



### **Fumo di sigaretta, ridotta funzione polmonare e flogosi sistemica: *quo vadit?***

Il fumo di sigaretta è un noto fattore di rischio cardiovascolare.<sup>1-4</sup> Oltre a questo, recenti indagini epidemiologiche hanno evidenziato come il rischio cardiovascolare si presenti spesso in associazione a decremento della funzione respiratoria (VEMS).<sup>5-8</sup> Anche se i fattori patogenetici sottesi rimangono scarsamente noti, rimane ipotizzabile un ruolo per l'attivazione di processi flogistici a livello sistemico.

Un recente studio di Gan e coll.,<sup>9</sup> pubblicato in questo numero di CHEST *Edizione Italiana* (a pag. 42), affronta in chiave epidemiologica i complessi rapporti tra fumo di sigaretta, flogosi sistemica e ridotta funzione respiratoria. Sebbene questa indagine risenta di importanti problemi metodologici, gli autori giungono alla conclusione che il loro studio mette in evidenza un importante ruolo per il fumo di sigaretta e la ridotta funzione polmonare (VEMS) nei confronti della flogosi sistemica con rilevanti effetti di tipo additivo. Purtroppo, data la natura cross-sezionale della loro indagine, è impossibile tracciare un nesso di causalità e studi prospettici saranno necessari per chiarire i rapporti tra fumo di sigaretta, ridotta funzione polmonare e flogosi sistemica in relazione al rischio cardiovascolare. Ciò nondimeno, il quesito scientifico sollevato da Gan e coll.<sup>9</sup> rimane di importante valenza clinica.

Anche se è noto che declino del VEMS nella broncopatia cronica ostruttiva (BPCO) si accompagna implacabilmente alla progressione del danno flogistico a livello delle vie aeree e a livello sistemico,<sup>10-12</sup> occorre, tuttavia, ricordare che la causa di gran lunga più importante per la riduzione della VEMS nella BPCO rimane pur sempre il fumo di sigaretta che di per sé può contribuire ad una persistente flogosi loco-regionale causando e/o amplificando l'intensità della risposta infiammatoria che può a sua volta divenire sistemica.<sup>13-16</sup>

Il fumo di sigaretta contribuisce alla flogosi cronica a livello polmonare secondo diversi meccanismi;

per esempio può attivare le cellule epiteliali che rivestono le vie aeree e i macrofagi alveolari determinandone la loro attivazione con conseguente liberazione di citochine pro-infiammatorie. Inoltre, il fumo di sigaretta può determinare l'attivazione del complemento per via diretta, determinando in tal modo la generazione di mediatori pro-infiammatori anche con un meccanismo non cellulo-mediato. La liberazione di citochine pro-infiammatorie a livello del tessuto bronchiale è responsabile del successivo reclutamento e attivazione di diverse cellule infiammatorie presenti nei polmoni dei fumatori, principalmente leucociti neutrofili.<sup>17-18</sup> I leucociti neutrofili che si vanno man mano accumulando a livello bronchiale liberano proteasi ed ossidanti che per loro natura danneggiano le strutture di supporto dell'albero tracheobronchiale.<sup>19,20</sup> Esse stesse sono, inoltre, una ricca fonte di citochine, che possono agire sulle cellule epiteliali e sulle cellule mesenchimali del polmone contribuendo così alla cronicizzazione del processo flogistico e del danno tissutale che nel tempo va a compromettere la funzione respiratoria con riduzione del VEMS.

Pertanto, è fortemente plausibile che la presenza di uno stato flogistico fumo-correlato a livello delle vie aeree possa trascinare verso la circolazione sistemica. Lo stress infiammatorio è notoriamente esso stesso un fattore di rischio cardiovascolare<sup>21</sup> e il fumo di sigaretta può associarsi a marker di flogosi sistemica (es. IL-6) contribuendo a stabilire uno stato infiammatorio cronico responsabile dell'accelerazione del rischio degli eventi cardiovascolari nella BPCO. Pertanto, il fumo di sigaretta potrebbe risultare quale fattore di rischio cardiovascolare in virtù della sua capacità proinfiammatoria.

A tale proposito bisogna sottolineare che il fumo induce flogosi non solo attraverso l'attivazione di sistemi cellulari delle vie aeree, ma anche attraverso la modificazione/attivazione della funzione endoteliale con conseguente stimolazione del sistema emocoagulativo. Questa ipotesi, che non viene presa in considerazione nello studio di Gan e coll.,<sup>9</sup> è stata compendiata da numerosi studi sperimentali che dimostrano come il fumo di sigaretta determini un

elevato grado di attivazione endoteliale con relativa esaltata responsività del sistema emocoagulativo.<sup>22-27</sup> Pertanto si può ipotizzare che il fumo di sigaretta abbia un ruolo patogenetico nel danno cardiovascolare anche attraverso questa importante via di attivazione cellulare.

*Valeria Asero<sup>1</sup>, MD  
Antonio Mistretta<sup>2</sup>, MD  
Annalisa Di Maria<sup>1</sup>,  
Riccardo Polosa<sup>1</sup>, MD  
Giuseppe Di Maria<sup>1,2</sup>, MD, FCCP  
Regent ACCP Capitolo Italiano  
Catania*

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Malattie Respiratorie, Università di Catania, U.O. di Clinica Pneumologica, Azienda Ospedali "Garibaldi, S. Luigi-Currò, Ascoli-Tomaselli", Catania.

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Interna e Patologia Sistemica, Università di Catania.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Bartecchi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human cost of tobacco use. *N Engl J Med* 1994; 330:907-912.
- 2 Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1994; 309:901-911.
- 3 Landmark K, Abdelnoor M. Current smokers develop more posterior myocardial infarctions probably due to increased tendency to thrombosis. *Scand Cardiovasc J* 2000; 43(1):73-8.
- 4 Baglin T. Is smoking a risk factor for venous thromboembolism? *Thromb Haemost* 2002; 88:881-2.
- 5 Schunemann HJ, Dorn J, GRant BJ, et al. Pulmonary is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118:656-664.
- 6 Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Piasley prospective population study. *BMJ* 1996; 313:711-715.
- 7 Engstrom G, Wollmer P, Hedblad B, et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: "men born in 1914", Malmo, Sweden. *Circulation* 2001; 103:3086-3091.
- 8 Friedman GD, Klatsky P, Siegelab AB. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1976; 294:1071-1075.
- 9 Gan WQ, Man SF, Sin DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005; 127:558-64.
- 10 Retamales I, Elliott WM, Meshi B, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Care Med* 2001; 164: 469-473.
- 11 Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med* 2003; 114:758-762.
- 12 Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107:1514-1519.
- 13 Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, et al. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51:819-824.
- 14 US Surgeon-General. The health consequences of smoking: chronic obstructive lung disease. Washington, DC: US Departments of Health and Human Services, 1984.
- 15 Bazzano LA, He J, Muntner P, et al. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003; 138:891-897.
- 16 Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, et al. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002; 89:1117-1119.
- 17 Jefferey PK. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. *Thorax* 1998; 53(2):129-136.
- 18 Rennard SI, Daughton DM. Cigarette smoking and disease. In: Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, et al, eds. *Pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw-Hill, 1997; 697-708.
- 19 Hauramaki RD, Kobayashi DK, Senior RM, et al. Requirement for macrophages elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science* 1997; 277(5334):2002-4.
- 20 MacNee W. Oxidant/antioxidants and chronic obstructive pulmonary disease: pathogenesis to therapy. *Novaetis Found Symp* 2001; 234:169-85.
- 21 Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
- 22 Pittilo R.M., Bull. H.A., Gulati S. et al. Nicotine and cigarette smoking: effects on the ultrastructure of aortic endothelium. *Int. J. Exp. Path.* 1990; 71, 573-586.
- 23 Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 2004 Jun 1;109(21 Suppl 1):II27-33.
- 24 Blann AD. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11(7):623-30.
- 25 Kalliakmanis A, Harisi M, Manolis EV, Deliolas J, Sparos L. The acute effect of smoking a cigarette in ex vivo ADP platelet aggregation in habitual smokers. *Haema* 2000; 3(4):229-232.
- 26 Takano S, Kimura S, Ohdama S, Aoki N. Plasma thrombomodulin in health and diseases. *Blood* 1990; 76(15):2024-2029.
- 27 Takahashi H, Ito S, Hanano M, Wada K, Niwano H, Seki Y, Shibata A. Circulating thrombomodulin as a novel endothelial cell marker: comparison of its behavior with von Willebrand factor and tissue-type plasminogen activator. *American Journal of Hematology* 1992; 41:32-39.