

# L'ecocardiografia può rivelare il rischio di malattia cardiovascolare in fumatori sani?

Ovidiu Petris, Letitia Trofor, Cristina Vicol, Ioana Buculei Porosnicu, Catalina Lionte, Antigona Trofor

## Riassunto

**Introduzione:** Lo scopo di questo studio era di valutare la funzione globale del ventricolo sinistro usando l'indice di performance del miocardio (MPI), la valutazione delle arterie carotidee e la valutazione dello stato metabolico in consumatori di tabacco rispetto a un gruppo di controllo di non fumatori, senza anamnesi di patologia cardiovascolare.

**Metodi:** La popolazione dello studio comprendeva 96 soggetti fumatori (gruppo I), senza precedenti storie di malattia cardiovascolare, e 93 soggetti di controllo (gruppo II), non fumatori.

**Risultati:** I fumatori rispetto ai non fumatori avevano una pressione arteriosa sistolica ( $p < 0,001$ ), diastolica ( $p < 0,001$ ), e frequenza cardiaca ( $p < 0,001$ ) significativamente più elevata, come pure un livello più elevato di glicemia a digiuno ( $p = 0,04$ ) e trigliceridi ( $p = 0,001$ ), mentre il livello di colesterolo HDL era significativamente più basso ( $p = 0,003$ ). L'MPI era significativamente più elevata nei fumatori rispetto ai soggetti di controllo ( $p = 0,001$ ), come pure l'incremento dell'indice di massa del ventricolo sinistro (60, 1% rispetto al 33,5% dei controlli,  $p < 0,001$ ). I fumatori avevano aterosclerosi carotidea subclinica associata (incrementato IMT della carotide del 28,1% rispetto al gruppo di controllo 12,9%,  $p < 0,001$ ).

**Conclusioni:** Il fumo di sigaretta è un fattore di rischio ben documentato per malattie cardiovascolari. I risultati del nostro studio confermano che il fumo di tabacco induce disfunzione diastolica caratte-

# Can echocardiography reveal the risk of cardiovascular disease in healthy smokers?

Ovidiu Petris, Letitia Trofor, Cristina Vicol, Ioana Buculei Porosnicu, Catalina Lionte, Antigona Trofor

## Abstract

**Introduction:** The aim of the study was to assess global left ventricular function using the myocardial performance index (MPI), carotid arteries and metabolic status evaluation in tobacco consumers versus a control non-smokers group without any history of cardiovascular disease.

**Methods:** The study population included 96 smokers (group I), without previous history of cardiovascular disease, and 93 control subjects (group II), non-smokers.

**Results:** Smokers compared with non-smokers had significantly higher systolic blood pressure ( $p < 0.001$ ), diastolic blood pressure ( $p < 0.001$ ), and heart rate ( $p < 0.001$ ). Smokers had a higher level of fasting glucose ( $p = 0.04$ ), and triglycerides levels ( $p = 0.001$ ), while HDL-cholesterol level was significantly lower ( $p = 0.003$ ). The MPI was found to be significantly higher in smokers compared with control subjects ( $p = 0.001$ ), as well as an increased left ventricular mass index (60, 1%, compared with 33,5% in controls,  $p < 0.001$ ). Smokers had associated carotid subclinical atherosclerosis (increased carotid IMT 28.1%, compared with control group 12.9 %,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Cigarette smoking is a well documented risk factor for cardiovascular disease. Results confirming that smoking induces diastolic dysfunction characterized by decreased mitral E/A ratios and increases mitral deceleration time, were seen in our study. Follow-up of smokers with asymptomatic diastolic dysfunction is very important for preventing cardiac severe disorders. Healthy

rizzata da ridotti rapporti mitrale E/A e un aumento del tempo di decelerazione mitralica. Un follow-up dei fumatori con disfunzione LV (Ventricolo Sinistro) diastolica asintomatica è molto importante per prevenire gravi disturbi cardiaci. Fumatori sani con disfunzione asintomatica LV possono essere a rischio aumentato per disturbi cardiovascolari. Noi raccomandiamo uno screening attivo di tutti i consumatori di tabacco per malattie cardiovascolari, come pure per comorbidità metaboliche, come alterata glicemia a digiuno e dislipidemia.

**Parole chiave:** Ecocardiografia, fumo di tabacco, rischio per malattia cardiovascolare, malattie indotte dal tabacco.

## Introduzione

L'uso e la dipendenza da tabacco rappresentano una malattia cronica e recidivante, secondo tutte le linee guida disponibili [1,2]. L'impatto cardiovascolare del fumo di tabacco è ben conosciuto. Anche a bassi livelli di esposizione al tabacco (una sigaretta fumata al giorno), accelerazioni di tutte le tappe fisiopatologiche dell'aterosclerosi sono state documentate, a causa di un meccanismo di scatenamento "tutto o nulla" in cui i radicali liberi giocano un ruolo centrale. C'è forte evidenza

che il consumo di tabacco accelera il processo di aterosclerosi [3,4]. In condizioni sperimentali, tutte le tappe di un processo aterosclerotico sono state dimostrate, usando il siero di campioni arteriosi (es. coronarie o cerebrali) di pazienti con esposizione al tabacco. L'esposizione al tabacco altera l'espressione e l'attività dell'enzima che sintetizza l'ossido nitrico, un radicale libero la cui secrezione permette la vasodilatazione dell'endotelio. Il risultato è una disfunzione endoteliale, considerata come una ma-

nifestazione precoce di aterosclerosi. Inoltre, l'uso di tabacco è documentato essere capace di alterare vari stadi del processo di aterosclerosi: infiammazione, processo di adesione dei leucociti, attivazione piastrinica e trombosi [4]. Una rete vascolare alterata genera una degradazione accelerata degli organi colpiti con la comparsa di malattie degenerative.

Come tale, l'aterosclerosi accelerata a causa di esposizione al tabacco (I250-WHO ICD 10) è una diagnosi di certezza in ogni fumatore

*smokers with asymptomatic LV dysfunction may be at increased risk for cardiac disorders. We recommend active screening of all tobacco consumers for cardiovascular disease, as well as for metabolic co-morbidities, such as impaired fasting glucose and dyslipidemia.*

**Keywords:** *Echocardiography, smoking, risk of cardiovascular disease, tobacco induced diseases.*

## Introduction

Tobacco use and dependence is a chronic relapsing disease, according to all available guidelines [1,2]. The cardiovascular impact of smoking is well known. Even at low levels of tobacco exposure (one cigarette smoked per day), accelerations in all pathophysiological steps of atherosclerosis were documented, due to an "all or nothing" trigger mechanism in which free radicals play the central role. There is strong evidence that tobacco consumption accelerates the process of atherosclerosis [3,4].

In experimental conditions, all the steps of an accelerated atherosclerotic process were demonstrated,

by using serum from patients with tobacco exposure on samples of arteries (i.e. coronary or cerebral). Tobacco exposure alters the expression and the activity of the enzyme that synthesizes nitric oxide, a free radical through the secretion of which, the endothelium enables vasodilatation.

The result is an endothelial dysfunction, considered as an early manifestation of atherosclerosis. Also, tobacco use is documented to alter various stages of the process of atherosclerosis: inflammation, leucocytes adhesion process, platelets activation, and thrombosis [4]. An impaired vascular network generates an accelerated degradation

of the affected organs with the occurrence of degenerative diseases. As such, accelerated atherosclerosis due to tobacco exposure (I250 - WHO ICD 10) is a certain diagnostic in all tobacco users [1].

As echocardiography is the most used non-invasive investigation for cardiovascular disease, we hypothesized a systematic evaluation of healthy smokers would contribute to revealing smokers at cardiovascular risk.

## Methods

The study population included 96 smokers enrolled in the "STOP SMOKING" national health pro-

[1]. Essendo l'ecocardiografia l'indagine non invasiva più frequentemente usata per patologie cardiovascolari, abbiamo ipotizzato che una valutazione sistematica di fumatori sani potrebbe contribuire a rivelare fumatori a rischio per malattie cardiovascolari.

## Metodi

La popolazione oggetto dello studio comprendeva 96 fumatori arruolati nel programma nazionale di salute "STOP SMOKING" (Gruppo I), pazienti senza storia precedente di malattie cardiovascolari (61 maschi, 35 femmine, età media  $43 \pm 11$  anni) e 93 soggetti di controllo (59 maschi, 34 femmine, età media  $41 \pm 9$ ), senza malattie cardiovascolari. I criteri di esclusione comprendevano diabete, malattia cardiovascolare instabile, storia di infarto del miocardio, cardiomiopatia, malattia valvolare cardiaca, fibrillazione atriale e alto livello di blocco atrioventricolare (blocco II o III).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita medica, esame ecocardiografico bi-dimensionale e Doppler ed esame ecografico delle arterie carotidee. Ogni soggetto era esaminato usando un sistema ecocardiografico Fukuda-Denshi Echocardiography System UF-810XTD equipaggiato con sonda lineare per esame vascolare e un trasduttore bi-dimensionale, M-mode.

Esami susseguenti standard in posizione di decubito laterale. Le arterie carotidi erano esaminate con trasduttore lineare in posizione supina. Le immagini ecocardiografiche erano registrate su CD. L'esame di ecocardiografia transtoracica (TTE) del gruppo I era effettuato dopo un periodo di astinenza dal fumo che andava da 12h-48h, a seconda della compliance dei fumatori, per valutare gli effetti acuti del fumo di tabacco sui parametri ecocardiografici. Per la maggioranza dei fumatori il periodo di astinenza andava oltre le 24 ore. Solo

15 fumatori si astennero per meno di 24 ore. L'esame ecocardiografico era effettuato dallo stesso singolo esaminatore, che non era informato sullo status tabagico dei pazienti.

Le misurazioni erano effettuate secondo le linee guida della *American Association of Echocardiography* [5]. La media di 3 valori misurati consecutivamente di ciascun parametro (clinico ed ecocardiografico) era accettato come valore finale dei parametri del paziente.

La dipendenza da nicotina era classificata secondo il test di Fagerström per la dipendenza da nicotina (FTND). Per ciascun fumatore era determinato un indice di dipendenza alla nicotina (NDI) in accordo con il FTND. I gruppi I e II erano paragonati rispetto ai parametri funzionali diastolici maggiori su TTE compreso le modalità di rilassamento e riempimento del ventricolo sinistro (LV) il rapporto E/A, il tempo di decelerazione (DT), il



Iași, Romania

gram (Group I), patients without previous history of cardiovascular disease (61 males, 35 females, mean age =  $43 \pm 11$  years), and 93 control subjects (Group II), non-smokers, (59 males, 34 female, mean age =  $41 \pm 9$ ), without cardiovascular disease. Exclusion criteria included: diabetes, unstable cardiovascular disease, history of myocardial infarction, cardiomyopathy, valvular heart disease, atrial fibrillation and high degree atrioventricular block (II or III).

All patients underwent a physical examination, a two-dimensional and Doppler echocardiographic examination and ultrasound examination of carotid arteries. Each subject was examined using a Fukuda-Denshi Echocardiography System UF-810XTD equipped with a linear probe for vascular examination, and a cardiovascular transducer two-dimensional, M-mode. Subsequent standard Doppler echocar-

diographic examinations were performed in each subject in the lateral decubitus position. The carotid arteries were examined with a linear transducer, in supine position. The echocardiographic images were recorded on CDs. Trans thoracic echocardiography (TTE) examination in group I was performed after a period of abstinence from smoking ranging between 12 h to 48 h, depending on the compliance of the smokers, to evaluate the acute effects of smoking on echocardiographic parameters.

For the majority of smokers, the abstinence period exceeded 24 h. Only 15 smokers abstained for less than 24 h. Echocardiographic examination was performed by the same single observer, who was not informed of the smoking status of the patients. The measurements were performed according to the American Association of Echocardiography guidelines [5].

tempo di rilassamento isovolumetrico (IVRT) e la velocità di propagazione del flusso del colore M-mode (Vp). Vp era misurata in una veduta tipica apicale a 4 camere usando il M-mode colorato, come la curva della prima transizione dal rosso al blu, 4 cm distalmente nel LV dal piano valvolare mitralica, con i valori di < 55 cm/s in giovani soggetti e < 45 cm/s in adulti di mezza età rispettivamente, definivano un rilassamento alterato [6,7].

Il tempo di accelerazione dell'arteria polmonare al Doppler Pulsato (una riduzione suggerisce una pressione dell'arteria polmonare aumentata), la massa LV, l'accorciamento frazionale LV, insieme a parametri basici e clinici ecocardiografici, erano anche indagati. L'indice della performance del miocardio (MPI) che è stato riferito come una misura sensibile di performance globale LV [8], era determinato come la somma del tempo di rilassamento

e tempo di contrazione isovolumica diviso per il tempo di eiezione del ventricolo sinistro. Uno spessore intima-media (IMT  $\geq 0,9$  mm) era considerato come aumentato. Inoltre, campioni di sangue e di urine erano raccolti per determinare glicemia a digiuno, creatinina, proteinuria e microalbuminuria. L'analisi statistica era effettuata usando SPSS 11.5 per Windows.

Associazioni tra marcatori di danno subclinici e la sindrome metabolica (MS) erano valutati con modelli di regressione logistica non condizionale. Il valore di P minore di 0,05 era considerato statisticamente significativo.

## Risultati

Non c'erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi riguardo all'età e genere (**Tabella 1**). I fumatori paragonati ai non fumatori avevano valori statisticamente più elevati di pressione sistolica

(SBP) ( $149 \pm 18$ ,  $133 \pm 18$  rispettivamente  $< 0,001$ ), pressione sanguigna diastolica (DBP) ( $87 \pm 9$ ,  $80 \pm 10$ , rispettivamente  $p < 0,001$ ), e di frequenza cardiaca ( $86 \pm 14$ ,  $80 \pm 10$  rispettivamente,  $p < 0,001$ ). La prevalenza dell'ipertensione era significativamente più elevata nei fumatori rispetto al gruppo di controllo, prendendo in considerazione che i pazienti non avevano alcuna anamnesi precedente per ipertensione arteriosa. I fumatori avevano un indice di massa corporea maggiore rispetto a quello del gruppo di controllo ( $28 \pm 5$ ,  $26 \pm 4$  rispettivamente), anche se la significatività statistica non era osservata.

La correlazione con il FTND e i parametri di funzione diastolica è illustrata in **Tabella 2**. Riguardo all'analisi dei parametri metabolici, abbiamo preso atto che i fumatori avevano un livello di glicemia a digiuno maggiore ( $102 \pm 12$ ,  $94 \pm 10$  rispettivamente,  $p 0,04$ ) e i livelli di trigliceridi ( $241 \pm 126$ ,  $141 \pm 75$

The mean value of three consecutively measured values of each parameter (clinical and echocardiographic) was accepted as the final value of the patient's parameters. Nicotine dependence was ranked according to Fagerström test for nicotine dependence (FTND). For each smoker, a nicotine dependence index (NDI) according to the FTND was determined. Groups I and II were compared with respect to major diastolic functional parameters on TTE, including left ventricular (LV) relaxation and filling modality, the E/A ratio, deceleration time (DT), isovolumic relaxation time (IVRT) and the trans mitral M-mode color flow propagation velocity (Vp). Vp was measured in apical four chamber view, using colored M-mode, as the slope of the first red to blue color transition, 4 cm distally in the LV from the mitral valve plane, with values of < 55 cm/s in

young subjects, and < 45 cm/s in middle aged adults respectively, defining impaired relaxation [6,7]. Pulsed Doppler pulmonary artery acceleration time (a decrease suggests increased pulmonary artery pressure), LV mass, and LV fractional shortening, along with basic clinical and echocardiography parameters were also assessed.

Index of myocardial performance (MPI), which has been reported to be a sensitive measure of global LV performance [8], was determined as the sum of isovolumic relaxation time and isovolumic contraction time divided by left ventricular ejection time. An intima-media thickness (IMT)  $\geq 0.9$  mm was considered as increased.

As well, blood and urine samples were collected to determine fasting glucose, serum creatinine, proteinuria and microalbuminuria.

Statistical analysis was performed

using SPSS 11.5 for Windows. Associations between the different subclinical organ damage markers and metabolic syndrome (MS) were addressed with non-conditional logistic regression models. P value of less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

There were no significant differences between the two groups regarding the age and gender (**Table 1**). Smokers compared with non-smokers had significantly higher systolic blood pressure (SBP) ( $149 \pm 18$ ,  $133 \pm 18$  respectively,  $p < 0.001$ ), diastolic blood pressure (DBP) ( $87 \pm 9$ ,  $80 \pm 10$  respectively,  $p < 0.001$ ), and heart rate ( $86 \pm 14$ ,  $80 \pm 10$  respectively,  $p < 0.001$ ).

The prevalence of hypertension was found to be significantly higher in smokers compared to the control group, taking into account that

**Tabella 1** Aspetti demografici, clinici ed ecocardiografici nei soggetti analizzati.

Parameter	Group I Smokers	Group II Nonsmokers	P value
No. patients	96	93	NS
Sex (M/W)	61/35	59/34	NS
Age (years)	43 ± 11*	41 ± 9	NS
Body mass index (BMI) kg/m <sup>2</sup>	28 ± 5	26 ± 4	NS
Systolic Blood Pressure (SBP)	149 ± 18	133 ± 18	< 0.001
Diastolic Blood Pressure (DBP)	87 ± 9	80 ± 10	< 0.001
Heart rate (beats/min)	86 ± 14	63 ± 10	< 0.001
Fasting glucose (mg/dl)	102 ± 12	94 ± 10	0.04
Triglycerides (mg/dl)	241 ± 126	141 ± 75	0.001
HDL-cholesterol (mg/dl)	38 ± 9	45 ± 11	0.003
LDL-cholesterol (mg/dl)	128 ± 35	125 ± 34	NS
Proteinuria (% analyzed subjects)	1.4	0.7	NS
Microalbuminuria (% analyzed subjects)	9.7	5.3	0.01
End-diastolic diameter of left ventricle EDDLv (mm)	45 ± 0.27	44 ± 0.27	NS
End-systolic diameter of left ventricle ESDLv (mm)	33 ± 0.19	32 ± 0.18	NS
Interventricular septum in diastole IVSd (mm)	10.4 ± 1.7	9.5 ± 1.2	0.002
Posterior wall of LV in diastole PWLVd (mm)	10.1 ± 1.2	9.4 ± 0.7	0.001
Shortening fraction of the LV SF (%)	36 ± 3	35 ± 3	NS
Ejection fraction of the LV EF (%)	66 ± 5	66 ± 4	NS
E wave deceleration time EDT (ms)	246.3 ± 38.6	182.2 ± 24.8	< 0.001
Isovolumic relaxation time IVRT (ms)	105 ± 13	85 ± 11	< 0.001
Isovolumic contraction time IVCT (ms)	51 ± 8	35 ± 6	< 0.001
Ejection time (ET) (ms)	275 ± 16	310 ± 21	< 0.001
E/A ratio	0.75 ± 0.19	1.23 ± 0.31	< 0.001
Myocardial performance index MPI	0.56 ± 0.05	0.39 ± 0.05	0.001
Increased LV mass index (%)	60.1	33.5	< 0.001
Vp (transmitral M-mode color flow propagation velocity) cm/s	52.3 ± 18.5	110.7 ± 41.1	<0.001
PA (PW Doppler pulmonary artery acceleration time)	131 ± 3	138 ± 5	< 0.001
Increased intimal-media thickness (%)	28.1	12.9	< 0.001
Atheromatous plaques on carotid arteries (%)	51.3	33.1	< 0.001
Nicotine dependence index	6.4 ± 2.3	–	–
Length of smoking (years)	7.9 ± 5.1	–	–

\* values expressed as mean ± standard deviation.

**Tabella 2** Correlazione del FNDT (dipendenza da nicotina documentata dal test di Fagerström per la dipendenza da nicotina) e parametri di funzione diastolica.

	IA (heavy dependence)	IB (moderate dependence)	IC (mild dependence)
No. subjects	42	28	26
E/A (*)	0,81 ± 0,11	0,95 ± 0,5	1,02 ± 0,1
TD (ms) (#)	260,5 ± 30,5	236,6 ± 10,4	191,2 ± 16,1
TRIV (ms) (**)	154,3 ± 15,2	136,4 ± 11,2	108,2 ± 20,1
Fagerström Nicotine Dependence Test (&)	8,30 ± 1,1	5,4 ± 0,6	1,8 ± 0,89

(\*)  $p < 0.05$  IA compared with IB and IC; (#)  $p < 0.05$  IA compared with IB,  $p < 0.001$  IA compared with IC; (\*\*)  $p < 0.05$  IA compared with IB,  $p < 0.001$  IA compared with IC; (&)  $p < 0.001$  IA compared with IB and IC.

rispettivamente,  $p < 0,001$ ), mentre il livello di HDL-colesterolo era significativamente più basso ( $38 \pm 9$ ,  $45 \pm 11$  rispettivamente,  $p 0,003$ ). Inoltre, essi avevano un colesterolo-LDL più elevato rispetto ai non fumatori senza significatività statistica. L'alterazione della glicemia a digiuno nel gruppo dei fumatori

mostrava un'associazione indipendente con un aumento del IMT della carotide ( $p = 0,03$ ). L'alterazione della glicemia a digiuno era statisticamente e indipendentemente associata con microalbuminuria ( $p = 0,04$ ) nel gruppo dei fumatori.

La frazione di eiezione del LV, l'acorcamento frazionale e le dimen-

sioni LV erano valutati entro i limiti della normalità in ambedue i gruppi e nessuna differenza statisticamente significativa era riscontrata tra i due gruppi. L'MPI è risultato essere significativamente più elevato nei fumatori rispetto al gruppo di controllo ( $0,56 \pm 0,05$ ,  $0,39 \pm 0,05$  rispettivamente,  $p 0,001$ ), come pu-

patients had no previous history of hypertension. Smokers had a higher body mass index ( $28 \pm 5$ ,  $26 \pm 4$  respectively), compared with control group, even if the statistical significance was not observed.

Correlation between Fagerström test for nicotine dependence (FTND) and parameters of the diastolic function are shown in **Table 2**.

As for the analysis of metabolic parameters, we determined that smokers had a higher level of fasting glucose ( $102 \pm 12$ ,  $94 \pm 10$  respectively,  $p 0.04$ ), and triglycerides levels ( $241 \pm 126$ ,  $141 \pm 75$  respectively,  $p 0.001$ ), while HDL-cholesterol level was significantly lower ( $38 \pm 9$ ,  $45 \pm 11$  respectively,  $p 0.003$ ). Also, they had a higher LDL-cholesterol, as compared with non-smokers, but without statistical significance.

Impaired fasting glucose in smokers group showed an independent

association with increased carotid IMT ( $p 0.03$ ). Impaired fasting glucose was statistically and independently associated with microalbuminuria ( $p 0.04$ ) in the smokers group.

Left ventricular (LV) ejection fraction, fractional shortening and LV dimensions were detected to be within normal ranges in both groups and there was no statistically significant difference between groups.

The MPI was found to be significantly higher in smokers compared to control group ( $0.56 \pm 0.05$ ,  $0.39 \pm 0.05$  respectively,  $p 0.001$ ), as well as an increased left ventricular mass index (60.1%, compared with 33.5% in controls,  $p < 0.001$ ).

Smokers had associated carotid subclinical atherosclerosis (increased carotid IMT 28.1%, compared to the control group 12.9 %,  $p < 0.001$ ).

## Discussion

Cigarette smoking is a well-documented risk factor for cardiovascular disease, and it affects both the myocardium and the peripheral arteries. Cigarette smoking acutely increases plasma catecholamines and cardiac norepinephrine "spillover" and results in higher blood pressure, heart rate, and sympathetic outflow [9]. Acute smoking has been associated with alterations in brachial artery endothelial function and carotid artery hemodynamics. Also, many studies investigated the effect of cigarette smoking on left and right ventricular function [10-15].

Stork et al. studied the effect of cigarette smoking on left ventricular diastolic function in 22 smokers who had no evidence of organic heart disease by echocardiography and observed that acute cigarette smoking significantly impaired the

re un aumento dell'indice di massa del LV (60,1%, rispetto a 33,5% nei controlli,  $p < 0,001$ ). I fumatori avevano aterosclerosi subclinica carotidea (aumentato IMT carotideo 28,1%, rispetto al gruppo di controllo 12,9%,  $p < 0,001$ ).

## Discussione

Il fumo di tabacco è un rischio ben documentato per malattia cardiovascolare e colpisce sia il miocardio che le arterie periferiche. Il fumo di sigarette aumenta acutamente in maniera "debordante" le catecolamine e la noradrenalina cardiaca esitando in un aumento di pressione arteriosa, frequenza cardiaca e tono simpatico [9]. Fumare è stato associato ad alterazioni della funzione emodinamica arteriosa endoteliale brachiale e carotidea. Inoltre molti studi hanno indagato gli effetti del fumo di sigaretta sulla funzione ventricolare sinistra e destra [10-15]. Stork e coll. hanno

studiato l'effetto del fumo di sigaretta sulla funzione diastolica ventricolare sinistra in 22 fumatori che non avevano evidenza di malattia cardiaca organica con ecocardiografia e hanno osservato che fumare in acuto significativamente alterava il processo di conservazione energetica per il rilassamento diastolico precoce, indipendentemente dal suo ruolo come fattore di rischio per aterosclerosi [16]. Alam e coll. usarono tecniche convenzionali e *imaging* tissutale al doppler (TDI) per studiare gli effetti acuti del fumo sulla funzione del ventricolo sinistro in 36 soggetti sani [12]. Questi autori non trovarono alcun cambiamento correlato al fumo nella funzione sistolica LV dopo che i partecipanti avevano fumato sigarette, ma osservarono un cambiamento significativo nelle misurazioni del flusso transmitralico e conclusero che il fumo di sigaretta cambiava significativamente la funzione diastolica. Diversi autori [7,14,17]

hanno mostrato che fumare sigarette acutamente alterava la funzione diastolica del ventricolo sinistro, valutata con Doppler convenzionale e tecniche TDI.

Simili risultati confermantici che il fumo induca disfunzione diastolica caratterizzata da un ridotto rapporto E/A mitralico e un incremento del tempo di decelerazione mitralica sono stati riscontrati anche nel nostro studio. La funzione diastolica del cuore risultava alterata tra fumatori sani relativamente più giovani. La gravità di questa alterazione era strettamente correlata con il livello di dipendenza al fumo di tabacco (**Tabella 1**). I nostri risultati sono in accordo con altri studi come quello di Yilmaz e coll., 2007 [7], che evidenziava alterazioni della funzione diastolica in soggetti relativamente giovani.

La disfunzione asintomatica diastolica è considerata come un marcatore precoce di un aumentato rischio di insufficienza cardiaca; è

energy-conserving process of early diastolic relaxation, independent of its role as a risk factor for atherosclerosis [16]. Alam et al. used conventional and Tissue Doppler Imaging (TDI) techniques to study the acute effects of smoking on left ventricular function in 36 healthy subjects [12]. Those authors did not find any smoking-related acute changes in LV systolic function after participants smoked cigarettes but they did observe a significant change in transmitral flow measurements and concluded that cigarette smoking significantly changed diastolic function.

Several authors [7,14,17] showed that acute cigarette smoking impaired left ventricular diastolic function in smokers, as evaluated by conventional Doppler and TDI techniques.

Similar results confirming that smoking induces diastolic dysfunction

characterized by decreased mitral E/A ratios and increases mitral deceleration time, were seen in our study. The diastolic function of the heart was found impaired among relatively younger healthy smokers. The severity of this impairment was closely correlated with the degree of addiction to smoking (**Table 1**). Our results are concordant with other studies, such as Yilmaz et al., 2007 [7], who evaluated diastolic function changes in relatively young subjects.

Asymptomatic diastolic dysfunction is considered to be an early marker of increased risk of heart failure; also it is a risk factor for arrhythmias, and sudden death due to myocardial fibrosis or changes in coronary microcirculation [18-20].

Follow-up of smokers with asymptomatic diastolic dysfunction is very important for preventing cardiac severe disorders.

Smokers have a higher rest heart rate, lower pulmonary artery acceleration time, higher left ventricular mass and higher left ventricular end-systolic dysfunction. Smokers in our study did not differ from non-smokers regarding left ventricular systolic function as assessed by left ventricular fractional shortening. These findings were in accordance with similar data published by Gidding et al., 1995 [21].

IMP (Index of Myocardial Performance) in smokers group was significantly higher than in no-smokers, indicating impaired global LV function. Ventricular dysfunction prolongs IVCT, IVRT, and shortens Ejection time (ET), resulting in an increase of the index of myocardial performance, compared with normal subjects [22,23].

Increased left ventricular mass has been shown to be an independent predictor of cardiac morbidity, and

anche un fattore di rischio per aritmie, morte improvvisa dovuta a fibrosi del miocardio o alterazioni della microcircolazione [18-20]. Un follow up di fumatori con disfunzione diastolica asintomatica è molto importante per la prevenzione di gravi disturbi cardiaci. I fumatori hanno una frequenza cardiaca più elevata, ridotto tempo di accelerazione dell'arteria polmonare, una massa del LV più elevata e una più elevata disfunzione del LV alla fine della sistole.

I fumatori nel nostro studio non differivano dai non fumatori riguardo alla funzione sistolica del LV come valutato da un accorciamento frazionato del LV. Questi dati sono in accordo con dati simili pubblicati da Gidding e coll., 1995 [21]. L'IMP (Indice di performance miocardico) nel gruppo fumatori era significativamente più elevato rispetto ai non fumatori, indicando una globale alterazione della funzione LV. La disfunzione ventricolare prolun-

ga IVCT, IVRT, e accorcia il tempo di eiezione (ET), esitando in un incremento dell'IMP rispetto a soggetti normali [22,23]. L'aumentata massa del LV si è dimostrata essere un fattore predittivo indipendente di morbidità cardiaca e l'alterato tempo dell'accelerazione polmonare può rispecchiare una patologia polmonare cronica precoce [24]. Le associazioni cardiovascolari documentate con il fumo di sigaretta in soggetti relativamente giovani possono rappresentare una malattia sub-clinica e provvedere a ulteriore chiarimento degli effetti nocivi del consumo di tabacco.

L'aumentata rigidità arteriosa dei fumatori è stata legata ad alterazioni strutturali nella media vascolare compreso calcificazione, aumento collagene e ridotto contenuto di elastina [25,26] indipendentemente dalla presenza di aterosclerosi. L'alterata glicemia a digiuno era indipendentemente associata a un aumento di IMT della carotide e

con microalbuminemia in fumatori apparentemente sani. Questo era riscontrato anche in pazienti con sindrome metabolica [27].

Altri ricercatori hanno descritto associazioni tra alterazione della glicemia a digiuno, ipertensione arteriosa e microalbuminuria [28].

I pazienti del nostro studio avevano segni di sindrome metabolica, senza soddisfare i criteri NCEP (ATPIII) [29].

Alcuni autori hanno indagato sull'impatto dell'intolleranza al glucosio e la resistenza dell'insulina sulla funzione cardiaca e non trovano alcuna associazione tra resistenza all'insulina e accorciamento frazionale come indicatore della funzione sistolica LV [23,30]. Similmente, non abbiamo trovato differenza significativa tra i due gruppi, riguardo la funzione sistolica del LV (LVSF) e la funzione di eiezione del LV (LVEF).

altered pulmonary acceleration time could reflect early chronic lung disease [24]. The documented cardiovascular associations with cigarette smoking in relatively healthy young adults may represent sub-clinical disease and provide further clarification of the noxious effects of tobacco consumption.

Increased arterial stiffness in smokers has been linked to structural alterations in the vascular media, including calcification, increased collagen and reduced elastine content [25,26] regardless of the presence of atherosclerosis.

Impaired fasting glucose was independently associated with increased carotid IMT, and with microalbuminuria in apparently healthy smokers. This was also shown in patients having metabolic syndrome [27]. Other researchers described associations between impaired fasting glucose, elevated blood pressure and microalbuminuria [28].

Patients in our study had signs of metabolic syndrome, without fulfilling the NCEP (ATP III) criteria [29]. Some authors have investigated the impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac function and they found no significant association between insulin resistance and fractional shortening as an indicator of LV systolic function [23,30]. Similarly, we found no significant difference between the two groups, regarding left ventricular systolic function (LVSF) and left ventricular ejection function (LVEF).

## Conclusions

Quantifiable differences in heart rate, blood pressure and left ventricular mass were found in association with tobacco use, suggesting increased myocardial oxygen consumption at rest, in smokers. Independently of its role as a risk factor for coronary atherosclerosis,

tobacco exposure significantly affects the global and diastolic left ventricular function, assessed by myocardial perfusion imaging (MPI), closely correlated with the degree of tobacco dependence.

Healthy smokers with asymptomatic left ventricular dysfunction may be at increased risk for cardiac disorders.

We recommend active screening of all tobacco consumers for the risk of cardiovascular disease, as well as for metabolic co-morbidities, such as impaired fasting glucose and dyslipidemia.

Further large-scale studies are required to confirm our results.



## Conclusioni

Differenze quantificabili di frequenza cardiaca, pressione arteriosa e massa del ventricolo sinistro sono state trovate in associazione con il fumo di tabacco, suggerendo un aumento del consumo di ossigeno del miocardio a riposo in fumatori. Indipendentemente dal suo ruolo come fattore di rischio per aterosclerosi coronarica, l'esposizione al tabacco incide significativamente sulla funzione diastolica e globale del ventricolo sinistro, valutato da *imaging* di profusione del miocardio (MPI) strettamente correlato con il livello di dipendenza dal tabacco. I fumatori sani con disfun-

zione del LV asintomatica possono essere a rischio aumentato per disturbi cardiaci.

È pertanto raccomandabile uno *screening* attivo in tutti i consumatori di tabacco per il rischio di malattie cardiovascolari, come pure per comorbidità metaboliche, come alterazioni della glicemia a digiuno e dislipidemia. Ulteriori studi su ampia scala sono necessari per confermare i nostri risultati.

[*Tabaccologia* 2018; 1:16-25]

**Ovidiu Petris, Catalina Lionte, Antiona Trofor**

"Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania

**Letitia Trofor**

PhD student  
"Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania

**Cristina Vicol, Ioana Buculei Porosnicu**

Clinical Hospital of Pulmonary Diseases, Iași, Romania

**Corresponding author:**

**Letitia Trofor**

✉ letitia.trofor@yahoo.com

"Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy  
16, Universitatii Street,  
700115, Iași, Romania

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

## Bibliografia

- World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Rev. Vols. I-III. Geneva: World Health Organization; 2011.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- Trofor A, Mihălțan F, Mihăicuță S, Pop M, Todea D, Anca F, et al. Ghid de renunțare la fumat și asistență de specialitate a fumătorului, ghidul. Societății Române de Pneumologie. Ed. Tehnopress: Iași; 2008.
- Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1731-7.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of left ventricle by two dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2:358-67.
- De Boeck WL, Oh JK, Vandervoort PM, Vierendeels JA, Van der Aa PLM, Cramer MJM. Colour M-mode velocity propagation: a glance at intra-ventricular pressure gradients and early diastolic ventricular performance. *Eur J Heart Fail* 2005;7:19-28.
- Yilmaz A, Yalta K, Turgut OO, Yilmaz MB, Erdem A, Karadas F, et al. The effect of smoking on cardiac diastolic parameters including Vp, a more reliable and newer parameter. *Cardiol J* 2007;14:281-6.
- Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function -a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357-66.
- Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, et al. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998; 98:528-34.
- Esen AM, Barutcu I, Acar M, Degirmenci B, Kaya D, Turkmen M, et al. Effect of smoking on endothelial function and wall thickness of brachial artery. *Circ J* 2004;68:1123-6.
- Barutcu I, Esen AM, Degirmenci B, Acar M, Kaya D, Turkmen M, et al. Acute cigarette smoking-induced hemodynamic alterations in the common carotid artery - a transcranial Doppler study. *Circ J* 2004;68:1127-31.
- Alam M, Samad BA, Wardell J, Andersson E, Hoglund C, Nordlander R. Acute effects of smoking on diastolic function in healthy participants: studies by conventional Doppler echocardiography and doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1232-7.
- Kyriakides ZS, Kremastinos DT, Rentoukas E, Mavrogheni S, Kremastinos DI, Toutouzias P. Acute effects of cigarette smoking on left ventricular diastolic function. *Eur Heart J* 1992;13:743-8.
- Karakaya O, Barutcu I, Esen AM, Kaya D, Turkmen M, Melek M, et al. Acute smoking-induced alterations in doppler echocardiographic measurements in chronic smokers. *Tex Heart Inst J* 2006;33:134-8.
- Lichodziejewska B, Kurnicka K, Grudzka K, Malysz J, Ciurzynski M, Liszewska-Pfejfer D. Chronic and acute effects of smoking on left and right ventricular relaxation in young healthy smokers. *Chest* 2007; 131:1142-8.
- Stork T, Danne O, Muller R, Mockel M, Hochrein H. Effect of smoking on relaxation and filling behavior of the left ventricle in healthy probands. An echocardiography study. *Med Klin* 1991;86:173-9.

- 17.** Ciftci O, Çaliskan M, Gullu H, Yildirim A, Muderrisoğlu H. Mentholated cigarette smoking induced alterations in left and right ventricular functions in chronic smokers. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8:116-22.
- 18.** Janardhanan R, Daley WL, Naqvi TZ, Mulvagh SL, Aurigemma G, Zile M, et al.; VALIDD Investigators. Rationale and design: the VALsartan In Diastolic Dysfunction (VALIDD) Trial: evolving the management of diastolic dysfunction in hypertension. *Am Heart J* 2006;152:246-52.
- 19.** Bonnar CE, Davie AP, Caruana L, Fenn L, Ogston SA, McMurray JJV, Struthers AD. QT dispersion in patients with chronic heart failure:  $\beta$  blockers are associated with a reduction in QT dispersion. *Heart* 1999;81:297-302.
- 20.** Gemici K, Baran I, Gullulu S, Kazazoglu AR, Cordan J, Ozer Z. Evaluation of diastolic dysfunction and repolarization dispersion in Behcet's disease. *Int J Cardiol* 2000;73:143-8.
- 21.** Gidding SS, Xie X, Liu K, Manolio T, Flack JM, Gardin JM. Cardiac function in smokers and nonsmokers: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:211-6.
- 22.** Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995;26:135-6.
- 23.** Turhan H, Yasar AS, Yagmur J, Kurtoglu E, Yetkin E. The impact of metabolic syndrome on left ventricular function: evaluated by using the index of myocardial performance. *Int J Cardiol* 2009;132:382-6.
- 24.** Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561-6.
- 25.** Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003;41: 183-7.
- 26.** Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: Aging arteries: a set up for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-46.
- 27.** Guembe MJ, Toledo E, Barba J, Martinez-Vila E, Gonzalez-Diego P, Irimia P, et al. Association between metabolic syndrome or its components and asymptomatic cardiovascular disease in the RIVANA-study. *Atherosclerosis* 2010; 211:612-7.
- 28.** Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Int Med* 2004;140:167-74.
- 29.** Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 30.** Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107:448-54.

# ACQUISTA UNA COPIA



LA FIBROSI CISTICA  
DELL'ADULTO

a cura di Paolo Palange

sintex  
EDITORIA

**FORMATO:** 15x21 cm  
**EDITORE:** Sintex Editoria  
**PAGINE:** 188  
**ISBN:** 978-88-943312-1-9  
**RILEGATURA:** brossura  
**PREZZO:** € 24,00

*Il volume illustra gli attuali standard di cura del paziente adulto con Fibrosi Cistica secondo le più recenti ricerche scientifiche e linee guida per il trattamento della malattia.*

**PAOLO PALANGE**  
 Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Respiratorio  
 Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Università Sapienza di Roma

**PER ORDINARE UNA COPIA SCRIVI A:**  
[editoria@sintexservizi.it](mailto:editoria@sintexservizi.it)



Via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano  
 ☎ +39 02 66703640 - ✉ editoria@sintexservizi.it  
 🌐 www.sintexservizi.it

SEGUICI SU