

# Il fumo di tabacco come fattore scatenante e di cronicizzazione dell'asma

## *Tobacco smoke as a trigger and chronicity of asthma*

Gennaro D'Amato, Maurizia Lanza, Carolina Vitale, Alessandro Sanduzzi, Molino Antonio, Mauro Mormile, Alessandro Vatrella, Vincenzo Zagà, Maria D'Amato

### Riassunto

La prevalenza di fumatori attivi negli adulti asmatici risulta essere sovrapponibile a quella della popolazione generale, con un "range" che varia dal 20% al 30%. Tale popolazione nonostante i progressi delle terapie mostra tipicamente uno scarso o nullo controllo della patologia asmatica. L'esposizione al fumo di sigarette, attivo, passivo o di "terza mano", compromette le risposte immuni innate dell'epitelio bronchiale, altera l'espressione/attivazione dei recettori dell'immunità innata e provoca la distruzione dei desmosomi e delle *tight junctions*, con relativo aumento della permeabilità ad allergeni, inquinanti e agenti infettanti. Tutto questo determina uno scarso controllo dell'asma, un peggioramento dei sintomi respiratori, un'alterata risposta alle terapie inalatorie (soprattutto corticosteroidi inalatori), un accelerato declino della funzione respiratoria e un incremento dell'utilizzo delle strutture sanitarie con aumento della spesa sanitaria. La tendenza allo sviluppo di un'ostruzione bronchiale fissa di questi pazienti configura il quadro dell'overlap syndrome asma-BPCO (ACOS). Nelle vie respiratorie degli asmatici fumatori inoltre si sommano gli effetti infiammatori del fumo a quelli dell'asma e ciò determina un incremento del danno ossidativo e un accelerato rimodellamento delle vie aeree, ma anche del parenchima polmonare. Il paziente asmatico fumatore ha anche un peculiare assetto immunologico, questo potrebbe definire un particolare fenotipo asmatico e richiedere applicazioni terapeutiche diverse.

**Parole chiave:** Asma, fumo di tabacco, radicali liberi, nicotina, fumo passivo, fumo di terza mano.

### Abstract

*The prevalence of active smokers in adults with asthma is comparable to the general population, with a "range" of between 20% to 30%. This population despite the progress of therapies typically shows little or no control of asthmatic disease. The cigarette smoke exposure, active, passive or "third hand", impairs the bronchial epithelium innate immune responses, change the innate immunity receptor expression/activation and cause the destruction of desmosomes and tight junctions, with a increase in permeability to allergens, pollutants and infectious agents. All this results in poor asthma control, worsening of respiratory symptoms, impaired response to inhalation therapy (mainly inhaled corticosteroids), an accelerated decline in lung function and an increased use of health facilities with increasing health care costs. The development trend of bronchial obstruction sets of these patients constitutes the framework of the overlap syndrome asthma-COPD (ACOS). Airways of asthmatic smokers also add up the inflammatory effects of smoking to asthma, and this causes an increase of oxidative damage and an accelerated airway remodeling, but also of the parenchyma lung. The asthma patient smoker also has a peculiar immunological structure, this could define a particular asthma phenotype and require different therapeutic applications.*

**Keywords:** Asthma, tobacco smoking, free radicals, nicotine, second hand smoke, third hand smoke.

### Introduzione

È noto che la prevalenza dell'asma è aumentata negli ultimi decenni in tutto il mondo, con stime che toccano ormai i 25 milioni di persone in

EUROPA [1], tra cui più di 6 milioni di bambini affetti da tale patologia. Tra i fenotipi asmatici la forma grave, anche nel nostro Paese, rappresenta per fortuna solo il 5-10% dei casi, con un'incidenza però sulla

spesa sanitaria pari a quasi il 50% del totale [2]. Questo sottogruppo di patologia asmatica spesso si manifesta precocemente nella vita del paziente ed è frequentemente associata a varie morbilità e a una

condizione genetica di atopia, con sensibilizzazione IgE-mediata ad allergeni prevalentemente di tipo perenne. Raggiungere e mantenere il controllo dell'asma è l'obiettivo del trattamento di questa patologia ostruttiva respiratoria. Nonostante i progressi nelle terapie dell'asma, una percentuale di pazienti continua ad avere difficoltà a mantenere un adeguato controllo e tra questi si annoverano soprattutto i fumatori [3]. Il fumo di sigaretta costituisce la principale fonte d'inquinamento degli ambienti interni, con più di 4.000 sostanze chimiche liberate, alcune delle quali dotate di proprietà pro-infiammatorie rilevanti e altre riconosciute come cancerogene. L'abitudine tabagica è presente purtroppo anche tra i soggetti affetti da asma bronchiale, e ciò stupisce non poco, considerando che questi soggetti hanno già difficoltà a respirare in modo normale e, come vedremo, il fumo induce un incremento di sintomi asmatici o asma equivalenti come tosse a volte anche molto intensa. Con queste premesse stupisce non poco che la prevalenza di fumatori attivi negli adulti asmatici sia sovrapponibile a quella della popolazione generale [4], con un "range" che varia dal 20% al 30% [5]. I dati epidemiologici a riguardo dell'associazione tra fumo di sigaretta attivo e asma potrebbero essere caratterizzati da problematiche metodologiche che risentono del tipo di studi

utilizzati. Molto spesso la valutazione dell'esposizione al fumo di sigaretta è legata a semplici questionari, dichiarazioni dirette dei pazienti intervistati, a volte con possibile inaccuratezza dei dati registrati. Nonostante ciò, l'analisi dei dati disponibili indica un'alta prevalenza dell'asma nei fumatori, prevalentemente tra le donne fumatrici, rispetto a quelle non fumatrici. Parlare di asma e fumo è comunque importante e rappresenta un aspetto socio-sanitario di priorità assoluta per le conseguenze di peggioramento della broncoostruzione nell'asmatico fumatore.

### Influenza fisiopatologica e clinica del fumo di tabacco sull'asma

Il motivo principale riguardante la centralità di questo argomento è da correlare a quanto il fumo di sigaretta si è dimostrato capace di provocare nei soggetti asmatici. Esso appare infatti associato ad uno scarso controllo dell'asma, ad un peggioramento dei sintomi respiratori, ad un'alterata risposta alle terapie inalatorie (soprattutto corticosteroidi inalatori), ad un accelerato declino della funzione respiratoria e ad un incremento dell'utilizzo delle strutture sanitarie [6,7]. Alla base di quanto descritto vi è l'evidenza che l'esposizione al fumo di sigaretta comprometta le risposte immuni innate dell'epitelio bronchiale, alterando l'espressione/attivazione dei recettori dell'immunità innata e provocando la distruzione dei desmosomi e delle *tight junctions*, con aumento della permeabilità ad allergeni, inquinanti e agenti infettanti [8]. I composti presenti nel fumo di tabacco provocano un'intensa infiammazione bronchiale e la persistenza dell'abitudine tabagica adduce un danno cumulativo che facilita il rimodellamento delle vie aeree e stimola le ghiandole della sottomucosa all'ipersecrezione di muco [9]. I prodotti della combustione del tabacco ad attività proinfiammatoria (fenoli, acidi organici, aldeidi, bios-

sido di azoto, acetone) e i radicali liberi dell'ossigeno (OH- e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 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 ed indiretta, attraverso la chemiotassi delle cellule infiammatorie (tra cui neutrofilii e macrofagi), che si attivano e liberano ulteriori molecole ad azione ossidativa [9]. Il conseguente stress ossidativo contribuisce a promuovere e ad amplificare lo stato di broncoostruzione.

Per quanto riguarda la nicotina, classicamente si tende a negare a questa sostanza una qualche azione dannosa sull'apparato respiratorio. Recenti studi sperimentali, al contrario, hanno invece permesso di dimostrare il ruolo primario che la nicotina gioca nella broncoostruzione.

Gli studi effettuati da Hong, Hartiala, Matsumoto e Bonham [10-15], inizialmente su animali da esperimento come cani e "guinea pigs", dimostrano che la nicotina presente nella fase gassosa è il primo agente responsabile dell'innescamento della I fase di risposta broncostruttiva al fumo di sigaretta; questa I fase è una fase rapida indotta sia da un riflesso colinergico, mimando l'azione dell'Acetilcolina [16,17], che da un rilascio di tachichinine, evocate dall'attivazione delle fibre C broncopolmonari.

La componente corpuscolata (tar) del fumo di tabacco invece gioca un ruolo maggiore nella II fase della broncoostruzione, che è una fase ritardata, causata dall'azione di metaboliti prostanoidei dell'acido arachidonico, formati attraverso la via della ciclossigenasi, come il trombossano TxA<sub>2</sub> e le prostaglandine PGD<sub>2</sub> e PGF<sub>2α</sub> che agiscono sui recettori TP dei muscoli lisci delle vie aeree causando appunto broncoostruzione [13,18,19].

Il fumo a livello molecolare va quindi ad innescare una serie di eventi tali da determinare insorgenza, peggioramento e inefficacia terapeutica



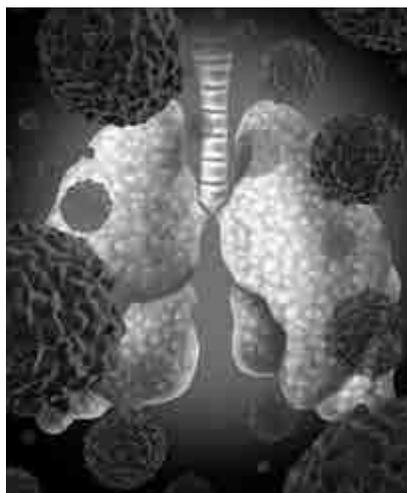
dell'asma, ma è noto anche che i radicali liberi dell'ossigeno producono un danno diretto su acidi nucleici, proteine e lipidi, e determinano l'inattivazione degli inibitori delle proteasi, come l'alfa1-antitripsina (Alfa1-AT) e le antileucoproteasi (ALT), promuovendo il danno tissutale a carico del parenchima polmonare. Con l'inattivazione poi anche della lisil-ossidasi si ha una ridotta sintesi di elastina che, unitamente all'inibizione della proliferazione dei fibroblasti, conduce alla riduzione dei meccanismi di riparazione propri del parenchima polmonare, determinando la precoce senescenza in senso enfisematoso del polmone [20]. Da quanto riportato appare evidente che fumare per un soggetto asmatico non è di certo un beneficio aggiunto, anzi, al contrario rappresenta un fattore nettamente peggiorativo. Nel fumo di sigaretta si sprigionano gas quali monossido di carbonio (CO), idrocarburi aromatici, ammoniaci e formaldeide (di per sé tossici o irritanti) e sono presenti piccole particelle, dalla dimensione variabile, che possono penetrare, a seconda della loro dimensione, nell'apparato respiratorio a vari livelli, fino ad arrivare anche profondamente nei bronchioli e negli alveoli polmonari, ragion per cui si suol dire che il fumo di tabacco rappresenta l'aerosol perfetto.

### Ricaduta clinica del fumo passivo di tabacco sull'asma

Si parla di esposizione al fumo passivo quando una persona, generalmente in modo involontario, respira il fumo di tabacco prodotto e consumato da altri. In questo caso il non fumatore respira il fumo prodotto dalla combustione della sigaretta più quello che è stato prima inalato e poi espirato.

Il fumo passivo costituisce la prima fonte di inquinamento dell'aria negli ambienti confinati. Specifici rischi correlati all'esposizione al fumo passivo sono stati individuati come basso peso alla nascita e morte improvvisa del lattante (SIDS), una

maggior frequenza di insorgenza di otite media, bronchite, polmonite e di asma nell'età infantile, mentre negli adulti è stata osservata una stretta correlazione con l'insorgenza di malattie a carico dell'apparato cardiovascolare, soprattutto eventi ischemici, maggior incidenza di cancro polmonare e al naso. Il fumo passivo è stato anche chiamato in causa, inoltre, come possibile fattore di rischio per aborto spontaneo, impatto sull'apprendimento del bambino, infezione meningococcica, cancro e leucemia dei bambini, esacerbazione di asma negli adulti, ridotta funzionalità respiratoria e cancro della cervice uterina. In Italia si stima che circa il 22% dei bambini tra i 12 e i 34 mesi hanno una madre fumatrice ed è stato



stimato che i figli di madre fumatrice hanno un rischio del 70% di sviluppare malattie delle basse vie respiratorie rispetto ai figli di madri non fumatrici. Proprio l'asma è la malattia più frequentemente riscontrata in questa popolazione. Queste affermazioni sono supportate da diverse evidenze scientifiche che dimostrano una chiara relazione causale, ad esempio, tra l'abitudine tabagica nei genitori e lo sviluppo di asma nei bambini [21]. In particolare, una revisione sistematica della letteratura scientifica ha evidenziato come l'esposizione al fumo passivo nel periodo

pre o post natale possa aumentare il rischio di comparsa (incidenza) d'asma bronchiale dal 21 all'85% [22,23]. Verificando inoltre i dati riguardanti la popolazione adolescente o adulta, l'esposizione al fumo passivo di sigaretta appare associato ad un rischio di sviluppare asma bronchiale circa doppio rispetto a chi non è esposto [24,25]. In Italia, secondo recenti stime, almeno un bambino su cinque soffre di asma o suoi equivalenti tussigeni, spesso in forma cronica ed uno dei fattori di rischio più pericolosi associati allo sviluppo di questa patologia respiratoria, frequentemente a substrato allergico, in età infantile è proprio l'esposizione dei più piccoli al fumo passivo, dal momento che è noto che sia l'inalazione diretta, sia l'esposizione passiva al fumo di sigaretta rappresentano un serio fattore di rischio per lo sviluppo di patologie respiratorie, come l'asma [26].

Inoltre, l'inalazione diretta o passiva esercita un'azione irritante sulle mucose di naso, gola, laringe. Proprio per questo, i figli di genitori fumatori sono più esposti a soffrire di tosse, raffreddore, mal di gola e otiti. Inoltre, chiunque soffre di asma, per ragioni diverse come un'allergia, e fuma o respira fumo passivo può andare incontro a crisi respiratorie, talvolta anche gravi. Il livello di conoscenza delle persone sui fattori di rischio e sui danni del fumo negli asmatici clinicamente sintomatici o potenzialmente tali appare purtroppo ancora scarso, nonostante le numerose campagne di prevenzione e lotta al tabagismo. Secondo recenti indagini circa il 49% degli adulti fumatori dichiara di fumare in presenza di bambini e negli ultimi anni si è registrato un incremento nel numero di ricoveri e richieste di intervento al pronto soccorso per bambini conviventi con fumatori e colpiti da crisi respiratorie [5] a riprova che gli effetti negativi del fumo non sono limitati solo all'inalazione diretta delle sostanze nocive provocate dalla combustione della sigaretta.

## Fumo di "terza mano" e asma

Accanto al fumo attivo e passivo, che nei Paesi anglosassoni viene definito di "prima" e "seconda mano" rispettivamente, esiste anche quello di "terza mano" [26]: vale a dire quello di cui si impregnano gli abiti del fumatore e tutto quanto è presente in un ambiente chiuso. È il caso dei genitori che pensano di non fare danno accendendo le sigarette sul balcone di casa, così da non viziare l'ambiente domestico. Così facendo evitano l'esposizione del bambino al fumo passivo, ma poi, rientrando nell'appartamento con i vestiti impregnati e prendendo in braccio il bambino, gli fanno comunque respirare sostanze tossiche. Lo stesso succede quando il bambino asmatico entra in una casa o in un abitacolo di automobile dove qualcuno ha fumato. Non è così semplice cercare di sensibilizzare le famiglie anche nei confronti del fumo di "terza mano". Il primo passo per contrastare il fumo è dunque conoscere sia la pericolosità del fumo di tabacco, sia i giusti comportamenti per prevenire l'accesso dei minori al tabacco.

## Influenza del fumo di tabacco sulla funzione respiratoria

Se è noto che il fumo di sigaretta peggiora tutta una serie di aspetti clinici dell'asma, aggravando la sintomatologia broncostruttiva, è altrettanto risaputo che il fumo di sigaretta peggiora una serie di meccanismi cellulari e molecolari strettamente legati all'infiammazione bronchiale. Questi fenomeni favoriscono un peggioramento dell'infiammazione stessa che porta ad un conseguente rimodellamento bronchiale con peggioramento della funzione polmonare che si manifesta tipicamente con una più sensibile iperattività bronchiale, un maggior grado di broncostruzione e un maggiore corteo sintomato-



logico rappresentato essenzialmente da dispnea di entità variabile, con senso di costrizione toracica; tutti sintomi tipicamente presenti nei quadri di asma bronchiale non controllata e clinicamente rilevante. In ogni caso appare chiaro come il fumo di sigaretta costituisca un fattore importante nell'aggravamento dell'asma.

Esistono, infatti, dei dati che riportano come la gravità di questa malattia sia strettamente legata al numero di sigarette fumate, con una chiara evidenza di asma più grave nei soggetti che hanno una storia di fumo di entità maggiore; in particolare, un maggior numero di sigarette fumate al giorno per un elevato numero di anni, rappresenta un inequivocabile fattore di causalità: cioè chi fuma di più e da più tempo è esposto ad un rischio maggiore di peggiorare la gravità della sua malattia asmatica e ciò può avvenire per azione del fumo attivo, passivo e di terza mano.

Il fumo di sigaretta induce in acuto una broncostruzione che si riflette sul piano funzionale, ma nonostante che l'effetto acuto sia clinicamente 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 P<sub>c20</sub> al test con metacolina [20,27]. Inoltre gli asmatici fumatori hanno un maggior declino della funzionalità respiratoria rispetto ai non fumatori ed un maggiore deterioramento della qualità della vita. Il maggior declino funzio-

nale spiega la tendenza allo sviluppo di un'ostruzione bronchiale fissa, tale da configurare la sindrome definita come overlap sindrome asma-BPCO (ACOS) [28,29]. Alcuni studi hanno evidenziato che la coesistenza di fumo e asma produce un assetto infamatorio specifico, caratterizzato da neutrofili e macrofagi attivati, in analogia alla BPCO, con riduzione dei livelli di eosinofili. Nelle vie respiratorie degli asmatici fumatori si sommano gli effetti infiammatori del fumo con quelli dell'asma, portando a un incremento del danno ossidativo e ad un accelerato rimodellamento delle vie aeree, inducendo anche un danno tissutale alveolare, con le caratteristiche dell'enfisema polmonare. È stato evidenziato inoltre 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. Il paziente asmatico fumatore ha quindi un assetto immunologico carente 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, ridotta risposta alla terapia.

## Strategia terapeutica nell'asmatico fumatore

Da non trascurare, accanto a queste manifestazioni cliniche descritte, sono gli effetti dei farmaci inalatori utilizzati per curare l'asma, se assunti in soggetti anche fumatori. Se nei non fumatori questi farmaci funzionano in modo ottimale, facendo revertire l'ostruzione bronchiale e consentendo di tenere sotto controllo l'asma, negli asmatici fumatori è stato invece evidenziato come l'effetto positivo/curativo degli steroidi inalatori sia meno presente nel breve e nel lungo periodo di trattamento. Non avere farmaci inalatori efficaci significa ovviamente aumentare i sintomi asmatici, peggiorare la funzione respiratoria ed

umentare il numero di riacutizzazioni broncoostruttive.

La strategia terapeutica negli asmatici fumatori deve tenere conto della possibile interferenza tra fumo di tabacco e farmaci antiasmatici [30,31], tra cui la ridotta sensibilità all'azione dei glucocorticoidi inalatori [32], la cui azione è inficiata dall'abitudine tabagica. Infatti negli asmatici fumatori, rispetto ai non-fumatori trattati con glucocorticoidi per via inalatoria, sono stati evidenziati sintomi respiratori più rilevanti, peggiore funzionalità respiratoria, maggiore stato infiammatorio e più frequenti riacutizzazioni ostruttive, in particolare quelle infettive. 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 quelle del fumo di tabacco, provoca un incremento delle dimensioni delle prime, che ne limita l'efficacia, alterandone la distribuzione all'interno dell'apparato respiratorio. Un altro meccanismo che potrebbe spiegare la ridotta azione dei corticosteroidi inalatori (CSI) si basa sul danno ossidativo che altera l'equilibrio tra istone acetilasi e deacetilasi. Infatti i glucocorticoidi necessitano dell'azione dell'istone deacetilasi (HDAC) per mantenere la cromatina compatta a livello dei geni che codificano molecole pro-infiammatorie, per evitarne la trascrizione [33]. Negli asmatici fumatori vi è peraltro un ridotto rapporto tra recettori dei glucocorticoidi di tipo alfa e beta, per riduzione dei recettori alfa e aumento dei recettori beta. Poiché i recettori alfa sono quelli attivi, mentre i recettori beta non sono funzionali, lo squilibrio tra i due tipi di recettori può influenzare negativamente la risposta ai CSI [34]. 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 stret-

to e l'inserimento in un percorso prioritario per la cessazione dell'abitudine tabagica. Al momento le linee guida internazionali non forniscono direttive sulla specifica gestione terapeutica degli asmatici fumatori. Vi sono evidenze sulla necessità di mantenere i CSI come terapia di riferimento, dato che, nonostante la ridotta efficacia, questi farmaci sono comunque in grado di migliorare la funzionalità respiratoria. Altri studi sottolineano invece il ruolo dell'associazione tra CSI e beta2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA), piuttosto che l'incremento della monoterapia con CSI, 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. 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, soprattutto in quelli con asma allergico-atopico. Dati su pazienti con overlap sindrome asma-BPCO (ACOS) hanno evidenziato un ruolo benefico anche dall'assunzione di anticolinergici (tiotropio, aclidinio, glicopirronio, umeclidinio) [28,35]. Resta da dimostrare quale possa essere il ruolo degli anti-colinergici nella terapia degli asmatici fumatori senza ostruzione fissa delle vie aeree. Anche la vitamina D sembra in grado di ripristinare la sensibilità ai glucocorticoidi inalatori nei fumatori, probabilmente per un effetto immunomodulatore [36]. Sono in studio anche farmaci antiinfiammatori diversi dai glucocorticoidi, come gli agonisti PPAR-gamma (peroxisome proliferator activated receptor), tra cui il rosiglitazone, che hanno un effetto broncodilatatore nei soggetti fumatori con asma lieve-moderato [37]. Nei pazienti asmatici fumatori va posta particolare attenzione all'aderenza al trattamento in quanto questi pazienti, considerando il fumo come fattore trascu-

rabile per il proprio stato di salute, hanno scarsa considerazione del proprio benessere e della necessità di curarsi, come dimostrato dalla loro opzione di fumare nonostante la malattia respiratoria.

[*Tabaccologia* 2016; 2:35-40]

---

### Gennaro D'Amato

Former Director, Division of Respiratory and Allergic Diseases, Department of Chest Diseases High Speciality, A. Cardarelli Hospital, Naples, Italy  
University "Federico II", Medical School of Respiratory Diseases, Naples, Italy  
Chairman committee of World Allergy Organization on Climate change, air pollution and allergy

### Maurizia Lanza, Carolina Vitale, Antonio Molino, Maria D'Amato

Division of Pneumology, High Speciality Hospital "V. Monaldi" and University "Federico II", Medical School, Naples, Italy

### Alessandro Sanduzzi

Division of Pneumology, High Speciality Hospital "V. Monaldi" and University "Federico II", Medical School, Naples, Italy

### Mauro Mormile

Autonomic Service of Pneumology, Policlinical University Federico II, Naples, Italy

### Alessandro Vatrella

Division of Pneumology, University Hospital, Salerno, Italy

### Vincenzo Zagà

Pneumologist, Bologna and vice president of Italian Society of Tobaccology (SITAB)

---

### Corresponding author:

#### Gennaro D'Amato

✉ [gdamatomail@gmail.com](mailto:gdamatomail@gmail.com)

► *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](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf). 2014.
2. PROGETTO MONDIALE ASMA. Traduzione italiana delle Linee Guida Internazionali GINA. GINA. Revisione 2015. Global Initiative for Asthma. <http://new.progettolibra.it/>
3. Thomson N, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:39-45.
4. Rapporto ISS 2015 sul fumo di tabacco: [http://www.iss.it/binary/fumo4/cont/PACIFICI\\_PARTE1.pdf](http://www.iss.it/binary/fumo4/cont/PACIFICI_PARTE1.pdf)
5. Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *Eur Respir J* 2013;41:716-726.
6. Thomson NC, Chaudhuri R, Heaney LG, et al. Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and ex-smokers with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1008-1016.
7. D'Amato G. Asma, Rinite e BPCO. Gestione clinica del paziente dal fenotipo alla terapia. Mediserve, 2013.
8. Accordini S, Janson C, Svanes C, et al. The role of smoking in allergy and asthma: lessons from the ECRHS. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:185-191.
9. Zagà V. Il ruolo del fumo di tabacco nella tosse e broncostruzione/Cigarette smoke-induced bronchoconstriction and cough. *Annali degli Ospedali San Camillo e Forlanini*, 2007; 1 (vol 9):30-31.
10. Matsumoto K, Aizawa H, Inoue H, Koto H, Fukuyama S, Hara N. Effect of dimethyltiourea, a hydroxyl radical scavenger, on cigarette smoke-induced bronchoconstriction in guinea pigs. *Eur J Pharmacol* 2000, sep 1;403 (1-2):157-161.
11. Hong J-L, Rodger IW, Lee L-Y. Cigarette smoke-induced bronchoconstriction: cholinergic mechanisms, tachykinins, and cyclooxygenase products. *J Appl Physiol* 1995;78(6):2260-2266.
12. Hartiala JJ, Mapp C, Mitchell R, Gold W M. Nicotine-induced respiratory effects of cigarette smoke in dogs. *J Appl Physiol* 1985;59(1):64-71.
13. Hong J-L, Lee L-Y. Cigarette smoke-induced bronchoconstriction: causative agents and role of thromboxane receptors. *J Appl Physiol* 1996;81(5):2053-2059.
14. 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. *Environmental Health Perspectives*, August 2001;109 (4):573-578.
15. Matsumoto K, Aizawa H, Inoue H, Koto H, Fukuyama S, Hara N. Effect of dimethyltiourea, a hydroxyl radical scavenger, on cigarette smoke-induced bronchoconstriction in guinea pigs. *Eur J Pharmacol* 2000, sep 1;403(1-2):157-161.
16. 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.
17. Romero Palacios PJ. [Asthma and tobacco smoke]. *Arch Bronconeumol* 2004;40(9):414-418.
18. Hong J-L, Rodger IW, Lee L-Y. Cigarette smoke-induced bronchoconstriction: cholinergic mechanisms, tachykinins, and cyclooxygenase products. *J Appl Physiol* 1995;78(6):2260-2266.
19. Matsumoto K, Aizawa H, Inoue H, Takata S, Shigyo M, Hara N. Role of thromboxane-A2 and cholinergic mechanisms in bronchoconstriction induced by cigarette smoke in guinea-pigs. *Eur Respir J* 1996;9(12):2468-2473.
20. 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.
21. Strachan D, Cook D. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53:204-212.
22. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA* 2014;311(2):183-192.
23. 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; 129:735-744.
24. D'Amato G. Impatto dei fattori di rischio sui fenotipi asmatici. In D'Amato G "Asma Rinite e BPCO-Gestione clinica del paziente: Dal fenotipo alla terapia". Mediserve Editore, pag 219:2013.
25. Skorge T, Eagan T, Eide G, et al. The adult incidence of asthma and respiratory symptoms by passive smoking in utero or in childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:61-66.
26. Thomas JL, Hecht SS, Luo X, et al. Thirdhand Tobacco Smoke: A Tobacco-Specific Lung Carcinogen on Surfaces in Smokers' Homes. *Nicotine & Tobacco Research*, January 2014;Vol. 16,N° 1:26-32.
27. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006;368: 780-793.
28. D'Amato G, De Marco F, Milanese M, Vaghi A, Rossi A. ACOS, work in progress. Documento AIPO-SIMeR. *Rassegna di Patologia App Resp* 2016.
29. Postma DS, and Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome *N Engl J Med* 2015;373:1241-1249.
30. Zagà V, Lygidakis C, Pozzi P, Boffi R. Influenza del fumo di tabacco sui trattamenti farmacologici. *Tabaccologia* 2013; 1:35-47.
31. Giovannini M, Saturni M, Businarolo E, et al. Asma e fumo di tabacco: implicazioni patogenetiche, cliniche, e terapeutiche del fumo di tabacco nei pazienti asmatici. *Tabaccologia* 2015;3:44-55.
32. Invernizzi G, Ruprecht A, De Marco C, Mazza R, Nicolini G, Boff R. Inhaled steroid/tobacco smoke particle interactions: a new light on steroid resistance. *Respir Res* 2009;10:48.
33. 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):6891-6903.
34. 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.
35. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med*. 2015 Jan;21(1):74-9. doi: 10.1097 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25405671>.
36. 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.
37. 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.