

Asma e fumo di tabacco: implicazioni patogenetiche, cliniche e terapeutiche del fumo di tabacco nei pazienti asmatici

Bronchial Asthma and tobacco smoking: pathogenetic, clinical and therapeutical implications of tobacco smoking for asthmatic patients

Michele Giovannini, Sara Saturni, Elisa Businarolo, Viviana Ribuffo, Gaia Cappiello, Rosita Melara, Giancarlo Garuti, Alessandro Andreani

Riassunto

Il duplice proposito di questa revisione è da un lato descrivere lo stato attuale delle conoscenze sull'impatto dell'abitudine tabagica come fattore predisponente l'insorgenza di asma bronchiale, dall'altro valutare gli effetti nocivi del fumo (sia attivo che passivo) in soggetti asmatici.

Mentre vi sono storiche forti evidenze sul ruolo causale del fumo nell'insorgenza di alcune malattie respiratorie come la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e la neoplasia polmonare, sono relativamente più recenti gli studi a favore di un'analogia correlazione tra l'esposizione attiva/passiva al fumo di tabacco e l'insorgenza di asma bronchiale. I dati che sostengono tale relazione sono analizzati in questa revisione della letteratura, così come i dati che descrivono gli effetti nocivi del fumo in soggetti asmatici, caratterizzati dal netto peggioramento clinico e funzionale.

Sono inoltre descritte le implicazioni terapeutiche che l'esposizione al fumo provoca nei pazienti asmatici, in particolare la ridotta sensibilità ai corticosteroidi.

A tale scopo sono stati consultati i più noti database della letteratura internazionale bio-medica utilizzando come parole chiave: "fumo e asma"; "fumo passivo e asma", "fu-

mo nella patogenesi dell'asma" e "terapia negli asmatici fumatori".

Parole chiave: Tabacco, fumo, asma, patogenesi, terapia.

Abstract

The two purposes of this revision are: on the one hand to describe the actual knowledge of smoking habit impact on the onset as a predisposition factor of bronchial asthma, on the other hand, to assess the harmful effects of tobacco smoke (either first or second hand exposure) in asthmatic subjects.

There are historically strong evidence on the causal role of cigarette smoke in the onset of certain respiratory illnesses such as Chronic Obstructive Lung Diseases (COLD) and pulmonary cancers. Studies that indicate the same kind of correlation between active/passive exposure to tobacco smoke and bronchial asthma are relatively more recent. Data which indicate such a correlation are analysed in this revision of scientific literature, as well as data which describe harm effects of cigarette smoke on asthmatic patients, characterised by sharp clinical and functional deteriorations. Therapeutical implications due to tobacco smoke exposure on asthmatic patients are described, in particular a reduced sensitivity of steroid therapy.

For this purpose, the mostly known international scientific databases were consulted, using key-words such as "asthma and tobacco smoke", "second hand smoking and asthma", "cigarette smoking pathogenesis of asthma" and "therapy of asthmatic smokers".

Keywords: Tobacco, smoke, asthma, pathogenesis, therapy.

Introduzione

L'asma bronchiale è una malattia eterogenea generalmente caratterizzata da un'inflammatione cronica delle vie aeree, definita dalla presenza di sintomi respiratori come respiro sibilante, dispnea, senso di costrizione toracica e tosse, variabili in intensità e durata, associati a una variabile limitazione del flusso espiratorio [1].

L'alterata pervietà delle vie aeree è legata alla broncostrizione, che sul piano anatomico si riflette in ipertrofia/ipersecrezione delle ghiandole mucose, e infiltrato flogistico della sottomucosa con edema della mucosa soprastante [1]. Tali alterazioni e il graduale rimodellamento strutturale della parete bronchiale sono legate al rilascio di mediatori infiammatori, coinvolti nel reclutamento di cellule infiammatorie e nell'infiltrazione locale delle stesse [1].

Il fumo di tabacco può influenzare le alterazioni anatomico-funzionali dell'asma bronchiale e le conseguenti manifestazioni cliniche.

Il fumo di tabacco include molte forme, tra cui quella maggiormente diffusa è il fumo di sigaretta. Tale fumo, diretto o indiretto, contiene numerose sostanze con sospetta o dimostrata azione cancerogena, tra queste gli aminofenili, il benzene, il nichel, gli idrocarburi aromatici policiclici, le nitrosamine, ma anche gas irritanti come l'ammoniaca, il diossido di azoto, il diossido di zolfo e alcune aldeidi, e naturalmente la componente che produce il profondo legame di dipendenza: la nicotina [2].

Dimensione del problema e epidemiologia

Epidemiologia dell'asma bronchiale

L'asma bronchiale è una malattia respiratoria molto diffusa, la cui prevalenza è aumentata in modo significativo negli ultimi 30 anni. A causa della mancanza di una definizione universalmente accettata, risulta problematico stabilire la prevalenza di asma bronchiale, ma alcune stime la calcolano tra 1-18% della popolazione, un range relativamente ampio che descrive le differenze tra le diverse aree geografiche [3,4]. La prevalenza sembra essere in calo nei Paesi del Nord America e dell'Europa dell'Ovest, ma in aumento nei Paesi dell'Asia, dell'Africa e dell'America del Sud [5]. È stato evidenziato un aumento soprattutto nella popolazione infantile, probabilmente legato a una maggiore consapevolezza della malattia o a una migliore capacità diagnostica [1].

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stimato che ogni anno siano persi circa 15 milioni di "disability-adjusted life years" (DALYs) cioè gli anni di vita corretti per disabilità [3]. È stato inoltre stimato che ogni anno vi siano 250,000 morti per asma bronchiale [3,4].

La notevole prevalenza dell'asma si associa a un conseguente aumento dei costi socio-sanitari, includendo sia i costi diretti (come costi legati a farmaci o a ricoveri) che indiretti (ad esempio le assenze dal lavoro) [3,4,6-15]. I costi dell'asma sono fortemente influenzati dalla severità dell'asma e dallo scarso controllo della malattia [1].

Epidemiologia dell'abitudine tabagica

L'abitudine tabagica è estremamente diffusa, nel 2012 i fumatori erano 967 milioni di persone in tutto il mondo [16].

Secondo dati dell'Osservatorio Fumo Alcol e Droga (OSSFAD) dell'Istituto Superiore di Sanità (Indagine DOXA-ISS 2014), nella popolazione Italiana, i fumatori sono in media il 22% della popolazione [17].

L'abitudine tabagica è maggiormente diffusa nel sesso maschile rispetto al sesso femminile, infatti fuma il 25% della popolazione maschile contro il 19% della popolazione femminile [17].

L'età in cui maggiormente è diffusa l'abitudine tabagica è compresa tra i 25 e i 44 anni [17]. In questa fascia di età, in Italia, la percentuale di fumatori arriva al 32% nella popolazione maschile e al 26% in quella femminile [17].

Tale prevalenza di genere è confermata da dati dell'Organizzazione Mondiale della sanità (OMS o WHO), secondo cui nel 2011, nel mondo, i fumatori di sigarette erano il 31% della popolazione maschile (in media 25 sigarette al giorno) e il 14% della popolazione femminile (in media 12 sigarette al giorno) [18].

L'abitudine al fumo di sigaretta sta diventando sempre più precoce. Dati preoccupanti attribuiscono la prima sigaretta all'età di 11-13 anni [2,19]. Tuttavia se consideriamo l'esposizione al fumo passivo, l'età scende ulteriormente, arrivando alla vita intrauterina.

L'esposizione al fumo passivo riguarda una percentuale cospicua della popolazione che varia dal 20 all'80% a seconda dei Paesi [2].

La percentuale di fumatori tra gli asmatici non è chiaramente definita, ma alcuni dati suggeriscono che essa ricalchi quella dei fumatori nella popolazione generale, attorno al 25-35% dei pazienti [20-22] indicando che si tratta di un problema molto diffuso [23].

Effetti del fumo sulla salute

È stato ampiamente dimostrato che il fumo rappresenta la prima causa di morte nel mondo industrializzato, in quanto importante co-fattore causale di patologie cardiovascolari, di tipo ischemico, ma anche di patologie polmonari, tra cui la BPCO, e patologie neoplastiche a carico dell'apparato respiratorio, ma anche di altre sedi [2,24-26]. L'effettivo nocivo del fumo non colpisce solo i soggetti direttamente fumatori, ma anche i soggetti esposti a fumo passivo. Alcuni dati epidemiologici riferiti al 2004 hanno rivelato che, tra i non fumatori, il 33% degli uomini, il 35% delle donne e il 40% dei bambini erano esposti a fumo passivo [27]. Tale esposizione costituiva causa di morte per patologie cardiovascolari, per Neoplasie polmonari e per malattie respiratorie. In particolare era responsabile di 36900 casi annuali di morte in soggetti asmatici [27].

Il ruolo del fumo di sigaretta nella patogenesi dell'asma

Aspetti epidemiologici dell'associazione causale tra fumo e asma

Vi sono numerose evidenze dell'associazione tra asma e fumo. È stata infatti dimostrata un'aumentata prevalenza di asmatici tra i fumatori rispetto ai non fumatori, in particolar modo nel sesso femminile e nell'età giovanile, e soprattutto considerando i forti fumatori [25, 28-31]. L'associazione temporale tra l'inizio dell'abitudine tabagica e la comparsa di asma secondo molti Autori suggerisce un ruolo patogenetico del fumo nell'insorgenza dell'asma bronchiale [25,32-36].

Questo ruolo causale del fumo è stato dimostrato da uno studio realizzato su un'ampia coorte di pazienti allergici rinitici, in cui l'esposizione al fumo si associava a una maggior incidenza di asma bronchiale in un follow up di 10 anni, in maniera dose dipendente [25,37]. Peraltro il fumo costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di asma anche nei non atopici, soprattutto nei soggetti di età avanzata [22,38].

Per dimostrare il ruolo causale del fumo di sigaretta nella patogenesi dell'asma bronchiale molti studi si sono concentrati sulla popolazione pediatrica, evidenziando che l'esposizione al fumo in età pre o post natale, soprattutto prima dei 2 anni [39], si associa ad un aumentato rischio di sviluppare asma bronchiale [2,25,40-44]. Gli effetti dannosi del fumo in età infantile dipendono dall'intensità e dalla durata dell'esposizione passiva e dalle fase dello sviluppo in cui essa agisce. La vita intrauterina è uno dei momenti di massima vulnerabilità, e l'abitudine tabagica materna in questa fase è in grado di causare un'esposizione ai prodotti del fumo circa 20 volte superiore rispetto a quella ambientale [45,46].

Come è stato evidenziato in modelli animali, l'esposizione pre-natale al fumo provoca uno stato infiammatorio e alterazioni anatomico-funzionali che potrebbero spiegare l'inefficienza della risposta ventilatoria agli stimoli nervosi afferenti con un conseguente alterato controllo del pattern respiratorio nell'immediato periodo post-natale [47].

Se da un lato è stato evidenziato che il fumo dei genitori favorisce lo sviluppo di iperreattività bronchiale, dall'altro è stato dimostrato che esso aggrava i sintomi respiratori nei bambini in cui è stata già posta una diagnosi di asma [21,48-50].

Quindi l'abitudine tabagica materna e paterna può influenzare le condizioni respiratorie del bambino a partire dalla nascita, per il resto della sua vita.

Meccanismi molecolari dell'associazione tra fumo e asma

I composti presenti nel fumo di tabacco provocano un'intensa infiammazione bronchiale e la persistenza dell'abitudine tabagica adduce un danno cumulativo che sollecita le vie aeree fino al rimodellamento e attiva le ghiandole della sottomucosa all'ipersecrezione di muco [51].

Inoltre gli irritanti (fenoli, acidi organici, aldeidi, biossido di azoto, acetone) e i radicali liberi dell'ossigeno (OH^\cdot e H_2O_2), prodotti dalla combustione del tabacco, causano broncostrizione immediata per stimolazione colinergica sia dei nervi non adrenergici che non colinergici (e-NANC) del sistema parasimpatico, e un incremento dello stress ossidativo, in maniera diretta e in maniera indiretta, attraverso la chemiotassi delle cellule infiammatorie (tra cui neutrofili e macrofagi), che si attivano e liberano ulteriori molecole ad azione ossidativa [24]. Tale stress ossidativo contribuisce a promuovere ed amplificare lo stato di broncostrizione [52].

Inoltre i radicali liberi dell'ossigeno producono un danno diretto su acidi nucleici, proteine e lipidi, e determinano l'inattivazione degli inibitori delle proteasi, come l'alfa1-antitripsina (Alfa1-AT) e le anti-leucoproteasi (ALT), promuovendo il danno tissutale a carico del parenchima polmonare [24]; con l'inattivazione poi anche della lisil-ossidasi si avrà una ridotta risintesi di elastina che unitamente alla inibizione della proliferazione dei fibroblasti porteranno alla riduzione dei meccanismi di riparazione propri del parenchima polmonare determinando la precoce senescenza in senso enfisematoso del polmone [24,53].

Parallelamente anche la nicotina, presente nella fase gas del fumo di tabacco, innesca una azione di broncostrizione acuta mediante il suo legame con i recettori nicotinici, mimando l'azione dell'Acetilcolina [24,54-57]. Mediante tale azione la nicotina promuove la comparsa di accessi tussigeni e di di-

spnea, rendendosi responsabile di riacutizzazioni particolarmente sintomatiche con necessità di ricorrere alla terapia al bisogno [58].

Il ruolo del fumo di sigaretta sulla severità dell'asma bronchiale

Aspetti clinici del paziente asmatico fumatore

I pazienti asmatici con abitudine tabagica possono essere considerati un fenotipo severo, sono infatti caratterizzati da una maggiore intensità dei sintomi respiratori [22,59,60], da una peggiore qualità di vita e da maggiori morbilità e mortalità rispetto ai non fumatori [25,60-65]. È interessante notare come il grado di severità dell'asma sia direttamente proporzionale al numero di pack-years (particolarmente oltre i 20 pack-years), a conferma del ruolo diretto del tabagismo sulla gravità delle manifestazioni cliniche, sulla evoluzione della malattia e sulla prognosi [25,66]. Il ruolo prognostico dell'abitudine tabagica è sottolineato dal riscontro che gli asmatici fumatori hanno una maggior incidenza di eventi acuti mortali [25,65].

Peraltro il fumo si associa a un maggior controllo dell'asma [67-71], con un aumento nell'incidenza delle riacutizzazioni [25,72]. Questo si riflette nel maggior utilizzo della terapia al bisogno [22,73] e induce una maggior richiesta di assistenza medica, con un aumento degli accessi in Pronto Soccorso, e un aumento dei costi di gestione [25,60-63].

La maggior parte delle ospedalizzazioni per riacutizzazione asmatica sembra essere scatenata da infezioni respiratorie, ed è stato dimostrato che tali infezioni sono più frequenti negli asmatici fumatori rispetto ai non fumatori [74], specie le infezioni virali (in particolar modo da rinovirus) [25,72].

L'impatto del fumo sulla gravità dell'asma dimostrato negli adulti si rispecchia anche nella popolazione infantile. Infatti i bambini asmatici esposti a fumo passivo hanno ma-

nifestazioni cliniche più severe e un peggior controllo della malattia [25,75]. Anche nei bambini le riacutizzazioni sono in genere indotte da infezioni respiratorie ed è stato dimostrato che i pazienti maggiormente soggetti a infezioni respiratorie batteriche sono i figli di genitori fumatori [25,76].

Aspetti funzionali del paziente asmatico fumatore

Il fumo di sigaretta induce in acuto una broncoostruzione che si riflette sul piano funzionale [25,77,78], ed è stato dimostrato che sono i pazienti con FEV₁ basale più basso a risentire maggiormente di tale azione negativa [22,78].

Nonostante l'effetto acuto sia forse quello clinicamente più eclatante, gli effetti nocivi del fumo di sigaretta si rivelano soprattutto in cronico. Infatti gli asmatici con abitudine tabagica presentano una peggiore iperreattività bronchiale, definita dal maggiore Pc20 al test con metacolina [22,79]. Inoltre gli asmatici fumatori hanno un maggior declino della funzionalità respiratoria rispetto ai non fumatori [25,80-84]. È stato infatti dimostrato che negli asmatici fumatori (di età compresa tra i 44 e i 59 anni) il declino del FEV₁ è di -58 ml contro i -33 ml dei non fumatori [84], e nei fumatori di >15 sigarette al giorno arriva al -18% del FEV₁ rispetto al valore basale, in 10 anni [22,81].

Il maggior declino funzionale presente negli asmatici fumatori potrebbe spiegare la tendenza allo sviluppo di un'ostruzione bronchiale fissa [25,80-84], tale da configurare il quadro recentemente definito come overlap sindrome asma-BPCO [1].

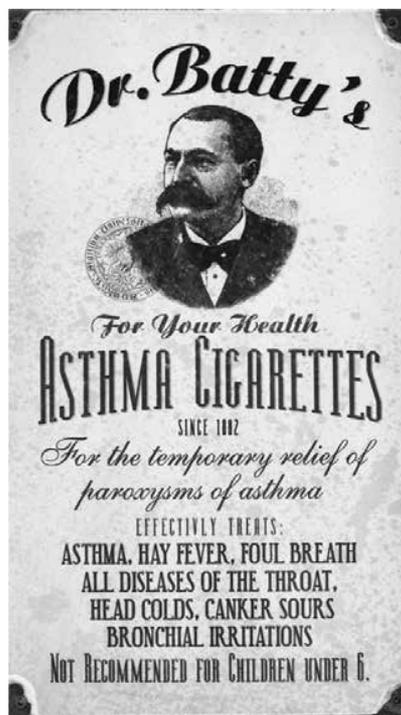
Nei bambini lo sviluppo di un'ostruzione fissa potrebbe essere legato a un'interferenza nello sviluppo e nell'adeguato accrescimento dell'apparato respiratorio [82,83], con importanti conseguenze che potrebbero influenzare l'intera vita del piccolo paziente [25].

Fortunatamente vi sono alcune evidenze di un certo grado di reversibilità del declino funzionale, infatti

l'astensione dal fumo sufficientemente prolungata potrebbe essere seguita da un miglioramento dei parametri funzionali [25,85].

Aspetti immunologici del paziente asmatico fumatore

Alcuni studi hanno evidenziato che la coesistenza di fumo e asma produce un assetto infiammatorio specifico, caratterizzato da neutrofili e macrofagi attivati, in analogia alla BPCO [25,86,87] con riduzione dei livelli di eosinofili [22,87,88]. Le cause del ridotto numero di eosinofili in questi pazienti non sono chiare, ma è possibile che gli ele-



vati livelli di monossido di azoto (NO) presenti nel fumo di tabacco inducano l'apoptosi degli eosinofili attivati [22,89,90]. È inoltre possibile che anche la nicotina abbia effetti immunomodulatori, inibendo la secrezione citochinica da parte dei macrofagi, con ripercussioni sugli eosinofili [22,91,92].

La prevalenza di neutrofili, anziché eosinofili, tra le cellule infiammatorie, sollecita l'ipersecrezione di muco da parte delle ghiandole della

sottomucosa, contribuendo all'ostruzione bronchiale [25]. Nelle vie respiratorie degli asmatici fumatori peraltro si sommano gli effetti infiammatori del fumo a quelli dell'asma [25], portando a un incremento del danno ossidativo [2,22,93,94] e a un accelerato rimodellamento delle vie aeree [25], ma anche del parenchima polmonare, inducendo un danno tissutale con le caratteristiche dell'enfisema polmonare [22,95,96]. Queste alterazioni sono responsabili delle peggiori condizioni cliniche e funzionali degli asmatici fumatori [25]. Il ruolo del rimodellamento è sottolineato dall'aumento delle metalloproteasi evidenziato negli asmatici fumatori e dalla sua correlazione inversa con la funzionalità respiratoria [25,97]. Peraltro la relazione diretta dei livelli di metalloproteasi con i livelli di neutrofili dimostra ancora una volta il ruolo chiave di queste cellule immunitarie nello scatenare la serie a catena di eventi che conduce alle manifestazioni cliniche severe [25,97].

Tuttavia, i neutrofili non sono le sole cellule immunitarie protagoniste nell'infiammazione bronchiale negli asmatici fumatori. Infatti è stato dimostrato che gli idrocarburi aromatici presenti nel fumo di sigaretta inducono l'aumento dei linfociti Th2 [25,93,98-106]. Analogamente anche l'assetto infiammatorio indotto dal fumo di sigaretta, con elevati livelli di IL8 prodotto dai neutrofili attivati [87], e la riduzione dei livelli di IL18, favorisce lo squilibrio Th1/Th2 a favore dei Th2 [22,107].

Inoltre, è stato evidenziato che gli asmatici fumatori hanno un ridotto numero di linfociti B e di cellule dendritiche CD83+, condizione che potrebbe spiegare la loro maggiore suscettibilità alle infezioni respiratorie [23,108].

È interessante notare come il fumo di sigaretta sia anche in grado di aumentare i livelli di leucotrieni [96] e quelli di IgE anti-acari della polvere [109] suggerendo che il fumo possa condizionare sia l'iperreattività bronchiale in generale, sia la

sensibilità agli allergeni inalatori [22,109].

Peraltro in vitro è stato dimostrato che il fumo di sigaretta altera la risposta delle cellule epiteliali bronchiali alle infezioni respiratorie, riducendo le difese anti-virali (non agendo direttamente sulla produzione di Interferoni, ma sulle molecole da essi indotte come IFIT 1 e 2), modificando l'assetto citochinico (inducendo CXCL10 e 11), agendo sulle vie di segnale intracellulare (inducendo tra varie molecole anche STAT 1) e sul rimodellamento bronchiale (inducendo varie molecole tra cui ICAM 1) [110]. Questo spiegherebbe perché gli asmatici fumatori subiscono infezioni respiratorie di maggior severità e durata rispetto ai non fumatori [110].

Il paziente asmatico fumatore ha quindi un peculiare assetto immunologico, e può in questo senso essere considerato un particolare fenotipo asmatico, cosa che si potrebbe riflettere sul piano terapeutico nella necessità di un diverso approccio, anche per una differente risposta alla consueta terapia [25].

L'impatto del fumo di sigaretta sulla gestione terapeutica del paziente asmatico fumatore

Il fumo di sigaretta riduce l'efficacia dei glucocorticoidi

Non è chiaro se l'approccio terapeutico ai pazienti asmatici fumatori debba essere differente rispetto a quello ai non fumatori, soprattutto perché la maggior parte degli studi sulle terapie anti-asmatiche esclude i fumatori. La mancanza di dati sui fumatori rappresenta un grande problema, anche perché i fumatori costituiscono un ampio gruppo di asmatici in cui la malattia respiratoria è spesso di difficile controllo [25].

La strategia terapeutica negli asmatici fumatori deve tenere conto di alcune peculiarità, tra cui la ridotta sensibilità all'azione dei glucocorticoidi inalatori. I glucocorticoidi ina-

latori (ICS) sono la terapia chiave nella gestione dell'asma bronchiale, in grado di ridurre l'infiammazione bronchiale, controllare i sintomi e ridurre il rischio di future riacutizzazioni e il declino della funzionalità respiratoria [1]. La loro azione è inficiata dall'abitudine tabagica. Infatti negli asmatici fumatori trattati con glucocorticoidi per via inalatoria sono stati evidenziati sintomi respiratori più rilevanti [111], peggiore funzionalità respiratoria [79], maggiore stato infiammatorio [112], e più frequenti riacutizzazioni [113], rispetto agli asmatici non-fumatori.

Nei pazienti asmatici fumatori la ridotta efficacia dei glucocorticoidi si evidenzia quindi su tutti gli aspetti della clinica e del controllo della malattia [25,114-116].

La relativa insensibilità degli asmatici fumatori all'azione dei glucocorticoidi inalatori vale sia per terapie a breve durata (3 settimane) [79], sia per terapie a lungo termine [22,112].

Questo vale anche per i pazienti asmatici fumatori per i quali viene impostato un trattamento con ICS per la prima volta [22,79,117].

L'azione sfavorevole del fumo di tabacco nel modulare l'efficacia dei glucocorticoidi inalatori potrebbe essere legata anche al profilo aerodinamico delle particelle inalate.

Infatti l'interazione delle particelle di glucocorticoidi con le particelle di fumo di tabacco, provoca un incremento delle dimensioni che ne limita l'efficacia alterandone la distribuzione all'interno dell'apparato respiratorio [118].

È interessante notare come il fumo è in grado di ridurre l'efficacia di azione dei glucocorticoidi inalatori in qualsiasi forma di somministrazione, quindi indipendentemente dal dispositivo inalatorio utilizzato [25,64].

Peraltro la relativa insensibilità degli asmatici fumatori ai glucocorticoidi non riguarda solo i farmaci inalatori, ma si estende anche a quelli somministrati per via sistemica. È stato infatti dimostrato che i glucocorticoidi, somministrati per via orale, migliorano la funzionalità respiratoria negli asmatici non fumatori, ma non in quelli fumatori [22,112].

Non è chiaro se il ruolo del fumo nel ridurre la sensibilità ai glucocorticoidi sia dose dipendente, infatti la maggior parte degli studi in quest'ambito si sono concentrati sugli asmatici forti fumatori con un'abitudine tabagica > 10 anni [22,79,87,114].

La relativa inefficacia dei glucocorticoidi nei pazienti asmatici fumatori potrebbe essere imputata al ruolo chiave svolto dai neutrofili in questi pazienti, infatti i neutrofili sono cellule infiammatorie non responsive ai corticosteroidi [86,87].

Un altro meccanismo che potrebbe spiegare la ridotta azione degli ICS si basa sul danno ossidativo che altera l'equilibrio tra istone acetilasi e deacetilasi [23,25,103,119]. Infatti i glucocorticoidi necessitano dell'azione delle istone deacetilasi (HDAC) per mantenere la cromatina compatta a livello dei geni che codificano molecole pro-infiammatorie, per evitarne la trascrizione [120]. Lo squilibrio acetilasi/deacetilasi, con ridotta espressione delle istone deacetilasi-2 [22,25,103,119] contrasterebbe l'azione dei glucocorticoidi proprio favorendo l'apertura della cromatina e consentendo



espressione dei geni pro-infiammatori [23,103,120].

Inoltre il fumo è in grado di attivare più rapidamente le MAPK mediante p38 [22, 121]. Poiché le MAPK fosforilano i recettori dei glucocorticoidi riducendone le affinità al ligando e riducendone la traslocazione a livello nucleare, questa azione molecolare potrebbe contribuire alla ridotta efficacia dei glucocorticoidi nei fumatori [22,23,122]. Peraltro negli asmatici fumatori vi è un ridotto rapporto tra recettori dei glucocorticoidi di tipo alfa e beta (per riduzione dei recettori alfa e aumento dei recettori beta) [25, 102]. Poiché i recettori alfa sono quelli attivi, mentre i recettori beta non sono funzionali [22] lo squilibrio tra i due tipi di recettori può influenzare negativamente la risposta agli ICS [25,102].

Alla luce della relativa inefficacia dei glucocorticoidi negli asmatici fumatori, la gestione della terapia antiasmatica dovrebbe prevedere dosaggi maggiori di tali farmaci, un monitoraggio più stretto e l'inserimento in un percorso prioritario per la cessazione dell'abitudine tabagica [123].

Le strategie terapeutiche per i pazienti asmatici fumatori

Al momento le linee guida internazionali non forniscono direttive sulla specifica gestione terapeutica degli asmatici fumatori, pertanto l'impostazione del trattamento per questa classe di pazienti si deve basare sui classici livelli, detti "step", utilizzati anche per gli asmatici non fumatori.

Non è chiaro se la ridotta efficacia dei glucocorticoidi inalatori nei pazienti asmatici fumatori richieda la necessità di incrementarne la dose in questi soggetti, ma la maggior parte delle evidenze sembrano suggerire che questa è la conclusione più logica [25]. Vi sono infatti evidenze sulla necessità di mantenere gli ICS come terapia di riferimento, dato che, nonostante la ridotta efficacia, tali farmaci sono comunque in grado di migliorare la fun-

zionalità respiratoria [25,124-126]. Altri studi sottolineano invece il ruolo dell'associazione tra ICS e beta2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA), piuttosto che l'incremento della monoterapia con ICS, descrivendo come i broncodilatatori siano di particolare importanza in questa classe di pazienti poco responsivi ai cortisonici e con caratteristiche anatomico-funzionali al confine con la BPCO [25,83,113, 127,128]. È stato peraltro dimostrato che l'associazione ICS-LABA è in grado di ridurre la frequenza delle riacutizzazioni in questo gruppo di pazienti asmatici [25,116]. L'efficacia della combinazione farmacologica e il suo ruolo nella gestione degli asmatici fumatori si basa anche sulla sua maneggevolezza, con la possibilità di utilizzarla sia come terapia di fondo, sia come terapia al bisogno [25,127]. Tuttavia, alcuni studi dimostrano che il fumo di sigaretta è in grado di ridurre l'espressione dei recettori per i beta2 agonisti e la produzione di Adenosina Mono Fosfato (AMP) ciclico, composto che media l'azione dei broncodilatatori [22,129].

Un ulteriore strumento terapeutico per i pazienti asmatici fumatori è rappresentato dagli anti-leucotrieni. È stato infatti dimostrato che tali farmaci migliorano la funzionalità respiratoria negli asmatici fumatori [23,111]. È stato inoltre dimostrato che tali farmaci sono maggiormente efficaci negli asmatici fumatori rispetto ai non fumatori, producendo nei primi un maggior miglioramento funzionale [23,25,111].

Dati su pazienti con overlap sindrome asma-BPCO hanno evidenziato un ruolo benefico anche dall'assunzione di tiotropio, che apporta un significativo miglioramento funzionale [25,130]. Resta da dimostrare quale possa essere il ruolo degli anti-colinergici nella terapia degli asmatici fumatori senza ostruzione fissa (tale da configurare il quadro dell'overlap sindrome).

Anche la teofillina è uno strumento terapeutico efficace per gli asmatici fumatori. Da alcuni studi sembra

che essa possa migliorare la funzionalità respiratoria anche ripristinando, almeno in parte, la sensibilità ai glucocorticoidi [25,131], attraverso la sua inibizione del fosfoinositolfosfato-3 (IPK-3) [25,132,133] e la sua capacità di ripristinare i normali livelli di HDAC, con conseguente recupero dell'azione glucocorticoidi-recettori sui loro bersagli genetici [22,134,135].

Anche la vitamina D pare in grado di ripristinare la sensibilità ai glucocorticoidi inalatori nei fumatori, probabilmente per un effetto immunomodulatore [25,136,137].

Sono in studio anche farmaci anti-infiammatori diversi dai glucocorticoidi, come gli agonisti PPAR-gamma (peroxisome proliferator activated receptor), tra cui il rosiglitazone, che hanno un effetto broncodilatatore sugli asmatici fumatori lievi-moderati [138] probabilmente per la loro azione di immunomodulazione [25,139], a sua volta legata alla loro capacità di legare il recettore dei glucocorticoidi, con conseguente influenza sulla trascrizione genica [23,111,140]. È stato dimostrato che il rosiglitazone è in grado di migliorare la funzionalità respiratoria negli asmatici fumatori [23,111,138].

Anche le statine sembrano svolgere un ruolo anti-infiammatorio nei pazienti asmatici fumatori, con azione specifica su questo gruppo di pazienti, al punto che la somministrazione di atorvastatina migliora la qualità di vita negli asmatici fumatori [141], ma non nei non-fumatori [25,142].

Nei pazienti asmatici fumatori va posta particolare attenzione alla aderenza al trattamento. Questi soggetti infatti hanno scarsa considerazione del proprio stato di salute e della necessità di curarsi, come dimostrato dalla scelta che hanno fatto di fumare nonostante la malattia respiratoria [25,101], considerando il fumo come fattore trascurabile per il proprio stato di salute [22,143]. Si tratta di un gruppo di asmatici in cui è una scarsa aderenza alla terapia prescritta, un inadeguato utilizzo degli inalatori

e una non corretta auto-gestione delle fasi di stabilità e di riaccutizzazione, cardine della terapia dell'asma bronchiale [22,144,145].

Fondamentali risultano sicuramente tutte le strategie per favorire la cessazione dell'abitudine tabagica, a partire dalla sollecitazione con adeguato supporto psicologico, passando per i sostituti nicotini, il bupropione e la vareniclina [23, 146,147] fino ad arrivare alle nuove strategie farmacologiche in studio come la Citisina, un agonista parziale del recettore nicotinico capace di ridurre l'effetto piacevole del fumo [25,148], e i vaccini anti-nicotinici [25,149]. La sospensione del fumo è un elemento particolarmente importante del programma terapeutico, perché è stato dimostrato che l'abolizione dell'abitudine tabagica porta a un miglior controllo dell'asma [23,150,151].

Conclusioni

In definitiva il fumo di sigaretta è un protagonista della storia naturale dell'asma, partendo dalla sua patogenesi, passando per le sue manifestazioni cliniche, fino a giungere alla prognosi. In particolare l'esposizione al fumo di sigaretta,

anche in termini di esposizione passiva in età infantile, favorisce l'insorgenza di asma, ne aggrava la sintomatologia, ne favorisce le riaccutizzazioni e induce il declino della funzionalità respiratoria. Pertanto gli asmatici fumatori costituiscono un fenotipo di asma grave di difficile controllo, anche per la relativa insensibilità ai glucocorticoidi indotta dallo stesso fumo di sigaretta. Questo suggerisce un approccio differente e mirato ai pazienti asmatici con abitudine tabagica, e una particolare attenzione a sollecitare l'astensione dal fumo. La sospensione dell'abitudine tabagica permetterebbe infatti di revertire, almeno in parte, numerosi aspetti clinici e funzionali, migliorando molteplici aspetti della malattia respiratoria. Il fumo di sigaretta costituisce un elemento troppo a lungo trascurato negli studi clinici, che spesso lo hanno considerato fattore di esclusione dalle randomizzazioni, ma che si sta imponendo oggi all'attenzione scientifica internazionale. Le peculiari caratteristiche degli asmatici fumatori hanno sollevato numerosi interrogativi sulla gestione clinica di questa classe di pazienti, in particolare hanno posto domande importanti riguardo

le analogie con la BPCO, tanto da far nascere una nuova classificazione di malattia respiratoria, denominata ACOS (asthma and COPD overlap syndrome). Si auspica che questa nuova attenzione al problema possa portare presto a nuove strategie gestionali e terapeutiche. Sono peraltro necessari ulteriori sforzi per sostenere l'assoluta necessità dell'abolizione del fumo di sigaretta, in particolare in donne gravide e puerpere, in giovani atopici, in soggetti con sintomatologia suggestiva per iperreattività bronchiale e in asmatici noti.

Tabaccologia 2015; 3:44-55

Corresponding author:
Michele Giovannini

✉ m.giovannini@ausl.mo.it

Michele Giovannini,
Sara Saturni, Elisa Businarolo,
Viviana Ribuffo, Gaia Cappiello,
Rosita Melara, Giancarlo Garuti,
Alessandro Andreani
UOC di Pneumologia
Azienda USL Modena

► *Disclosure: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.*

Bibliografia

1. GINA Global INitiative for Asthma 2014. Global strategy for asthma management and prevention. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf. 2014.
2. Romero Palacios PJ. [Asthma and tobacco smoke]. *Arch Bronconeumol* 2004;40(9):414-418.
3. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59(5):469-478.
4. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from <http://www.ginasthma.org2004>.
5. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368(9537):733-743.
6. Yan DC, Ou LS, Tsai TL, Wu WF, Huang JL. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13- to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(6):579-585.
7. Ko FW, Wang HY, Wong GW, et al. Wheezing in Chinese schoolchildren: disease severity distribution and management practices, a community-based study in Hong Kong and Guangzhou. *Clin Exp Allergy* 2005;35(11):1449-1456.
8. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, et al. [Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain]. *Arch Bronconeumol* 2005;41(12):659-666.
9. Lai CK, De Guia TS, Kim YY, et al. Asthma control in the Asia-Pacific region: the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):263-268.
10. Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica* 2005;17(3):191-197.

11. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of 29. asthma in the United States. *N Engl J Med* 1992;326(13):862-866.
12. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness 30. analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977;296(13):716-721.
13. Weiss KB, Sullivan SD. The economic costs of asthma: a review and conceptual model. *Pharmacoeconomics* 31. 1993; 4(1):14-30.
14. Marion RJ, Creer TL, Reynolds RV. Direct and indirect costs associated with the management of childhood asthma. *Ann 33. Allergy* 1985;54(1):31-34.
15. Thompson S. On the social cost of asthma. *Eur J Respir Dis Suppl* 1984;136:185-191.
16. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA* 2014;311(2):183-192.
17. OSSFAD http://www.iss.it/binary/fumo4/cont/31_maggio_2014_fumo_PACIFICI.pdf.
18. OMS, <http://www.who.int/>.
19. Romero Palacios PJ, Luna del Castillo JD, Mora de Sambreicio A, Alché Ramírez V, León Guerrero MJ. Perfil tabáquico de los adolescentes en enseñanza secundaria. Estudio comparativo entre el medio rural y urbano. *Prev Tab* 2000;2:5-16.
20. Peters JM, Avol E, Navidi W, et al. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):760-767.
21. Stapleton M, Howard-Thompson A, George C, Hoover RM, Self TH. Smoking and asthma. *J Am Board Fam Med* 2011;24(3):313-322.
22. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24(5):822e33.
23. Tamimi A, Serdarevic D, Hanania NA. The effects of cigarette smoke on airway inflammation in asthma and COPD: therapeutic implications. *Respir Med* 2012;106(3):319-328.
24. Maritz GS, Mutemwa M. Tobacco smoking: patterns, health consequences for adults, and the long-term health of the offspring. *Glob J Health Sci* 2012;4(4):62-75.
25. Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *Eur Respir J* 2013;41(3):716-726.
26. World Health Organization report on the global tobacco epidemic, 2008. The MPOWER package. Geneva, World Health Organization, 2008. www.who.int/tobacco/mpower/2008/en/index.html Date last accessed: April 2012.
27. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011;377(9760):139-146.
28. Kiviloog J, Irnell L, Eklund G. The prevalence of bronchial asthma and chronic bronchitis in smokers and non-smokers in a representative local Swedish population. *Scand J Respir Dis* 1974;55:262-276.
29. Chen Y, Dales R, Krewski D, Breithaupt K. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Population Health Survey, 1994-1995. *Am J Epidemiol* 1999;150(3):255-262.
30. Langhammer A, Johnsen R, Holmen J, Gulsvik A, Bjermer L. Cigarette smoking gives more respiratory symptoms among women than among men. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *J Epidemiol Community Health* 2000;54(12): 917-922.
31. Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Raherison C, et al. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern? *Clin Exp Allergy* 2004;34(7):1017-1023.
32. Flodin U, Jönsson P, Ziegler J, Axelson O. An epidemiologic study of bronchial asthma and smoking. *Epidemiology* 1995;6(5):503-505.
33. Toren K, Hermansson BA. Incidence rate of adult-onset asthma in relation to age, sex, atopy, and smoking: a Swedish population-based study of 15,813 adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:192-197.
34. Plaschke PP, Janson C, Norrman E, Björnsson E, Ellbjär S, Järholm B. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3 Pt 1):920-924.
35. Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D. Sex-related interactive effect of smoking and household pets on asthma incidence. *Eur Respir J* 2002;20(5):1162-1166.
36. Piipari R, Jaakkola JJ, Jaakkola N, Jaakkola MS. Smoking and asthma in adults. *Eur Respir J* 2004;24(5):734-739.
37. Polosa R, Knoke JD, Russo C, et al. Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(6):1428-1434.
38. Kim YK, Kim SH, Tak YJ, et al. High prevalence of current asthma and active smoking effect among the elderly. *Clin Exp Allergy* 2002;32(12):1706-1712.
39. Vozoris NT, Stanbrook MB. Smoking prevalence, behaviours, and cessation among individuals with COPD or asthma. *Respir Med* 2011;105:477-484.
40. Strachan D, Cook D. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53:204-212.
41. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012; 129(4):735-744.
42. Accordini S, Janson C, Svanes C, Jarvis D. The role of smoking in allergy and asthma: lessons from the ECRHS. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12(3):185-191.
43. Heraud MC, Herbelin-Wagner ML. Risk factors: environment, tobacco smoke. *Arch Pediatr* 2002;9(Suppl 3):377-383.
44. Gilliland FD, Li YF, Dubeau L, et al. Effects of glutathione S-transferase M1, maternal smoking during pregnancy, and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(4):457-463.

45. Wang X, Tager IB, Van Vunakis H, Speizer FE, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy, urine cotinine concentrations, and birth outcomes. A prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 1997;26(5):978-988.
46. Gergen PJ, Fowler JA, Maurer KR, Davis WW, Overpeck MD. The burden of environmental tobacco smoke exposure on the respiratory health of children 2 months through 5 years of age in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. *Pediatrics* 1998;101(2):E8.
47. Fregosi RF, Pilarski JQ. Prenatal nicotine exposure and development of nicotinic and fast amino acid-mediated neurotransmission in the control of breathing. *Respir Physiol Neurobiol* 2008;164(1-2):80-86.
48. Maier WC, Arrighi HM, Morray B, Llewellyn C, Redding GJ. Indoor risk factors for asthma and wheezing among Seattle school children. *Environ Health Perspect* 1997;105(2):208-214.
49. Lam TH, Chung SF, Betson CL, Wong CM, Hedley AJ. Respiratory symptoms due to active and passive smoking in junior secondary school students in Hong Kong. *Int J Epidemiol* 1998;27(1):41-48.
50. Butland BK, Strachan DP, Anderson HR. The home environment and asthma symptoms in childhood: two population based case-control studies 13 years apart. *Thorax* 1997;52:618-624.
51. Dias-Júnior SA, Pinto RC, Angelini L, Fernandes FL, Cukier A, Stelmach R. Prevalence of active and passive smoking in a population of patients with asthma. *J Bras Pneumol* 2009;35(3):261-265.
52. Matsumoto K, Aizawa H, Inoue H, Koto H, Fukuyama S, Hara N. Effect of dimethylthiourea, a hydroxyl radical scavenger, on cigarette smoke-induced bronchoconstriction in guinea pigs. *Eur J Pharmacol* 2000;403(1-2):157-161.
53. Nyunoya T, Monick MM, Klingelutz A, Yarovinsky TO, Cagley JR, Hunninghake GW. Cigarette smoke induces cellular senescence. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;35(6):681-688.
54. Hong JL, Rodger IW, Lee LY. Cigarette smoke-induced bronchoconstriction: cholinergic mechanisms, tachykinins, and cyclooxygenase products. *J Appl Physiol* (1985) 1995;78(6):2260-2266.
55. Hartiala JJ, Mapp C, Mitchell RA, Gold WM. Nicotine-induced respiratory effects of cigarette smoke in dogs. *J Appl Physiol* (1985) 1985;59(1):64-71.
56. Hong JL, Lee LY. Cigarette smoke-induced bronchoconstriction: causative agents and role of thromboxane receptors. *J Appl Physiol* (1985) 1996;81(5):2053-2059.
57. Bonham AC, Chen CY, Mutoh T, Joad JP. Lung C-fiber CNS reflex: role in the respiratory consequences of extended environmental tobacco smoke exposure in young guinea pigs. *Environ Health Perspect* 2001;109 Suppl 4:573-578.
58. Nadel JA, Comroe JH Jr. Acute effects of inhalation of cigarette smoke on airway conductance. *J Appl Physiol* 1961;16:713-716.
59. Althuis M, Sexton M, Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. *J Asthma* 1999;36:257-264.
60. Siroux V, Pin I, Oryszcyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Eur Respir J* 2000;15:470-477.
61. Shavit O, Swern A, Dong Q, Newcomb K, Sazonov Kocevar V, Taylor SD. Impact of smoking on asthma symptoms, healthcare resource use, and quality of life outcomes in adults with persistent asthma. *Qual Life Res* 2007;16(10):1555-1565.
62. Eisner MD, Iribarren C. The influence of cigarette smoking on adult asthma outcomes. *Nicotine Tob Res* 2007;9:53-56.
63. Austin JB, Selvaraj S, Godden D, Russell G. Deprivation, smoking, and quality of life in asthma. *Arch Dis Child* 2005;90(3):253-257.
64. Thomson NC, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:39-45.
65. Mitchell I, Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. *Chest* 2002;121(5):1407-1413.
66. Polosa R, Russo C, Caponnetto P, et al. Greater severity of new onset asthma in allergic subjects who smoke: a 10-year longitudinal study. *Respir Res* 2011;12:16.
67. Chaudhuri R, McSharry C, McCoard A, et al. Role of symptoms and lung function in determining asthma control in smokers with asthma. *Allergy* 2008;63(1):132-135.
68. Leuppi JD, Steurer-Stey C, Peter M, Chhajed PN, Wildhaber JH, Spertini F. Asthma control in Switzerland: a general practitioner based survey. *Curr Med Res Opin* 2006;22(11):2159-2166.
69. Clatworthy J, Price D, Ryan D, Haughney J, Horne R. The value of self-report assessment of adherence, rhinitis and smoking in relation to asthma control. *Prim Care Respir J* 2009;18(4):300-305.
70. Laforest L, Van Ganse E, Devouassoux G, et al. Influence of patients' characteristics and disease management on asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(6):1404-1410.
71. Schatz M, Zeiger RS, Vollmer WM, Mosen D, Cook EF. Determinants of future long-term asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(5):1048-1053.
72. Patel SN, Tsai CL, Boudreaux ED, et al. Multicenter study of cigarette smoking among patients presenting to the emergency department with acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103(2):121-127.
73. Gallefoss F, Bakke P. Does smoking affect the outcome of patient education and self management in asthmatics? *Patient Educ Couns* 2003;49:91-97.
74. Venarske DL, Busse WW, Griffin MR, et al. The relationship of rhinovirus-associated asthma hospitalizations with inhaled corticosteroids and smoking. *J Infect Dis* 2006;193(11):1536-1543.
75. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, National Centre for Chronic Disease Prevention, 2006.
76. Svanes C. What has the ECRHS told us about the childhood risk of asthma, allergy and lung function? *Clin Respir J* 2008;2(Suppl 1):34-44.

77. Higenbottam T, Feyerabend C, Clark T. Cigarette smoking in asthma. *Br J Dis Chest* 1980;74:279-284.
78. Jensen E, Dahl R, Steffensen F. Bronchial reactivity to cigarette smoke; relation to lung function, respiratory symptoms, serum-immunoglobulin E and blood eosinophil and leukocyte counts. *Resp Med* 2000;94:119-127.
79. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226-230.
80. James AL, Palmer LJ, Kicic E, et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(2):109-114.
81. Apostol GG, Jacobs DR Jr, Tsai AW, et al. Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(2):166-172.
82. Jang AS, Park JS, Lee JH, et al. The impact of smoking on clinical and therapeutic effects in asthmatics. *J Korean Med Sci* 2009;24(2):209-214.
83. Thomson NC, Spears M. The role of cigarette smoking on persistent airflow obstruction in asthma. *Ann Respir Med* 2011;2:47-54.
84. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339(17):1194-1200.
85. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(2):127-133.
86. Boulet LP, Lemièrre C, Archambault F, Carrier G, Descary MC, Deschesnes F. Smoking and asthma: clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation. *Chest* 2006;129(3):661-668.
87. Chalmers GW, Macleod KJ, Thomson L, Little SA, McSharry C, Thomson NC. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001;120(6):1917-1922.
88. Sunyer J, Springer G, Jamieson B, et al. Effects of asthma on cell components in peripheral blood among smokers and non-smokers. *Clin Exp Allergy* 2003;33(11):1500-1505.
89. Zhang X, Msc, Moilanen E, et al. Regulation of eosinophil apoptosis by nitric oxide: Role of c-Jun-N-terminal kinase and signal transducer and activator of transcription 5. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(1):93-101.
90. Assreuy J, Cunha F, Liew F, Moncada S. Feedback inhibition of nitric oxide synthase by nitric oxide. *Br J Clin Pharmacol* 1993;108:833-837.
91. Sopori M, Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol* 1998;83:148-156.
92. Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003;421(6921):384-388.
93. Floreani AA, Rennard SI. The role of cigarette smoke in the pathogenesis of asthma and as a trigger for acute symptoms. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:38-46.
94. MacNee W, Rahman I. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S58-65.
95. Lynch D, Newell J, Tschomper B, Cink T, Newman L, Bethel R. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lungs in asthmatic and healthy subjects. *Radiology* 1993;188:829-833.
96. Mitsunobu F, Ashida K, Hosaki Y, et al. Influence of long-term cigarette smoking on immunoglobulin E-mediated allergy, pulmonary function, and high-resolution computed tomography lung densitometry in elderly patients with asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34(1):59-64.
97. Chaudhuri R, McSharry C, Brady J, et al. Sputum matrix metalloproteinase-12 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma: relationship to disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3):655-663.e8.
98. Polosa R, Salvi S, Di Maria GU. Allergic susceptibility associated with diesel exhaust particle exposure: clear as mud. *Arch Environ Health* 2002;57:188-193.
99. Diaz-Sanchez D, Rumold R, Gong H Jr. Challenge with environmental tobacco smoke exacerbates allergic airway disease in human beings. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:441-446.
100. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, Halbert RJ. Misdiagnosis of COPD and asthma in primary care patients 40 years of age and over. *J Asthma* 2006;43(1):75-80.
101. Adams RJ, Weiss ST, Fuhlbrigge A. How and by whom care is delivered influences anti-inflammatory use in asthma: results of a national population survey. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:445-450.
102. Livingston E, Darroch CE, Chaudhuri R, et al. Glucocorticoid receptor alpha:beta ratio in blood mononuclear cells is reduced in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(6):1475-1478.
103. Barnes P. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;120:76-85.
104. Cazzola M, Polosa R. Anti-TNF-alpha and Th1 cytokine-directed therapies for the treatment of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:43-50.
105. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006;368:780-793.
106. Piccillo G, Caponnetto P, Barton S, et al. Changes in airway hyperresponsiveness following smoking cessation: comparisons between Mch and AMP. *Resp Med* 2008;102(2):256-265.
107. McKay A, Komai-Koma M, MacLeod KJ, et al. Interleukin-18 levels in induced sputum are reduced in asthmatic and normal smokers. *Clin Exp Allergy* 2004;34(6):904-910.
108. Tsoumakidou M, Elston W, Zhu J, et al. Cigarette smoking alters bronchial mucosal immunity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(9):919-925.
109. Jarvis D, Chinn S, Lucynska C, Burney P. The association of smoking with sensitization to common environmental allergens: results from the European Community Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:934-940.

- 110.** Proud D, Hudy MH, Wiehler S, et al. Cigarette smoke modulates expression of human rhinovirus-induced airway epithelial host defense genes. *PLoS One* 2012;7(7):e40762.
- 111.** Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(8):783-790.
- 112.** Pedersen B, Dahl R, Karlström R, Peterson CG, Venge P. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. The impact of smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(5):1519-1529.
- 113.** Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, Thompson JM, Wood SF, Thomson NC. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax*. 2005;60(4):282-287.
- 114.** Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(11):1308-1311.
- 115.** Spears M, Cameron E, Chaudhuri R, Thomson NC. Challenges of treating asthma in people who smoke. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6(2):257-268.
- 116.** Pedersen SE, Bateman ED, Bousquet J, et al. Determinants of response to fluticasone propionate and salmeterol/fluticasone propionate combination in the Gaining Optimal Asthma control study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5):1036-1042.
- 117.** Convery R, Leitch D, Bromly C, Ward R, Bartlett G, Hendrick D. Effect of inhaled fluticasone propionate on airway responsiveness in treatment-naive individuals: a lesser benefit in females. *Eur Respir J* 2000;15:19-24.
- 118.** Invernizzi G, Ruprecht A, De Marco C, Mazza R, Nicolini G, Boffi R. Inhaled steroid/tobacco smoke particle interactions: a new light on steroid resistance. *Respir Res* 2009;10:48.
- 119.** Ito K, Lim S, Caramori G, Chung KF, Barnes PJ, Adcock IM. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J* 2001;15(6):1110-1112.
- 120.** Ito K, Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits interleukin-1beta-induced histone H4 acetylation on lysines 8 and 12. *Mol Cell Biol* 2000;20(18):6891e903.
- 121.** Mochida-Nishimura K, Surewicz K, Cross JV, et al. Differential activation of MAP kinase signaling pathways and nuclear factor-kappaB in bronchoalveolar cells of smokers and nonsmokers. *Mol Med* 2001;7(3):177-185.
- 122.** Irusen E, Matthews JG, Takahashi A, Barnes PJ, Chung KF, Adcock IM. p38 Mitogen-activated protein kinase-induced glucocorticoid receptor phosphorylation reduces its activity: role in steroid-insensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(4):649-657.
- 123.** Zagà V, Lygidakis C, Pozzi P, Boffi R. Influenza del fumo di tabacco sui trattamenti farmacologici. *Tabaccologia* 2013;1:35-47.
- 124.** Dijkstra A, Vonk JM, Jongepier H, et al. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. *Thorax* 2006;61(2):105-110.
- 125.** O'Byrne PM, Lamm CJ, Busse WW, Tan WC, Pedersen S; START Investigators Group. The effects of inhaled budesonide on lung function in smokers and nonsmokers with mild persistent asthma. *Chest* 2009;136(6):1514-1520.
- 126.** Lange P, Scharling H, Ulrik CS, Vestbo J. Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. *Thorax* 2006;61(2):100-104.
- 127.** van Schayck OC, Haughney J, Aubier M, Selroos O, Ekström T, Ostinelli J, Buhl R. Do asthmatic smokers benefit as much as non-smokers on budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy? Results of an open label study. *Respir Med* 2012;106(2):189-196.
- 128.** Clearie KL, McKinlay L, Williamson PA, Lipworth BJ. Fluticasone/Salmeterol combination confers benefits in people with asthma who smoke. *Chest* 2012;141(2):330-338.
- 129.** Laustiola K, Lassilia R, Kaprio J, Koskenvuo M. Decreased beta-adrenergic receptor density and catecholamine response in male cigarette smokers: a study of monozygotic twin pairs discordant for smoking. *Circulation* 1988;78:1234-1240.
- 130.** Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, Schmidt P, Gerken F, Kesten S. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med* 2008;102(1):50-56.
- 131.** Spears M, Donnelly I, Jolly L, et al. Effect of low-dose theophylline plus beclometasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study. *Eur Respir J* 2009;33(5):1010-1017.
- 132.** Ito K, Caramori G, Adcock IM. Therapeutic potential of phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors in inflammatory respiratory disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321:1-8.
- 133.** Marwick JA, Caramori G, Stevenson CS, et al. Inhibition of PI3Kdelta restores glucocorticoid function in smoking-induced airway inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(7):542-548.
- 134.** Ito K, Caramori G, Cosio M, Chung K, Adcock IM, Barnes P. A molecular mechanism of action of theophylline: induction of histone deacetylase to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:8921-8926.
- 135.** Ito K, Lim S, Chung KF, Barnes PJ, Adcock I. Theophylline enhances histone deacetylase activity and restores glucocorticoid function during oxidative stress. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:625.
- 136.** Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(9):765-771.
- 137.** Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006;116(1):146-155.
- 138.** Spears M, Donnelly I, Jolly L, et al. Bronchodilatory effect of the PPAR-gamma agonist rosiglitazone in smokers with asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86(1):49-53.
- 139.** Spears M, McSharry C, Thomson NC. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists as potential anti-inflammatory agents in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1494-1504.

140. Matthews L, Berry A, Tersigni M, D'Acquisto F, Ianaro A, Ray D. Thiazolidinediones are partial agonists for the glucocorticoid receptor. *Endocrinology* 2009;150(1):75-86.

141. Braganza G, Chaudhuri R, McSharry C, et al. Effects of short-term treatment with atorvastatin in smokers with asthma-a randomized controlled trial. *BMC Pulm Med* 2011; 11:16.

142. Hothersall EJ, Chaudhuri R, McSharry C, et al. Effects of atorvastatin added to inhaled corticosteroids on lung function and sputum cell counts in atopic asthma. *Thorax* 2008;63(12):1070-1075.

143. Wakefields M, Ruffin R, Campbell D, Roberts L, Wilson D. Smoking-related beliefs and behaviour among adults with asthma in a representative population sample. *Aust N Z J Med* 1995;25:12-17.

144. Marks G, Burney P, Premaratne U, Simpson J, Webb J. Asthma in Greenwich, UK: impact of the disease and current management practices. *Eur Respir J* 1997;10:1224-1229.

145. Radeos M, Leak L, Hanrahan J, Clark S, Camargo C. Risk factors for lack of asthma self-management knowledge among ED patients not on inhaled steroids. *Am J Emerg Med* 2001;19:253-259.

146. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011;139(3):591-599.

147. US Public Health. A clinical practice Guideline for treating tobacco Use and dependence: 2008 update: a U.S. Public Health Service Report. *Am J Preventive Medicine* 2008;35(2):158e76.

148. Etter JF, Lukas RJ, Benowitz NL, West R, Dresler CM. Cytisine for smoking cessation: a research agenda. *Drug Alcohol Depend* 2008;92(1-3):3-8.

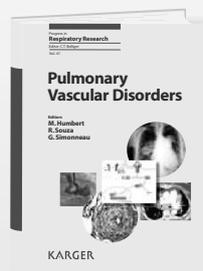
149. Maurer P, Bachmann MF. Vaccination against nicotine: an emerging therapy for tobacco dependence. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:1775-1783.

150. Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J* 2008;31(2):320-325.

151. Tønnesen P, Pisinger C, Hvidberg S, Wennike et al. Effects of smoking cessation and reduction in asthmatics. *Nicotine Tob Res* 2005;7(1):139-148.

The 'Blue Series'

buy it from MIDIA



Vol. 41

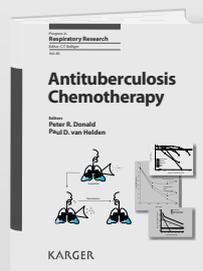
Pulmonary Vascular Disorders

Editors: M. Humbert (Clamart);
R. Souza (São Paulo);
G. Simonneau (Clamart)

X + 290 p., 82 fig., 21 in color, 45 tab.,
hard cover, 2012

EUR 177.-

ISBN 978-3-8055-9914-6



Vol. 40

Antituberculosis Chemotherapy

Editors: Donald, P.R.;
van Helden, P.D. (Tygerberg)

X + 252 p., 53 fig., 2 in color, 50 tab.,
hard cover, 2011

EUR 157.-

ISBN 978-3-8055-9627-5

'This book is a comprehensive collection of well-written reviews on the treatment of TB. ... the editors are to be congratulated on producing a thoroughly useful reference book which is relevant and readable for both pharmacologists and clinicians treating patients with TB.'

British Journal of Clinical Pharmacology



Vol. 39

New Drugs and Targets for Asthma and COPD

Editors: Hansel, T.T.; Barnes, P.J. (London)

XIV + 310 p., 80 fig., 67 in color, 46 tab.,
hard cover, 2010

EUR 207.-

ISBN 978-3-8055-9566-7

'...For the interested reader, this tertiary text brings together information that would otherwise require extensive research of the primary literature. ... This book is a focused reference, highly recommended for any medical or pharmaceutical library.'

The Annals of Pharmacotherapy

Direttamente a casa tua.

Acquista online sul sito
www.midiaonline.it

MIDIA srl

Tel. 040 372 04 56

midia@midiaonline.it

www.midiaonline.it

KARGER