

Interazione tra fumo di sigaretta e funzione polmonare ridotta sull'infiammazione sistemica*

Wen Qi Gan, MD; S.F. Paul Man, MD, FCCP; Don D. Sin, MD, FCCP

Background: Nei soggetti con FEV₁ ridotto si osserva spesso un'infiammazione sistemica di grado lieve. Il fumo di sigaretta, che è la causa principale di riduzione del FEV₁, può rappresentare anch'esso un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di infiammazione sistemica.

Obiettivo: Determinare i contributi indipendenti del fumo di sigaretta e del FEV₁ ridotto (e la loro reciproca interazione) sull'infiammazione sistemica.

Disegno sperimentale: Studio cross-sezionale.

Setting: Popolazione generale degli Stati Uniti.

Partecipanti: Un totale di 7685 soggetti adulti, di età > 40, che partecipavano al "Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 3), per i quali erano disponibili dati accettabili relativi alla spirometria e alle misurazioni di laboratorio quali la proteina C reattiva sierica.

Misurazioni: I partecipanti venivano suddivisi in quattro gruppi uguali (quartili) basati sui valori di FEV₁ rispetto predetto. Ciascun gruppo veniva successivamente suddiviso in fumatori e non fumatori in base ai livelli di cotinina sierica (> 10 ng/mL o < 10 ng/mL). Nei gruppi con diverso FEV₁ venivano confrontati i livelli sierici di PCR, fibrinogeno plasmatico, leucociti e piastrine usando un modello di regressione logistica multipla.

Risultati: Abbiamo osservato che il fumo di per se aumenta il rischio di avere una PCR elevata del 63% (rapporto di rischio [OR] aggiustato pari a 1,63 (intervallo di confidenza del 95% da 1,28 a 2,09). Il rapporto di rischio aggiustato per il FEV₁ ridotto era pari a 2,27 (intervallo di confidenza del 95% da 1,92 a 2,70). I fattori di rischio insieme aumentavano il rapporto di rischio a 3,31 (intervallo di confidenza del 95% da 2,73 a 4,02). Risultati simili sono stati ottenuti per i leucociti ed il fibrinogeno plasmatico.

Conclusioni: Questi risultati suggeriscono che il fumo di sigaretta e la riduzione del FEV₁ abbiano un effetto additivo sui marker dell'infiammazione sistemica e suggerisce una loro possibile interazione nella patogenesi delle complicanze sistemiche evidenziate nei pazienti con scarsa funzione polmonare.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 1:42-48)

Parole chiave: proteina C reattiva; epidemiologia; FEV₁; fumo; infiammazione sistemica

Abbreviazioni: BMI = indice di massa corporea; PCR = proteina C reattiva; NHANES 3 = Third National Health and Nutrition Examination Survey

Nei soggetti con un FEV₁ ridotto la morbilità e la mortalità per malattie varie quali la cardiopatia ischemica, l'ictus, le aritmie, l'insufficienza respi-

ratoria e la cachessia sono aumentate.¹⁻⁴ Sebbene l'esatto meccanismo alla base di questa relazione rimanga oscuro in molti pazienti con BPCO o altre malattie respiratorie che determinano una riduzione del FEV₁ sono presenti flogosi specifica delle vie aeree⁵ e flogosi sistemica⁶⁻¹³ che aumentano con l'aumentare della severità dell'ostruzione. La flogosi sistemica di basso grado è un fattore di rischio noto per l'aterosclerosi,¹⁴ la perdita di massa muscolare e la cachessia.^{12,13} Nella popolazione generale, il fattore di rischio singolo più importante per FEV₁ ridotto è il fumo di sigaretta.¹⁵ Poiché il fumo di sigaretta di per se può indurre infiammazione sistemica¹⁶⁻¹⁷ la relazione tra FEV₁ ridotto e l'infiammazione sistemica può essere inficiata dall'esposizione al fumo di sigaretta. Inoltre, non sappiamo ancora se la riduzione del FEV₁ e l'esposizione al fumo di sigaretta possano avere effetti additivi, sinergici o nessun ef-

*Dal Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada.

Il Dott. Sin ha ricevuto un finanziamento dalla Canada Research Chair e un Professorato dal Michael Smith/St. Paul's Hospital Foundation. I Dott. Sin e Man hanno ricevuto onorari e finanziamento alla ricerca a GlaxoSmithKline, AstraZeneca e Merck Frosst. Manoscritto ricevuto il 15 dicembre 2003; revisione accettata il 3 agosto 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Don D. Sin, MD, FCCP, James Hogg iCAPTURE Center for Cardiovascular and Pulmonary Research, St. Paul's Hospital, Room No. 368A, 1081 Burrard St, Vancouver, BC, V6Z 1Y6 Canada; e-mail: dsin@mrl.ubc.ca

(CHEST 2005; 127:558-564)

fetto combinato sulla flogosi sistemica. Noi abbiamo utilizzato i dati ottenuti dal "Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 3) per determinare in primo luogo se la riduzione del FEV₁, indipendentemente dal fumo attivo di sigaretta, è associata a flogosi sistemica nella popolazione adulta (≥ 40 anni) e, in secondo luogo, se il fumo di sigaretta esercita un'azione additiva o sinergica sulla flogosi sistemica tra i soggetti con FEV₁ ridotto.

MATERIALI E METODI

Campione dei soggetti in studio

Il NHANES 3 è stato condotto dal 1988 al 1994 negli Stati Uniti dal "National Center for Health Statistics of the Centers for Disease Control and Prevention" (Centro nazionale di biostatistica dei centri per il controllo e la prevenzione delle malattie). Questo è stato uno studio cross-sezionale, multifasico, che prendeva in considerazione un campione rappresentativo della popolazione civile americana.¹⁸ Ai partecipanti allo studio veniva chiesto di completare un questionario ed essere sottoposti ad un esame fisico generale e alla spirometria domiciliare o in una postazione mobile. I dati venivano raccolti e introdotti in un database. I metodi completi del campionamento e il protocollo dello studio sono già stati descritti nei dettagli altrove.¹⁸ Dal campione più ampio costituito da circa 20000 americani abbiamo ristretto l'analisi ai partecipanti di età ≥ 40 anni per minimizzare l'influenza dell'età sui marker dell'infiammazione sistemica. Degli 11448 partecipanti di età ≥ 40 anni abbiamo escluso quelli dei quali non avevamo notizia sull'abitudine al fumo e l'indice di massa corporea (BMI), il FEV₁ e la cotinina sierica. Alla fine sono rimasti 7685 partecipanti per questo studio. Di questi, 4291 erano fumatori attivi o ex-fumatori (come indicato dalla storia di ciascun partecipante).

Misurazioni

Le procedure di laboratorio adottate nello studio NHANES sono state descritte in precedenza.¹⁹ In breve, la funzione polmonare è stata valutata secondo gli standard dell'American Thoracic Society.²⁰ Ogni partecipante allo studio effettuava da 5 a otto manovre di espirazione forzata. Per aggiustare i predetti per altezza, sesso ed età abbiamo usato le equazioni pubblicate per FEV₁ ed FVC, derivate dalla popolazione del NHANES 3.²¹ I livelli sierici di cotinina sono stati misurati con la cromatografia liquida ad alta prestazione (high-performance liquid chromatography, HPLC) e la spettrometria di massa con ionizzazione chimica a pressione atmosferica.²² Per distinguere i fumatori attivi dai non fumatori abbiamo usato i livelli sierici di cotinina perché la cotinina è considerata il miglior marker per monitorare l'esposizione al tabacco nei soggetti esposti attivamente o passivamente.²² Al contrario della nicotina che ha un'emivita nel siero di solo 1-2 ore, la cotinina (il maggior metabolita della nicotina) ha un'emivita che va da 18 a 20 ore.²² Di conseguenza, misurando i livelli sierici di cotinina possiamo monitorare i livelli di esposizione al fumo di tabacco nei 2-3 giorni precedenti. Ciò evita la classificazione errata dei fumatori che si trattengono dal fumare solo poche ore prima del controllo, perché i livelli di cotinina rimarranno elevati. In questo studio abbiamo scelto di indicare come fumatori attivi, quelli che presentavano un livello di cotinina sierica ≥ 10 ng/mL. Uno studio precedente²³ che usava la popolazione del NHANES 3 dimostrava che < 5% dei non fumatori aveva livelli di cotinina sierica > 10 ng/mL e una per-

centuale simile di individui fumatori attivi aveva livelli di cotinina < 10 ng/mL. Pertanto, usando il valore soglia di cotinina di 10 mg/mL, nel nostro studio pochi individui venivano classificati erroneamente.^{23,24}

Abbiamo usato la proteina C reattiva (PCR) come uno dei marker di infiammazione sistemica per diverse ragioni. In primo luogo, la PCR è una proteina degli stati acuti che origina principalmente dagli epatociti in risposta al danno tissutale o all'infiammazione e pertanto riflette il carico totale di infiammazione negli adulti.²⁵ L'emivita della PCR è di circa 19 ore ed è costante in tutte le condizioni di salute e malattia, per cui il maggiore determinante della concentrazione di PCR è la sintesi epatica.²⁵ In secondo luogo la PCR è stabile e non è soggetta a variazioni diurne o stagionali, tranne durante le esacerbazioni o le infezioni.²⁵ Il coefficiente di auto-correlazione dei livelli di PCR misurati a distanza di anni è di 0,5, un valore simile a quello che ci si aspetterebbe per i livelli sierici di colesterolo.²⁵ La cosa più importante è che nella popolazione generale il livello sierico di PCR rappresenta un ben definito fattore di rischio indipendente di mortalità cardiovascolare e da tutte le cause.²⁶⁻²⁸

Poiché la maggior parte dei partecipanti aveva livelli sierici di PCR al di sotto dei limiti minimi del test (2,1 mg/L), i livelli sierici di PCR venivano considerati non valutabili (< 2,1 mg/L) o elevati (≥ 2,1 mg/L). Venivano inoltre misurati i livelli di fibrinogeno plasmatico, i globuli bianchi e le piastrine usando dei test standard come descritto in precedenza. La conta leucocitaria, la conta piastrinica e i livelli di fibrinogeno erano considerati elevati se i loro valori eccedevano l'85° percentile per ciascun marker. Per i leucociti l'85° percentile era ≥ 9,1 x 10⁹ cellule/litro, per le piastrine era ≥ 339,0 x 10⁹ cellule/litro e per il fibrinogeno era ≥ 3,9 g/L.

Analisi statistica

La popolazione è stata suddivisa in quattro gruppi uguali (quartili) basati sulla percentuali dei valori del FEV₁ predetto. Il confronto statistico delle caratteristiche basali tra i gruppi di pazienti suddivisi in quartili è stato effettuato usando un test χ^2 per variabili binarie e un *t* test per variabili continue. Per valutare gli effetti del fumo di sigaretta sulla relazione tra FEV₁ e vari marker di infiammazione sistemica abbiamo classificato ulteriormente i soggetti nello studio in base ai livelli di cotinina sierica (fumatori attivi ≥ 10 ng/mL; non fumatori < 10 ng/mL). Quest'ultimo gruppo era composto da soggetti che non avevano mai fumato nella vita e da ex-fumatori. Usando coloro che avevano i livelli sierici di cotinina < 10 ng/mL (quartile 4) come gruppo di riferimento, abbiamo effettuato analisi di regressione logistica multipla. A questo modello abbiamo aggiunto l'età, il sesso, la razza e il BMI come covariate. Questo ultimo è stato diviso in quintili ed è stato espresso in kg per metri quadrati. Analisi simili sono state condotte su leucociti, fibrinogeno e piastrine come variabili indipendenti. Per stabilire la robustezza delle osservazioni in un altro modello abbiamo incluso tutte queste variabili più la presenza di malattie cardiache, cancro, diabete, artrite, ipertensione, ipercolesterolemia e l'uso di corticosteroidi o aspirinetta riportati dal paziente. Tutti i test erano a due code ed effettuati usando un software per statistica (SAS versione 8.2; SAS Institute; Cary, NC e SUDAAN, release 8.0; Research Triangle Institute; Research Triangle Park, NC). Le analisi venivano effettuate con o senza i pesi NHANES 3. Dato che i risultati erano simili, abbiamo presentato solo i dati provenienti dalle analisi non pesate per parsimonia.

RISULTATI

Le caratteristiche basali della popolazione dello studio sono riassunte nella Tabella 1. Il quartile 1 (FEV₁ più basso) conteneva più bianchi, più fuma-

Tabella 1—Caratteristiche dei partecipanti per quartili di FEV₁*

Variabile	Quartili di FEV ₁ , % del predetto				Valore di p†
	4 quartile (> 107,1%)	3 quartile (95,6-107,1%)	2 quartile (83,2-95,6%)	1 quartile (≤ 83,2%)	
Età, anni	58,7 ± 14,0	57,6 ± 13,3	59,3 ± 13,0	64,8 ± 12,6	< 0,001
Sesso maschile	35,1	45,5	52,9	59,5	< 0,001
Razza bianca	61,6	75,3	78,7	79,0	< 0,001
Fumo	16,0	19,2	23,2	32,0	< 0,001
BMI	27,6 ± 5,3	27,8 ± 5,3	27,9 ± 5,6	27,6 ± 6,0	0,709
FEV ₁					
L	2,98 ± 0,83	2,83 ± 0,76	2,58 ± 0,67	1,91 ± 0,64	< 0,001
% del predetto	117,7 ± 9,6	101,1 ± 3,3	89,7 ± 3,5	68,2 ± 13,6	< 0,001
FVC					
L	3,76 ± 1,04	3,66 ± 1,02	3,46 ± 0,95	2,89 ± 0,93	< 0,001
% del predetto	117,9 ± 11,5	104,2 ± 8,7	95,1 ± 9,4	80,7 ± 14,8	< 0,001
Pacchetti/anno	17,5 ± 17,0	20,2 ± 21,9	24,6 ± 25,5	35,2 ± 34,0	< 0,001
Leucociti x 10 ⁹ , cellule/L	6,7 ± 2,0	7,1 ± 2,7	7,2 ± 2,1	7,6 ± 2,5	< 0,001
Livello elevato di leucociti‡	10,2	13,7	16,4	21,2	< 0,001
Piastrine, x 10 ⁹ cellule/L	270,4 ± 69,3	271,3 ± 72,5	269,9 ± 74,4	268,7 ± 77,3	0,477
Livello elevato di piastrine‡	14,5	15,0	14,9	15,8	0,239
Fibrinogeno, g/L	3,05 ± 0,81	3,06 ± 0,86	3,14 ± 0,86	3,34 ± 0,94	< 0,001
Livello elevato di fibrinogeno‡	11,6	12,7	14,3	21,1	< 0,001
PCR sierica, § mg/L	3,0	3,3	3,5	4,0	< 0,001
Livello elevato di PCR‡	301,5	35,6	39,1	48,3	< 0,001

*Valori espressi come media ± DS, tranne se diversamente specificato.

†Quartile 1 in confronto con quartile 4.

‡Livelli sierici elevati di leucociti, piastrine e fibrinogeno erano definiti come ≥ 85° percentile di ciascuna variabile; PCR elevata era definita come > 2,1 mg/L.

§Media geometrica.

tori attivi e più uomini rispetto al quartile 4 (FEV₁ più alto). I soggetti del quartile 1 tendevano ad essere più vecchi rispetto a quelli del quartile 4. Non c'erano differenze significative nel BMI tra i vari

quartili. I soggetti del quartile 1 avevano livelli più alti di leucociti, fibrinogeno e PCR rispetto a quelli del quartile 4 (Tabella 1). I risultati globali non cambiavano sostanzialmente dopo aggiustamento per

Tabella 2—Rapporti di rischio (OR) e intervalli di confidenza del 95% per livelli elevati di leucociti, piastrine, fibrinogeno e PCR per quartili di FEV₁ e livello di cotinina*

Variabile†	Quartili di FEV ₁ , % del predetto			
	4 quartile (> 107,1%)	3 quartile (95,6-107,1%)	2 quartile (83,2-95,6%)	1 quartile (≤ 83,2%)
Leucociti				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,41 (1,10-1,81)	1,50 (1,17-1,93)	2,36 (1,84-3,03)
Cotina ≥ 10 ng/mL	3,40 (2,47-4,69)	3,77 (2,80-5,07)	4,97 (3,79-6,52)	5,11 (3,97-6,59)
Piastrine				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,10 (0,89-1,36)	1,16 (0,94-1,44)	1,50 (1,20-1,88)
Cotina ≥ 10 ng/mL	1,14 (0,83-1,56)	1,40 (1,05-1,88)	1,50 (1,14-1,96)	1,60 (1,25-2,05)
Fibrinogeno				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,20 (0,96-1,52)	1,36 (1,08-1,71)	1,84 (1,47-2,31)
Cotina ≥ 10 ng/mL	1,58 (1,13-2,21)	2,02 (1,47-2,76)	2,03 (1,52-2,70)	2,96 (2,32-3,78)
Piastrine				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,31 (1,12-1,54)	1,56 (1,32-1,84)	2,27 (1,92-2,70)
Cotina ≥ 10 ng/mL	1,63 (1,28-2,09)	2,12 (1,69-2,67)	2,35 (1,90-2,92)	3,31 (2,73-4,02)

*Valori espressi come rapporto di rischio (OR) (intervallo di confidenza del 95%). Tutti i valori sono stati aggiustati per età, sesso, razza e BMI. I partecipanti nel quartile 4 con cotinina sierica < 10 ng/mL rappresentano il gruppo di riferimento.

†Livelli elevati di leucociti, piastrine e fibrinogeno erano definiti come ≥ 85° percentile di ciascuna variabile; PCR elevata era definita come > 2,1 mg/L.

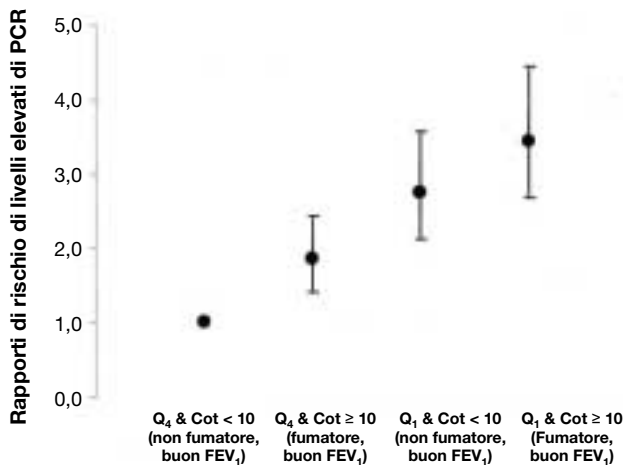


FIGURA 1. L'impatto del fumo attivo e del ridotto FEV₁ sui livelli circolanti di PCR. Un livello sierico di cotinina ≥ 10 ng/mL indica il fumo attivo. Q, quartili basati sul FEV₁ % del predetto (Q₁, % del predetto di FEV₁ più basso; Q₄, % del predetto di FEV₁ più alta. Cot, cotinina sierica (in ng/mL).

vari fattori come età, sesso, BMI, razza e abitudine al fumo (Tabella 2). C'era un chiaro gradiente nei livelli di leucociti, fibrinogeno e PCR nei vari quartili FEV₁; cosicché nel quartile 4 c'erano i valori più bassi, mentre nel quartile 1 c'erano i valori più alti sia nei fumatori che negli ex-fumatori (Tabella 2). La cosa più importante era che c'era un effetto additivo tra i livelli sierici di cotinina e i quartili suddivisi per FEV₁. Per esempio, usando quelli nel quartile 4 (migliore FEV₁) con i livelli di cotinina < 10 ng/mL (non fumatore) come gruppo di riferimento, il fumo attivo era associato a un rapporto di rischio (OR) di

1,63 di avere livelli elevati di PCR. L'OR per i soggetti del quartile 1 (peggiore FEV₁) che avevano livelli di cotinina < 10 ng/mL era di 2,27. Tuttavia, nel quartile 1, per coloro che avevano un livello di cotinina ≥ 10 ng/mL, l'OR era di 3,31 e ciò indicava un effetto additivo del FEV₁ ridotto e del fumo attivo sui livelli di PCR (Figura 1). Risultati simili sono stati ottenuti per i leucociti e il fibrinogeno plasmatici. Allo stesso modo i soggetti del quartile 1 con livelli di cotinina ≥ 10 ng/mL avevano l'OR più alto per i marker ematici di infiammazione. I risultati globali non si modificavano dopo aggiustamento per età, sesso, BMI, comorbilità e farmaci specifici (Tabella 3).

I risultati erano simili tra coloro che avevano un FEV₁/FVC $< 0,7$ che indica ostruzione delle vie aeree (Tabella 4) e quelli senza ostruzione (FEV₁/FVC $\geq 0,7$) [Tabella 5]. In entrambi i gruppi, i gruppi che avevano i livelli più alti di cotinina e i valori più bassi di FEV₁ avevano i livelli più bassi di marker infiammatori. Quando abbiamo ristretto questa analisi a 4291 individui, fumatori ed ex-fumatori, (come indicato dalla storia dei soggetti) i risultati erano simili a quelli dell'analisi principale (Tabella 6).

DISCUSSIONE

I risultati più importanti e nuovi di questo studio sono che il fumo di sigarette e il FEV₁ basso hanno un effetto additivo sui marker sistemici di infiammazione. Individualmente il fumo attivo (definito da un livello sierico di cotinina ≥ 10 ng/mL) e un ridotto

Tabella 3—Rapporti di rischio (OR) e intervalli di confidenza del 95% per livelli ematici elevati di leucociti, piastrine, fibrinogeno e PCR per quartili di FEV₁ e livello sierico di cotinina aggiustati per comorbilità e farmaci*

Variabile†	Quartili di FEV ₁ , % del predetto			
	4 quartile ($> 107,1\%$)	3 quartile ($95,6-107,1\%$)	2 quartile ($83,2-95,6\%$)	1 quartile ($\leq 83,2\%$)
Leucociti				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,34 (1,03-1,74)	1,54 (1,19-1,98)	1,97 (1,54-2,52)
Cotina ≥ 10 ng/mL	3,72 (2,65-5,22)	3,28 (2,39-4,51)	4,75 (3,58-6,31)	5,61 (4,37-7,21)
Piastrine				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,00 (0,80-1,25)	1,18 (0,95-1,48)	1,35 (1,08-1,67)
Cotina ≥ 10 ng/mL	1,18 (0,84-1,66)	1,25 (0,91-1,71)	1,43 (1,07-1,90)	1,59 (1,25-2,03)
Fibrinogeno				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	0,96 (0,78-1,19)	1,09 (0,89-1,35)	1,46 (1,20-1,77)
Cotina ≥ 10 ng/mL	1,23 (0,89-1,70)	1,56 (1,16-2,11)	1,78 (1,36-2,32)	2,59 (2,09-3,21)
Piastrine				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,36 (1,14-1,62)	1,46 (1,23-1,74)	2,02 (1,71-2,40)
Cotina ≥ 10 ng/mL	1,73 (1,31-2,27)	2,29 (1,78-2,94)	2,12 (1,69-2,67)	3,33 (2,75-4,05)

*Valori espressi come rapporto di rischio (OR) (intervallo di confidenza del 95%). Tutti i valori sono stati aggiustati per età, sesso, razza, BMI, comorbilità e farmaci (si veda la sezione "Materiali e metodi" per i dettagli). I partecipanti nel quartile 4 con cotinina sierica < 10 ng/mL, sono il gruppo di riferimento.

†Livelli elevati di leucociti, piastrine e fibrinogeno erano definiti come $\geq 85^{\circ}$ percentile di ciascuna variabile; PCR elevata era definita come $> 2,1$ mg/L.

Tabella 4—Rapporti di rischio (OR) e intervalli di confidenza del 95% per livelli ematici elevati di leucociti, piastrine, fibrinogeno e PCR per quartili di FEV₁ e livello sierico di cotinina nei soggetti con rapporto FEV₁/FVC < 0,7*

Variabile†	Quartili di FEV ₁ , % del predetto			
	4 quartile (> 91,5%)	3 quartile (79,6–91,5%)	2 quartile (65,0–79,6%)	1 quartile (≤ 65,0%)
Leucociti				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	0,91 (0,48–1,73)	1,68 (0,94–2,99)	2,84 (1,65–4,89)
Cotina ≥ 10 ng/mL	4,20 (2,28–7,76)	3,93 (2,21–6,99)	4,17 (2,38–7,31)	4,02 (2,31–7,02)
Piastrine				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,26 (0,77–2,06)	1,17 (0,70–1,97)	2,24 (1,40–3,58)
Cotina ≥ 10 ng/mL	1,41 (0,78–2,56)	1,30 (0,74–2,28)	1,38 (0,80–2,35)	2,07 (1,26–3,42)
Fibrinogeno				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,38 (0,78–2,41)	2,11 (1,24–3,59)	2,32 (1,37–3,93)
Cotina ≥ 10 ng/mL	3,38 (1,83–6,23)	2,57 (1,40–4,71)	2,91 (1,64–5,15)	4,85 (2,85–8,25)
Piastrine				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,46 (1,02–2,08)	1,71 (1,19–2,45)	3,13 (2,19–4,47)
Cotina ≥ 10 ng/mL	1,77 (1,14–2,75)	2,02 (1,34–3,05)	3,03 (2,05–4,48)	3,66 (2,49–5,39)

*Valori espressi come rapporto di rischio (OR) (intervallo di confidenza del 95%). Tutti i valori sono stati aggiustati per età, sesso, razza e BMI. I partecipanti nel quartile 4 con cotinina sierica < 10 ng/mL, sono il gruppo di riferimento.

†Livelli elevati di leucociti, piastrine e fibrinogeno erano definiti come ≥ 85° percentile di ciascuna variabile; PCR elevata era definita come > 2,1 mg/L.

FEV₁ (definito come un FEV₁ ≤ 83,2% del predetto) erano associati con un aumentato rischio, rispettivamente di 1,6 e 2,3 di aumento di PCR. Per gli individui con entrambi questi fattori di rischio, il rischio aumentava di 3,3 volte, indicando un effetto additivo. Risultati simili venivano ottenuti per i livelli di leucociti e fibrinogeno. Questi risultati confermano precedenti osservazioni¹⁶⁻¹⁷ e ciò dimostra che il fumo di sigarette contribuisce significativamente a generare un'inflammatione sistemica di grado lieve negli individui suscettibili. Inoltre i nostri risultati

dimostrano che, indipendentemente dall'abitudine al fumo, una funzione polmonare scarsa è un importante fattore rischio per l'inflammatione sistemica di grado lieve.

Il meccanismo che sta alla base di quest'ultima osservazione non è interamente noto. Tuttavia ci sono dati convincenti che suggeriscono che malattie come la BPCO, una delle cause più importanti di riduzione del FEV₁ nella popolazione generale, determinano un'importante componente flogistica nelle vie aeree^{5,29} che persiste anche dopo che il soggetto

Tabella 5—Rapporti di rischio (OR) e intervalli di confidenza del 95% per livelli ematici elevati di leucociti, piastrine, fibrinogeno e PCR per quartili di FEV₁ e livello sierico di cotinina nei soggetti con rapporto FEV₁/FVC ≥ 0,7*

Variabile†	Quartili di FEV ₁ , % del predetto (n = 1890)			
	4 quartile (> 110,1%)	3 quartile (99,7–110,1%)	2 quartile (89,1–99,7%)	1 quartile (≤ 89,1%)
Leucociti				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,42 (1,07–1,89)	1,65 (1,24–2,19)	2,12 (1,60–2,80)
Cotina ≥ 10 ng/mL	4,04 (2,82–5,80)	2,97 (2,06–4,28)	4,89 (3,55–6,73)	5,76 (4,25–7,80)
Piastrine				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,03 (0,81–1,31)	1,28 (1,01–1,62)	1,19 (0,92–1,52)
Cotina ≥ 10 ng/mL	1,18 (0,82–1,70)	1,32 (0,93–1,87)	1,47 (1,07–2,04)	1,44 (1,06–1,97)
Fibrinogeno				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,07 (0,83–1,38)	1,39 (1,08–1,79)	1,48 (1,15–1,89)
Cotina ≥ 10 ng/mL	1,35 (0,92–1,98)	1,71 (1,17–2,48)	1,57 (1,10–2,23)	2,41 (1,79–3,25)
Piastrine				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,38 (1,15–1,67)	1,49 (1,23–1,80)	2,09 (1,73–2,53)
Cotina ≥ 10 ng/mL	1,72 (1,29–2,30)	2,33 (1,76–3,07)	2,04 (1,57–2,65)	3,39 (2,66–4,34)

*Valori espressi come rapporto di rischio (OR) (intervallo di confidenza del 95%). Tutti i valori sono stati aggiustati per età, sesso, razza e BMI. I partecipanti nel quartile 4 con cotinina sierica < 10 ng/mL, sono il gruppo di riferimento.

†Livelli elevati di leucociti, piastrine e fibrinogeno erano definiti come ≥ 85° percentile di ciascuna variabile; PCR elevata era definita come > 2,1 mg/L.

Tabella 6—Rapporti di rischio (OR) e intervalli di confidenza del 95% per livelli ematici elevati di leucociti, piastrine, fibrinogeno e PCR per quartili di FEV₁ e livello sierico di cotinina nei soggetti fumatori attivi ed ex-fumatori*

Variabile†	Quartili di FEV ₁ , % del predetto (n = 5795)			
	4 quartile (> 103,8%)	3 quartile (92,1–103,8%)	2 quartile (78,9–92,1%)	1 quartile (≤ 78,9%)
Leucociti				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,39 (0,90–2,12)	1,53 (0,99–2,35)	2,82 (1,88–4,24)
Cotina ≥ 10 ng/mL	3,32 (2,19–5,06)	4,81 (3,24–7,14)	5,07 (3,46–7,43)	5,04 (3,45–7,38)
Piastrine				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,05 (0,75–1,47)	1,38 (0,98–1,93)	1,57 (1,11–2,23)
Cotina ≥ 10 ng/mL	1,09 (0,76–1,56)	1,34 (0,95–1,88)	1,49 (1,07–2,06)	1,48 (1,07–2,05)
Fibrinogeno				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,18 (0,82–1,71)	1,39 (0,97–1,99)	1,63 (1,15–2,33)
Cotina ≥ 10 ng/mL	1,73 (1,17–2,56)	1,84 (1,25–2,70)	2,09 (1,47–2,99)	2,64 (1,89–3,68)
Piastrine				
Cotina < 10 ng/mL	1 (riferimento)	1,48 (1,15–1,90)	1,59 (1,22–2,05)	2,75 (2,11–3,57)
Cotina ≥ 10 ng/mL	1,85 (1,40–2,44)	2,18 (1,66–2,86)	2,64 (2,04–3,43)	3,44 (2,67–4,44)

*Valori espressi come rapporto di rischio (OR) (intervallo di confidenza del 95%). Tutti i valori sono stati aggiustati per età, sesso, razza e BMI. I partecipanti nel quartile 4 con cotinina sierica < 10 ng/mL, sono il gruppo di riferimento.

†Livelli elevati di leucociti, piastrine e fibrinogeno erano definiti come ≥ 85° percentile di ciascuna variabile; PCR elevata era definita come > 2,1 mg/L.

ha smesso di fumare.^{30,31} È possibile che questa componente infiammatoria si possa estendere alla circolazione sistemica, determinando uno stato di flogosi sistemica di grado lieve.^{32–35} L'intensità della flogosi sistemica è ulteriormente amplificata dal fumo attivo. Abbiamo anche osservato che i soggetti con una riduzione del FEV₁, dovuta a una malattia restrittiva, presentavano anche un'infiammazione sistemica. Ciò suggerisce che in generale l'infiammazione polmonare, indipendente dalla causa, può produrre infiammazione sistemica.

Questo studio ha molti punti di forza. In primo luogo è stato condotto usando un ampio e rappresentativo campione di soggetti tra la popolazione degli USA, rendendo la potenza statistica sufficientemente forte da poter valutare l'eventuale interazione tra il fumo e la riduzione del FEV₁ su vari marker di infiammazione sistemica. In secondo luogo, grazie alla natura del NHANES 3, noi siamo stati in grado di usare un marker di esposizione al tabacco ben validato quale la cotinina sierica, evitando pertanto errori di classificazione dei fumatori e non fumatori, come è avvenuto in alcuni studi che si basavano esclusivamente sulla storia e le dichiarazioni dei pazienti. In terzo luogo, noi siamo stati in grado di controllare importanti fattori confondenti quali età, sesso, razza e BMI, e ciò rende i nostri risultati affidabili e validi.

Lo studio presenta anche diverse limitazioni. In primo luogo, poiché il NHANES 3 era uno studio cross-sezionale, la natura temporale della relazione tra fumo attivo, ridotta capacità funzionale ed elevati livelli di marker infiammatori è incerta. È plausibile,

anche se improbabile, che l'infiammazione sistemica possa produrre l'infiammazione polmonare e non il contrario. Futuri studi prospettici sono necessari per capire meglio l'associazione temporale tra relazioni. In secondo luogo, anche se lo studio è stato controllato per molti fattori confondenti, dovuto alla sua natura osservazionale, ci potrebbero essere altri fattori confondenti non presi in considerazione. In terzo luogo nel database del NHANES 3 non erano contenute informazioni sulla presenza di infezioni o esacerbazioni. Poiché la PCR e gli altri marker possono aumentare durante questi episodi, questi episodi potrebbero essere considerati fattori confondenti. Tuttavia è improbabile che ciò possa aver influenzato i risultati poiché la maggior parte dei soggetti era stabile all'epoca della valutazione. Infine il database NHANES 3 non includeva informazioni complete sulle comorbidità o i farmaci. Tuttavia, è rassicurante che l'inclusione di condizioni auto-riportate, come le cardiopatie, il cancro, il diabete, l'artrite, l'ipertensione e l'ipercolesterolemia, e l'uso di corticosteroidi sistemici e di aspirina nel modello di regressione non ha alterato sostanzialmente i risultati globali dello studio. Ciò suggerisce che i nostri risultati non sono stati influenzati da questi fattori.

In conclusione, i nostri risultati suggeriscono che esiste un effetto additivo del fumo di sigaretta e del FEV₁ ridotto su vari marker di infiammazione sistemica. Poiché un'infiammazione sistemica persistente di grado lieve può determinare varie complicanze quali la cachessia e la morbilità e mortalità cardiovascolare, i nostri risultati possono spiegare il

motivo per cui certe malattie, come la BPCO, sono associate con queste complicanze sistemiche e perché il fumo aumenta il rischio di queste complicanze in questi pazienti. Questi dati enfatizzano ulteriormente l'importanza della disassuefazione da fumo di sigaretta nei pazienti con ridotta funzione polmonare. Tuttavia i nostri dati suggeriscono anche che la cessazione del fumo può essere utile a mantenere, ma non a normalizzare completamente, i livelli di PCR e altri biomarker di infiammazione, se esiste già una compromissione della funzione polmonare.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, et al. Pulmonary function 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
- 2 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
- 3 Engstrom G, Wollmer P, Hedblad B, et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from “men born in 1914,” Malmo, Sweden. *Circulation* 2001; 103:3086–3091
- 4 Friedman GD, Klatsky AL, Siegelab AB. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1976; 294:1071–1075
- 5 Retamales I, Elliott WM, Meshi B, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:469–473
- 6 Drent M, Wirsberger RM, de Vries J, et al. Association of fatigue with an acute phase response in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999; 13:718–722
- 7 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
- 8 Yasuda H, Yamaya M, Yanai M, et al. Increased blood carboxyhaemoglobin concentrations in inflammatory pulmonary diseases. *Thorax* 2002; 57:779–783
- 9 Rayner RJ, Wiseman MS, Cordon SM, et al. Inflammatory markers in cystic fibrosis. *Respir Med* 1991; 85:139–145
- 10 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
- 11 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
- 12 de Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, et al. Elevated TNF- α production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:633–637
- 13 Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1414–1418
- 14 Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–126
- 15 US Surgeon-General. The health consequences of smoking: chronic obstructive lung disease. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 1984
- 16 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
- 17 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
- 18 National Center for Health Statistics. Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–94. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, 1994; Publication No. (PHS) 94-1308
- 19 Gunter EW, Lewis BG, Koncikowski SM. Laboratory procedures used for the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 3), 1988–1994. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 1996
- 20 American Thoracic Society Standardization of spirometry: 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1285–1298
- 21 Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:179–187
- 22 Bernert JT Jr, Turner WE, Pirkle JL, et al. Development and validation of sensitive method for determination of serum cotinine in smokers and nonsmokers by liquid chromatography/atmospheric pressure ionization tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1997; 43:2281–2291
- 23 Pirkle JL, Flegal KM, Bernert JT, et al. Exposure of the US population to environmental tobacco smoke: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1991. *JAMA* 1996; 275:1233–1240
- 24 Caraballo RS, Giovino GA, Pechacek TF, et al. Racial and ethnic differences in serum cotinine levels of cigarette smokers: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *JAMA* 1998; 280:135–139
- 25 Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111:1805–1812
- 26 Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 2000; 21:1584–1590
- 27 Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106:506–512
- 28 Tice JA, Browner W, Tracy RP, et al. The relation of C-reactive protein levels to total and cardiovascular mortality in older U.S. women. *Am J Med* 2003; 114:199–205
- 29 Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22:672–688
- 30 Rutgers SR, Postma DS, ten Hacken NH, et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax* 2000; 55:12–18
- 31 Turato G, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1262–1267
- 32 van Eeden SF, Tan WC, Suwa T, et al. Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM₁₀). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:826–830
- 33 Fujii T, Hayashi S, Hogg JC, et al. Interaction of alveolar macrophages and airway epithelial cells following exposure to particulate matter produces mediators that stimulate the bone marrow. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27:34–41
- 34 Tan WC, Qui D, Liam BL, et al. The human bone marrow response to fine particulate air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1213–1217
- 35 Salvi S, Blomberg A, Rudell B, et al. Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:702–709