

Abstract & Commentary

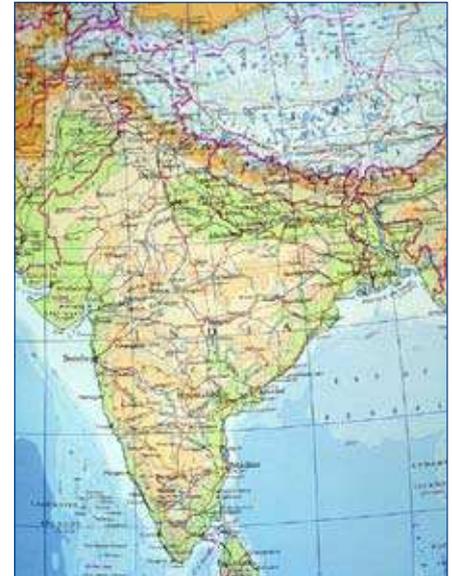
Il tabagismo in India

Prabhat Jha, Binu Jacob, Vendhan Gajalakshmi, Prakash C. Gupta, et al. A Nationally Representative Case-Control Study of Smoking and Death in India. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1137-47.

L'India è un grande paese, con marcate differenze regionali dello stile di vita e delle principali cause di morte¹. Tra gli adulti, le principali cause di morte sono le malattie respiratorie, vascolari, i tumori e la tubercolosi; la mortalità per tali malattie può essere incrementata dal fumo. Si stima che circa un terzo dei maschi ed una piccola percentuale di donne fumino tabacco, per cui vi siano circa 120 milioni di fumatori in India². Il tabacco è comunemente consumato sotto forma di bidis, che sono più piccole delle normali sigarette e contengono circa un quarto della quantità di tabacco di una sigaretta, arrotolato nella foglia di un'altra pianta. In India l'abitudine al fumo inizia generalmente in età più avanzata di quanto avvenga in Europa e Nord America, e con un consumo medio giornaliero inferiore. Gli effetti del fumo sulla mortalità in India sono stati studiati solo in alcune località e con un campione femminile troppo limitato per ottenere dati sulla mortalità nelle donne^{3,4,5}.

Materiali e metodi: Il presente studio è stato condotto su un campione adeguato per studiare i rischi da fumo in tutta la nazione, sia nella popolazione maschile, sia nella popolazione femminile. Si tratta di uno studio caso-controllo effettuato raccogliendo informazioni su tutte le morti in età adulta tra il 2001 e il 2003 in un campione di 1,1 milioni di famiglie, rappresentativo di tutta la nazione. Tale campione è stato individuato in 6671 piccole aree scelte in modo random in tutte le parti dell'India, ciascuna area composta di circa 1000 persone. Grazie al Registro Generale dell'India venivano monitorate tutte le

morti e le nascite di quell'area. Tutte le famiglie presso le quali si era verificata una morte tra il 2001 e il 2003 venivano visitate da appositi incaricati per raccogliere i dati riguardanti la causa di morte, il pregresso uso di tabacco e alcool, il livello di educazione. La causa di morte veniva stabilita in base ai dati raccolti con il metodo della cosiddetta autopsia verbale, da due medici che effettuavano valutazioni indipendenti, dopo aver escluso le morti per cause non mediche (incidenti, omicidi, suicidi)^{6,7}. L'anamnesi relativa al fumo veniva raccolta presso i familiari del deceduto e riguardava l'abitudine al fumo negli ultimi 5 anni. Poiché la cessazione del fumo in India è infrequente, coloro che non avevano fumato negli ultimi 5 anni venivano considerati non fumatori. I soggetti studiati erano adulti dai 20 anni in su deceduti tra il 2001 e il 2003: dopo aver escluso le morti per cause non mediche e materne si sono resi disponibili i dati relativi a 33.069 donne e 41.054 uomini. Gli adulti che fornivano informazioni sulle persone decedute venivano invitate a fornire informazioni sulla propria abitudine tabagica e costituivano il gruppo di controllo (34.857 donne e 43.078 uomini). I dati venivano elaborati mediante regressione logistica, aggiustandoli per età, livello di educazione ed uso o non uso di alcool. Nel calcolo del rischio assoluto sono stati utilizzati i tassi specifici per età dell'OMS relativi all'India; i morti nella fascia di età tra i 30



e i 69 anni venivano riuniti in un gruppo a sé, poiché si tratta della fascia di età nella quale c'è una maggiore perdita di possibili anni di vita ed una maggiore attendibilità nell'identificare le cause di morte rispetto ai soggetti più anziani.

Risultati: Le persone decedute erano più anziane e con un livello di educazione più basso rispetto ai controlli; avevano inoltre una più alta prevalenza di consumo di tabacco, fumato o masticato, e di alcool. Nel gruppo di controllo la prevalenza del fumo di tabacco nei

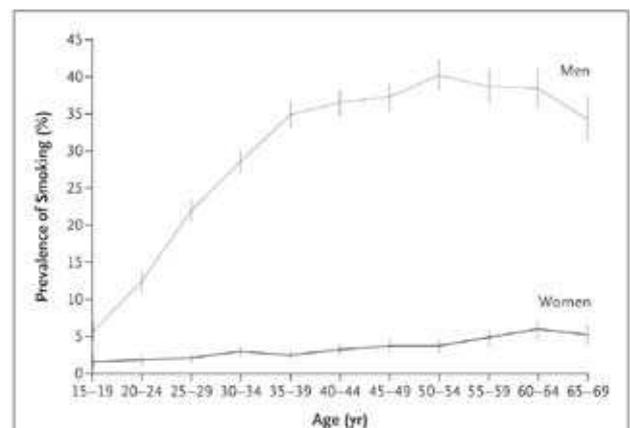


Figure 1. Prevalence of Smoking in India, According to Age and Sex. The I bars represent 99% confidence intervals.



maschi incrementava con l'età (Fig. 1), dall'8% nella fascia tra i 15 e i 19 anni, al 27% tra i 30 e i 34 anni, per poi rimanere sostanzialmente costante tra il 35 e il 40% nella fascia compresa tra i 35 e i 69 anni. Tra i 40 e i 59 anni il fumo era prevalente nei soggetti con basso livello di educazione (44 %), rispetto agli altri (35%). Tra le donne la prevalenza del fumo dai 30 al 69 anni cresceva lievemente, dal 3 al 6 %. Tra i 40 e i 59 anni tale prevalenza era del 6 % nelle donne con basso livello di educazione e del 2 % nelle altre. Tra le donne di età compresa tra i 30 e i 69 anni il 9% erano fumatrici, rispetto al 5 % dei controlli (Tab. 1); il rischio di mortalità (Risk Ratio, RR) era di 2, dopo aggiustamento per età, livello di educazione e consumo di alcool. Tale RR corrisponde ad un eccesso di mortalità di 783 morti in questa fascia di età, costituente il 5 % di tutte le morti da qualsiasi causa medica riscontrate nello stu-

dio. Tra le donne più anziane il rischio di morte non era significativamente più elevato tra le fumatrici. Tra i maschi di età compresa tra i 30 e i 69 anni, la percentuale di fumatori era il 55 % tra i deceduti e del 37 % tra i controlli, con un RR di 1.7 (Intervallo di confidenza, CI 1.6 – 1.8). Tale rischio corrisponde ad un eccesso di mortalità di 5751 decessi in questa fascia di età, che corrisponde al 23 % delle morti per tutte le cause mediche nello studio. Il rischio era presente anche tra i soggetti più anziani (70 anni e oltre), con un RR di 1.6 (CI 1.4 – 1.9). Tra le donne di età compresa tra i 30 e i 69 anni il fumo era presente nel 13 % dei decessi per tubercolosi, con un RR di 3 (CI 2.4 – 3.9); nel 14 % dei decessi per malattie respiratorie, con RR 3.1 (CI: 2.5 - 3.8). Tra le 783 morti in eccesso legate al fumo, il 16 % era attribuibile alla tubercolosi, il 28 % alle malattie respiratorie, con percentuali inferiori per

lo stroke (6%) e le malattie cardiache (10%). Tra i maschi nello stesso gruppo di età, il fumo era presente nel 66 % dei morti per tubercolosi, RR 2.3 (CI: 2.1 – 2.6); nel 60 % dei morti per malattie respiratorie, con RR di 2.1 (CI: 1.9 – 2.3). Delle 5751 morti in eccesso in questo gruppo attribuibili al fumo, il 20 % era dovuto alla tubercolosi, il 19 % alle malattie respiratorie. Il rischio relativo di morte per stroke era di 1.6 (CI 1.4 – 1.8) e per malattie cardiache 1.6 (CI: 1.5 – 1.8), con un 19% di morti in eccesso da fumo per malattie cardiache in questo gruppo di età. Il rischio di morte nei fumatori, maschi e femmine, risultava inoltre significativamente aumentato anche per quanto riguarda le malattie neoplastiche e l'ulcera peptica.

Tra le donne, il numero di morti assolute correlate al fumo era troppo esiguo per consentire analisi statistiche affidabili nei vari sottogruppi: residenza urbana o rurale, livello di educazione, uso o non uso di alcool, livello di uso di tabacco.

Tra i maschi compresi tra i 30 e i 69 anni si riscontrava un RR lievemente più elevato nelle aree urbane (1.9) rispetto alle aree rurali (1.6). Anche il rischio di morte per tubercolosi era più elevato nelle aree urbane (2.7) rispetto a quelle rurali (2.3), ma con una differenza non significativa. Tuttavia, poiché la percentuale di morti per tubercolosi era inferiore nelle aree urbane, la tubercolosi costituiva il 15 % delle morti in eccesso correlate al fumo nelle aree urbane e il 22 % di quelle in aree rurali. Al contrario, le malattie cardiache costituivano il 24 % delle morti in eccesso correlate al fumo nelle aree urbane e il 18 % di quelle nelle aree rurali. In questa classe di età, il rischio di morte per tutte le cause mediche tra fumatori e non fumatori non differiva significativamente in base al livello di educazione o il consumo di alcool, oscillando tra 1.6 e 1.7. Era invece riscontrabile un effetto dose-risposta tra la quantità di tabacco fumato ed il rischio relativo di morte, sia tra i fumatori di sigarette, sia tra i fumatori di bidis. Calcolando i tassi di mortalità specifici per età si può stimare che il 62 % delle fumatrici di 30 anni di età possa morire entro i 70 anni, rispetto al 38 % delle non

Table 1. Death from Any Medical Cause and Rate of Smoking among Women and Men, Stratified According to Particular Underlying Cause of Death for Subjects between the Ages of 30 and 69 Years.^a

Age Group and Underlying Cause of Death	No. of Deaths	Proportion Who Smoked %	Risk Ratio (99% CI) ^b	Smoking-Associated Excess Deaths no. (%)
Women				
Age 20–29 yr, any medical cause	2,070	3	1.5 (1.0–2.4)	20 (1)
Age 30–69 yr				
Tuberculosis	1,363	13	3.0 (2.4–3.9)	127 (9)
Respiratory disease	2,288	14	3.1 (2.5–3.8)	221 (10)
Stroke	1,597	8	1.6 (1.2–2.1)	47 (3)
Heart disease	2,473	7	1.7 (1.3–2.1)	77 (3)
Neoplastic disease	2,153	8	2.1 (1.6–2.6)	90 (4)
Peptic ulcer	239	13	2.8 (1.6–4.8)	20 (8)
Liver disease and alcohol	511	11	1.5 (1.1–2.3)	20 (4)
Infection	2,420	8	1.5 (1.2–1.9)	63 (3)
Other or unspecified disease	3,342	8	1.7 (1.4–2.1)	118 (4)
Age 30–69 yr, any medical cause	16,386	9	2.0 (1.8–2.3)	783 (5)
Age ≥70 yr, any medical cause	14,613	8	1.3 (0.9–1.7)	281 (2)
Men				
Age 20–29 yr, any medical cause	1,841	29	1.2 (1.0–1.5)	88 (5)
Age 30–69 yr				
Tuberculosis	3,119	66	2.3 (2.1–2.6)	1174 (38)
Respiratory disease	3,487	60	2.1 (1.9–2.3)	1078 (31)
Stroke	2,200	53	1.6 (1.4–1.8)	423 (19)
Heart disease	5,409	52	1.6 (1.5–1.8)	1102 (20)
Neoplastic disease	2,248	59	2.1 (1.9–2.4)	709 (32)
Peptic ulcer	397	61	1.9 (1.4–2.5)	111 (28)
Liver disease and alcohol	1,596	63	1.6 (1.4–1.9)	389 (24)
Infection	2,842	51	1.3 (1.2–1.5)	366 (13)
Other or unspecified disease	3,992	48	1.3 (1.1–1.4)	399 (10)
Age 30–69 yr, any medical cause	25,290	55	1.7 (1.6–1.8)	5751 (23)
Age ≥70 yr, any medical cause	13,923	45	1.6 (1.4–1.9)	2328 (17)

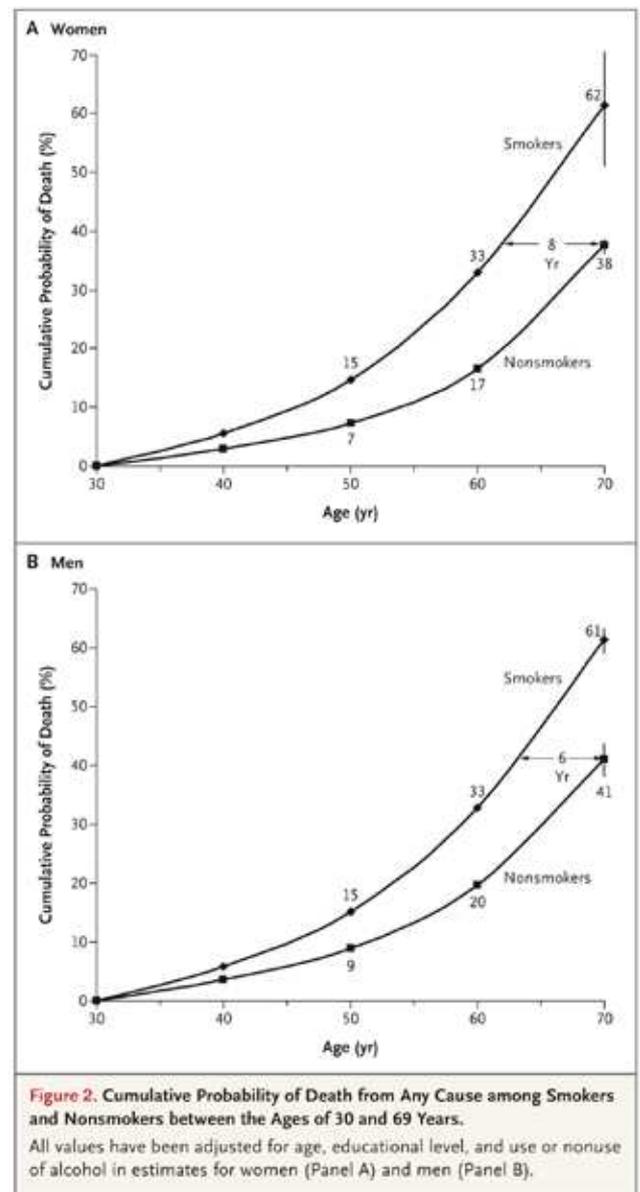


fumatrici della stessa età (Fig. 3A). Un rischio sostanziale è presente sotto i 50 anni di età: il 15 % delle donne fumatrici è destinata a morire tra i 30 e i 49 anni di età, rispetto al 7 % delle non fumatrici. L'età media alla morte suggerisce che le donne fumatrici siano destinate a morire mediamente 8 anni prima rispetto alle non fumatrici. Analogamente, il 61 % dei fumatori dell'età di 30 anni sono destinati a morire prima dei 70 anni, mentre tale percentuale risulta del 41 % tra i non fumatori (Fig. 3B). L'età media alla morte suggerisce che i fumatori siano destinati a morire mediamente 6 anni prima rispetto ai non fumatori. Anche in questo caso è presente un rischio sostanziale sotto i 50 anni: il 15 % dei maschi fumatori è destinato a morire tra i 30 e i 49 anni, rispetto al 9 % dei non fumatori.

È stato inoltre stimato il numero di morti negli adulti indiani nel 2010 ed il numero di morti che potrebbero essere evitate se i tassi di mortalità dei fumatori fossero uguali a quelli dei non fumatori. Tra le donne di età compresa tra i 30 e i 69 anni, il numero di morti in eccesso associate al fumo è del 5 %, mentre tra gli uomini tale percentuale è del 20 %. Il numero complessivo di morti in eccesso legate al fumo nel 2010 è stimabile in 930.000, delle quali 580.000 maschi e 90.000 femmine di età compresa tra i 30 e i 69 anni.

Discussione e conclusioni: questo ampio studio ha documentato, tra i maschi di età compresa tra i 30 e i 69 anni, un tasso di mortalità 1,7 volte superiore tra i fumatori rispetto ai non fumatori; tra le donne di pari età il rischio risulta raddoppiato. La maggior parte della mortalità in eccesso è attribuibile alla tubercolosi o alle malattie respiratorie, vascolari o neoplastiche. Sebbene il rischio sia associato con qualsiasi tipo di fumo, esso è sostanzialmente più elevato con l'uso di sigarette rispetto a quello di bidis. (un RR di 2.2 tra i maschi fumatori di sigarette). Tale incremento del rischio non è molto dissimile da quello riscontrato nel Regno Unito⁸. Lo studio non ha invece analizzato gli effetti della cessazione del fumo, in quanto questa è infrequente in India, ma in altre parti del mondo è stata di-

mostrata l'efficacia della cessazione del fumo nel ridurre il rischio. Il rischio da fumo tra le donne in India appare essere almeno altrettanto importante che tra gli uomini. L'entità di tale rischio in entrambi i sessi è piuttosto sorprendente, in quanto in India l'età di inizio dell'abitudine tabagica è più tardiva ed il numero di sigarette fumate è inferiore a quanto riscontrato in Europa e Nord America. L'India sembra avere dei tassi relativamente più bassi di cancro del polmone⁹. Pertanto, nel nostro studio, il numero di morti associate al fumo di tabacco per tubercolosi appare essere oltre dieci volte superiore a quelle per cancro del polmone. Questo alto rischio sembra riflettere gli alti tassi di mortalità per tubercolosi, malattie respiratorie e cardiovascolari anche tra i non fumatori in India. Lo studio presenta alcune limitazioni. In primo luogo, eventuali differenze tra i casi studiati ed i controlli per variabili che non sono state considerate nello studio potrebbero aver influenzato i risultati. In secondo luogo, l'alta associazione di uso di tabacco ed alcool potrebbe avere un effetto confondente, anche se l'incremento di rischio tra i fumatori appare essere simile anche tra coloro che non bevono alcool. In terzo luogo, il metodo dell'autopsia verbale può disconoscere la reale causa di morte in alcuni casi¹⁰. Pertanto una classificazione più precisa delle cause di morte potrebbe modificare il peso relativo del rischio di morte per una determinata malattia, ma non influenzerebbe il rischio di morte correlato al fumo per tutte le cause. Il quarto



punto è che non è stato possibile ottenere informazioni sull'abitudine al fumo per i soggetti deceduti senza fissa dimora o che vivevano da soli. Pertanto, sono stati ottenuti tali dati solo nell'88 % di tutti i decessi. Per tale ragione, i senza tetto e coloro che vivevano da soli sono stati esclusi anche dal gruppo di controllo. Infine, la tendenza dei fumatori a vivere con altri fumatori può avere influenzato i tassi di fumatori tra i controlli. Eventuali discrepanze nel calcolo delle sigarette fumate tra i casi ed i controlli può avere inficiato il valore del rapporto dose-risposta, ma non quello tra fumatori e non fumatori. Altri studi tra i maschi in India ed in entrambi i sessi in altre parti del mondo hanno fornito sostanziale evidenza che



il fumo possa essere un fattore causale per malattie respiratorie, vascolari e neoplastiche. Al contrario, l'associazione tra fumo e mortalità per malattie epatiche (molto ridimensionata dopo aver corretto i dati per uso o non uso di alcool), sembra essere largamente o

del tutto attribuibile alla frequente associazione tra fumo e alcool. La tubercolosi rappresenta un caso particolare, in quanto il bacillo tubercolare costituisce ovviamente la causa di morte in tutti i decessi per tubercolosi. Tuttavia, anche il fumo potrebbe essere in causa in molte morti per tubercolosi. Poiché l'infezione subclinica è molto diffusa, il fumo potrebbe facilitare la progressione verso la malattia conclamata¹¹.

Se ciò fosse vero, il fumo potrebbe contribuire anche alla diffusione del contagio ad altri. Se le associazioni riscontrate in questo studio fossero largamente causali, si potrebbe stimare che il fumo possa causare circa 930.000 decessi in India nel 2010. Di queste, circa 580.000 tra i maschi e 90.000 tra le femmine avverrebbero nell'arco di età compresa tra i 30 ed i 69 anni (circa 1 morte su 20

tra le donne ed 1 su 5 tra gli uomini in questa fascia d'età). L'eccesso di mortalità da fumo può spiegare in larga parte la differenza di mortalità tra maschi e femmine di età media in India. A causa dell'incremento della popolazione, il numero assoluto di morti si incrementa di circa il 3% per anno tra le persone di età compresa tra i 30 e i 69 anni, mentre è più elevato per le persone più anziane. Pertanto, nel corso del 2010 il numero di morti da fumo in India dovrebbe essere di circa 1 milione, che è simile al numero annuale di morti in Cina¹². Di questo milione di morti annuali, circa il 70% dovrebbe verificarsi in età media, piuttosto che in età avanzata. ■

Giuseppe Fiorenzano

Fisiopatologia Respiratoria, Cava d'E Tirreni (SA), ASL SA1.

Bibliografia

1) Jha P. Avoidable mortality in India: past progress and future prospects. *Natl. Med. J. India* 2002; 15: Suppl. 1: 32-6.

2) Rani M, Bonu S, Jha P, et al. Tobacco use in India: prevalence and predictors of smoking and chewing in a national cross sectional household survey. *Tob. Control* 2003; 12(4): e4.

3) Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka TS, Jha P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43.000 adult male deaths and 35.000 controls. *Lancet* 2003; 362: 507-15.

4) Gupta PC, Metha HC. Cohort study of all-cause mortality among tobacco users in Mumbai, India. *Bull. World Health Organ.* 2000; 78: 877-83.

5) Pednekar MS, Gupta PC. Prospective study of smoking and tuberculosis in India. *Prev. Med.* 2007; 44: 496-8.

6) Jha P, Gajalakshmi V, Gupta C, et al. Prospective study of one millions deaths in India: rationale, design, and validation results. *PLoS Med.* 2006; 3(2): e18.

7) Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka S, Balasubramanian S. Verbal autopsy of 48.000 adult deaths attributed to medical causes in Chennai (formerly Madras), India. *BMC Public Health* 2002; 2: 7.

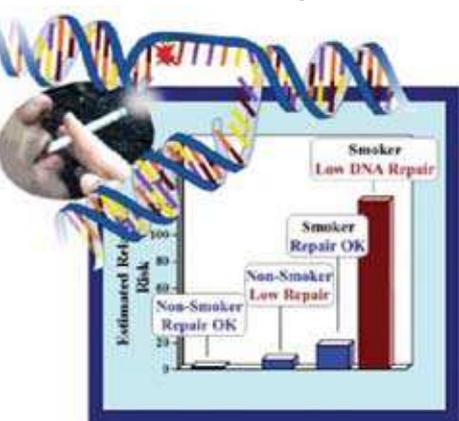
8) Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328: 1519-33.

9) Gajalakshmi V, Ravichandran K, Shanta V. Tobacco-related cancers in Madras, India. *Eur. J. Cancer Prev.* 1996; 5: 63-8.

10) Kumar R, Thakur J, Rao BT, Singh MM, Bhatia SP. Validity of verbal autopsy in determining causes of adult deaths. *Indian J. Public Health* 2006; 50: 90-4.

11) Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 335-42.

12) Liu BQ, Peto R, Chen ZM, et al. Emerging tobacco hazards in China. 1. Retrospective proportional mortality study of one million death. *BMJ* 1998; 317: 1411-22.



Si, il fumo fa male. Ma a qualcuno di più

Paz-Elizur T, Krupsky M, Blumenstein S, Elinger Dalia, Schechtman E, Livneh Z. DNA Repair Activity for Oxidative Damage and Risk of Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1312-19.

D'accordo. Col fumo di tabacco è come scherzare con il fuoco. E si rischia molto. Non sappiamo però perché alcuni fumatori rischiano di più. A fare chiarezza, forse, sta contribuendo il professor Zvi Livneh e la sua equipe del Centro di Ricerca Scientifica "Weizmann" dell'Ospedale Sheba di Tel Aviv. Le statistiche purtroppo parlano chiaro: i fumatori si ammalano di tumore polmonare 20 volte più dei non fumatori, però dei fumatori solo il 10% si ammala di neoplasia polmonare. Perché? L'ipotesi del professor Livneh, che potrebbe contribuire a fare luce su questo anello mancante nella etio-

patogenesi dei tumori polmonari, è di tipo genetica. I fumatori che si ammalano di tumore polmonare avrebbero un basso livello di OGG1 il cui compito sarebbe quello di riparare, aggiustare i danni all'interno del DNA provocati dal fumo. Un fumatore con l'OGG1 basso si ammalerà di tumore polmonare ben 120 volte di più di un non fumatore con l'OGG1 normale. Basterà un esame del sangue per sapere quanto rischia un fumatore. Peccato che ci vorrà ancora qualche anno per mettere a punto il test. Meno di 10 assicura il ricercatore, che nel frattempo e in ogni caso consiglia di non fumare. (www.wis-wander.weizmann.ac.il) ■

(Vincenzo Zagà)



Zvi Livneh