia cerebrovascolare	2,16 (1,45-3,22)	0,98 (0,58-1,67)
Diabete	1,65 (1,17-2,33)	1,18 (0,75-1,86)
Media 6MWD in percento del predetto	0,86 (0,82-0,91)	0,95 (0,90-1,00)
Deficit cognitivo (MMSE < 24)	2,76 (2,05-3,71)	1,93 (1,28-2,90)
Depressione (GDS > 5)	2,07 (1,58-2,71)	1,60 (1,14-2,25)
Media SGRQ	1,07 (1,04-1,09)	1,01 (0,98-1,05)
FEV ₁ in incrementi del 5%	0,92 (0,89-0,95)	0,95 (0,91-0,98)
FVC in incrementi del 5%	0,92 (0,88-0,96)	
FEV ₁ /FVC in incrementi del 5%	0,87 (0,82-0,92)	

BMI, ma non in soggetti con gravi comorbilità (indice di Charlson > 1), obesità, o nei non fumatori.

Le cause di morte sono riportate nella Tabella 2. Il gruppo di controllo mostrava una mortalità nettamente inferiore per patologia polmonare non neoplastica (codici ICD9 460-500; 5,4% vs 28,8% nel gruppo asma, $p < 0,001$), mentre la mortalità per malattie cerebrovascolari/ cardiovascolari (codici ICD9 400-440) era simile nei due gruppi. I soggetti con asma avevano una percentuale di mortalità per cancro leggermente inferiore (codici ICD9 140-240); 17,3% vs 29,8% nel gruppo di controllo, $p = 0,163$). Nell'analisi multivariata che includeva i potenziali fattori di confondimento e i termini per l'interazione tra la diagnosi dell'asma e i potenziali effetti dei modificatori mostrati sopra (fumo di sigaretta, comorbilità e sottopeso), abbiamo trovato che l'asma non veniva associata con un aumento della mortalità in questa popolazione (HR, 0,77; intervallo di confidenza al 95% [IC], da 0,36 a 1,62).

Fattori prognostici nel gruppo di controllo

Dall'analisi univariata si nota che nel gruppo di controllo le variabili demografiche, cliniche e funzionali erano tutte associate alla morte (Tabella 3). Dopo la correzione per i potenziali fattori di confondimento, l'associazione veniva confermata per il sesso (HR per uomini vs donne: 1,89; IC al 95%, da 1,28 a 2,80), età (HR per incrementi di 5 anni, 1,62; IC al 95%, da 1,44 a 1,83), fumo di sigaretta (HR, 1,52; IC

Tabella 4—Analisi cruda e corretta del rischio di morte nei soggetti asmatici associato alle caratteristiche demografiche, cliniche e respiratorie*

Caratteristiche	HR non corretto (IC al 95%)	HR Corretto (IC al 95%)
Sesso maschile vs femminile	1,45 (0,85-2,47)	1,38 (1,07-1,77)
Età in incrementi di 5 anni	1,61 (1,32-1,96)	1,75 (0,73-4,19)
Soggetti fumatori o ex fumatori vs soggetti non fumatori	1,70 (0,96-2,99)	2,50 (1,01-6,18)
Sovrappeso (BMI > 29 kg/m ²) vs peso normale	0,33 (0,15-0,69)	0,35 (0,13-0,94)
Sottopeso (BMI < 22 kg/m ²) vs peso normale	4,34 (2,39-7,89)	2,21 (0,94-5,18)
Indice di Charlson > 1	2,14 (1,16-3,93)	1,23 (0,50-3,01)
Malattia cardiovascolare	2,31 (1,32-4,03)	1,43 (0,66-3,10)
Malattia cerebrovascolare	2,26 (0,90-5,67)	
Diabete	1,39 (0,68-2,84)	
Media 6MWD in percento del predetto	0,84 (0,76-0,93)	0,97 (0,86-1,11)
Deficit cognitivo (MMSE < 24)	3,83 (2,12-6,92)	1,70 (0,73-3,96)
Depressione (GDS > 5)	3,57 (1,97-6,46)	2,74 (1,30-5,76)
Punteggio SGRQ in incrementi di 4 punti	1,10 (1,05-1,16)	1,04 (0,98-1,11)
FEV ₁ in incrementi del 5% del predetto	0,91 (0,86-0,97)	0,96 (0,89-1,04)
FVC in incrementi del 5%	0,97 (0,90-1,04)	
FEV ₁ /FVC in incrementi del 5%	0,85 (0,77-0,94)	
β ₂ -adrenergici inalati	1,12 (0,66-1,91)	
Corticosteroidi inalati	0,88 (0,50-1,56)	

al 95%, da 1,03 a 2,22), malattie cardiovascolari (HR, 1,76; ICI al 95%, da 1,22 a 2,54), performance al 6MWT (HR per incrementi del 10%, 0,95; IC al 95%, da 0,90 a 1,00), deficit cognitivo (HR, 1,93; IC al 95%, da 1,28 a 2,90), depressione (HR, 1,60; IC al 95%, da 1,14 a 2,25), e FEV₁ (HR per incrementi del 5%, 0,95; IC al 95%, da 0,91 a 0,98).

Fattori prognostici negli asmatici

I risultati derivati dall'analisi univariata sono riportati nella Tabella 4 (seconda colonna). Età, comorbilità, sottopeso, performance fisica, deficit cognitivo e depressione erano tutti fattori associati alla morte, così come lo erano anche le malattie cardiovascolari e la funzionalità respiratoria.

Nel modello multivariato che includeva anche l'abitudine al fumo di sigaretta (Tabella 4, terza colonna), soltanto età (HR per incrementi di 5 anni, 1,38; IC al 95%, da 1,07 a 1,77), fumo di sigaretta (HR per soggetti fumatori o ex fumatori vs soggetti non fumatori, 2,50; IC al 95%, da 1,01 a 6,18), e depressione (HR, 2,74; IC al 95%, da 1,30 a 5,76) erano associati ad un aumento della mortalità; mentre l'essere sovrappeso veniva associato ad una minore mortalità (HR, 0,35; IC al 95%, da 0,13 a 0,94). L'essere sottopeso, che mostrava l'associazione più forte con la morte nell'analisi di base, era ancora una delle corre-

lazioni più forti di morte dopo la correzione per i potenziali fattori di confondimento, sebbene con ampi IC (HR, 2,21; IC al 95%, da 0,94 a 5,18).

Questa analisi veniva ripetuta nei soggetti depressi; con la limitazione dovuta alla perdita di potenza, in questo sottogruppo il seso emergeva come un importante fattore di rischio, con gli uomini che mostravano un aumento nella percentuale di mortalità tre volte superiore rispetto alle donne (HR, 3,30; IC al 95%, da 1,53 a 10,35), e l'associazione tra morte e sottopeso veniva confermata (HR, 3,14; IC al 95%, da 1,00 a 9,86).

DISCUSSIONE

Questo studio mostra che negli asmatici anziani, la morte per tutte le cause era maggiore rispetto ai soggetti di controllo. Tuttavia, l'asma di per sé non veniva riconosciuta tra i fattori associati alla morte nel gruppo asma e nei soggetti di controllo. Inoltre, il gruppo di fattori di rischio identificati negli asmatici e nei soggetti di controllo differivano sostanzialmente. Così il concorso di particolari fattori di rischio negli asmatici piuttosto che l'asma come malattia sembra rilevante per spiegare l'eccesso di mortalità negli asmatici.

L'alta percentuale di morti attribuite a cause respiratorie non neoplastiche conferma una ricerca americana di morte legata all'asma nel periodo di tempo compreso tra il 1990 e il 2001.²⁸ È interessante osservare che, il trend (l'andamento) osservato verso un tasso di mortalità inferiore da cancro conferma i risultati di uno studio epidemiologico molto ampio²⁹ che mostra che le percentuali di mortalità per cancro generale e per cancro coloretale erano inferiori nei soggetti con asma o con febbre da fieno. Tuttavia, un altro studio non ha fornito supporto a questa osservazione.³⁰

Abbiamo trovato che i predittori di morte negli asmatici erano prevalentemente non respiratori: depressione, età e abitudine al fumo di sigaretta. Al contrario, Dantzer e coll.²¹ non sono riusciti ad identificare i fattori di rischio di morte negli anziani asmatici seguiti per un follow up di 5 anni. Questa differenza tra i due studi può essere dovuta ai differenti metodi impiegati per valutare la presenza di asma (autoriportata nello studio di Dantzer e coll.,²¹ e basata su metodi obiettivi nel nostro studio) e a differenze nel gruppo di variabili raccolte. Inoltre, lo studio francese²¹ non valutava i predittori di sopravvivenza all'interno di una popolazione asmatica; piuttosto mirava a stabilire se l'asma inficia la sopravvivenza in una popolazione eterogenea di 2348 soggetti anziani inclusi 206 asmatici.

Nella nostra popolazione asmatica, il livello di GDS > 5 era significativamente associato alla morte, ma

anche alla gravità dell'asma, come risulta evidente dalla correlazione GDS-SGRQ (Pearson $p = 0,422$; $p < 0,001$). Alla luce di ciò, una maggiore gravità dell'asma potrebbe essere il legame tra depressione e mortalità. Comunque, secondo i risultati nel gruppo di controllo, la depressione è probabile che sia un indice non specifico di scarsa salute generale. In realtà, la depressione, un problema altamente prevalente nell'anziano,³¹ ha delle implicazioni prognostiche sia nella popolazione anziana in generale, come confermano i nostri risultati, sia nella BPCO.^{32,33} Infine, la depressione potrebbe ridurre la risposta al trattamento che, a sua volta, colpisce morbilità e mortalità, come precedentemente osservato negli asmatici adulti giovani.³⁴ Quale che sia il legame tra depressione e morte, i nostri risultati danno forza ad una regola generale della medicina geriatrica: lo stato dell'umore dovrebbe sempre essere valutato come un potenziale indicatore prognostico.³⁵

I nostri dati suggeriscono che il sottopeso (BMI < 22 kg/m²) può essere associato alla morte nella nostra popolazione asmatica così come negli asmatici adulti e giovani e nei pazienti affetti da BPCO.^{36,37} Il sottopeso è stato riportato caratterizzare gli asmatici con più sintomi, una funzionalità polmonare più scarsa ed un'umentata reattività respiratoria, qualificando ciò come un marker della gravità della malattia.³⁸ Tuttavia, abbiamo riscontrato un'associazione negativa tra BMI > 29 kg/m² e morte nei soggetti con asma. È interessante osservare che, valori simili di BMI venivano associati con un aumentato rischio di morte in soggetti con BPCO,³⁶⁻³⁹ ma avevano un effetto di protezione o di neutralizzazione della morte nelle differenti popolazioni geriatriche (ad es. nei pazienti anziani con coronopatie o insufficienza cardiaca⁴⁰ o nei partecipanti allo Studio Rotterdam⁴¹). Il differente ruolo prognostico dell'essere sovrappeso nella BPCO e nell'asma potrebbe poggiare su una base fisiopatologica: il sovrappeso aumenta il lavoro del diaframma e principalmente se gli scambi gassosi vengono alterati e l'ostruzione bronchiale è fissa come nella BPCO, ma non nella maggioranza dei soggetti asmatici. Tuttavia, nessuna delle diverse ipotesi formulate per spiegare il ruolo protettivo dell'essere sovrappeso nella popolazione anziana generale può essere considerata conclusiva.⁴² Per quanto concerne i nostri risultati, possiamo soltanto concludere asserendo che il sovrappeso potrebbe non essere dannoso nel soggetto anziano asmatico, mentre non si può assolutamente raccomandare loro di prendere peso se hanno un BMI normale.

L'esposizione al fumo di sigaretta era significativamente correlata ad un maggiore rischio di mortalità nei nostri pazienti asmatici, in linea con i dati relativi alla popolazione generale.⁴³⁻⁴⁵ È degno di nota il fatto che la cruda associazione tra asma e mortalità non

BIBLIOGRAFIA

era confermata nei soggetti che non avevano mai fumato; i soggetti con asma dovrebbero quindi essere messi in guardia sui potenziali rischi addizionali dovuti all'interazione tra la loro condizione e il fumo di sigaretta.

Abbiamo riscontrato soltanto un trend verso un effetto protettivo di un FEV₁ maggiore tra i soggetti con asma. Inoltre, a differenza di altri studi^{17,19} sulle popolazioni di asmatici giovani/adulti la reversibilità del FEV₁ mancava di predittività. Al contrario, e a conferma delle precedenti osservazioni,^{46,47} il FEV₁ percentuale del predetto era positivamente associato alla sopravvivenza nei soggetti di controllo. L'associazione tra la funzione polmonare depressa e sia il basso grado di infiammazione sistemica sia la resistenza all'insulina è stata ipotizzata per mediare questa associazione.⁴⁸⁻⁵⁰ È probabile che il minor numero di componenti del gruppo asma e, soprattutto, la variabilità intraindividuale del tono bronchiale, indebolissero il ruolo predittivo del FEV₁ percentuale del predetto negli asmatici.

I limiti di questo studio meritano delle considerazioni. Innanzitutto, circa il 16% del campione non era disponibile per il follow-up, e per alcuni aspetti non respiratori questi pazienti erano più malati di quelli rintracciati. Perciò è probabile che in questo studio siano stati sottostimati i tassi di mortalità. Secondo, abbiamo dei dati sui farmaci somministrati agli asmatici come primo intervento e non dopo (durante tutto il periodo di osservazione) e dal momento che alcune delle variabili che abbiamo scoperto essere associate alla mortalità sono anche associate alla compliance o alla abilità di prendere correttamente farmaci, non possiamo escludere che alcuni dei risultati osservati siano dovuti ad una terapia subottimale. Terzo, le cause di morte erano dedotte dai certificati di morte e non da un riesame della cartella clinica; questo garantisce un'uniforme raccolta dei dati, ma porta ad alcuni rischi di misclassificazione.^{13,14} Infine, il gruppo di controllo includeva pazienti con malattie non respiratorie frequentanti ambulatori geriatrici per differenti problemi medici e non soggetti anziani in salute.

In conclusione, questo studio mostra che negli asmatici anziani la mortalità è aumentata e legata soprattutto a variabili non respiratorie. Di conseguenza, in questi soggetti un approccio multidimensionale diagnostico e terapeutico dovrebbe avere la preferenza sull'approccio convenzionale basato soltanto sulla valutazione respiratoria.

RINGRAZIAMENTI: Gli autori dell'articolo sono debitori nei confronti di tutti i ricercatori del Sara Group per il loro contributo. Una lista dei ricercatori è consultabile sul sito www.pneumonet.it/simregs

- 1 Burrows B, Lebowitz MD, Barbee RA, et al. Findings before diagnoses of asthma among the elderly in a longitudinal study of a general population sample. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:870-877
- 2 Banerjee DK, Lee GS, Malik SK, et al. Underdiagnosis of asthma in the elderly. *Br J Dis Chest* 1987; 81:23-29
- 3 van Schayck CP, van Der Heijden FM, van Den Boom G, et al. Underdiagnosis of asthma: is the doctor or the patient to blame? The DIMCA project. *Thorax* 2000; 55:562-565
- 4 Enright PL, McClelland RL, Newman AB, et al. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly: Cardiovascular Health Study Research Group. *Chest* 1999; 116:603-613
- 5 Zureik M, Orehek J. Diagnosis and severity of asthma in the elderly: results of a large survey in 1,485 asthmatics recruited by lung specialists. *Respiration* 2002; 69:223-228
- 6 Dodge RR, Burrows B. The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:567-575
- 7 McWhorter WP, Polis MA, Kaslow RA. Occurrence, predictors, and consequences of adult asthma in NHANES I and follow-up survey. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:721-724
- 8 Bellia V, Cibella F, Cuttitta G, et al. Effect of age upon airway obstruction and reversibility in adult patients with asthma. *Chest* 1988; 114:1336-1342 1998 Nov
- 9 NAEPP Working Group Report. Consideration for diagnosis and managing asthma in the elderly. Bethesda, MD: National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 1996; publication No. 96-3662
- 10 Braman SS, Corrao WM, Kaemmerlen JT. The clinical outcome of asthma in the elderly: a 7-year follow-up study. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 629:449-450
- 11 Burrows B, Barbee RA, Cline MG, et al. Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. *Chest* 1991; 100:935-942
- 12 Jones K, Berrill WT, Bromly CL, et al. A confidential enquiry into certified asthma deaths in the North of England, 1994-96: influence of co-morbidity and diagnostic inaccuracy. *Respir Med* 1999; 93:923-927
- 13 Reid DW, Hendrick VJ, Aitken TC, et al. Age-dependent inaccuracy of asthma death certification in Northern England, 1991-1992. *Eur Respir J* 1998; 12:1079-1083
- 14 Alderson M, Loy RM. Mortality from respiratory disease at follow-up of patients with asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71:198-202
- 15 Markowe HL, Bulpitt CJ, Shipley MJ, et al. Prognosis in adult asthma: a national study. *BMJ (Clin Res Ed)* 1987; 295:949-952
- 16 Silverstein MD, Reed CE, O'Connell EJ, et al. Long-term survival of a cohort of community residents with asthma. *N Engl J Med* 1994; 331:1537-1541
- 17 Ulrik CS, Frederiksen J. Mortality and fatal risk factors in 1075 outpatients treated for asthma. *Ugeskr Laeger* 1996; 158:3608-3611
- 18 Lange P, Ulrik CS, Vestbo J. Mortality in adults with asthma: results from the Osterbro Study. *Ugeskr Laeger* 1997; 159:4516-4520
- 19 Huovinen E, Kaprio J, Vesterinen E, et al. Mortality of adults with asthma: a prospective cohort study. *Thorax* 1997; 52:49-54
- 20 Bauer BA, Reed CE, Yunginger JW, et al. Incidence and outcomes of asthma in the elderly: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Chest* 1997; 111:303-310
- 21 Dantzer C, Tessier JF, Nejari C, et al. Mortality of elderly subjects with self-reported asthma in a French cohort, 1991-1996. *Eur J Epidemiol* 2001; 17:57-63
- 22 Bellia V, Pistelli R, Catalano F, et al. Quality control of

- spirometry in the elderly: the Sa.R.A. study; Salute Respiratoria nell'Anziano Respiratory Health in the Elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1094–1100
- 23 US Public Health Service. International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification. 4th ed. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1991; DHHS publication PHS91-1260
 - 24 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40:373–383
 - 25 American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107–1136
 - 26 Incalzi RA, Bellia V, Catalano F, et al. Evaluation of health outcomes in elderly patients with asthma and COPD using disease-specific and generic instruments: the Salute Respiratoria nell'Anziano (Sa.R.A.) study. *Chest* 2001; 120:734–742
 - 27 Sluiter HJ, Koeter GH, de Monchy JG, et al. The Dutch hypothesis (chronic non-specific lung disease) revisited. *Eur Respir J* 1991; 4:479–489
 - 28 McCoy L, Redelings M, Sorvillo F, et al. A multiple cause of-death analysis of asthma mortality in the United States, 1990–2001. *J Asthma* 2005; 42:757–763
 - 29 Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. Cancer mortality among US men and women with asthma and hay fever. *Am J Epidemiol* 2005; 162:212–221
 - 30 Brown DW, Young KE, Anda RF, et al. Asthma and the risk of lung cancer: findings from the Adverse Childhood Experiences (ACE). *Cancer Causes Control* 2006; 17:349–350
 - 31 Craig TJ, Van Natta PA. Disability and depressive symptoms in two communities. *Am J Psychiatry* 1983; 140:598–601
 - 32 Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet* 2005; 365:1961–1970
 - 33 Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Predictors of 1-year mortality in patients discharged from hospital following acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 2005; 34:491–496
 - 34 Zielinski TA, Brown ES, Nejtek VA, et al. Depression in asthma: prevalence and clinical implications; primary care companion. *J Clin Psychiatry* 2000; 2:153–158
 - 35 Shmueli Y, Baumgarten M, Rovner B, et al. Predictors of improvement in health-related quality of life among elderly patients with depression. *Int Psychogeriatr* 2001; 13:63–73
 - 36 Hansen EF, Vestbo J, Phanareth K, et al. Peak flow as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:690–693
 - 37 Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005–1012
 - 38 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
 - 39 Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1856–1861
 - 40 Curtis JP, Selter JG, Wang Y, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005; 165:55–61
 - 41 Visscher TL, Seidell JC, Molarius A, et al. A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: the Rotterdam study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:1730–1735
 - 42 Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index is inversely related to mortality in older people after adjustment for waist circumference. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:2112–2118
 - 43 Viegi G, Paoletti P, Vellutini M, et al. Effects of daily cigarette consumption on respiratory symptoms and lung function in a general population sample of north-Italian men. *Respiration* 1991; 58:282–286
 - 44 Lange P, Nyboe J, Appleyard M, et al. Relation of ventilatory impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. *Thorax* 1990; 45:579–585
 - 45 Ulrik CS, Lange P. Cigarette smoking and asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56:349–353
 - 46 Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996; 313:711–715
 - 47 Mannino DM, Buist AS, Petty TL, et al. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up study. *Thorax* 2003; 58:388–393
 - 48 Engstrom G, Lind P, Hedblad B, et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammatory-sensitive plasma proteins. *Circulation* 2002; 106:2555–2560
 - 49 Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Baseline ventilatory function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index: the Normative Aging Study. *Eur Respir J* 1998; 12:641–645
 - 50 Engstrom G, Janzon L. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study. *Diabet Med* 2002; 19:167–170