



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica
Di.Bi.M.I.S.

DOTTORATO S.S.D. MED/10
"PNEUMOLOGIA SPERIMENTALE E CLINICA" XXIV CICLO
Coordinatore Prof.ssa Maria Rosaria Bonsignore

FUMATORI E MARATONETI
STILI DI VITA OPPOSTI PER IL BENESSERE
PSICO-FISICO DELL'UOMO

Tesi del
Dott.
Michele Davì

Relatore
Chiar.ma Prof.ssa
Maria Rosaria Bonsignore

ANNO ACCADEMICO 2012/2013



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica
Di.Bi.M.I.S.

DOTTORATO S.S.D. MED/10
"PNEUMOLOGIA SPERIMENTALE E CLINICA" XXIV CICLO
Coordinatore Prof.ssa Maria Rosaria Bonsignore

FUMATORI E MARATONETI

STILI DI VITA OPPOSTI PER IL BENESSERE

PSICO-FISICO DELL'UOMO

Tesi del
Dott.
Michele Davì

Relatore
Chiar.ma Prof.ssa
Maria Rosaria Bonsignore

ANNO ACCADEMICO 2012/2013

INDICE

CAPITOLO I

Fumo di tabacco: un problema rilevante con effetti dannosi sulla salute	4
1.1 Epidemiologia del tabagismo	5
1.2 Costituenti del fumo di sigaretta e relativi meccanismi biologici	12
1.2.1 Cenni storici	12
1.2.2 Composizione quali quantitativa delle sigarette	13
1.3 Malattie respiratorie fumo-correlate: BPCO e Tumore al Polmone	20
1.4 Dipendenza-prevenzione-cessazione del tabagismo	31
1.4.1 La dipendenza	31
1.4.2 La prevenzione	35
1.4.3 Linee guida clinico-organizzative	38
1.4.4 Livello di motivazione	40
1.4.5 Grado di dipendenza	41
1.4.6 Livello socio-culturale	42

CAPITOLO II

Trattamento per la cessazione tabagica	43
2.1 Valutazioni delle condizioni generali di salute del fumatore prima di un programma di disassuefazione	44
2.2 Terapia cognitivo-comportamentale: counselling	44
2.2.1 Counselling individuale	45
2.2.2 Counselling di gruppo	46
2.3 Terapia Farmacologica	47
2.3.1 Terapia sostitutiva con nicotina (NRT)	48
2.3.2 Terapia con bupropione	49
2.3.3 Terapia con vareniclina	50
2.3.4 Terapia con nortriptilina	52
2.4 Punti chiave: farmacoterapia e disassuefazione dal fumo	53
2.5 Efficacia e sicurezza della sigaretta elettronica	54

CAPITOLO III

Attività Fisica e Salute dell'Uomo	57
---	-----------

3.1	Effetti positivi dell'esercizio fisico sulla salute	58
3.2	Effetti dell'esercizio fisico sul sistema cardiovascolare	61
3.3	Effetti dell'esercizio fisico sul sistema respiratorio	62

CAPITOLO IV

	Contributo Sperimentale I: studio sugli effetti a lungo termine di un programma di disassuefazione al fumo di sigaretta	66
4.1	Obiettivi	67
4.2	Disegno dello Studio	67
4.3	Materiali e Metodi	68
4.4	Statistica	69
4.5	Risultati	70
	4.5.1 Studio trasversale	70
	4.5.2 Studio longitudinale: risultati a 12 mesi	72
	4.5.3 Studio longitudinale: risultati a 24 mesi	74
4.6	Discussioni	76

CAPITOLO V

	Contributo sperimentale II: Studio "Maratona"	81
5.1	Introduzione	82
	5.2.1 Studi sulla biologia delle vie aeree sul modello Maratona	84
	5.2.2 Studio dose risposta: le cellule delle vie aeree dopo una Mezza Maratona	85
5.2	Obiettivi dello studio	88
5.3	Materiali e Metodi	88
5.4	Risultati	93
5.5	Discussioni	97
5.6	Conclusioni	100
	Bibliografia	104

CAPITOLO I

Fumo di tabacco: un problema rilevante con effetti dannosi sulla salute

1.1 Epidemiologia del Tabagismo

In Italia, secondo le indagini DOXA-ISS 2013 (1), fuma il 20.6% della popolazione, in particolare il 26.2% degli uomini e il 15.2% delle donne, con un consumo medio di 12.7 sigarette al giorno (-0,3 rispetto al 2012). Il 56.3% dei fumatori fuma meno di 15 sigarette al giorno, il 34.3% fuma fra 15-24 sigarette al giorno, il 4.7 % dei fumatori fuma più di 25 sigarette al giorno.

Come in tutto il mondo occidentale, in Italia, il fumo attivo è la principale causa di morbosità e mortalità. Il 15% di tutti i decessi, quantificabili in circa 85.000 individui l'anno, è associato al tabagismo (2). Il fumo rappresenta il principale fattore di rischio sia per malattie neoplastiche che per malattie non neoplastiche fra cui la Bronco-Pneumopatia-Cronica-Ostruttiva (BPCO), ed è uno dei più importanti fattori di rischio per patologie cardiovascolari.

Un fumatore ha un rischio di mortalità, a causa di una coronaropatia, superiore da 3 a 5 volte rispetto a un non fumatore. Un individuo che fuma per tutta la vita ha il 50% di probabilità di morire per una patologia direttamente correlata al fumo e la sua aspettativa di vita potrebbe non superare un'età compresa tra i 45 e i 54 anni (3).

L'aspettativa di vita media di un fumatore è di circa 10 anni in meno rispetto ad un non fumatore (4). A questo già preoccupante dato va aggiunto che anche la qualità di vita del fumatore è seriamente compromessa a causa della maggiore frequenza di patologie respiratorie (BPCO, Asma, Interstiziopatie), e cardiache (Ipertensione, Ictus, Infarto) responsabili di forti limitazioni delle comuni attività quotidiane.

Particolare attenzione è stata destinata negli ultimi anni alla Fibrosi Polmonare, grave patologia del polmone associata al fumo, clinicamente caratterizzata da dispnea e tosse, sintomi che sottendono una degenerazione fibrotica del parenchima polmonare che proietta i pazienti a grave insufficienza respiratoria e morte (5).

Il fumo è inoltre responsabile dell'insorgenza di problemi a carico dell'apparato gastro-intestinale (ulcera peptica e Morbo di Cröhn) e di malattie di tipo psicologico (disturbi dell'umore come ansia e depressione). Nel sesso maschile può provocare disfunzione erettile (impotenza) e ridurre il tasso di fertilità, un problema riscontrabile anche nel sesso femminile nel quale può indurre più precocemente la menopausa (6). L'abitudine al fumo penalizza il fumatore anche nell'aspetto estetico: la pelle assume un colorito giallognolo o grigiastro e il processo di invecchiamento è più rapido. I denti tendono a macchiarsi e le gengive, a causa dell'infiammazione, a ritirarsi. Le ossa del fumatore sono di solito più fragili e maggiormente soggette a osteoporosi, infine il gusto e l'olfatto sono compromessi. Eppure, nonostante la relazione fumo-veleno e fumo-malattia, sia ormai riconosciuta da tutti, non sembra esserci la reale consapevolezza della dipendenza. Le informazioni sembrano rimanere allo stato superficiale ed è lecito supporre che uno dei motivi sia la mancanza di coerenza e di costanza nei messaggi dei mass media, degli educatori oltre che degli operatori sanitari.

Altrettanto rilevante è il dato relativo al fumo passivo (definito anche "di seconda mano"), che rappresenta un "fattore di rischio ancor più evitabile" rispetto al fumo attivo. I genitori che fumano in casa e gli insegnanti che non

rispettino e non facciano rispettare la legge antifumo sono i principali responsabili dell'esposizione a fumo passivo in età pediatrica. Nel 2004, nel mondo è stato esposto al fumo passivo il 40% di bambini, il 33% di maschi adulti non fumatori, 35% di femmine adulte non fumatrici.

È evidente quindi come le campagne di prevenzione siano decisive per trasmettere ai cittadini messaggi chiari sull'importanza di uno stile di vita sano (no al fumo attivo e passivo, attività fisica, e dieta corretta).

Uno studio pubblicato dall'Organizzazione mondiale della sanità OMS nel novembre 2010 giunge alla conclusione che ogni anno nel mondo muoiono 600.000 persone per le conseguenze del fumo passivo (Fig. 1.1) (7).

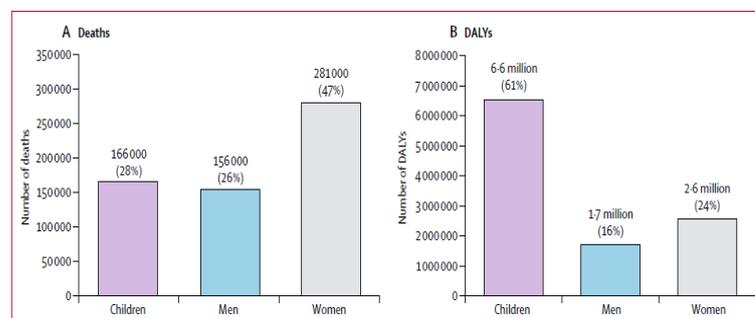


Fig. 1.1 Effetti del Fumo Passivo: il pannello A indica il totale delle morti attribuibili al fumo passivo, mentre il pannello B riporta il disability-adjusted life-year (DALY), un indicatore globale di disabilità, legato all'esposizione al fumo passivo. Lancet 2011(7)

I soggetti esposti a fumo passivo possono andare incontro a:

- **Rischio di cancro elevato:** Il fumo passivo può provocare il cancro ai polmoni, alla laringe e alla faringe.
- **Malattie delle vie respiratorie:** Il fumo passivo può provocare malattie croniche delle vie respiratorie come la BPCO, e l'asma bronchiale. Il rischio di sviluppare la bronchite cronica o l'asma per le

persone che non fumano diventa tanto maggiore, quanto più a lungo sono esposte al fumo di tabacco altrui.

- **Aumento del rischio di infarto miocardico:** L'inalazione del fumo di tabacco altrui aumenta anche il rischio di malattie del sistema cardiocircolatorio. Numerosi studi documentano una diminuzione degli infarti cardiaci già pochi mesi dopo l'introduzione da parte del legislatore di divieti di fumo in luoghi pubblici e sul luogo di lavoro.
- **Rischi alla salute dei bambini:** L'organismo infantile non è ancora completamente sviluppato ed è più sensibile agli effetti del fumo da tabacco rispetto a quello degli adulti. I bambini di genitori fumatori soffrono più spesso di malattie acute e croniche delle vie respiratorie come tosse, espettorazione, respirazione sibilante e affanno e hanno più spesso otiti medie rispetto a quelli di genitori che non fumano. Nei bambini che soffrono d'asma la condizione viene aggravata dal fumo passivo.
- **Il fumo passivo durante la gravidanza:** Le donne che inalano il fumo di tabacco altrui durante la gravidanza, possono partorire figli di dimensioni più piccole alla nascita e dalla circonferenza cranica e dal peso corporeo più ridotti. Inoltre, corrono un rischio maggiore di malformazioni congenite (7).

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) il tabacco è la principale causa di morte evitabile nel mondo e nel 2030 più dell'80% delle vittime di tabacco si registrerà nei Paesi in via di sviluppo. Le morti e le malattie fumo-correlate sono prevedibili e prevenibili. Si conosce, infatti,

esattamente cosa provoca l'uso di tabacco, come e quanto uccide, cosa danneggia e come fare per evitare tutto ciò. I fumatori nel mondo sono circa un miliardo. Nelle società occidentali e industrializzate questo numero è in declino, ma nelle fasce di popolazione a basso reddito permane una tendenza all'aumento dell'abitudine al fumo specie nei paesi in via di sviluppo. Si prevede che, a meno di un'inversione dell'attuale tendenza, entro il 2025 il numero dei fumatori possa giungere ad oltre 1,6 miliardi (8).

Gli effetti nocivi delle malattie fumo-correlate sono enormi. E' stato valutato che nel ventesimo secolo circa 100 milioni di persone sono state uccise dal fumo di tabacco e che il numero salirà ad un miliardo nel ventunesimo secolo (8). In particolare dati recenti hanno dimostrato che circa 4.83 milioni di morti nel mondo (il 12% della mortalità totale nel mondo stimata tra gli adulti di età \geq di 30 anni), erano attribuibili al fumo di tabacco e circa 2.43 milioni di questi in paesi industrializzati (19% della mortalità totale di adulti). Le cause di morte da fumo di tabacco erano le malattie cardiovascolari (1.69 milioni di morti), BPCO (0.97 milioni), e cancro del polmone (0.85 milioni), con un'evidente prevalenza delle malattie a carico dell'apparato respiratorio (8). Tra i 50 milioni di fumatori maschi nell'Unione Europea, ogni anno si registrano 500.000 morti attribuibili al fumo, mentre tra i 35 milioni di fumatori femmine, si registrano annualmente circa 105.000 morti attribuibili all'abitudine al fumo (9). Analizzando il follow-up cinquantennale dei medici maschi inglese, Doll et al. hanno concluso che i fumatori muoiono ad un'età di 10 anni più giovane rispetto a quella dei non fumatori. La

cessazione a 60, 50, 40, o 30 anni permette di guadagnare rispettivamente circa 3, 6, 9, o 10 anni di aspettativa di vita (Fig 1.2) (4).

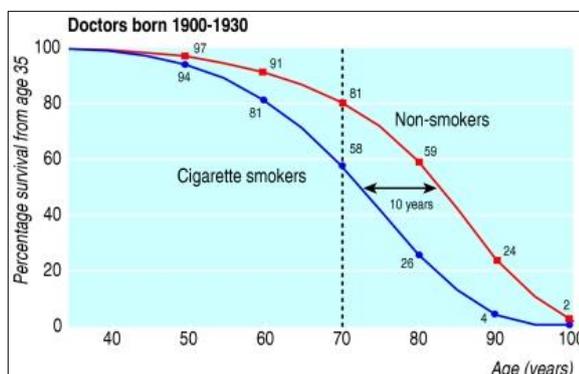


Fig.1.2 Aspettativa di vita in relazione alla storia di fumo: i dati sugli effetti del fumo nei medici Britannici evidenziano che solo il 58% dei fumatori raggiunge i 70 anni, contro l'81% dei non fumatori. Le curve mostrano inoltre che per un livello di sopravvivenza del 50%, i non fumatori hanno un vantaggio di circa 10 anni rispetto ai fumatori. Doll et al, BMJ 2004 (4).

In Italia in questi anni il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e le Regioni hanno intrapreso numerose iniziative in linea con gli obiettivi indicati dall'OMS come le campagne di comunicazione, le attività di prevenzione rivolte alle scuole e la diffusione di programmi per la cessazione dal fumo di tabacco. In Italia è in vigore il Decreto n° 25 del 1934, recepito anche dalla Legge Sirchia, che vieta la vendita di generi di tabacco ai minori di 16 anni.

Dati statistici forniti dal Ministero della Salute evidenziano che circa l'87% dei fumatori inizia entro i 20 anni, pertanto dopo l'adolescenza sembrerebbe più improbabile che si sviluppi e si mantenga l'abitudine al fumo; ciò anche in relazione al maggior grado di maturazione dei soggetti che stabilizzano la loro personalità e possiedono uno spirito critico più responsabile nei confronti dei comportamenti a rischio. Intervenire in maniera tempestiva

sui giovani, sia con una prevenzione primaria che secondaria, è dunque basilare (10).

Una revisione sistematica *Cochrane* (11), che ha incluso 34 studi, ha valutato che le leggi da sole non sono sufficienti a prevenire la vendita di tabacco ai minori. Sia l'imposizione sia gli interventi attivi (formazione, invio di materiali) sembrano in grado di aumentare la collaborazione dei tabaccaia nel ridurre la vendita ai minori.

Le leggi di divieto e le norme di restrizione dell'uso di sigarette sono azioni politiche che possono essere decise e implementate a livello europeo, nazionale regionale o locale (12). Nel 1998, la California è stato il primo stato negli USA che ha applicato una rigida regolamentazione che proibiva il fumo in tutti i luoghi di lavoro nonché in bar e ristoranti. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che tale legislazione negli USA ha ridotto in media il consumo di tabacco del 4-10%. In Italia dal 10 gennaio 2005 è in vigore il divieto di fumo nei locali pubblici previsto dalla legge n. 3 del 16/01/2003. La valutazione dell'impatto di questa legge (Ministero della Salute 2006) ha dimostrato che, fra i clienti di bar e ristoranti, solo l'8% si è dichiarato contrario alla legge, mentre fra i gestori vi è stato un calo di fumatori e di quantità di sigarette fumate: il 15% ha smesso e il 27% ha ridotto il consumo di sigarette. Si è inoltre verificata, a livello della popolazione generale, una riduzione dei fumatori, del consumo e delle vendite di sigarette oltre che un aumento delle vendite di farmaci per la cessazione.

La riduzione dell'uso a seguito dell'introduzione della legge sembra minore nelle classi con basso livello d'istruzione. Pertanto le evidenze

suggeriscono la necessità di sviluppare interventi di applicazione dei divieti e di un sistema di monitoraggio dell'applicazione dei divieti (12).

1.2 Costituenti del fumo di sigaretta e relativi meccanismi biologici

La composizione quali-quantitativa di una sigaretta dipende da vari fattori quali:

- tipo di tabacco
- fertilizzanti e antiparassitari utilizzati durante la coltivazione
- lavorazione del prodotto
- tipo di carta
- aromi e additivi aggiunti
- collante e filtro

1.2.1 Cenni Storici

Il tabacco (*Nicotiana tabacum*), una pianta annuale appartenente alle solanacee, proviene dall'America, dove in epoca precolombiana era radicato nei costumi, nella cultura e nei riti religiosi di tutte le etnie indigene, dal nord al sud. Gli Aztechi lo fumavano normalmente in pipe decorate o in sigari, mentre i sacerdoti lo masticavano, fino ad entrare in trance.

Gli antichi Peruviani ne aspiravano la polvere, per fini rituali o anche medici. In molte tribù sudamericane era usato, per bruciamento o per spargimento della polvere, come offerta agli spiriti ed alle divinità. Faceva parte, inoltre, dei più comuni eccitanti che veicolavano il contatto sciamanico.

Presso le tribù dell'America settentrionale (Navaho, Hopi, Pueblo, Sioux, Indiani delle Praterie) era usato per entrare in rapporto, sotto forma di

visione, col mondo extrasensoriale. Il tabacco costituiva il tramite, sia per il valore simbolico attribuito al fumo, sia anche per le sue proprietà eccitanti intrinseche, che arrivavano a produrre veri e propri stati allucinatori.

Il tabacco è arrivato in Europa nel 1500, dapprima come pianta ornamentale e, solo in seguito, da fumo. Nel 1604 re Giacomo I d'Inghilterra scrisse e fece pubblicare la sua "invettiva contro il tabacco" in cui descriveva per la prima volta e con cura i presunti danni che il tabacco poteva arrecare alla salute. Durante la Guerra dei Trent'Anni i Lanzichenecchi diffusero il tabacco ovunque in Europa e nel 1630 la Svezia e l'Austria erano le nazioni con più fumatori, mentre in Svizzera vigeva il divieto di consumarlo. All'inizio dell'800' il sigaro divenne popolare in Inghilterra, ma fu più tardi soppiantato dalla più economica sigaretta, così come avvenne nel resto d'Europa. La regina Vittoria detestava il tabacco, ma appena dopo la sua morte, il figlio e successore Edoardo VII, che evidentemente la pensava in maniera ben diversa, fece accomodare i suoi amici in una grande stanza di Buckingham Palace con un sigaro e annunciò loro: << Signori, potete fumare!>>.

Socialmente il fumo ha rappresentato in passato il simbolo di una vita piena di lusso e di fasti. I media hanno spesso ritratto belle donne e attori carismatici mentre fumavano, aumentandone così il fascino, fenomeno che si è scoperto essere non solamente casuale, ma pubblicità indiretta, con alcuni divi del cinema pagati dalle aziende del tabacco. Oggi, la legislazione vigente nei Paesi occidentali vieta la presenza e la pubblicità di sigarette nei film e nei media in generale.

1.2.2 Composizione quali-quantitativa delle sigarette

Da un punto di vista chimico, l'analisi qualitativa del fumo di tabacco durante la combustione identifica circa 4000 sostanze, tra cui alcune farmacologicamente attive, antigeniche, citotossiche, mutagene e cancerogene. Ognuna di queste sostanze ha un effetto patogeno sul nostro organismo a vari livelli, provocando danni a breve, medio e lungo termine.

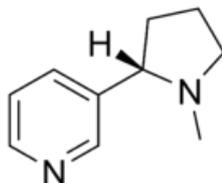
Nel fumo di sigaretta il particolato è disperso in fase di gas. Durante l'aspirazione il fumo emerge dal bocchino, mentre altro fumo è emesso tra un'aspirazione e l'altra, il 92-95% del fumo principale contiene 0,3-3,3 miliardi di particelle/mL. La misura media del particolato è 0,2-0,5 μ pertanto nella frazione respirabile, capace di raggiungere anche le vie aeree periferiche dell'albero respiratorio.

La tabella I riassume le principali sostanze tossiche presenti nel fumo di sigaretta, di cui le più importanti verranno analizzate singolarmente.

Fase particolata	Effetti principali	Fase gassosa	Effetti principali
Catrame	Mutageno/cancerogeno	Monossido di carbonio	Compromissione del legame ossigeno/emoglobina
Nicotina	Stimolazione dose-dipendente o depressione dei recettori N-colinergici del parasimpatico	Ossidi di azoto	Irritante, pro-infiammatorio, citotossico
Idrocarburi aromatici	Mutageno/cancerogeno	Aldeidi	Irritante, pro-infiammatorio, citotossico
Fenolo	Irritante, mutageno/cancerogeno	Acido cianidrico	Irritante, pro-infiammatorio, citotossico
Cresolo	Irritante, mutageno/cancerogeno	Acroleina	Irritante, pro-infiammatorio, citotossico
β -Naftilamina	Mutageno/cancerogeno	Ammoniaca	Irritante, pro-infiammatorio, citotossico
Benzopirene	Mutageno/cancerogeno	Nitrosammine	Mutageno/cancerogeno
Catecolo	Mutageno/cancerogeno	Idrazina	Mutageno/cancerogeno
Indolo	Accelerazione tumorale	Cloruro di vinile	Mutageno/cancerogeno
Carbazolo	Accelerazione tumorale		

Tab. I Costituenti selezionati del fumo di tabacco

Nicotina. Ha la formula: $C_{10}H_{14}N_2$. È l'alcaloide principale delle nicotiane, così chiamate dal nome del diplomatico francese Jean Nicot de Villemain (1530-1600), introduttore del tabacco in Francia dopo il 1560.



Acido β -piridincarbossilico .

La Nicotina è una sostanza farmacologicamente attiva, piccole dosi producono: aumento della frequenza respiratoria, rallentamento del polso, miosi, salivazione, nausea, vomito, vertigini. Dosi più forti provocano convulsioni, paralisi del centro respiratorio e morte, la quale può essere rapidissima: alcune gocce instillate nella congiuntiva possono essere letali. A dosi tossiche, l'azione sul sistema nervoso centrale si manifesta con un eccitamento di tutto l'asse cerebrospinale, seguito da depressione; l'azione periferica è stata localizzata da J. Langley (1890) nei gangli del sistema nervoso autonomo. Sulle terminazioni nervose motrici esercita un'azione curarica che sarebbe la vera causa della morte che avviene per asfissia. Sul circolo produce dapprima un notevole rallentamento dei battiti cardiaci, che nella rana può andare fino a un temporaneo arresto e ciò per una forte eccitazione del vago: la pressione per uno stimolo dei centri vasocostrittori s'innalza molto, in seguito i battiti del cuore si fanno frequenti e deboli, ma, rimanendo inalterato il lavoro meccanico del cuore, la pressione si conserva per

un certo tempo elevata. Più tardi il polso si fa debole, aritmico e la pressione s'abbassa. Le secrezioni, e in specie quella salivare, aumentano.

L'intossicazione cronica prodotta dal fumo del tabacco, che oltre la nicotina, contiene: piridina, collidina, alcool metilico, ossido di carbonio, acido cianidrico, si manifesta con lesioni della vista e alterazioni del circolo. L'angina pectoris da tabacco, dovuta a spasmo delle arterie coronarie, diminuzione dell'elasticità delle pareti arteriose e, secondariamente, ad alterata funzione del cuore, è sintomo di profonda intossicazione (13).

La nicotina, come riportato nel *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV Edizione (DMS-IV)*, è classificata come sostanza d'abuso. Va confinata, tuttavia, in una categoria speciale perché nell'uso comune non comporta le alterazioni mentali acute, con perdita del controllo delle proprie azioni, che si osservano con altre droghe e che contribuiscono alla loro pericolosità.

La nicotina riveste, inoltre, un ruolo fondamentale nella ricerca farmacologica e fisiologica. La storia del tabacco, assieme a recenti indagini epidemiologiche e sperimentali, ne suggerirebbe un potenziale interesse terapeutico, meritevole d'approfondimento, in alcune malattie neurodegenerative. Sia la nicotina, sia le foglie polverizzate di *Nicotiana tabacum* e del suo congenere *Nicotiana rustica*, sono state impiegate in agricoltura come insetticidi, finché sono state sopravanzate da pesticidi di sintesi più potenti, anche se non necessariamente più sicuri.

Monossido di carbonio. Il monossido di carbonio (CO), è un gas che si forma dalla combustione della sigaretta. Il CO ha una forte affinità di legame chimico con l'emoglobina, si sostituisce in parte all'Ossigeno veicolato dall'emoglobina, formando la carbossiemoglobina, presente in un fumatore in misura del 5-10% in funzione del numero di sigarette fumate. La diminuzione del trasporto di O₂, determina per compensazione un aumento della sintesi di Hb con possibile poliglobulia, un aumento della frequenza cardiaca, che però non è sufficiente a compensare il minor apporto di ossigeno; ne consegue una minore efficienza nel funzionamento di muscoli, organi e tessuti.

Le conseguenze di tale inadeguata ossigenazione sono un aumento di rischio per malattie sia cardiovascolari su base ischemica che respiratorie.

Il fumo di sigaretta comporta l'assorbimento di molte sostanze tossiche. Il CO è una di queste e può essere facilmente monitorato. La determinazione del CO può essere vista come un indicatore del consumo di fumo complessivo. La concentrazione di CO può essere facilmente ottenuta chiedendo al fumatore di espirare dentro un analizzatore di CO. L'unità di misura è il CO in ppm, che può essere facilmente convertito nel livello di carbossiemoglobina (COHb) corrispondente. Nella pratica clinica dei centri antifumo, dimostrare "l'effetto CO" nei fumatori è di grande valore motivazionale. La procedura raccomandata è che l'operatore per primo espiri nello strumento, mostrando la concentrazione normale di 1-3 ppm. Successivamente il fumatore soffierà a sua volta nello strumento nel quale immediatamente e inevitabilmente leggerà valori molto più alti di 10-20 ppm (2-5% di COHb). In condizioni ambientali normali, il valore di un non fumatore non dovrebbe eccedere 4 ppm. L'emivita

del CO è circa 4 ore, ma esso è in parte esercizio-dipendente. Le letture effettuate al mattino sono quindi più basse di quelle pomeridiane. Entro 1-2 giorni dall'ultima sigaretta, il livello di CO ritorna nella norma. Vedere questa rapida normalizzazione è molto incoraggiante per il soggetto che inizia il percorso di disassuefazione. Dopo la normalizzazione il livello di CO può essere usato per monitorare il progresso durante il follow-up. Un valore anomalo di CO può essere usato per informare il fumatore sui meccanismi con cui il fumo, ed in particolare il CO, contribuiscono allo sviluppo delle malattie cardiovascolari. Se l'obiettivo è la riduzione del fumo, piuttosto che la cessazione, il monitoraggio del CO è essenziale. Il numero di sigarette fumate può essere ridotto, ma spesso il fumatore compensa la potenziale riduzione nell'assunzione di nicotina inalando più profondamente dalle sigarette residue, riducendo il possibile beneficio derivato dal fumare un numero minore di sigarette. I pazienti BPCO hanno valori più elevati di CO espirato. Non è chiaro se questo sia il risultato di differenze nell'emivita del CO, della produzione di CO conseguente all'infiammazione, di altri fattori intrinseci o semplicemente dall'intensità del fumo, ma l'intensità del fumo e i differenti pattern respiratori appaiono essere le più probabili spiegazioni dei più alti valori di CO nei pazienti con BPCO (14).

Polonio 210. Il Polonio 210 (Po-210) è un elemento chimico radioattivo, mutageno e cancerogeno, derivante dai fertilizzanti utilizzati nelle coltivazioni del tabacco. Il calore sprigionato nella combustione della sigaretta rilascia Po-

210 che raggiungono i polmoni per inalazione e vengono trattenute in diversa quantità a seconda della specifica capacità depurativa dell'apparato stesso.

Le conoscenze sulla radioattività del fumo di tabacco risalgono ai primi anni '60, eppure per anni le multinazionali del tabacco hanno strategicamente mantenuto il segreto, non a caso il dossier Polonio era stato etichettato con la frase emblematica "*Walking a sleeping giant*". A tal proposito le de-secretazioni dei documenti di Big Tobacco e le incursioni dei ricercatori in questo immenso archivio, hanno indotto le multinazionali del tabacco ad adottare contromisure per non incorrere in restrizioni, sanzioni, ostilità dei Governi e dell'Opinione Pubblica. Infatti dai dati di letteratura precedenti al 2000, quando il tasso di radioattività da Po-210 indotto da un consumo di 20 sigarette al giorno dava un rischio biologico equivalente all'esposizione di 300 radiografie, si passa ai dati pubblicati dall' OSSFAD (osservatorio fumo, alcol e droga) 2012 dell' ISS (Istituto Superiore di Sanità) che rilevano una riduzione pari a dieci volte della radioattività di esposizione, che rimane comunque a livelli superiori alla norma e quindi ancora pericolosa.

Sostanze Irritanti. Tra le principali sostanze irritanti presenti nelle sigarette distinguiamo: acetone, ammoniaca, uretani, acido nitrico, nichel, cadmio, arsenico, metanolo, e benzene. Queste sostanze sono responsabili dei danni all'apparato respiratorio quali: asma bronchiale, bronchite cronica ed enfisema polmonare.

Tali sostanze producono uno stato di infiammazione cronica in tutti i tessuti con cui vengono a contatto e modificano a livello funzionale le cellule

cilindriche ciliate di cui sono rivestite le vie aeree superiori, diminuendone il numero e modificandone l'efficienza funzionale. La conseguenza è un aumento del muco e relativo ristagno, con insorgenza di tosse persistente. Inoltre la funzione normale di depurazione dell'epitelio viene alterata dagli effetti ciliotossici di queste sostanze. Insieme all'iperplasia delle cellule caliciformi e all'aumentata produzione di muco, la ridotta clearance induce la ritenzione di muco nelle vie aeree, una notevole predisposizione alla colonizzazione batterica e alle infezioni che causano riacutizzazioni infiammatorie.

1.3 Malattie respiratorie fumo correlate

Broncopneumopatia cronica Ostruttiva (BPCO)

La BPCO è caratterizzata da una sindrome spirometrica con ostruzione irreversibile, e da infiammazione cronica che interessa le vie aeree, il parenchima polmonare ed i vasi polmonari. Le caratteristiche cellulari e molecolari e l'entità della flogosi variano in relazione alla progressione della malattia. Con il tempo, il processo infiammatorio danneggia il polmone, determinando le alterazioni anatomo-patologiche caratteristiche della BPCO.

Oltre all'infiammazione, anche lo squilibrio del sistema proteinasi-antiproteinasi a livello polmonare e lo stress ossidativo sembrano avere un importante ruolo nella patogenesi della BPCO. Essi possono essere conseguenza dell'infiammazione oppure possono derivare da fattori ambientali (ad esempio dagli ossidanti presenti nel fumo di tabacco) o genetici (per esempio essere conseguenza di un deficit di alfa-1 antitripsina).

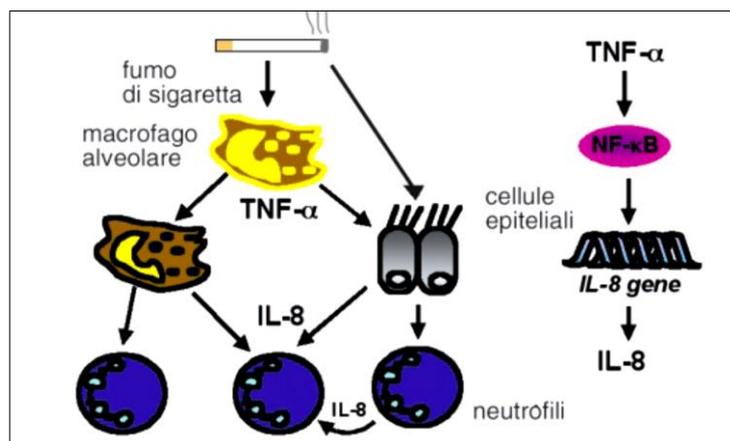


Fig 1.3. Meccanismi Patogenetici della BPCO: infiammazione

Le cellule infiammatorie attivate rilasciano molteplici tipi di mediatori, che comprendono proteinasi, ossidanti e peptidi tossici (Fig. 1.3). Molti mediatori dell'infiammazione compresi il LTB₄, l'IL-8 ed il TNF- α sono in grado di danneggiare le strutture polmonari e/o di mantenere la flogosi neutrofila. Il danno determinato da tali mediatori può ulteriormente potenziare la flogosi attraverso il rilascio di peptidi, dotati di azione chemiotattica, da parte della matrice extracellulare (Linee Guida Gold 2012).

Principali mediatori coinvolti nella Patogenesi della BPCO

Leucotriene B₄ (LTB₄): un potente fattore chemiotattico per i neutrofili, è presente ad elevate concentrazioni nell'espettorato dei pazienti con BPCO. È sintetizzato dai macrofagi alveolari, i quali rilasciano più LTB₄ nei pazienti con BPCO che nei soggetti sani. Sono stati sintetizzati diversi antagonisti recettoriali LTB₄, utilizzati per studi pre-clinici, che non sono ancora disponibili per la terapia dei pazienti con BPCO.

Interleuchina 8 (IL-8): un fattore chemiotattico selettivo per i neutrofili, che può essere rilasciato dai macrofagi, dai neutrofili e dalle cellule dell'epitelio

bronchiale, ed è presente ad elevate concentrazioni nell'espettorato indotto e nel liquido di BAL dei pazienti con BPCO. L'IL-8 può essere di primaria importanza nell'attivazione di neutrofili ed eosinofili nelle vie aeree dei pazienti con BPCO e può essere utile come marcatore per valutare la gravità dell'infiammazione bronchiale (16).

Tumor necrosis factor- α (TNF- α). Il TNF- α attiva il fattore di trascrizione nucleare κ B (NF- κ B), che a sua volta attiva il gene dell'IL-8 nelle cellule epiteliali e nei macrofagi. Nei pazienti con BPCO il TNF- α è presente in elevate concentrazioni nell'espettorato e nelle biopsie bronchiali (16).

Altri mediatori della flogosi che possono essere implicati nella BPCO comprendono:

- Il fattore chemiotattico proteico di derivazione macrofagica-1 (MCP-1), un potente fattore chemiotattico dei monociti;
- Il fattore infiammatorio proteico di derivazione macrofagica-1 β (MIP-1 β) è aumentato nel liquido di BAL dei pazienti con BPCO, rispetto ai fumatori, ex fumatori e non fumatori (17);
- Fattore stimolante la formazione di colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF), importante per la sopravvivenza dei neutrofili e può avere un ruolo nell'intensificare la flogosi neutrofila;
- Il fattore di trasformazione della crescita- β (TGF- β) e il fattore di crescita epidermica (EGF) presentano un'elevata espressione nelle cellule epiteliali ed in quelle della sottomucosa (eosinofili e fibroblasti) in pazienti con BPCO (18);

- Neuropeptidi quali la sostanza P (SP), il peptide correlato al gene per la calcitonina, ed il peptide intestinale vasoattivo (VIP) hanno importanti effetti sui vasi e sulla secrezione mucosa (19).

La relazione fra il fumo di sigaretta e l'infiammazione è stata studiata (20) molto dettagliatamente. Il fumo di sigaretta determina la produzione da parte di macrofagi e cellule epiteliali di $\text{TNF-}\alpha$; può inoltre indurre i macrofagi a rilasciare altri mediatori dell'infiammazione, fra cui IL-8 e LTB_4 .

L'infiammazione è presente anche nei polmoni dei fumatori non affetti da BPCO, dove presenta caratteristiche simili, ma risulta meno intensa di quella osservata nei soggetti con BPCO (Figura 1.4). Ciò indica che il fumo di sigarette ha effetti nocivi anche quando la BPCO non è ancora in fase clinicamente evidente. Le linee-guida GOLD considerano il fumatore "sano" un paziente allo stadio GOLD 0. Studi condotti sull'espettorato indotto dimostrano che i fumatori senza BPCO presentano una percentuale maggiore di neutrofili a livello polmonare, rispetto ai coetanei non fumatori, ma una percentuale minore rispetto ai pazienti con BPCO.

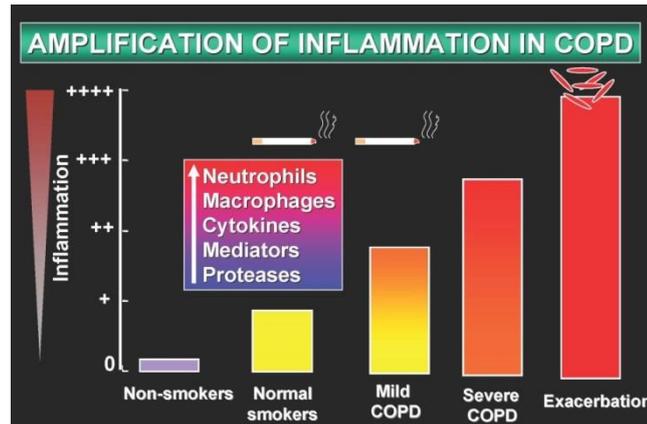


Fig. 1.4 Intensità dell'infiammazione nei Fumatori sani e BPCO. Il fumo di sigaretta produce una significativa risposta infiammatoria, con un chiaro effetto dose-risposta rispetto alla gravità della malattia. Si noti l'aumento della flogosi presente anche nei fumatori senza alterazioni spirometriche significative.

Non è ancora chiaro perché non tutti i fumatori sviluppino la BPCO. Per esempio, la risposta infiammatoria, normalmente dotata di significato biologico protettivo, risulta amplificata e dannosa solo in alcuni fumatori. Probabilmente l'infiammazione causata dal fumo di sigaretta interagisce con altri fattori, siano essi individuali o ambientali, per produrre l'eccessiva degenerazione nel tempo della funzionalità respiratoria che porta alla BPCO.

Nel 1963 Laurell e Ericson hanno osservato che soggetti con un deficit ereditario della proteina sierica alfa-1 antitripsina, che inibisce molteplici proteinasi, tra cui l'elastasi dei neutrofili, presentano un aumentato rischio di sviluppare enfisema. L'elastina, il bersaglio dell'elastasi neutrofila, costituisce il più importante componente della parete alveolare. I frammenti di elastina possono agire come agenti chemiotattici potenti per macrofagi e neutrofili.

Tali osservazioni hanno condotto all'ipotesi che uno squilibrio fra proteinasi ed antiproteinasi possa determinare la distruzione del parenchima polmonare, che risulta particolarmente precoce in soggetti omozigoti per il

deficit ereditario di alfa 1-antitripsina. Tale squilibrio può portare sia ad un' aumentata produzione od attività delle proteinasi, sia all' inattivazione o alla ridotta produzione di antiproteinasi. Spesso (nei soggetti senza deficit genetici, che rappresentano la maggior parte dei pazienti con BPCO) tale squilibrio rappresenta una conseguenza dell' infiammazione indotta da irritanti respiratori, in quanto macrofagi, neutrofili e cellule dell' epitelio bronchiale sono in grado di rilasciare una serie di proteinasi. Lo squilibrio può anche essere causato da una diminuita efficienza delle antiproteinasi, inattivate dallo stress ossidativo in conseguenza dell' infiammazione, dal fumo di sigaretta (21) e probabilmente anche ad altri fattori di rischio (Figura 1.5).

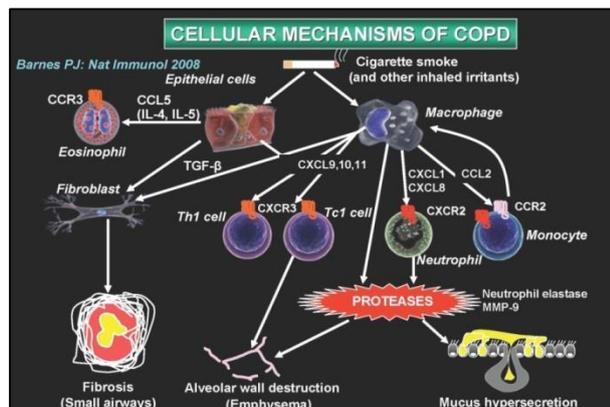


Fig.1.5 Meccanismi Cellulari della BPCO: le proteasi prodotte da diversi tipi cellulari (macrofagi e neutrofili) sono i principali attori del danno alveolare e dell' ipersecrezione nella BPCO, ma anche i fibroblasti e gli eosinofili sono attivati, contribuendo alla fibrosi delle piccole vie aeree. Infine, l' attivazione di cellule immunocompetenti può scatenare processi autoimmuni.

Un altro meccanismo patogenetico importante nella BPCO è lo squilibrio fra molecole ossidanti ed antiossidanti in favore delle prime. I marcatori dello stress ossidativo sono stati trovati sulla superficie alveolare, nell' esalato e nelle urine dei fumatori e dei pazienti con BPCO. Per esempio il

perossido d'idrogeno e l'ossido nitrico rappresentano indici diretti degli ossidanti prodotti dal fumo di sigaretta o rilasciati dai leucociti o dalle cellule epiteliali in corso di infiammazione. L' H_2O_2 è aumentato nell'esalato di pazienti con BPCO stabilizzata e durante le riacutizzazioni della malattia (22), mentre l'ossido nitrico è aumentato nell'esalato soltanto durante le riacutizzazioni della malattia (23).

Lo stress ossidativo contribuisce alle alterazioni respiratorie della BPCO in molteplici modi. Gli ossidanti possono interagire con un gran numero di molecole biologiche e danneggiarle; fra queste le proteine, i lipidi e gli acidi nucleici. Tali eventi possono determinare alterazioni cellulari, morte delle cellule o danno della matrice extracellulare polmonare.

Gli ossidanti favoriscono inoltre l'infiammazione, per esempio attivando il fattore di trascrizione NF- κ B, il quale controlla l'espressione di molti geni dell'infiammazione ritenuti determinanti nella BPCO, quali IL-8 e TNF- α . Infine lo stress ossidativo può contribuire alla broncoostruzione reversibile (Fig. 1.6).

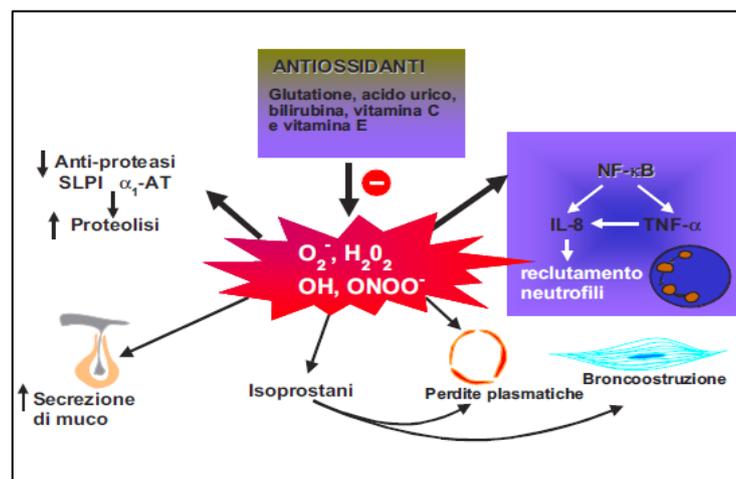


Fig. 1.6 Ruolo degli Ossidanti nelle risposte al fumo di tabacco: i radicali liberi attivano diversi meccanismi nocivi nel polmone, dall'ipersecrezione, all'attivazione proinfiammatoria, alla broncoostruzione

Gli ossidanti contenuti nel fumo di sigarette inducono sequestro di neutrofili e di monociti nei polmoni, che penetrano nell'endotelio e possono essere ritrovati in numero aumentato nel fluido di lavaggio broncoalveolare. Queste cellule, soprattutto i granulociti neutrofili riescono a produrre grandi quantità di O_2^- legando la fosfatasi-ossidasi dinucleotide adenin-nicotinamide. Gli anioni di O_2^- vengono trasformati in ossidanti più aggressivi come H_2O_2 e in presenza di mieloperossidasi, si forma ipoalogenuro (Fig. 1.7). Questi ossidanti possono causare danno ossidativo a diversi substrati con conseguenti modificazioni o distruzione di cellule costituenti della matrice extracellulare dei polmoni.

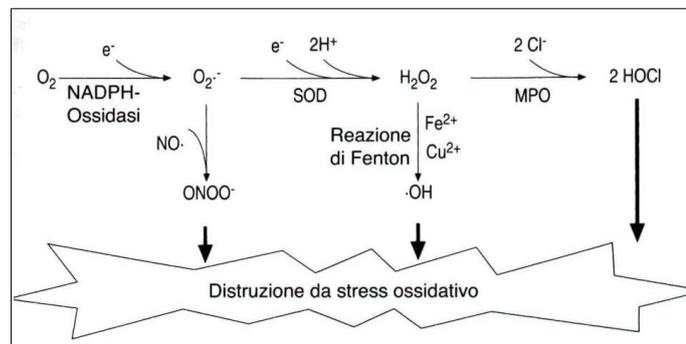


Fig. 1.7 Panorama del metabolismo dei radicali organici reattivi. NADPH: nicotinamina-adenina-dinucleotide-fosfato ridotto; O_2^- superossido; SOD superossido dismutasi; H_2O_2 perossido di idrogeno; MPO mieloperossidasi.

Ciò provoca progressivo danneggiamento, irreversibile, del parenchima polmonare con conseguente enfisema, e processi di riparazione incompleti possono causare alterazioni nella struttura subepiteliale, portando alla fibrosi peribronchiolare e all'inibizione del rimodellamento della matrice extracellulare (24).

Oltre agli effetti pro-infiammatori, l' H_2O_2 induce contrazione della muscolatura liscia bronchiale *in vitro* e l'isoprostano $F2\alpha$ -nIII causa ostruzione bronchiale nell'uomo. Ciò sottolinea la complessità della patogenesi della

BPCO, e gli effetti multipli delle sostanze contenute nel fumo di tabacco su diversi meccanismi patogenetici di malattia (Fig. 1.8).

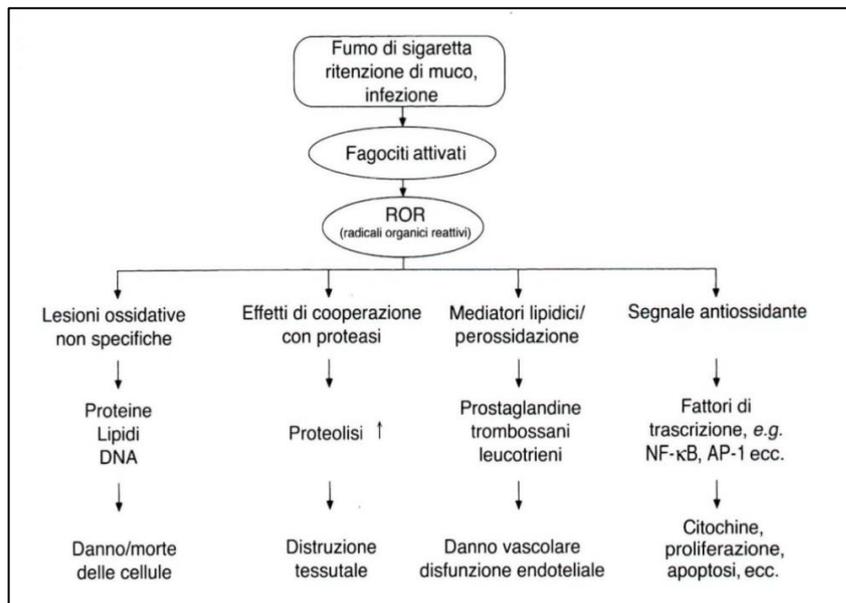


Fig. 1.8 Meccanismi di danno cellulare e di distruzione tissutale da radicali organici reattivi. NF: fattore nucleare, AP: attivatore di proteine.

Tumore del Polmone

La correlazione esistente tra fumo di tabacco e cancro polmonare è universalmente riconosciuta: le prove a favore si basano su studi statistici e su osservazioni cliniche. Numerosi studi hanno messo in evidenza un'invariabile associazione tra la frequenza del cancro polmonare e il numero di sigarette giornaliero, la tendenza ad aspirare il fumo e la durata dell'abitudine al fumo. Un fumatore medio confrontato con un non fumatore ha un rischio di 10 volte maggiore di sviluppare carcinoma del polmone, mentre nei "forti fumatori" (più di 40 sigarette al giorno per parecchi anni) tale rischio è di almeno 20

volte. L'80% dei carcinomi polmonari si verificano, infatti, in fumatori. Inoltre, smettere di fumare per 10 anni riduce il rischio al livello dei controlli (9).

L'evidenza clinica si basa su alterazioni dell'epitelio bronchiale nei fumatori, quali lesioni iperplastiche con atipie epiteliali nel 10% circa dei fumatori, nell'1-2% degli individui che fumano sigarette con filtro e nel 15% dei pazienti deceduti per carcinoma polmonare.

I meccanismi patogenetici del tumore polmonare sono contraddistinti da alterazioni genetiche a livello delle cellule polmonari che si accumulano e portano alla genesi del fenomeno neoplastico. Si tratta di multiple mutazioni che si accumulano e vedono la partecipazione di oncogeni e geni oncosoppressori recessivi (25). Gli oncogeni dominanti comprendono il c-myc per i carcinomi a piccole cellule ed il k-ras per gli adenocarcinomi.

Mutazioni del gene ras sono associate a prognosi infausta nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, mentre l'amplificazione della famiglia myc è correlata a una prognosi infausta nel carcinoma polmonare a piccole cellule. I più comuni geni recessivi deleti o inattivati sono rappresentati dal p53.

L'esposizione in vitro di cellule polmonari umane al benzo(a)pirene, carcinogeno contenuto nel fumo di sigaretta, determina la comparsa di alterazioni a carico del DNA a livello del codone del gene p53, lo stesso che è più frequentemente mutato nei tumori polmonari clinicamente evidenti (25).

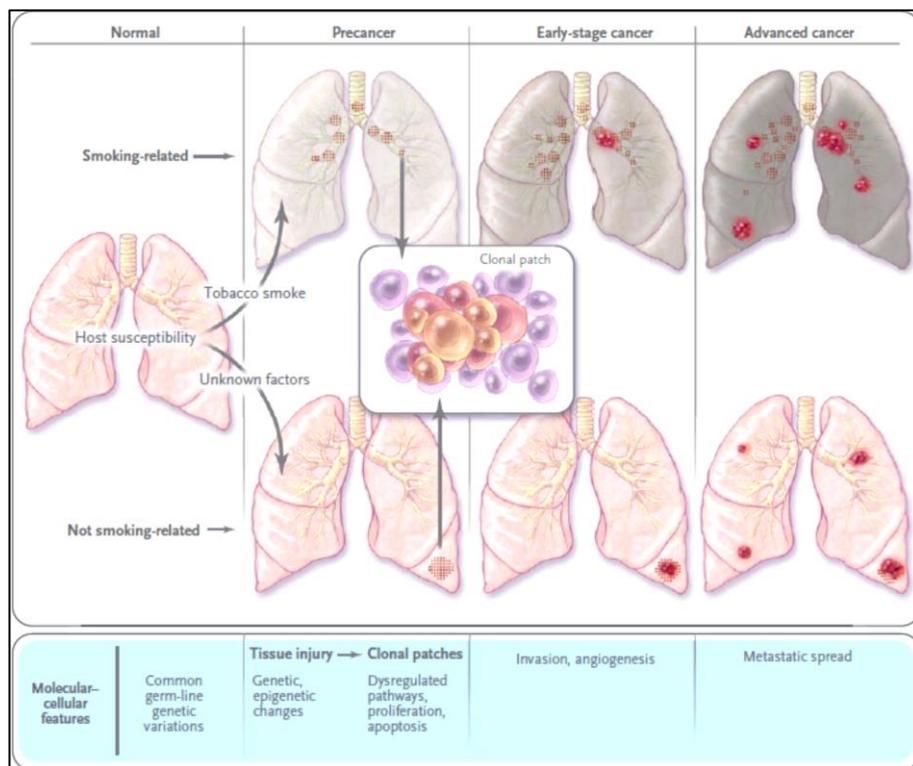


Fig. 1.9 Evoluzione del tumore polmonare. Si distinguono tre fasi: precancerosa, iniziale, e avanzata metastatica del tumore (26). Il processo di carcinogenesi è molto più prolungato dell'evoluzione del tumore clinicamente manifesto.

Molti geni responsabili del cancro sono attivati da mutazioni somatiche.

Queste lesioni molecolari inducono l'attivazione aberrante delle vie di segnale a valle della proteina codificata dal gene mutante. Molto sovente oncogeni mutati codificano per recettori trans-membrana alterati, in grado, pertanto, di trasmettere in modo costitutivo il segnale all'interno della cellula.

Le lesioni preneoplastiche evidenziabili istologicamente nell'epitelio respiratorio dei fumatori e dei pazienti affetti da carcinoma polmonare comprendono l'iperplasia, la displasia, e il carcinoma in situ (26).

Cellule del cancro del polmone di tutti i tipi istologici esprimono recettori per la nicotina, che può prevenire l'apoptosi in linee cellulari derivate da neoplasie del polmone (26). In questo modo la nicotina stessa potrebbe essere direttamente coinvolta nella patogenesi del cancro polmonare.

1.4 Dipendenza-prevenzione-cessazione del tabagismo

1.4.1 La Dipendenza

All'inizio fumare è il risultato di una scelta sostanzialmente libera e volontaria. In seguito tende invece a trasformarsi in bisogno compulsivo, al fine di riprodurre gli effetti iniziali, e di evitare i disturbi causati dalla sua mancanza. Questo fenomeno, chiamato tossicodipendenza o dipendenza, è comune a gran parte delle droghe e ne costituisce uno degli aspetti più temibili e, nello stesso tempo, più complessi (27).

Secondo la lettura psicologica di Lesourne nel suo affascinante saggio sul tabagismo, una delle principali funzioni della sigaretta, è di essere facilmente a portata di mano per essere presa, manipolata e messa fra le labbra. Tra i molteplici significati simbolici che essa evoca è quello di rappresentare la madre alla quale ci si aggrappa. Così come avviene nel rapporto con essa la sigaretta può essere toccata, emana odore e calore, dà benessere, sollievo. A differenza del vino che acquista valore quando viene ingerito, la sigaretta resta accesa fra le dita e "vive la sua vita a fianco del fumatore", che a volte addirittura la lascia bruciare senza fumarla. Le labbra esercitano un ruolo importante, aspirano il fumo e questo entra nella bocca, penetra all'interno del corpo fornendo un senso di sazietà: incorporare il fumo significa distruggere l'oggetto esterno; così ogni sigaretta fumata è annientata. Lo stato di piacere che essa produce si accompagna strettamente all'idea di distruzione. La merce di scambio che consente di stabilire relazioni positive con gli altri: la si offre e la si accetta come manifestazione di benevolenza. La sigaretta inoltre funziona

come strumento per dominare la situazione o per sperimentare una conferma del proprio narcisismo.

Secondo Lesourne i significati simbolici che si associano alla sigaretta non sono statici, ma si modificano lungo il percorso del diventare un fumatore. All'inizio il rapporto con la sigaretta è esclusivamente simbolico, esso vuol dire per l'adolescente conquistare, attraverso quella degli altri, la stima di se stesso, dover passare per questa esperienza per divenire adulto. Superata la fase iniziatica il fumatore cerca e trova nella sigaretta il modo di rappresentare, esprimere e simbolizzare il proprio conflitto personale e il tabagismo diventa un'entità vicina al sintomo. A poco a poco il fumare tende a svuotarsi di qualunque significato simbolico per diventare semplice strumento di un agire: "il grande fumatore si abbandona ad un atto sempre più ripetitivo, meccanico, vuoto ma la cui incidenza sul suo corpo reale aumenta in proporzione (27).

Un gruppo di esperti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito la tossicodipendenza «uno stato psichico e talvolta anche fisico, risultante dall'interazione tra un organismo vivente ed una droga, caratterizzato da modificazioni del comportamento e da altre reazioni, che comprendono la pulsione ad assumere la droga in maniera continua o periodica, al fine di ritrovarne gli effetti psichici e di evitare i disturbi causati dalla sua privazione» (OMS, 1973). Per inciso, oltre a comparire tra le droghe nel *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV Edizione (DMS-IV)* e nel *Pocket Guide to the ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders* (1994), la nicotina è stata classificata come tale anche dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, in una categoria speciale.

Nella suddetta definizione è implicito, anche se non è espressamente dichiarato, il concetto che la tossicodipendenza comporta l'incapacità di mantenere uno stato di benessere fisico e mentale senza l'assunzione di una droga. Ne deriva, se si accetta che il benessere fisico e mentale corrisponde alla salute e la sua mancanza alla malattia, che la tossicodipendenza è una malattia: una malattia che, in maniera paradossale ma per niente insolita, è alleviata dallo stesso agente che ne costituisce la causa.

La tossicodipendenza è espressione dell'omeostasi, un meccanismo difensivo che è alla base della vita in tutte le sue manifestazioni, da quelle più elementari a quelle più complesse e organizzate. Questa capacità consente di salvaguardare il proprio stato interiore, mediante adattamenti funzionali atti a neutralizzare ciò che tende a turbarlo. Per esempio, se la temperatura corporea si alza troppo, l'organismo la riduce disperdendo il calore in eccesso mediante la sudorazione e la vasodilatazione periferica; se invece si abbassa, gli aggiustamenti sono di segno opposto.

Lo stesso succede con le droghe. La loro caratteristica comune, è la capacità di liberare la mente dai vincoli che la mantengono sul terreno forse angusto, ma ben collaudato e sicuro, dei comportamenti normali. Ne derivano, in maniera diversa secondo le droghe, sensazioni di piacere, di liberazione dalla sofferenza fisica e mentale, di forza e di fiducia in sé, d'evasione dalla realtà. Sono sensazioni piacevoli, ma pericolose. L'organismo avverte questo pericolo e attiva, a seconda degli effetti di ciascuna classe di droghe, le misure necessarie per neutralizzarlo.

Il tabacco determina, attraverso la nicotina, effetti mentali molto complessi, riconducibili al suo punto d'attacco, rappresentato da gangli neuronali che modulano svariate funzioni nervose, centrali e periferiche. Questi effetti, che rendono «piacevole, desiderabile e talvolta perfino utile» il fumo, sono racchiusi in un quadro che, secondo le circostanze, può rispondere al bisogno di tranquillizzazione o, all'inverso, di stimolazione.

Contemporaneamente, si osserva un miglioramento della concentrazione e della capacità d'apprendimento. Probabilmente la diffusione del fumo si spiega con il fatto di non dare soddisfazione solamente a bisogni circoscritti, come avviene con altre droghe.

Ugualmente complesso, perché speculare rispetto agli effetti centrali e periferici del tabacco, è il contro-adattamento dell'organismo che porta alla dipendenza. Le manifestazioni di quest'ultima non sono avvertite finché la droga le controbilancia, ma sono ben presenti nell'organismo. La loro esistenza è dimostrata dal fatto che con il progredire della tossicodipendenza aumentano le quantità di droga necessarie per riprodurre gli effetti iniziali. Si instaura, cioè, la tolleranza.

Reagendo alla droga l'organismo recupera il proprio stato funzionale, ma lo recupera attraverso aggiustamenti che devono essere controbilanciati, per non squilibrarlo, da una forza disegno opposto; si tratta, di un equilibrio instabile, diverso da quello fisiologico, perché richiede, per essere mantenuto, la presenza della droga.

Se quest'ultima viene a mancare, subentra la crisi d'astinenza, contrassegnata da manifestazioni di segno opposto rispetto agli effetti propri

della droga. Durante l'astinenza da fumo si nota irritabilità, difficoltà di concentrazione, e bradicardia. La terapia sostitutiva con nicotina in varie formulazioni mira ad attenuare le manifestazioni di astinenza, come descritto nel capitolo III.

1.4.2 La prevenzione

Il concetto globale di Prevenzione è dicotomico e convergente. Infatti la Prevenzione Primaria ha come target privilegiato i giovani e gli adolescenti mentre la Prevenzione Secondaria ha come target i fumatori e trova il fulcro operativo nella Terapia del Tabagismo. E non v'è dubbio che entrambi, con pari dignità, rappresentino, assieme ad altre misure, due pilastri importanti ed essenziali della Strategia di Controllo del Tabacco come indicato dall'FCTC (Framework Convention on Tobacco Control).

La Prevenzione Primaria si presenta come il punto più difficile, il tallone d'Achille di tutta la strategia per il controllo del tabagismo. Ciò accade per la complessità e la miriade di dinamiche psico-comportamentali che l'oggetto sigaretta e il soggetto nicotina scatenano nei ragazzi che rendono insufficienti quando inefficaci gli interventi di prevenzione, quando questi non sono multilivello e integrati fra loro.

Poco tranquillizzante è il dato che fra i 15-24 anni il 20,9% dei ragazzi e il 16% delle ragazze fumano; ciò chiama fortemente in causa la responsabilità di quanti sono stati deputati a provvedere nell'ambito della Prevenzione, soprattutto perché il 13,3% dei fumatori dichiara di iniziare a fumare prima dei 15 anni e ben il 76,3% fra i 15-24 anni (28).

Considerando che in Italia muoiono circa 232 persone al giorno per patologie fumo-correlate, 85 mila l'anno, tutti questi "clienti" che vengono a mancare, secondo la cinica logica di mercato delle multinazionali del tabacco, devono essere rimpiazzati, dai giovani che rappresentano il terreno ideale, una vera e propria prateria per l'arruolamento.

Le multinazionali del tabacco hanno gradualmente ridotto il contenuto di nicotina nelle sigarette, introducendo tuttavia altri ingredienti (segreti) allo scopo di mantenere la dipendenza. Per questo motivo, l'Unione Europea ha bandito il termine "light" nella commercializzazione delle sigarette, al fine di non fornire messaggi devianti circa la pericolosità dell'abitudine al fumo. Uno studio condotto nel 2005 (29) in 555 studenti (382 maschi, 173 femmine) di una scuola professionale di Palermo, ha riportato che il 50% degli studenti fumatori riferivano di aver provato a smettere di fumare, mentre solo il 3,4% degli studenti erano ex-fumatori. Due terzi del campione totale fumava sigarette "light" a basso contenuto di nicotina (76,7% delle femmine contro 62,0% dei maschi, $P < 0.05$). La dipendenza valutata mediante questionario era più influenzata dalla storia di fumo che dal contenuto di nicotina nelle sigarette, mentre i sintomi respiratori erano simili nei fumatori "light" e in quelli di sigarette tradizionali ad alto contenuto di nicotina. Questi dati confermano la pericolosità del messaggio delle sigarette "light" e la significativa dipendenza riscontrabile anche in un campione di ragazzi con storia di fumo breve.

Un altro studio mediante questionario su 117 adolescenti (30) nelle zone rurali del nord della California ha valutato i fattori che possono motivare

un tentativo di smettere di fumare: il consumo di tabacco, uso di alcool, l'indice di depressione. Il 50% dei soggetti erano fumatori, il 21% aveva provato a fumare, 5% erano ex fumatori e il 24% non aveva mai fumato. I fumatori avevano una probabilità 8 volte maggiore di bere alcolici rispetto ai non fumatori (OR = 8.0, 95% CI 3,1-21,2). Tra i fumatori, il 32% erano classificati come fumatori regolari e il 18% come i fumatori sociali. Le fumatrici mostravano un punteggio superiore al Codice modificato Beck Depression (0-3) rispetto ai fumatori di sesso maschile ($p < 0,001$), suggerendo importanti differenze tra i generi. Problemi di igiene orale legate all'uso di tabacco, come la colorazione dei denti, sono stati identificati come fattori che possono motivare un tentativo di *smoking cessation*.

Il rapporto tra gli interventi di Prevenzione è fortemente sbilanciato, prevalendo (9:1) la Prevenzione secondaria (intesa come “smoking cessation”) rispetto a quella primaria che, al contrario, dovrebbe essere l'intervento predominante ed imprescindibile nell'ambito della Prevenzione in generale. Tuttavia, nei Paesi occidentali inclusa l'Italia si è osservata una riduzione significativa dell'abitudine al fumo di sigaretta negli ultimi 50 anni, che va attribuita alle campagne di prevenzione e alla diffusione delle informazioni sui danni del fumo. Questo effetto è soprattutto visibile nel sesso maschile, mentre le donne (che fino alla metà del secolo scorso non fumavano) hanno inizialmente aumentato e poi progressivamente ridotto l'abitudine al fumo (Figura 1.10).

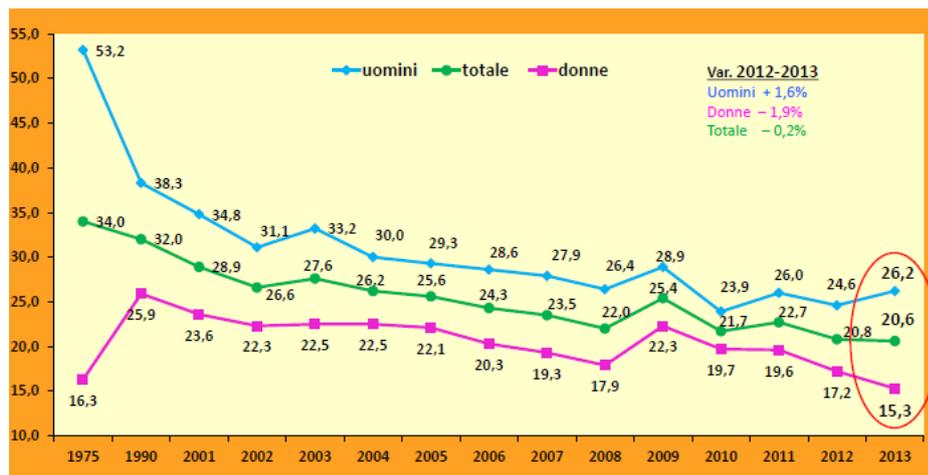


Fig. 1.10 Prevalenza del fumo di sigaretta in Italia. Indagini DOXA 2013. L'analisi del grafico sulla prevalenza totale del fumo attivo (verde) mostra una costante riduzione dell'abitudine al fumo in Italia. Tuttavia, nel sesso maschile (azzurro) si nota un trend alla riduzione costante fino al 2008, mentre nel sesso femminile si osserva un aumento fra il 1975 e il 1990 seguito da riduzioni fra il 1990 e il 2008, e poi dal 2009 al 2013. Attualmente in Italia fuma il 26% degli uomini e il 15% delle donne.

Una nota confortante viene dal recente Rapporto sul fumo di tabacco 2013 dell'ISS-OSSFAD che mostra che il numero dei fumatori adulti ha toccato il suo minimo storico rispetto ai 40 anni precedenti: 10,7 milioni (20,6%) di cui 26,2% maschi e 15,3% femmine. In pratica dal 2004, anno che precede l'entrata in vigore della Legge Antifumo (10 gennaio 2005), ad oggi i fumatori adulti si sono ridotti di 3,3 milioni di unità.

1.4.3 Linee Guida clinico-organizzative

Nel 2010 il Ministero della Salute ha istituito la campagna "Io non fumerò mai" rivolta ai giovanissimi, con l'obiettivo di prevenire l'iniziazione al fumo favorendo, fin dalla prima età scolare, un atteggiamento di netto rifiuto nei confronti di questo vizio.

Per quanto riguarda lo stile comunicativo, si è adottato un approccio positivo, infatti i messaggi proposti in modo positivo risultano essere quelli che

sono accolti più favorevolmente dal pubblico e che vengono più seguiti. La scelta di comunicazione intrapresa è stata quella di provare ad instaurare con il fumatore una relazione di empatia/complicità attraverso il ricorso ad un linguaggio espressivo e ad un trattamento del messaggio diretto e leggero, ma comunque sempre attento ad una corretta funzione informativa.

La cessazione del fumo dovrebbe essere parte integrante dei programmi di educazione alla salute a vari livelli scuola-famiglia-istituzioni. A tal proposito sono fondamentali le iniziative di prevenzione del tabagismo intraprese sulla popolazione adolescente per prevenire l'iniziazione al fumo. Sfortunatamente, molti adolescenti hanno già sperimentato il fumo, e la dipendenza si verifica molto presto anche in fumatori occasionali.

Le European Smoking Cessation Guidelines raccomandano che gli interventi di cessazione siano organizzati intorno ad una struttura di intervento conosciuta come le 5 A: (ASK, ADVICE, ASSESS, ASSIST, ARRANGE).

- **ASK:** chiedere al soggetto, ad ogni visita, se fuma
- **ADVISE:** informare sugli effetti del fumo e raccomandare di smettere
- **ASSESS:** definire le caratteristiche del soggetto
- **ASSIST:** stabilire e attuare un percorso terapeutico per monitorare e rinforzare la cessazione
- **ARRANGE:** attuare interventi per prevenire la ricaduta.

Esamineremo brevemente gli elementi che incidono sull'adesione ad un programma di disassuefazione:

- a) livello di motivazione

- b) grado di dipendenza
- c) livello socioculturale
- d) condizioni di salute generale

1.4.4 Livello di motivazione

La motivazione a smettere di fumare è un fattore rilevante nel processo di cambiamento del comportamento, e influisce sul successo del trattamento stesso. Non tutti i fumatori sono seriamente intenzionati a smettere e ad assumere la decisione di farlo, e la valutazione è importante per impostare un intervento appropriato (31).

La determinazione o la forte motivazione a smettere sembrano essere cruciali per il successo nella cessazione del fumo. Non ci sono misure efficaci e validate per valutare il grado di motivazione. Comunque un semplice strumento per stabilire la volontà del paziente a smettere può essere chiedergli di graduare, su una scala a 10 punti, in base alla domanda “Quanto importante è per lei smettere di fumare?”.

Nella realtà clinica è utile anche avere un’idea della percezione di auto-efficacia. Può essere informativo chiedere: “Se dovesse decidere di smettere di fumare, quanto è sicuro che riuscirebbe a farlo?”, valendo 10 punti la risposta “Sicuramente certo che potrei riuscire” e 0 “Sicuramente certo che fallirei” (32). Se il paziente è pronto a smettere dovrebbe riportare punteggi elevati in entrambe le variabili. Se la motivazione è alta, ma l’autostima è bassa, il trattamento ed il supporto sono critici per il successo. Se l’autostima è alta, ma la volontà a provare è bassa, è cruciale un intervento di tipo educativo. Se

entrambi i punteggi sono alti, può essere fissata immediatamente una data di cessazione. Se entrambi i punteggi sono bassi, allora la motivazione e l'autostima devono essere stimolate.

Uno strumento molto utilizzato nei Centri antifumo per valutare il livello motivazionale dei fumatori ad intraprendere un programma di disassuefazione tabagica è il Test di Mondor. Si tratta di un semplice questionario formato da 16 domande a cui viene attribuito uno specifico punteggio. La somma dei punteggi definisce la probabilità di successo nello smettere di fumare (33).

1.4.5 Grado di dipendenza

La gravità della dipendenza è usualmente misurata tramite il test di Fagerström (34), che è lo strumento più utilizzato e maggiormente consolidato nella pratica clinica. Il Test di Fagerström per la Dipendenza da Nicotina (Fagerström Test for Nicotine Dependence-FTND) è un breve questionario (6 domande) che può essere compilato tramite intervistatore o auto-somministrato. Il punteggio ottenuto è compreso tra 0 e 10 e il suo valore medio in campioni rappresentativi di fumatori è abitualmente di 3-4 punti. Le due domande più importanti sono l'ora della prima sigaretta del mattino e il numero di sigarette fumate al giorno. Queste due domande forniscono quasi tutte le informazioni derivabili dall'intero questionario. Un altro forte indicatore di dipendenza, anche se relativamente infrequente, è il fumo notturno. Questi fumatori hanno, in genere, punteggi molto alti di FTND.

Più alto è il punteggio, più forte è la dipendenza e più difficile è smettere. Il punteggio di FTND predice anche la gravità dei sintomi di astinenza e la

necessità di un trattamento farmacologico, e correla con determinazione genetica di specifici recettori nicotinici (34).

Misure biochimiche come i livelli di nicotina e del suo principale metabolita, la cotinina, sono stati più recentemente usati come indicatori di dipendenza. Tuttavia, poiché la nicotina ha una breve emivita, di circa 2 ore, le sue concentrazioni sono dipendenti dal momento del giorno e da quanto è stata fumata l'ultima sigaretta. Al contrario, la cotinina ha una emivita di 15-20 ore. Entrambe possono essere misurate nel plasma, nella saliva e nelle urine. Una concentrazione di cotinina plasmatica <15 mcg/ml è considerata il livello del non fumatore. Il livello medio dei fumatori è intorno a 200 mcg/mL, ma può raggiungere 1.000 mcg/ml. Mentre i risultati del test di Fagerstrom sono su base soggettiva, la determinazione del livello di cotinina è una misura obiettiva e riproducibile del consumo di sigarette, utilizzata in studi clinici ed epidemiologici (35).

1.4.6 Livello socio-culturale

Nel processo di disassuefazione tabagica la comprensione dei messaggi può essere resa difficile dalla scarsa conoscenza linguistica, da un diverso approccio socio-culturale, da ridotte capacità cognitive, o semplicemente da un livello di istruzione ed un contesto sociale (credenze, tradizioni, preconcetti) tale da rendere difficile la comprensione dei danni e della necessità di smettere di fumare. Lo stato socio-culturale del soggetto e la sua capacità di comprendere fino in fondo il messaggio sono elementi da valutare prima dell'inizio di qualunque trattamento.

CAPITOLO II

Trattamento per la cessazione tabagica

2.1 Valutazione delle condizioni generali di salute del fumatore prima di un programma di disassuefazione

Le condizioni generali di salute del fumatore devono essere valutate all'inizio di ogni intervento per la cessazione. In alcuni casi potrà essere necessario ricorrere ad indagini diagnostiche mirate. La valutazione diagnostica può comprendere, a seconda delle caratteristiche dell'assistito, e in particolare delle patologie secondarie presenti, peso, altezza, saturimetria, monossido di carbonio espirato ed eventualmente radiografia del torace, emogasanalisi e spirometria.

2.2 Terapia cognitivo-comportamentale: counselling

Gli interventi di *counselling* in generale indicano un'azione di orientamento e/o sostegno all'individuo o a un gruppo, finalizzata allo sviluppo e al potenziamento delle risorse personali e delle potenzialità dell'individuo/gruppo attraverso la modificazione della prospettiva sui problemi e la promozione della responsabilità individuale. L'intervento di *counselling* è offerto da un operatore socio-sanitario con specifica formazione. L'operatore offre sostegno al fumatore, predisponendo un ambiente che incoraggi e sostenga il fumatore nel suo tentativo di smettere e mostrando attenzione, partecipazione, interesse ed empatia. L'operatore può anche fornire materiale informativo ed educativo, in forma cartacea o sotto forma di audiovisivo, i cui contenuti possono essere discussi e rielaborati dal fumatore sia da solo che insieme all'operatore (36).

2.2.1 Counselling individuale

Un'importante revisione *Cochrane* definisce *counselling* individuale un intervento intensivo condotto da un operatore con formazione specifica, di durata superiore ai 10 minuti, faccia a faccia con il fumatore, al di là di qualsiasi specifico approccio teorico, e indirizzato specificamente alla cessazione dell'abitudine al fumo. L'efficacia dell'intervento di *counselling* individuale nella cessazione dell'abitudine al fumo è confermata dalla revisione *Cochrane* (OR 1,56; IC 95% 1,32-1,8 (36)).

Nel caso del trattamento del tabagismo, l'intervento di *counselling* individuale comprende:

- l'anamnesi del fumo di sigarette;
- la valutazione della motivazione a smettere di fumare;
- l'identificazione delle situazioni interne ed esterne che stimolano il fumo di sigarette;
- l'apprendimento di abilità e strategie per fronteggiare e gestire efficacemente tali situazioni;
- il potenziamento di risorse personali quali l'autostima, l'auto-efficacia, la percezione di controllo;
- l'attivazione di una rete di sostegno sociale.

L'intervento di *counselling* individuale può prevedere alcune sessioni supplementari, periodicamente ripetute dopo la conclusione del trattamento e finalizzate alla prevenzione delle ricadute.

Un'alternativa è rappresentata dal *counselling* telefonico, che è un'alternativa meno costosa e più accessibile rispetto a quello individuale

faccia a faccia. Il *counselling* telefonico può affiancare e integrare l'intervento faccia a faccia, soprattutto in momenti particolarmente cruciali del percorso di cessazione, quali la pianificazione del tentativo di smettere e la prevenzione delle ricadute. In alcuni casi il *counselling* telefonico può sostituire del tutto quello individuale faccia a faccia. Il *counselling* telefonico può essere proattivo o reattivo. Nel primo caso, l'operatore chiama il fumatore preso in carico per offrirgli sostegno, intendendo questa attività come parte integrante del trattamento offerto al fumatore. Nel secondo caso, il fumatore o un suo familiare o conoscente contattano un numero verde o un servizio deputato al trattamento del tabagismo al fine di ricevere informazioni e consigli (37).

2.2.2 Counselling di gruppo

Nel counselling di gruppo, pazienti fumatori si incontrano, in modo e con cadenza strutturata, con un facilitatore (ad esempio, psicologo, medico, infermiere), per condividere gli stessi problemi e le stesse esperienze con altri fumatori e per apprendere nuove abilità.

A favore di questa metodica giocano il coinvolgimento individuale degli iscritti, la reciproca solidarietà, il confronto con gli altri partecipanti su difficoltà e vantaggi dello smettere di fumare, e la possibilità di riflettere sull'esperienza altrui e essere risorsa per gli altri. Anche in questo metodo si ritiene utile coinvolgere la rete familiare o amicale del fumatore.

Gli interventi di gruppo, spesso d'orientamento cognitivo comportamentale, possono raddoppiare i tassi di cessazione (OR 2.04; IC 95% 1,60-2,60) (38).

Per quanto riguarda la realtà italiana, Iliceto et al. dell'Università La Sapienza di Roma, hanno esaminato 1.282 fumatori adulti italiani sottoposti a 10 sessioni di terapia cognitivo-comportamentale (GCT) mediante counseling di gruppo, condotti in sei settimane. La probabilità di smettere di fumare diminuiva con il numero di sessioni di GCT a cui i soggetti partecipavano. Tuttavia, i soggetti trattati solo con GCT erano 2 volte più propensi a fumare rispetto ai soggetti con interventi farmacologici combinati con GCT. Inoltre, i soggetti che fumavano da prima dei 17 anni di età e le donne presentavano una probabilità del 50% superiore di continuare a fumare rispetto a soggetti che avevano iniziato più tardivamente o di sesso maschile.

Pertanto, la presenza costante del GCT, in aggiunta agli interventi farmacologici, aumentato notevolmente la probabilità di cessazione tabagica. In particolare, le donne e i soggetti che hanno iniziato a fumare prima dei 17 anni sembrerebbero essere più propensi a mantenere il comportamento di fumatori (39).

2.3 Terapia farmacologica

La terapia farmacologica è un importante pilastro del trattamento della dipendenza da tabacco, in particolare si distinguono:

1. NRT (Nicotine Replacement Therapy)
2. Bupropione
3. Vareniclina
4. Nortriptina

2.3.1 Terapia sostitutiva con nicotina (NRT)

La dipendenza da nicotina è un elemento significativo della dipendenza da tabacco, per cui l'approccio standard alla cessazione farmacologica dell'abitudine al fumo è stata l'uso della terapia sostitutiva (nicotine replacement therapy, o NRT).

La NRT ha lo scopo di fornire livelli costanti di nicotina per ridurre i sintomi da astinenza dovuti alla cessazione. Tutte le forme di NRT (gomme da masticare, cerotti transdermici, inalatori orali, spray nasali, compresse sublinguali e pastiglie) sono ugualmente efficaci e ben tollerati e aumentano la probabilità di avere successo nella cessazione (40).

La nicotina subisce il metabolismo di primo passaggio nel fegato, riducendo la biodisponibilità orale. Pertanto la via di somministrazione orale potrebbe attendibilmente produrre alti livelli di nicotina nel sistema nervoso centrale rischiando di causare eventi avversi gastrointestinali. Per evitare questo problema, i prodotti sostitutivi della nicotina sono formulati per l'assorbimento attraverso la via orale o la mucosa nasale o attraverso la pelle (cerotti transdermici). I cerotti alla nicotina hanno il vantaggio di fornire la dose di nicotina lentamente e sono disponibili in dosi differenti, con un rilascio relativo di nicotina tra 5 mg e 52,5 mg per un periodo di 24 ore, con conseguente livelli plasmatici simili ai livelli minimi documentati nei forti fumatori. La gomma alla nicotina è disponibile alle dosi di 2 mg e 4 mg, e le compresse di nicotina sono disponibili in 1 mg, 1,5 mg, 2 mg e 4 mg.

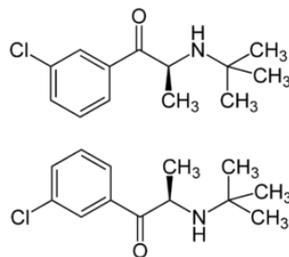
La prova che la terapia sostitutiva NRT aiuta alcune persone a smettere fumare non è ancora ben accettata, tuttavia le linee guida cliniche consigliano

NRT come trattamento di prima linea per le persone motivate a smettere di fumare seguendo uno schema di tipo farmacologico (40).

Una recente revisione della letteratura ha analizzato 150 studi; (*Nicotine replacement therapy for smoking cessation*, ref. 40) 117 studi con oltre 50.000 partecipanti sono stati utilizzati per confrontare gli effetti delle diverse formulazioni di NRT rispetto a placebo o gruppo di controllo non-NRT. Il rischio relativo (RR) di non sviluppare sintomi da astinenza per tutte le forme di NRT rispetto al controllo erano pari a 1,60 (95% CI 1,53-1,68). Pertanto, tutte le forme di NRT aumentano la probabilità di smettere di fumare dal 50 al 70%, senza differenza di efficacia tra le diverse forme di NRT.

2.3.2 Terapia con bupropione

Il bupropione, conosciuto anche come anfebutamone o β -cheto-3-cloro-N-tert-butilamfetamina è un antidepressivo atipico appartenente alla famiglia dei catinoni sostituiti o sintetici (β -chetoamfetamine) e delle amfetamine sostituite.



(RS)-2-(*tert*-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-one

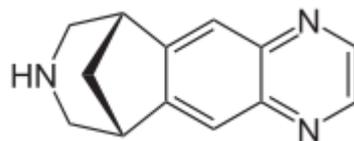
Il bupropione esercita la sua azione farmacologica inibendo la ricaptazione della dopamina e della noradrenalina. Si lega selettivamente al

trasportatore della dopamina, ma i suoi effetti sono attribuiti al reuptake della noradrenalina. Agisce anche come antagonista dei recettori dell'acetilcolina di tipo nicotinico. Questa sua azione viene sfruttata come sostegno nella cessazione all'abitudine al fumo di sigaretta, poiché il farmaco diminuisce il desiderio intenso da astinenza (“craving”) ed il piacere indotto dalla nicotina (che invece è un agonista dei recettori colinergici).

Il bupropione è efficace nel trattamento dell'abitudine al fumo da solo, raddoppiando la probabilità di cessazione tabagica rispetto al placebo (OR 1,94; IC 95% 1,72-2,19), anche in associazione con i sostituti della nicotina (41). Il farmaco può essere usato nei fumatori con broncopneumopatia cronica ostruttiva (42). La posologia efficace (300 mg/die) deve essere raggiunta gradualmente: una compressa/die per una settimana, poi una compressa due volte al giorno.

2.3.3 Terapia con vareniclina

La Vareniclina (Champix, nella forma di vareniclina tartrato),



1,6,7,8,9-tetraidro-6,10-metano-6H-pirazino[2,3-h][3]benzazepina

agisce a livello cerebrale in modo simile alla nicotina, pertanto è in grado di ridurre il desiderio di sigarette ed altri prodotti del tabacco e può aiutare alcuni pazienti a smettere di fumare. La vareniclina è un agonista parziale del

sottotipo di recettori neuronali nicotinici composti dalle subunità alfa4 e beta2. Recenti ricerche suggeriscono un ruolo primario per questi recettori nicotinici nella dipendenza nicotina e nel bisogno di fumare. Gli studi preclinici suggeriscono che la vareniclina inizialmente stimola i recettori alfa4 beta2 che mediano gli effetti dell'agonista nicotino sul rilascio di dopamina nel *nucleus accumbens* (funzione agonista). Se la nicotina viene aggiunta al trattamento con vareniclina, non viene registrato alcun incremento della risposta dopaminica (funzione antagonista). La vareniclina è ben assorbita e viene escreta prevalentemente immodificata (92%) nelle urine. Ha un'emivita di 17 ore e richiede 4,3 ore per raggiungere la massima concentrazione. Ai fumatori si raccomanda di raggiungere gradatamente in una settimana la dose terapeutica di vareniclina di 1 mg per due volte al dì, smettere di fumare all'ottavo giorno e continuare poi il trattamento per 12 settimane.

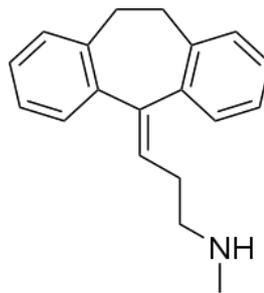
In uno studio di mantenimento, 1927 fumatori sono stati trattati in aperto con vareniclina per 3 mesi, con un tasso di prevalenza puntuale di cessazione a tre mesi del 64,1%. I fumatori che avevano raggiunto l'astinenza continuarono l'assunzione del farmaco per altri tre mesi in doppio cieco con un tasso di cessazione dalla 13° alla 52° settimana di 43,6% contro il 36,9% ($p=0,02$), suggerendo che alcuni fumatori possono beneficiare di un ciclo di terapia con vareniclina per 6 mesi per mantenere l'astinenza (43).

I risultati degli studi di fase 3 suggeriscono che la vareniclina un migliori i risultati dell'attuale trattamento per la disassuefazione dal fumo. Poiché sono stati pubblicati solo pochi studi, prevalentemente condotti in ambulatori specialistici o in ambiente di medicina generale con supporto

minimale, la vareniclina viene identificata come farmaco di seconda linea per la disassuefazione. Sulla base della documentazione ed esperienza, la vareniclina potrà essere usata come farmaco di primo impiego per la disassuefazione dal fumo.

2.3.4 Terapia con nortriptilina

La Nortriptilina appartiene alla famiglia degli antidepressivi triciclici.



*3-(10,11-diidro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-ilidene)-N-metilpropan-1-
amina*

Una recente revisione Cochrane ha valutato l'efficacia degli antidepressivi nella cessazione tabagica (44). In 6 studi, la nortriptilina confrontata al placebo (per un totale di 975 partecipanti) risultava efficace, più che raddoppiando la probabilità di cessazione rispetto al placebo (OR 2,34; IC 95% 1,61-3,41). Nei 2 studi in cui è associata a NRT vs NRT da sola (per un totale di 318 partecipanti), non appare aumentare significativamente l'effetto del NRT (OR 1,48; IC 95% 0,87-2,54); in tre studi in cui è confrontata con bupropione (per un totale di 417 partecipanti) non risultano differenze statisticamente significative (OR 1,43; IC 95% 0,90-2,27).

La nortriptilina presenta i comuni effetti collaterali dei farmaci antidepressivi triciclici (secchezza fauci, sedazione, offuscamento della vista,

stitichezza, nausea, difficoltà alla minzione). Va somministrata con cautela in soggetti con malattie cardiache (controindicata in fumatori con aritmie), della tiroide, con insufficienza epatica, feocromocitoma.

2.4 Punti chiave: farmacoterapia e disassuefazione dal fumo

1. La NRT e il bupropione SR sono trattamenti di prima linea per la disassuefazione dal fumo (livello di evidenza A, indicativo di risultati ottenuti in ripetuti studi randomizzati e controllati). I fumatori che tentano di smettere dovrebbero essere incoraggiati a usare questi farmaci per aiutare la cessazione, tranne i casi nei quali sussistano controindicazioni (livello di evidenza A).
2. Differenti formulazioni di NRT (gomme, cerotti, inalatori, spray nasali, pastiglie e compresse sublinguali) sono ugualmente efficaci nei trattamenti per la disassuefazione dal fumo (livello di evidenza A).
3. La combinazione fra un cerotto alla nicotina ed un'altra formulazione farmaceutica di NRT autosomministrata può essere più efficace di una singola formulazione di NRT (livello di evidenza B, indicativo di risultati ottenuti in un numero limitato di studi randomizzati e controllati).
4. Sia NRT che il bupropione SR sono efficaci e ben tollerati nei fumatori con malattie cardiovascolari stabili e nei pazienti affetti da BPCO (livello di evidenza A).
5. La nortriptilina può essere usata come farmaco di seconda linea per trattare la dipendenza dal tabacco (livello di evidenza B).

6. La vareniclina può avere un effetto terapeutico addizionale nel trattamento per la disassuefazione dal fumo ed è considerata un farmaco di seconda linea fino a quando non saranno disponibili maggiore documentazione ed esperienza (livello di evidenza B).

2.5 Efficacia e sicurezza della sigaretta elettronica

Il fenomeno commerciale delle sigarette elettroniche negli ultimi mesi ha avuto un'evoluzione esponenziale. Secondo gli analisti della compagnia di servizi finanziari americana, Wells Fargo, le vendite di e-cigs toccheranno i 2 miliardi di dollari entro la fine del 2013 e 10 miliardi di dollari entro il 2017. Grandi multinazionali statunitensi del tabacco quali Altria e Reynolds American hanno deciso di scendere in campo a contendersi con Lorillard il fiorente mercato delle e-cigs. Si potrà pertanto assistere ad una riduzione epocale del fumo del tabacco nel mondo, paradossalmente grazie alle industrie del tabacco che hanno risorse immense da investire nella ricerca clinica e nello sviluppo delle e-cigs.

La struttura delle sigarette elettroniche è illustrata nella figura 2.1.



Fig. 2.1 Componenti e-cigs. Led che simula la combustione, Batteria, vaporizzatore, cartuccia contenente glicerolo e nicotina, inalatore.

Nel Luglio del 2013 è stato pubblicato lo studio ECLAT (EffiCiency and safety of an eLectronic cigAreTte), il primo studio prospettico randomizzato con gruppo di controllo che ha valutato l'efficacia e la sicurezza della sigaretta elettronica su un campione di 300 fumatori non intenzionati a smettere, con monitoraggio prolungato fino a 12 mesi. I fumatori reclutati (190 uomini e 110 donne con una età media di 44 anni) ricevevano gratuitamente un kit con sigaretta elettronica Categoria® (Arbi Group srl) e cartucce con differenti dosaggi di nicotina (7.2 mg, 5.4 mg e 0 mg). Lo studio prevedeva 9 visite in un anno (52 settimane), durante le quali sono state valutate le condizioni generali di salute, il livello di monossido di carbonio espirato (eCO), le caratteristiche psico-comportamentali del fumatore e il gradimento del prodotto. Il 75% dei partecipanti, cioè 225 fumatori, si è presentato fino alla visita della 12a settimana, 211 (il 70,3%) hanno partecipato anche alla visita della 24a settimana e 183 (il 61%) sono stati presenti alla visita finale alla settimana 52. Alla 52^a settimana, l'8,7% dei fumatori che utilizzavano la sigaretta elettronica aveva smesso di fumare sigarette tradizionali, mentre il 10.3% ne riduceva il consumo di almeno il 50%. Inoltre, il 73,1% di chi smetteva definitivamente di fumare non utilizzava nemmeno la sigaretta elettronica a fine studio. Gli eventi avversi diminuivano dalla visita di base alla fine dello studio: tosse (18%), bocca secca (17%), irritazione della gola (20%) e mal di testa (10%), si riducevano già dalla seconda settimana.

Lo studio pertanto suggerisce che le sigarette elettroniche possono aiutare a ridurre il consumo di sigarette tradizionali e a smettere di fumare senza effetti collaterali.

Tuttavia è importante puntualizzare che l'Istituto Superiore di Sanità ha consegnato al Ministero della salute un aggiornamento scientifico in merito alla pericolosità delle sigarette elettroniche contenenti nicotina. Esso contiene una "valutazione del rischio" per la salute umana delle sigarette elettroniche che contengono nicotina, effettuata sulla base di un complesso algoritmo. Il rapporto conclude che le sigarette elettroniche contenenti nicotina "presentano potenziali livelli di assunzione di nicotina per i quali non si possono escludere effetti dannosi per la salute umana, in particolare per i consumatori in giovane età". La nota dell'ISS fa riferimento a quanto affermato dall'OMS. "L'OMS ritiene che sebbene i produttori vendano gli ENDS (Electronic Nicotine Delivery System) come dispositivi efficaci che aiutano a smettere di fumare, ad oggi non esiste evidenza scientifica sufficiente a stabilirne la sicurezza d'uso e l'efficacia come metodo per la disassuefazione da fumo e andrebbero regolamentati come dispositivi medici o prodotti farmaceutici e non come prodotti da tabacco" (45).

CAPITOLO III

Attività' fisica e salute umana

3.1 Effetti dell' esercizio fisico sulla salute

Il concetto di salute si è costantemente modificato nel tempo, per arrivare ad assumere, oggi, una definizione che associa strettamente una condizione di assenza di patologie ad uno stato di benessere globale della persona.

Il primo ambizioso impegno a sviluppare una strategia globale della salute per tutti, assunto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), risale al 1978 con la Dichiarazione di Alma Ata. La promozione della salute deve portare a condizioni di vita e di lavoro sicure, stimolanti, soddisfacenti, alla protezione degli ambienti naturali e artificiali, alla conservazione delle risorse naturali. Deve consentire una valutazione sistematica degli effetti dell'ambiente sul benessere delle persone e garantire strategie e azioni mirate ad indurre cambiamenti nel singolo e nella collettività. Con Decreto ministeriale 26 aprile 2007 presso il Ministero della Salute è stata presentata la Piattaforma Nazionale sull'Alimentazione, l'Attività Fisica e il Tabagismo, con il compito di formulare proposte ed attuare iniziative, in coerenza con il programma "Guadagnare salute: rendere facili le scelte salutari", approvato dal Consiglio dei Ministri per favorire in tutta la popolazione, una sana alimentazione e una maggiore attività fisica, per contrastare l'abuso di alcol e ridurre il fumo di tabacco, allo scopo di limitare il rischio di numerose malattie e migliorare la qualità della vita.

L'attività fisica regolare influisce positivamente sull'organismo, producendo effetti benefici sui sistemi respiratorio, cardiovascolare, endocrino-metabolico, immunitario, nonché sul sistema nervoso.

Le raccomandazioni congiunte dell'American College of Sports Medicine (ACSM) e dell'American Heart Association (AHA) sottolineano l'importanza per tutti gli adulti sani di età compresa tra 18 e 65 anni di svolgere attività fisica regolare (46). Tali raccomandazioni possono essere sintetizzate come segue:

1. Per promuovere e mantenere una buona salute, gli adulti di età compresa tra 18-65 anni dovrebbero mantenere uno stile di vita fisicamente attivo;
2. L'attività fisica aerobica dovrebbe essere eseguita per almeno 30 minuti al giorno per cinque giorni alla settimana se di intensità moderata, o se per almeno 20 min al giorno per tre giorni la settimana di elevata intensità;
3. Le attività d'intensità moderata ed elevata possono essere combinate, per esempio cammino sostenuto per 30 minuti due volte la settimana e jogging per 20 minuti due volte a settimana;
4. I periodi di attività fisica d'intensità moderata o elevata sono in aggiunta alle attività comunemente svolte durante la vita quotidiana;
5. L'attività aerobica d'intensità moderata, come una camminata veloce e accelerazione della frequenza cardiaca, può essere frazionata in periodi più brevi (per esempio di 10 min);

6. L'attività ad alta intensità, come il jogging, determina un aumento della frequenza respiratoria e un notevole aumento della frequenza cardiaca;
7. Inoltre, è utile almeno due volte a settimana, svolgere allenamento utilizzando i muscoli principali del corpo per mantenere o aumentare la forza muscolare e la resistenza;
8. Le persone che desiderano migliorare ulteriormente la loro forma fisica, e ridurre il rischio per le malattie croniche, devono adottare programmi di allenamento fisico anche più intensi di quelli raccomandati, vista la relazione dose-risposta tra l'attività fisica e salute.

Da un punto di vista fisiologico, l'allenamento consiste nel complesso di attività compiute dal soggetto allo scopo di migliorare la propria capacità di prestazione sportiva o lavorativa. Presupposto essenziale per il compimento dell'esercizio fisico è un'adeguata perfusione sanguigna della muscolatura scheletrica. I meccanismi con cui si realizzano le variazioni del flusso sanguigno diretto alla muscolatura scheletrica in corso di esercizio fisico sono determinati in gran parte dall'intensità e dal tipo di esercizio. Si possono considerare due categorie di esercizio fisico:

- **isometrico**, durante il quale la muscolatura che si contrae produce un'elevata tensione ed un piccolo accorciamento; il muscolo si contrae "isometricamente" senza variazione della sua lunghezza e tutta l'energia chimica liberata si trasforma in calore;

- **dinamico**, durante il quale la muscolatura che si contrae producendo un accorciamento significativo, ma una piccola tensione; una parte dell'energia chimica liberata è trasformata in energia meccanica potenziale.

Il tipo di esercizio fisico più positivo per migliorare/mantenere lo stato di salute è l'esercizio dinamico, caratteristico delle attività "aerobiche", svolte cioè interamente in condizioni di ossigenazione muscolare. Al contrario, l'esercizio isometrico, per esempio trasportare pesi, contrasta la perfusione muscolare per l'elevata pressione intramuscolare che si sviluppa durante la contrazione.

3.2 Effetti dell'esercizio sul sistema cardiovascolare

Già alla fine dell'800, Henschen (1899) aveva descritto sulla sola base di elementi di semeiotica manuale il "cuore d'atleta" (CA) e le conseguenze dell'allenamento sulla morfologia cardiaca. Il CA è un cuore ipertrofico e rappresenta una risposta funzionale al maggior lavoro cardiaco, in risposta all'allenamento. Le caratteristiche morfologiche e strutturali del cuore riflettono le diverse condizioni funzionali relative ai vari sport (47). L'adattamento morfologico del miocardio differisce fra atleti di "resistenza" (es: maratoneti) e di "potenza" (es: sollevatori di pesi). Nei primi si può riscontrare un'**ipertrofia eccentrica**, cioè un aumento delle dimensioni della cavità ventricolare sinistra e spessore di parete normale (48), indotta da un aumento della massa plasmatica che si verifica in seguito ad alcuni giorni di allenamento (49). Questo effetto si somma alla riduzione della frequenza cardiaca e all'aumento della distensibilità ventricolare che consente un maggior

riempimento diastolico. Negli secondi invece, si sviluppa “**ipertrofia concentrica**”, a causa dell’elevata pressione arteriosa che si sviluppa durante lo sforzo.

Il cuore allenato è caratterizzato da un aumento della gittata sistolica che risulta dal maggiore riempimento diastolico e maggiore svuotamento sistolico e dal fatto che quest’ultimo è aumentato dall’azione delle catecolamine, in quanto esse causano un aumento della forza di contrazione del miocardio. Gli elevati valori di gittata sistolica si associano ad una marcata riduzione della frequenza cardiaca sia a riposo sia nel corso di esercizi submassimali.

L’allenamento di tipo aerobico induce anche un aumento del flusso coronarico e della capillarizzazione del miocardio. E’ presumibile che si tratti di una modificazione che comporta un rimodellamento a livello strutturale, particolarmente a livello delle arteriole che realizzano una riduzione delle resistenze periferiche (50,51).

3.3 Effetti dell’ esercizio fisico sul sistema respiratorio

Diversi studi (52-55) hanno confrontato i volumi polmonari di soggetti sottoposti ad allenamento con quelli di individui sedentari sani. I risultati hanno evidenziato un sostanziale incremento della capacità funzionale residua, del volume espiratorio massimo al primo secondo (FEV1) e della capacità vitale. Questi effetti sono tanto più significativi quanto più in età precoce inizia l’allenamento stesso, e alcune attività (per esempio il nuoto) possono promuovere la crescita aumentando i volumi polmonari. Tuttavia, nella

maggior parte dei casi, la capacità polmonare totale e il volume residuo non appaiono influenzate dall'allenamento.

La capacità di diffusione polmonare è elevata negli atleti sotto sforzo, probabilmente come risultato di un aumento del volume di sangue e della gittata cardiaca massima. La ventilazione polmonare a riposo non subisce variazioni in seguito all'allenamento ma, già dopo poche settimane di allenamento, si osserva una riduzione della ventilazione nel corso di esercizio di intensità submassimale. In altri termini, si riduce la ventilazione polmonare a parità di consumo di ossigeno, a causa dei più bassi livelli di acido lattico e del minor aumento della frequenza cardiaca: diminuisce pertanto il dispendio energetico del lavoro respiratorio (56). La riduzione di ventilazione si realizza con un aumento dell'ampiezza del respiro e con una diminuzione della frequenza. Questo adattamento funzionale risulta importante nel lavoro fisico di resistenza perché:

- riduce l'affaticamento dei muscoli respiratori;
- rende disponibile una maggiore quota di ossigeno per i muscoli scheletrici che compiono l'esercizio (57,58).

Nel sistema respiratorio si verificano i seguenti eventi:

1. Si ha un miglioramento funzionale dei **muscoli respiratori** attribuibile, come per gli altri muscoli, all'aumento della concentrazione intracellulare degli enzimi della via ossidativa conseguente all'allenamento (59); ne consegue un aumento della capacità aerobica e una minore concentrazione di acido lattico, a

parità di lavoro respiratorio dopo allenamento. Aumenta pertanto la resistenza dei muscoli respiratori a tollerare il lavoro;

2. Sotto sforzo, l'aumento del **volume corrente** grava sia sui muscoli inspiratori che espiratori, limitando l'aumento del lavoro respiratorio;

3. La **frequenza respiratoria** può arrivare fino a 40-50 atti al minuto in un adulto sano;

4. Lo **spazio morto anatomico**, a causa della distensione delle vie aeree ad alti volumi polmonari, può aumentare leggermente durante l'inspirazione; in corso di esercizio lo spazio morto alveolare normalmente diminuisce con l'aumentare della gittata cardiaca (di conseguenza c'è una modesta variazione dello spazio morto fisiologico);

5. Si realizza una diminuzione delle **resistenze vascolari** polmonari, per il reclutamento e la distensione dei vasi;

6. Si verifica una **dilatazione bronchiale**, ben documentata nel soggetto sano (60), che minimizza il lavoro richiesto per produrre l'incremento di flusso aereo che si verifica durante l'esercizio fisico. Si tratta di una broncodilatazione molto potente, documentabile anche nei soggetti asmatici durante inalazione di istamina, che produce un minore effetto broncocostrittivo per l'inalazione durante esercizio rispetto alla condizione di riposo (61).

Diversi meccanismi contribuiscono potenzialmente all'**effetto broncodilatativo** indotto dall'esercizio. All'inizio dell'esercizio, domina la diminuzione del tono parasimpatico vagale alle vie aeree, cui consegue rilassamento della muscolatura liscia bronchiale. Durante l'esercizio aerobico,

si aggiunge l'attivazione adrenergica. Inoltre, l'aumento del volume corrente durante esercizio fisico intenso potrebbe contribuire alla distensione le pareti bronchiali e alla riduzione della reattività bronchiale (61).

In sintesi, l'esercizio fisico attiva il sistema cardio-respiratorio al fine di ottimizzare il rifornimento di O₂ ai muscoli durante il lavoro muscolare, e la rimozione della CO₂ prodotta dalla combustione aerobica dei substrati. L'allenamento regolare è necessario per mantenere il sistema in buone condizioni. L'allenamento basato sull'esercizio fisico, inoltre, esercita effetti benefici sul metabolismo e sullo stato psicofisico nel soggetto sano, ed è il principale componente dei programmi di riabilitazione in pazienti con malattie cardiache e respiratorie.

CAPITOLO IV

CONTRIBUTO SPERIMENTALE I:

Studio sugli effetti a lungo termine di un programma
di disassuefazione al fumo di sigaretta

4.1 Obiettivi

- Valutare il ruolo della terapia sostitutiva con nicotina (NRT) combinata al counseling motivazionale a breve e lungo termine;
- Definire il valore predittivo del Test di Fagerström e del Test di Mondor sui tassi di cessazione tabagica;
- Valutare le differenze fra astinenti e non astinenti a 12 mesi in termini di pack-year, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, e CO espirato;
- Valutare la correlazione fra titolo di studio ed abitudine al fumo di sigaretta;
- Valutare il ruolo del titolo di studio nella cessazione tabagica e nella ricaduta a 24 mesi.

4.2 Disegno dello studio

Studio osservazionale prospettico della durata di 24 mesi (fig.4.1). È stata distinta una fase trasversale, e una fase longitudinale con un follow up a 12 mesi.

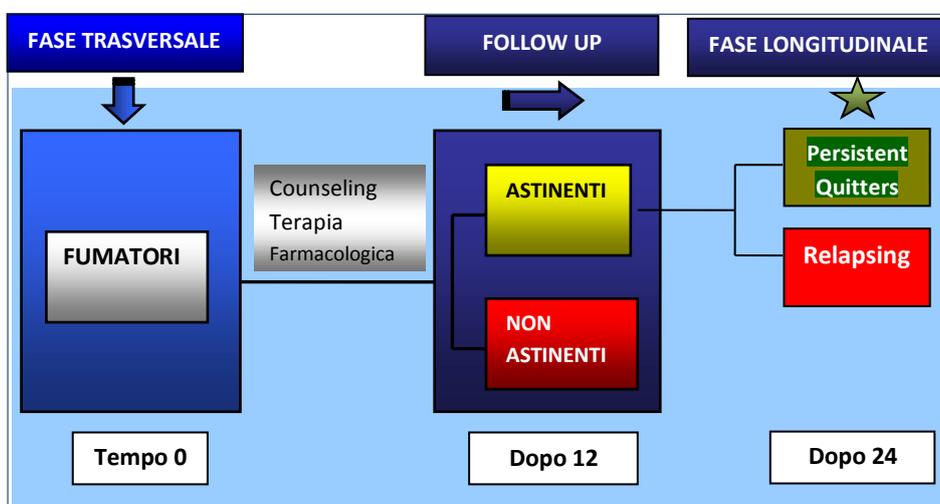


Figura 4.1. Disegno dello Studio

4.3 Materiali e Metodi

Un campione consecutivo di 148 fumatori (72 maschi e 76 femmine, età media $49,9 \pm 11,8$ anni), è stato seguito prospetticamente per 24 mesi. I criteri di esclusione sono stati: età inferiore ai 18 anni, gravidanza in corso, grave insufficienza epatica e/o renale.

I soggetti reclutati sono stati sottoposti ad una valutazione iniziale con raccolta dei dati anamnestici comprendenti sesso, età, numero di sigarette fumate al giorno, anni di fumo, titolo di studio, patologie concomitanti. Tutti i soggetti hanno firmato un modulo di consenso informato prima dell'inizio del programma. Il programma di disassuefazione tabagica includeva la terapia sostitutiva con NRT, e counseling individuale e di gruppo alternativamente una volta al mese per i primi dodici mesi.

Per ogni soggetto reclutato è stata aperta una cartella secondo le linee guida per il trattamento del tabagismo dell'Osservatorio Fumo Alcol e Droga/Società Italiana Tabaccologia (OSSFAD/SITAB) integrandola con la somministrazione del Fagenström test (FTND), e del Mondor Test.

I test spirometrici sono stati eseguiti in accordo alle raccomandazioni della Task force ATS/ERS 2005. Il monossido di carbonio nell'aria espirata (CO) è stato misurato mediante Smokerlyzer-COSMED.

La terapia con NRT è stata individualizzata e includeva varie formulazioni; la NRT è stata iniziata alla dose raccomandata, e poi gradualmente ridotta nel tempo.

Il trattamento psicologico, dalla durata media di 12 mesi con 8 sedute in media (7-10 sedute), è stato effettuato secondo un orientamento

psicoterapeutico integrato, che tiene conto degli apporti del modello teorico, strategico-relazionale e cognitivo-comportamentale. Il monitoraggio del trattamento del tabagismo e la verifica dei risultati sono stati effettuati attraverso indicatori di efficienza/efficacia tra cui la misurazione del monossido di carbonio e la spirometria.

Il programma aveva la durata di 12 mesi. I pazienti astinenti a 12 mesi sono stati ricontattati telefonicamente per raccogliere dati sull'astinenza a lungo termine (24 mesi).

4.4 Statistica

I dati sono riportati come medie e deviazione standard per le variabili continue, e percentuali per le variabili nominali. Il t di Student è stato utilizzato per confrontare le variabili tra maschi e femmine. L'ANOVA a una via, seguita dall'analisi post-hoc in accordo al metodo di Bonferroni, è stata utilizzata per l'analisi degli effetti di diverse variabili in accordo al titolo di studio. Il chi-quadro è stato utilizzato per analizzare il possibile ruolo del livello di istruzione nell'astinenza dal fumo a lungo termine.

4.5 Risultati

4.5.1 Studio Trasversale

La Tabella 1 riporta le caratteristiche del campione all'inizio dello studio. Differenze significative, se pure di modesta entità, sono state documentate tra uomini e donne riguardo alla spirometria e al punteggio del test di Mondor, con dati lievemente migliori nelle donne a parità di storia di fumo.

Tabella 1. Principali caratteristiche del campione all'inizio dello studio

	Maschi (N=72)	Femmine (N=76)
ETÁ (anni)	49,4 ± 11,6	49,1 ± 11,6
N. SIGARETTE/DIE	25,5 ± 11,5	25,2 ± 11,5
CO (ppm)	16,2 ± 7,5	16,2 ± 7,5
PACK-YEAR	42,2 ± 23,3	38,3 ± 23,6
FAGESTROM	7,6 ± 2,1	7,1 ± 2,2
MONDOR	14,7 ± 1,4#	14,0 ± 1,4
FEV ₁ (%pred)	92,6 ± 18,3#	102,4 ± 18,2
FEF _{25/75} (%pred)	71,4 ± 26,5	76,8 ± 26,7
* valori espressi come media ± deviazione standard # differenza statisticamente significativa tra i due sessi (P<0.05)		

E' stata quindi esaminata la relazione tra titolo di studio ed entità di esposizione al fumo definita dai pack-year (Fig.4.2). L'età media non differiva significativamente tra i gruppi in relazione al titolo di studio. I soggetti con

licenza elementare (5,7% del campione totale) presentavano un valore di pack-year ($74,7 \pm 35,0$) significativamente maggiore ($p < 0,0001$) rispetto ai:

1. soggetti con licenza media (31,4% del campione totale, pack-year $36,9 \pm 19,03$);
2. soggetti con diploma di scuola superiore (50,04 % del campione totale, pack-year $43,1 \pm 4,98$);
3. soggetti laureati (12,4% del campione, pack-year $32,2 \pm 15,5$).

Di contro non era evidente alcuna differenza statisticamente significativa fra i soggetti con licenza media rispetto ai soggetti con diploma di scuola secondaria superiore, ($p = 0,18$); e ai soggetti laureati ($p = 0,49$). Analogamente non esiste una differenza statisticamente significativa dei pack-year fra i soggetti con diploma di scuola secondaria superiore e i soggetti laureati ($p = 0,09$)

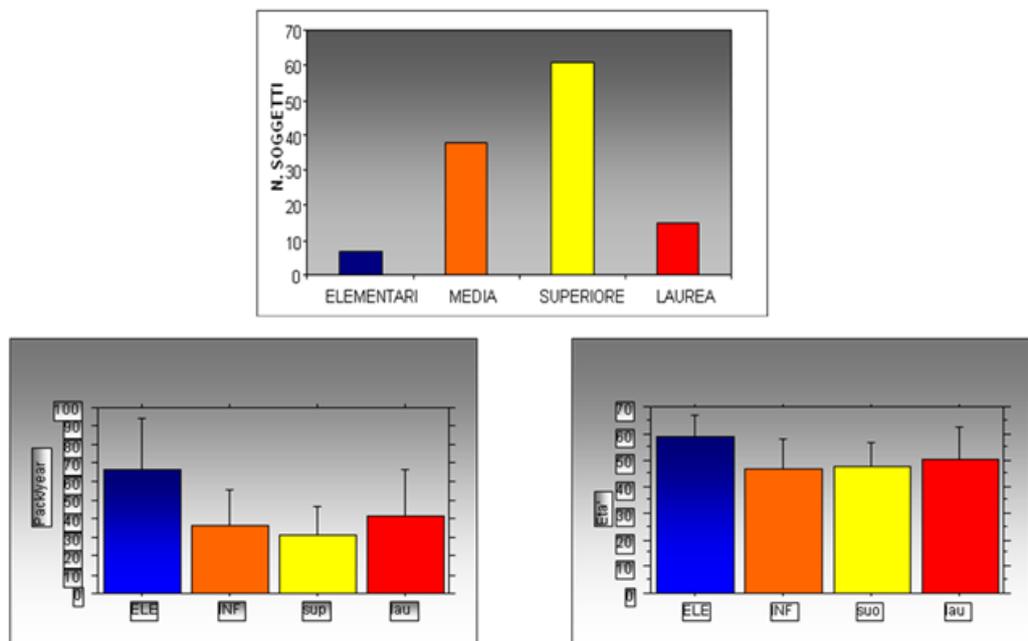


Figura 4.2 Distribuzione del campione in relazione all'età, i pack-year e il livello di istruzione (elementari, medie inferiori, medie superiori, laurea)

Pertanto, i soggetti con licenza elementare fumavano di più rispetto ai soggetti con istruzione di livello superiore, ma non era dimostrabile alcuna relazione significativa tra pack-year e titolo di studio.

4.5.2 Studio Longitudinale: risultati a 12 mesi

I pazienti arruolati sono stati avviati ad un programma di disassuefazione tabagica caratterizzato da terapia sostitutiva con NRT; counseling individuale e counseling di gruppo, alternativamente. Ciascun partecipante è stato osservato prospetticamente per 12 mesi a partire dalla data del reclutamento. Inoltre, gli astinenti a 12 mesi sono stati rivalutati a 24 mesi.

La Tabella 2 riassume i risultati dell'astensione tabagica ad un anno. Soltanto 47 soggetti, pari al 31,8% del campione, erano astinenti ad un anno. I due gruppi erano simili per tutte le variabili. Soltanto il FEV₁ era significativamente superiore nei soggetti astinenti rispetto ai non astinenti, tuttavia il range del FEV₁ era nei limiti della norma in entrambi i gruppi.

Il test di Fagerström (FTND) non è risultato predittivo di astinenza (Fig.4.3), essendo la differenza nello score FTND fra il gruppo astinenti ($7,4 \pm 1,94$) e il gruppo non astinenti ($7,3 \pm 1,94$) statisticamente non significativa ($p= 0,48$). Analogamente non si evince una differenza statisticamente significativa nei risultati del Mondor test ($p=0,11$) fra il gruppo astinenti ($14,55 \pm 1,084$) e il gruppo non astinenti ($14,2 \pm 1,5$).

Non sono state riscontrate differenze significative tra astinenti e non astinenti in rapporto al sesso (dati non riportati).

Tabella 2. Caratteristiche del campione rispetto all'astensione tabagica a 1 anno

	<i>ASTINENTI</i>	<i>NON ASTINENTI</i>	<i>IC AL 95%</i>	<i>P VALUE</i>
SOGGETTI	47 (31,8%)	101 (68,2%)		
ETÁ (anni)	50,9 ± 10,8	48,7 ± 12,0	-6,7:2,18	0,15
N. SIGARETTE/DIE	25,9 ± 9,2	24,8 ± 12,5	-5,49:3,03	0,31
CO (ppm)	16,4 ± 7,1	16,1 ± 7,7	-3,23:2,5	0,40
PACK-YEAR	44,2 ± 24,6	38,2 ± 22,5	-14,90:2,8	0,09
FAGESTROM	7,4 ± 1,9	7,3 ± 1,9	-0,83:0,80	0,48
MONDOR	14,6 ± 1,1	14,3 ± 1,5	-0,82:0,24	0,11
FEV ₁ (%pred)	101,7 ± 18,2	95,5 ± 18,1	-13,1:0,72	0,042
FEF _{25/75} (%pred)	77,2 ± 28,5	72,6 ± 25,5	-15,2:5,87	0,19
* valori espressi come media ± deviazione standard				

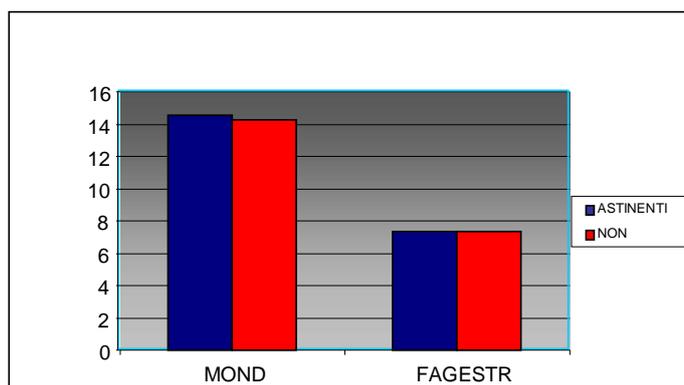


Figura 4.3 Punteggi del test di Mondor e di Fagenström nei gruppi di astinenti e non astinenti a 12 mesi

Tra i parametri di funzionalità respiratoria, anche il FEF₂₅₋₇₅ non correla con l'astinenza ad un anno. In particolare il FEF₂₅₋₇₅ che rappresenta il volume di aria espirata tra il 25% e il 75% della Capacità Vitale Forzata (CVF), ed è

utilizzato come indice di ostruzione delle vie aeree periferiche, nel gruppo astinenti presentava un valore medio lievemente inferiore alla norma ($77,2\% \pm 28,4\%$), mentre l'ostruzione periferica risultava più marcata ($72,6\% \pm 25,5\%$) nel gruppo non astinenti. Tuttavia la differenza dei due sottogruppi non raggiunge una significatività statistica ($p= 0,19$). Pertanto, anche i risultati del $FEF_{25/75}$ non evidenziano una chiara correlazione fra limitazione del flusso aereo e cessazione tabagica (Fig. 4.4).

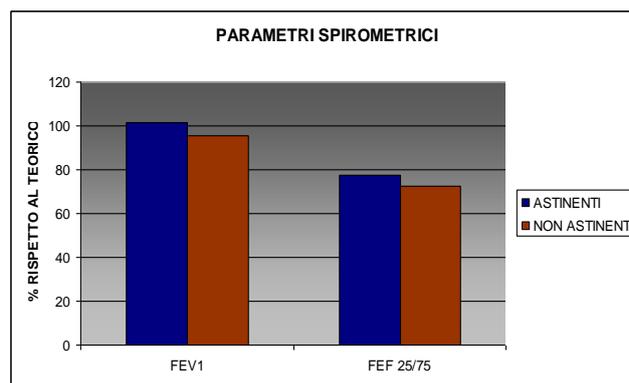


Figura 4.4 Differenze non significative di FEV1 e FEF 25-75 tra astinenti e non astinenti

4.5.3 Studio Longitudinale: risultati a 24 mesi

Nello studio a 24 mesi (Tabella 3), 13 dei 47 soggetti (27,7% degli astinenti) hanno ripreso a fumare. Non sono state evidenziate differenze significativamente rilevanti fra i soggetti “relapsing” e gli astinenti a 24 mesi (“persistent quitters”) per: età, numero di sigarette fumate/die, CO (ppm), FTND, e FEV_1 .

Tabella 3. Fase longitudinale a 24 mesi.

	RELAPSING SUBJECTS	PERSISTENT QUITTERS	P VALUE
SOGGETTI	13	34	
ETÁ (anni)	51,6 ± 13,0	49,3 ± 9,1	NS
N. SIGARETTE/DIE	28,8 ± 8,3	25,2 ± 10,5	NS
CO (ppm)	16,7 ± 5,8	15,3 ± 7,2	NS
FAGESTROM	7,7 ± 2,0	7,2 ± 1,9	NS
FEV ₁	93,8 ± 25,6	104,0 ± 14,0	NS

Tabella 4. Fase longitudinale a 24 mesi.

	RELAPSING SUBJECTS	PERSISTENT QUITTERS
PRIMARY SCHOOL	5	0
MIDDLE SCHOOL	5	4
SECONDARY SCHOOL	3	25
GRADUATE EDUCATION	0	5

P<0.0001 by χ^2

La Tabella 4 illustra i risultati a 24 mesi in rapporto al titolo di studio. Il 100% dei soggetti con licenza elementare che aveva smesso di fumare a 12 mesi aveva ripreso a 24 mesi (**relapsing subjects**). Di contro il 100% dei soggetti laureati hanno mantenuto il loro stato di astinenti al fumo (**persistent quitters**). Pertanto, mentre a 12 mesi non si osservava alcun effetto del titolo di studio sulla ripresa del fumo, la persistenza della astensione a 24 mesi è

inversamente correlata al titolo di studio ($p < 0.0001$, Chi quadro).

4.6 Discussione

I risultati del nostro studio indicano che un programma strutturato di disassuefazione tabagica è utile nel raggiungimento di un'astensione duratura dal fumo di sigarette, che tuttavia diminuisce nel tempo. Un basso livello di istruzione è associato ad un maggior pack-year nello studio trasversale, e ad una maggiore frequenza di ricadute tra 12 e 24 mesi. Al contrario, durante i 12 mesi del programma di disassuefazione non è stato osservato alcun effetto significativo del titolo di studio; questo dato suggerisce che i soggetti con bassa scolarità potrebbero aver bisogno di un programma più prolungato di supporto psicologico. Infine, non sono stati evidenziati altri fattori predittivi di successo, né tra le variabili spirometriche, né tra i questionari per la valutazione della dipendenza o della motivazione.

I nostri dati indicano che il 31% dei soggetti era astinente alla fine del programma di disassuefazione tabagica, in linea con i risultati di studi randomizzati e controllati che hanno utilizzato la terapia di gruppo e NRT che mostrano tassi di cessazione intorno al 30% (65). Questi dati sono in favore di un intervento combinato, farmacologico e di supporto, rispetto all'uso della NRT da sola. Una metanalisi Cochrane ha dimostrato che la NRT aiuta i fumatori a smettere (66) ma il tasso di astinenza a un anno era del 17% per la NRT e del 10% per il gruppo di controllo. Un totale di 105 studi randomizzati controllati con placebo hanno mostrato un *odds ratio* di 1,8 (95% CI tra 1,7 e 1,9) a favore della NRT contro il placebo.

Una parte cruciale del programma di disassuefazione tabagica è pertanto costituita dalle visite programmate per alcuni mesi dopo la data della cessazione. L'aumento del numero delle visite fino a 8 può aumentare la percentuale di successo. Il seguente programma di visite può essere raccomandato: settimane 1, 2, 4, 8 e 12, e 6 e 12 mesi dopo la data di cessazione. Dovrebbero essere tenute di conto alcune considerazioni allo scopo di procurare al fumatore il migliore aiuto durante il periodo di *follow-up*. A volte, gli ex-fumatori sentono la necessità fumare di nuovo anche oltre i primi giorni dopo la cessazione. Questa sensazione turba molto il fumatore e può condurre alla ripresa dell'abitudine al fumo. I fumatori dovrebbero essere informati che tali sensazioni sono comuni e dovrebbero essere incoraggiati a riflettere sulla loro motivazione a smettere di fumare. Mettere in pratica attività gratificanti durante questa fase può essere molto utile per alleviare questa sensazione. Qualche volta i fumatori in astinenza possono soffrire di sintomi di astinenza per lunghi periodi.

La conoscenza dei sintomi, della durata, dell'intensità e dell'evoluzione, aiuta i fumatori a mantenere l'astinenza. Inoltre, bisogna considerare di estendere l'uso di farmacoterapia oltre il periodo di trattamento raccomandato o usare una combinazione di diversi tipi di trattamento farmacologico. Alternativamente, dovrebbero essere prese in considerazione dosi più elevate di NRT per alleviare la sindrome di astinenza. Non c'è prova che queste procedure aumentino i rischi per la salute. In situazioni speciali (occasioni sociali, mangiare e bere, incontrare amici, ecc.), i fumatori si possono sentire talmente sicuri di sé da provare a fumare solo una sigaretta.

Spesso questa “sigaretta innocente” può immediatamente portare a riprendere di nuovo l’abitudine al fumo (66).

Uno dei maggiori ostacoli nella lotta al tabagismo è rappresentato dal fatto che molti dei benefici per la salute dell’astinenza dal fumo di tabacco si realizzano in un lungo periodo. Studi internazionali hanno evidenziato una correlazione tra tassi di cessazione dell’abitudine tabagica e variabili socio-demografiche quali età, istruzione, professione, etnia e stato civile (67). In particolare, la distribuzione dell’abitudine tabagica non è omogenea nelle diverse classi sociali, e l’istruzione sembra essere uno dei maggiori predittori sociodemografici sia della prevalenza di fumatori sia dei tassi di cessazione (un’istruzione inferiore sembra essere associata ad una più alta prevalenza e ad una minore cessazione) (68). Dati epidemiologici relativi agli Stati Uniti indicano che la percentuale dei fumatori che hanno smesso di fumare è circa 34% tra gli individui con bassi livelli di istruzione, e raddoppia (74%) tra le persone laureate (69).

I nostri dati confermano che il livello d’istruzione è una variabile importante, sia prima dell’inizio del programma di disassuefazione, sia soprattutto nei 12 mesi successivi alla sua interruzione. Fattori individuali e socio-culturali ambientali possono favorire la ripresa del fumo in soggetti con limitata istruzione. Al contrario, soggetti con elevato grado di istruzione sono probabilmente più motivati, ma anche risultano socialmente meno esposti alla tentazione di riprendere a fumare.

Per quanto riguarda le variabili predittive di mantenimento dell’astinenza, l’apparente discrepanza fra i nostri dati e altri risultati che

indicano la possibilità di utilizzare il FTND e il Mondor test come parametri predittivi di astinenza ad un anno (3) potrebbe essere secondaria al numero relativamente basso di soggetti esaminati. L'analisi dell'errore di tipo 2 applicata ai risultati del test di Mondor rivela che più di 100 soggetti per gruppo sarebbero necessari per dimostrare una differenza significativa tra gli astinenti e i non astinenti ad un anno, assumendo che le medie e la variabilità del campione rimangano stabili all'aumentare del numero di osservazioni. Poiché il nostro campione di soggetti astinenti era di 47 pazienti, non si può escludere che un campione più numeroso avrebbe fornito risultati in linea con le precedenti osservazioni. Similmente, un numero di osservazioni maggiore (>100) avrebbe potuto evidenziare una differenza significativa tra il numero di pack-year nel gruppo astinenti ($44,23 \pm 24,57$) e quello del gruppo non astinenti ($38,21 \pm 22,50$, $p = 0,09$).

Studi longitudinali hanno dimostrato che smettere di fumare riduce il tasso del declino del FEV1 ad un valore vicino a quello dei non fumatori. Il FEV1 può aumentare di poco dopo la cessazione dell'abitudine al fumo ma non raggiungerà mai il livello atteso per un non fumatore.

Il problema delle ricadute può avere ripercussioni negative sulla salute respiratoria. C'è un'evidenza contrastante per coloro che sono fumatori intermittenti cioè che smettono di fumare e poi ricominciano (chiamati "restarters"). Secondo alcuni studi, i restarters avrebbero un declino più rapido nel FEV1 rispetto a coloro che continuano ed agli ex-fumatori (70). Al contrario, i dati dal *Lung Health Study* suggeriscono che coloro che avevano fatto diversi tentativi per smettere di fumare avevano una ridotta perdita di

funzione respiratoria, ad analoghe dosi cumulative di sigarette, rispetto a quelli che continuavano a fumare. Invece il dimezzamento del consumo di sigarette giornaliere per 2 anni, facendo nel frattempo uso di un inalatore di nicotina, non aveva alcun effetto sul FEV1 (71).

Uno studio recente ha analizzato un campione di 730 giovani italiani studenti di Medicina. I fumatori abituali erano il 20.4% del campione (maschi 22.4%, femmine 19.1%). All'analisi multivariata, gli studenti delle università del Sud-Italia erano più frequentemente fumatori (OR = 2,00; 95% CI: 1,03-3,97) (72). Quindi, un futuro medico su cinque fuma, specie al Sud, mentre solo il 10% degli studenti del campione totale riferisce di aver ricevuto un training specifico riguardante la cessazione tabagica. La maggior parte degli intervistati (87%) ha sottoscritto l'esigenza di introdurre programmi specifici di training per la cessazione del fumo per gli operatori sanitari (72).

È auspicabile che la futura ricerca riguardante il consumo di tabacco indaghi sui fattori potenzialmente in grado di spiegare la relazione tra basso status socio-economico e l'uso del tabacco, con particolare riferimento all'associazione tra status socio-economico, iniziazione al fumo e cessazione dell'abitudine tabagica. Appare altresì importante valutare come i trattamenti disponibili per contrastare la dipendenza da nicotina possano essere meglio utilizzati per trattare popolazioni speciali come gli individui con bassi livelli di istruzione (73).

CAPITOLO V

Contributo sperimentale II: studio “*Maratona*”

5.1 Introduzione

L'esercizio fisico è un modello per studiare la risposta del sistema cardio-respiratorio all'aumento delle richieste metaboliche, sia in condizioni fisiologiche che in pazienti con malattie cardiovascolari o polmonari. La classica descrizione degli effetti dell'esercizio fisico riguarda le variazioni di portata cardiaca e di ventilazione richieste per aumentare l'apporto di ossigeno ai muscoli scheletrici in attività. E' noto che sia la ventilazione che la portata cardiaca aumentano linearmente con l'intensità dello sforzo fisico; la ventilazione inoltre subisce un ulteriore aumento al raggiungimento della soglia anaerobica, quando l'aumentata produzione di acido lattico richiede un compenso respiratorio per mantenere il pH del sangue costante (74) (Fig. 5.1).

Questa visione "meccanicistica" del sistema cardio-respiratorio durante esercizio fisico è stata negli ultimi anni integrata da un approccio "biologico", allo scopo di esaminare la complessa risposta degli apparati cardiovascolare e respiratorio anche riguardo alla componente cellulare e al rilascio di mediatori. Per esempio, la scoperta dell'ossido nitrico ha fornito una base biologica alla vasodilatazione muscolare durante esercizio (75), mentre l'insorgenza di sintomi respiratori da sforzo negli asmatici è stata studiata riguardo al ruolo patogenetico dei peptido-leucotrieni (76). Queste nuove informazioni hanno ricadute anche sul piano terapeutico, visto che la limitazione funzionale delle malattie cardio-respiratorie è tipicamente evidenziata dalla comparsa di sintomi da sforzo, per esempio, angina o dispnea.

Questi dati sono stati ottenuti mediante studi non invasivi, che hanno utilizzato metodiche normalmente applicate ai pazienti con malattie respiratorie, quali l'induzione dell'espettorato mediante soluzione salina ipertonica per studiare la composizione cellulare delle vie aeree di conduzione, o lo studio dell'ossido nitrico esalato, usualmente utilizzato in soggetti asmatici come indicatore di flogosi bronchiale.

L'originalità di tali studi risiede nella raccolta di campioni negli atleti non soltanto in condizioni di riposo, ma anche al termine di eventi agonistici, al fine di studiare direttamente gli effetti dell'esercizio sulle cellule delle vie aeree.

Il primo studio, in occasione della Maratona di Palermo del 1998, ha documentato un cospicuo aumento dei PMN nell'espettorato indotto di atleti amatoriali non asmatici studiati immediatamente dopo una Maratona (77), in assenza di significativi livelli di inquinanti atmosferici (traffico urbano interrotto per tutta la durata della gara).

Normalmente, l'espettorato indotto dimostra una prevalenza di macrofagi (circa il 60% delle cellule totali) sui polimorfonucleati neutrofili (PMN, circa il 35-40% delle cellule totali). Inoltre, nonostante i PMN fossero elevati sia a riposo che soprattutto dopo la gara, essi non mostravano chiari segni di attivazione proinfiammatoria, con normale concentrazione di elastasi, un enzima tipicamente prodotto dai PMN attivati, nell'espettorato indotto post-gara (77).

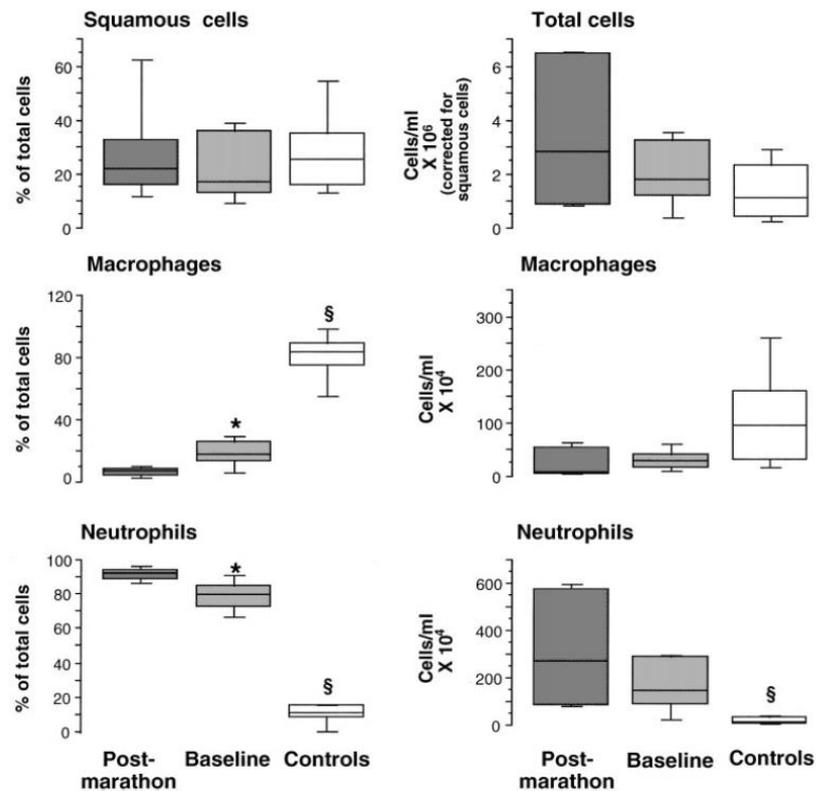


Figura 5.2 Composizione cellulare dell'espettorato indotto in maratoneti dopo la gara (post-marathon), a riposo (baseline), ed in un gruppo di controlli sedentari (Bonsignore 2001).

5.1.2 Studio dose-risposta: le cellule delle vie aeree dopo una Mezza

Maratona

Per meglio comprendere la patogenesi della neutrofilia delle vie aeree riscontrata nei maratoneti, uno studio successivo ha esaminato gli effetti della Mezza maratona sulle cellule delle vie aeree. E' stato ipotizzato che campioni raccolti dopo una gara di corsa più breve potessero fornire dati utili sul decorso temporale delle modificazioni indotte dall'esercizio fisico.

Sono stati studiati in totale 15 atleti dilettanti sia a riposo che dopo gare di Mezza maratona in tempi diversi dell'anno (ottobre, maggio e novembre)

(78). A differenza dei risultati ottenuti dopo la Maratona, la conta dei PMN era invariata, mentre la conta assoluta di cellule epiteliali bronchiali (BEC, bronchial epithelial cells) era significativamente aumentata dopo la gara (Figura 4). Inoltre, una significativa percentuale delle BEC (circa il 25%) risultavano apoptiche all'indagine con metodo TUNEL (18) (Figura 5.3).

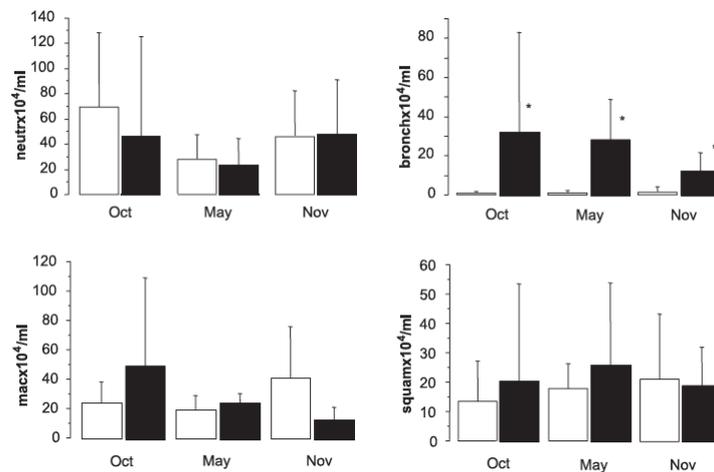


Figura 5.3 Conte cellulari dopo una gara di Mezza maratona. E' evidente l'aumento post-gara (colonne nere) delle BEC (78).

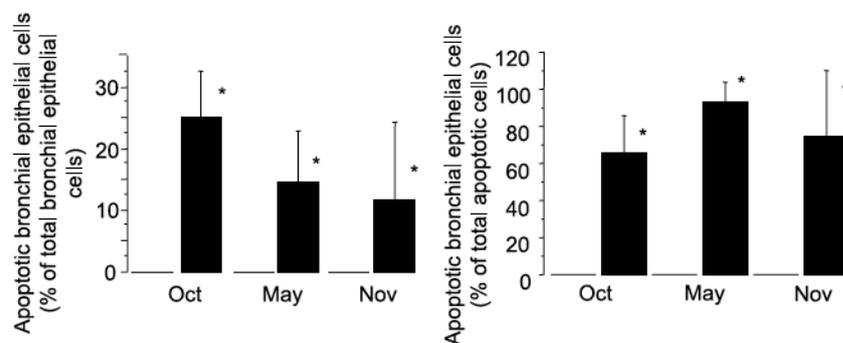


Figura 5.3 L'apoptosi delle cellule epiteliali bronchiali era praticamente assente in condizioni di riposo, mentre aumentava significativamente dopo ogni gara di Mezza maratona (78).

La concentrazione d'interleuchina-8 (IL-8) nel surnatante dell'espettorato indotto è stata analizzata in quanto IL-8 è un fattore

chemiotattico per i PMN; i risultati hanno mostrato livelli quasi raddoppiati di IL-8 dopo una gara di Mezza maratona rispetto al basale, che correlavano positivamente con la conta assoluta delle BEC (Figura 5.4).

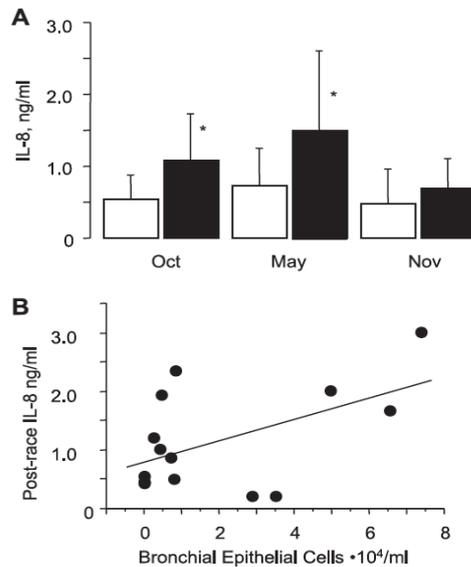


Figura 5.4. La concentrazione di IL-8 aumenta dopo la Mezza maratona (pannello A; condizioni di riposo: colonne bianche, post-gara: colonne nere) e correla con le conte delle BEC nell'espettorato (pannello B) (78).

Questi dati indicano che l'esercizio intenso di endurance provoca una lesione acuta presumibilmente di lieve entità a livello dell'epitelio bronchiale, associata a rilascio di IL-8 nelle vie aeree, responsabile del successivo afflusso di PMN nelle vie respiratorie, come già documentato nei maratoneti. La durata della gara di Mezza maratona potrebbe non essere sufficiente perché l'afflusso di PMN possa essere documentato nell'espettorato indotto eseguito poco dopo la fine della gara. Questa ipotesi trova conferma in un altro studio (79) in atleti amatoriali, nei quali l'espettorato indotto raccolto la mattina dopo una gara di Mezza maratona mostrava una bassa concentrazione di IL-8 e aumento dei

PMN, suggerendo una transitoria attivazione infiammatoria indotta dall'esercizio.

Uno studio eseguito da Denguezli e coll. ha esaminato l'espettorato indotto in condizioni basali in atleti corridori amatoriali durante un periodo di competizione rispetto a periodi di allenamento meno intenso. La concentrazione di IL-8 nelle vie aeree aumentava nel periodo di competizione, ma non sono state trovate correlazioni con la conta delle cellule dell'espettorato (80). Questi dati sono in accordo con l'ipotesi che l'esercizio intenso e ripetuto sia associato ad infiammazione delle vie aeree.

5.2 Obiettivi dello studio

Poiché gli studi precedenti sugli atleti sono stati condotti utilizzando campioni di espettorato globale (tecnica di Fahy), è stato studiato un nuovo gruppo di atleti mediante analisi dell'espettorato indotto proveniente dal lume bronchiale (tecnica dei "plugs"), al fine di meglio caratterizzare le variazioni delle cellule delle vie aeree indotte dall'esercizio fisico di endurance intenso.

5.3 Materiali e metodi

Dati sulla funzionalità respiratoria e campioni di espettorato indotto sono stati raccolti a riposo, dopo una gara di Maratona o Mezza maratona, e la mattina dopo la gara (fase di recupero). Questi esperimenti sono stati condotti in occasione della Maratona di Palermo del 18 novembre 2012.

Atleti

In previsione dello studio, alcuni giorni prima della gara, sono stati reclutati 11 atleti amatoriali divisi tra Mezza-maratona (Mm, n=6) e Maratona (M, n=5). Gli atleti sono stati informati dello scopo e del protocollo dello studio (analisi dell'espettorato indotto), ed hanno firmato il modulo di consenso informato prima dell'esecuzione degli esami. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico degli Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, sede dell'attività di ricerca.

Tutti i soggetti erano non fumatori e clinicamente sani, e non avevano avuto episodi infettivi delle vie aeree o altra malattia nelle tre settimane precedenti la gara. Inoltre nessun soggetto riferiva una diagnosi clinica di asma, sintomi simili all'asma o assunzione di corticosteroidi o antiinfiammatori non steroidei per qualunque motivo.

Gli atleti erano tutti corridori amatoriali con una esperienza agonistica media di 13 ± 7 anni ed correvano 80 ± 20 km/settimana in un ambiente extraurbano (Parco La Favorita, Palermo).

In tutte le condizioni, gli atleti sono stati sottoposti all'esecuzione di tre esami: spirometria, prelievo venoso e induzione dell'espettorato. I dati sono stati raccolti:

- a) alcuni giorni prima della gara, dopo almeno 24 ore dall'ultimo allenamento;
- b) 2 ore circa dopo la gara di Maratona o Mezza-maratona;
- c) la mattina successiva alla gara.

Spirometria

L'esame spirometrico è stato eseguito prima e dopo induzione dell'espettorato, secondo le indicazioni ATS-ERS (81) (Figura 9).

Prelievo venoso

Circa 12-13 cc di sangue venoso sono stati prelevati da una vena periferica in EDTA per l'esame emocromocitometrico. IL siero è stato conservato a -20°C per la successiva analisi dei markers di danno muscolare (LDH, CPK).

Induzione e processamento dell'espettorato

L'espettorato indotto è una tecnica che permette il recupero delle cellule dell'apparato respiratorio in modo non invasivo, consentendo il processamento della componente cellulare e la valutazione del tipo e dell'intensità dell'infiammazione nelle vie aeree (82). L'esame consiste nell'indurre la produzione di espettorato mediante l'inalazione di soluzione salina ipertonica al 5%.

L'espettorato è costituito da una componente fluida e una componente cellulare. Nella prima componente (surnatante) possiamo studiare i mediatori dell'infiammazione, mentre nella seconda (pellet) può essere analizzata la componente cellulare, costituita da cellule epiteliali bronchiali, macrofagi e cellule infiammatorie.

L'esame è eseguito in presenza di un medico. Effetti minori della soluzione salina ipertonica sono il sapore salato e, talvolta, la sensazione d'irritazione dell'orofaringe. Dopo risciacquo della cavità orale con soluzione fisiologica ed eliminazione delle secrezioni nasali per ridurre al minimo la

contaminazione salivare, il soggetto è esposto ad una soluzione salina ipertonica (5%) per aerosol per 20 min. L'aerosol è somministrato con un nebulizzatore ultrasonico (particelle media diametro 2,5 mm, uscita 1 ml / min; Fisoneb, Fisons Italchimici Spa, Roma, Italia). Il soggetto interrompe regolarmente la procedura per tossire e l'espettorato è raccolto in fiale sterili. Dopo la procedura, si esegue spirometria per documentare assenza di broncospasmo. Nei soggetti in cui si sviluppa broncocostrizione, si somministra un broncodilatatore per inalazione, e si ricontrolla la spirometria fino a risoluzione del broncospasmo.

Processamento

L'espettorato degli atleti esaminati è stato processato secondo la tecnica dei "**plugs**" (82). L'espettorato raccolto in provette da 50 ml è stato versato su piastra di Petri per individuare i plugs (tappi di muco), che sono stati prelevati con una pinzetta ed inseriti in una provetta da 50 ml. Alla quantità di espettorato selezionato è stato aggiunto un uguale volume di DDT (mucolitico) (0,1 % in soluzione salina, Sigma, St. Louis, MO). Dopo l'omogenizzazione, il campione di espettorato è stato filtrato attraverso un filtrino in rete di nylon e successivamente centrifugato a 800 RPM per 10' per separare il surnatante dal pellet cellulare. Il surnatante è stato aspirato, aliquotato e congelato a -80° per le successive analisi biochimiche.

Si è quindi effettuata la conta vitale (trypan blue). Per la conta differenziale, i vetrini sono stati letti in duplicato, con conte di almeno 400 cellule/vetrino. La conta delle cellule squamose (indicative di contaminazione

dal cavo orale) è stata sottratta dalla conta cellulare totale, e la conta differenziale espressa come percentuale corretta.

I campioni di espettorato sono stati considerati adeguati se il volume dell'espettorato era almeno 1 ml, con cellule squamose inferiori al 50% nella conta differenziale.

Statistica

I dati sono espressi come medie e deviazione standard. L'analisi di varianza a 2 vie è stata usata per valutare gli effetti della diversa distanza di gara e dei diversi tempi sperimentali sulle cellule delle vie aeree ottenute mediante espettorato indotto. I dati tra i due gruppi di atleti sono stati paragonati mediante t-test per dati non appaiati. Significatività a 0.05 in tutti i test.

5.4 Risultati

La Tabella I riporta i dati antropometrici degli atleti. I due gruppi erano simili per età ed esperienza agonistica, mentre l'allenamento settimanale era significativamente maggiore nei maratoneti rispetto agli atleti della Mezza maratona.

Tabella I. Dati antropometrici

	Mezza maratona (n=6)	Maratona (n=5)
Età (anni)	44.3±10.2	45.0±3.2
Peso (kg)	75.7±12.0	65.8±6.2
Altezza (cm)	1.78±0.09	1.70±0.05
Esperienza agonistica (anni)	15.5±7.0	12.3±9.0
Allenamento settimanale (km)	60±20	99±23*
Tempo di gara (min)	101±18	218±35

* $p < 0.05$ t-test per dati non appaiati.

La tabella II riporta i dati spirometrici a riposo, alla fine della gara, e il giorno dopo. Nessun soggetto ha riferito sintomi respiratori in condizioni di base o dopo la gara. L'induzione dell'espettorato non ha causato sintomi o alterazioni spirometriche (dati non riportati).

Tabella II Spirometria

	Mezza maratona	Maratona
FEV ₁ L		
Base	4.31 ± 1.04	4.03 ± 0.42
Gara	4.28 ± 0.96	3.99 ± 0.43
Post	4.21 ± 1.08	3.74 ± 0.31
FEV ₁ %		
Base	111.3 ± 21.1	114.5 ± 9.3
Gara	110.3 ± 18.2	114.8 ± 7.3
Post	105.2 ± 18.5	107.8 ± 5.8
FVC L		
Base	5.23 ± 0.85	4.88 ± 0.56
Gara	5.33 ± 0.71	4.74 ± 0.47
Post	5.29 ± 0.97	4.69 ± 0.54
FVC %		
Base	110.5 ± 15.8	114.0 ± 10.4
Gara	112.3 ± 10.5	111.8 ± 6.5
Post	108.2 ± 11.8	110.6 ± 7.9
FEV ₁ /FVC %		
Base	81.6 ± 7.1	82.7 ± 2.7
Gara	79.7 ± 9.0	84.2 ± 2.3
Post	78.9 ± 7.8	80.0 ± 3.6
FEV ₁ /FVC, %		
Base	103.0 ± 7.6	104.5 ± 3.1
Gara	100.5 ± 10.0	106.6 ± 2.5
Post	99.2 ± 8.1	101.2 ± 4.8

L'esame della Tabella II evidenzia l'assenza di significative variazioni di funzione respiratoria dopo la gara, o tra i due gruppi di atleti. I valori medi suggeriscono un trend verso un lieve aumento del rapporto FEV₁/FVC alla fine della gara soltanto negli atleti che correvano la Maratona (variazione non

significativa). Il giorno dopo la gara i valori spirometrici tendevano a ridursi, ma le variazioni non erano significative.



Fig. 5.5 Esecuzione della Spirometria all'arrivo

Espettorato indotto

La Figura 5.6 mostra le variazioni delle conte cellulari totali e differenziali nell'espettorato indotto nei due gruppi di atleti. I dati indicano assenza di differenze significative nella cellularità totale tra i due gruppi di atleti o tra le diverse condizioni sperimentali (Figura 5.6, pannello in alto a sinistra). Invece, le conte differenziali dei PMN erano aumentate alla fine della gara e nel post-gara rispetto ai valori riscontrati a riposo pre-gara, con reciproche variazioni dei macrofagi, sia negli atleti della Mezza maratona che negli atleti della Maratona. Le conte differenziali delle BEC erano similmente aumentate alla fine della gara nei due gruppi di atleti.

L'aumento delle conte differenziali dei linfociti negli atleti del gruppo Maratona rispetto a quelli del gruppo Mezza maratona, senza differenze significative tra le differenti condizioni sperimentali, è un dato inatteso. Come negli studi precedenti, non abbiamo osservato variazioni significative nelle conte differenziali degli eosinofili.

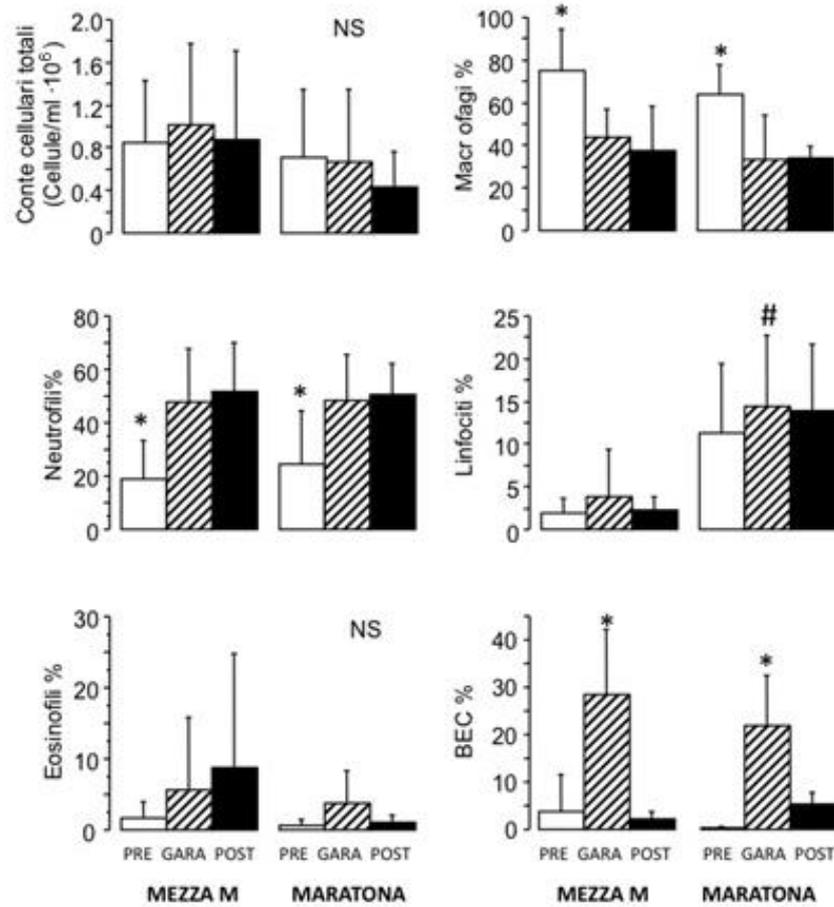


Figura 5.6. Conte totali e differenziali delle cellule dell'espettorato indotto negli atleti di Mezza maratona (colonne a sinistra) e Maratona (colonne a destra). BEC: cellule epiteliali bronchiali. Il grafico riporta i dati ottenuti prima della gara (PRE), alla fine della gara (GARA) e il giorno successivo (POST). Analisi mediante ANOVA a 2 vie. * differenza significativa tra condizione (pre-gara-post); # differenza significativa tra gare (Mezza maratona-Maratona)

5.5 Discussione

Lo scopo del nostro studio era di caratterizzare le variazioni delle cellule delle vie aeree in atleti Maratoneti, analizzando l'espettorato indotto, e le variazioni temporali della composizione cellulare includendo nel periodo di osservazione il giorno dopo la gara. Utilizzando la tecnica dei plugs per esaminare le cellule delle vie aeree negli atleti, la composizione delle cellule delle vie aeree risultava simile indipendentemente dalla durata della gara. Sia negli atleti della Mezza maratona che in quelli della Maratona, dopo la gara le BEC e i PMN aumentavano. Le BEC si normalizzavano rapidamente ed erano normali già la mattina dopo la gara, mentre i PMN nell'espettorato erano ancora elevati.

I dati della composizione dell'espettorato indotto di questo studio differiscono da quelli degli studi precedenti nei seguenti aspetti:

a) i PMN erano aumentati nell'espettorato sia negli atleti della Mezza maratona che della Maratona. L'aumento dei PMN era simile dopo la gara e la mattina dopo, senza differenze significative nelle conte differenziali rispetto alla durata della gara. L'aumento dei PMN nelle vie aeree risultava persistente fino alla mattina dopo la gara in entrambi i gruppi di atleti, suggerendo un effetto prolungato dello stimolo chemiotattico, presumibilmente simile dopo le due gare;

b) L'aumento delle BECs era paragonabile nei due gruppi di atleti, e transitorio come mostrato dalla normalizzazione delle BEC nell'espettorato indotto raccolto il mattino dopo la gara. Nel primo studio sui maratoneti, invece, non era stato riscontrato alcun aumento delle BEC dopo la gara di

Maratona. La differenza tra i risultati dei due studi è probabilmente spiegabile sulla base di differenze metodologiche. Nel primo studio, infatti, era stata usata la tecnica di Fahy et al (83), che ha lo svantaggio della contaminazione dell'espettorato da parte di cellule provenienti dal cavo orale. La tecnica dei plugs, al contrario, isola le cellule intrappolate nei tappi di muco presenti nelle vie aeree, ed è molto più specifica rispetto alla tecnica di Fahy e collaboratori;

c) L'aumento della percentuale dei linfociti nell'espettorato indotto dei maratoneti rappresenta un dato nuovo di questo studio, presumibilmente ascrivibile alla differente e più accurata metodologia impiegata nella raccolta dei campioni rispetto allo studio precedente sui maratoneti. Un aumento dei linfociti nelle vie aeree è stato riscontrato anche negli sciatori di fondo studiati mediante biopsie bronchiali a riposo. Il ruolo fisiologico dei linfociti nelle vie aeree potrebbe essere correlato all'attivazione di processi immuni specialmente in corso di allenamento intensivo come nel gruppo dei maratoneti. Helenius e coll. hanno ipotizzato che l'iperventilazione durante sforzo potrebbe aumentare l'esposizione allergenica, e l'aumento dei linfociti nelle vie aeree potrebbe esserne un indicatore. In alternativa, è noto il ruolo dell'epitelio bronchiale nell'attivazione di processi immunitari (84).

Dal punto di vista dei test di funzionalità respiratoria, nessuno degli atleti amatoriali non asmatici inclusi nello studio ha mostrato significative variazioni dei parametri spirometrici alla fine della gara rispetto alle condizioni di base. Questi dati sono importanti per due motivi: da un lato, sono in linea con l'assenza di patologie significative nella popolazione in esame, in particolare asma bronchiale; dall'altro, hanno costituito un esame "di

sicurezza” clinica per i successivi test eseguiti nelle ore successive in ospedale. Inoltre, in accordo con quanto illustrato nel Capitolo III, gli atleti che avevano corso la maratona mostravano un lieve miglioramento della spirometria all’arrivo rispetto ai valori registrati in condizioni di base, indicativi di significativa broncodilatazione durante lo sforzo fisico. Tale effetto invece non era evidenziabile negli atleti che avevano corso la mezza maratona, nonostante la durata dell’esercizio di endurance compresa tra 1.5 e 2 ore in questi atleti.

In sintesi, questi dati preliminari estendono i risultati precedenti, e l’esame dei mediatori rilasciati nel surnatante potrà chiarire ulteriormente i meccanismi responsabili dell’afflusso di cellule infiammatorie nelle vie aeree degli atleti di endurance dopo sforzo.

5.6 Conclusioni

Questa tesi riassume il lavoro svolto durante i tre anni di dottorato, che ha riguardato due distinti argomenti del sistema respiratorio. Da un lato, sono stati esaminati in dettaglio gli aspetti biologici, comportamentali e psicologici legati all'abitudine al fumo di sigaretta, e gli effetti clinici a lungo termine di un programma di disassuefazione; dall'altro, sono stati esaminati gli effetti dell'esercizio fisico intenso sulle cellule delle vie aeree, ed in particolare i meccanismi di danno cellulare. L'elemento unificante tra questi due argomenti apparentemente opposti è rappresentato dall'obiettivo del mantenimento dello stato di salute, che è influenzato negativamente dal fumo di sigaretta e positivamente dalla pratica dell'esercizio fisico abituale, come consigliato dalle linee guida ACSM-AHA del 2007 (46).

In tale prospettiva, gli effetti positivi della disassuefazione dal fumo di sigaretta possono sembrare limitati e poco duraturi nel tempo. Nel nostro campione, soltanto un terzo dei soggetti era astinente ad un anno, e di questi soltanto il 75% era astinente a 2 anni. Tuttavia, l'associazione inversa tra livello di istruzione e mantenimento dell'astensione dal fumo confermano il ruolo delle campagne di informazione e della necessità di trovare i messaggi "giusti" per ridurre la propensione al fumo della popolazione. Le restrizioni di legge, l'aumento progressivo del prezzo delle sigarette, e lo "stigma sociale" che da qualche tempo fortunatamente perseguita i fumatori, hanno contribuito alla progressiva riduzione della prevalenza del fumo in Italia e in altri Paesi occidentali, ma è necessario estendere e rinforzare l'azione soprattutto nelle

fasce di età più giovani e più a rischio. Un ulteriore aiuto potrebbe venire dalle sigarette elettroniche, ma gli effetti sulla salute sono ancora poco definiti, specialmente a lungo termine.

La promozione dell'attività fisica già in età scolare rappresenta un importante fattore di prevenzione riguardo all'abitudine al fumo. La riduzione della performance fisica è una potente minaccia psicologica nell'ambiente sportivo, e gli effetti positivi associati ad una forma fisica ottimale riducono il desiderio di comportamenti pericolosi, quali il fumo o l'assunzione di droghe nei giovani (85), e aumentano l'efficacia dei programmi di disassuefazione al fumo negli adulti.

L'esercizio fisico regolare comporta la necessità di cambiare uno stile di vita poco sano, ed è utile a mantenere la salute cardiovascolare e respiratoria anche attraverso il controllo del peso corporeo. L'obesità ha ormai raggiunto le proporzioni di un'epidemia globale, e la sedentarietà è uno dei maggiori fattori di rischio per l'aumento del peso corporeo. In termini di costi per la Salute Pubblica, l'obesità è attualmente una delle malattie più temibili a causa dell'aumentato rischio metabolico e cardiorespiratorio che riduce significativamente le aspettative di vita (85).

A prima vista, che l'esercizio fisico intenso possa danneggiare le cellule delle vie aeree degli atleti può apparire come un effetto potenzialmente negativo, in contrasto con quanto sopra affermato. Tuttavia, le alterazioni delle cellule delle vie aeree evidenziate dal nostro studio non devono essere

interpretate necessariamente come effetti negativi dell'esercizio sulla salute respiratoria, per diverse ragioni:

- a) non è noto ancora se queste modificazioni si riscontrino per livelli di esercizio fisico moderato, comunemente consigliato alla popolazione adulta;
- b) il danno delle cellule epiteliali bronchiali, ed il conseguente afflusso di neutrofili nelle vie aeree, sono limitati nel tempo e complessivamente lievi. I nostri dati indicano assenza di sintomi respiratori riferiti dagli atleti e assenza di attivazione infiammatoria dei neutrofili, forse mediata da precoce apoptosi cellulare delle cellule epiteliali bronchiali;
- c) le alterazioni epiteliali non sono associate ad aumento della reattività bronchiale, né negli atleti, né in un modello di asma allergico, nel quale la flogosi bronchiale si riduceva negli animali sottoposti ad allenamento rispetto ai sedentari (52). Inoltre, dati epidemiologici sulla popolazione generale evidenziano una correlazione inversa tra reattività bronchiale e livello di esercizio fisico (86).

Complessivamente i dati disponibili non evidenziano significativi effetti deleteri dell'esercizio fisico sulla salute respiratoria, e le modificazioni della composizione delle cellule delle vie aeree dopo sforzo negli atleti possono essere considerate una risposta "fisiologica" all'esercizio intenso.

In conclusione, sia la disassuefazione al fumo, con l'eliminazione di un fattore di rischio maggiore per malattie cardiovascolari, respiratorie e neoplastiche, sia l'attività fisica regolare, anche attraverso il mantenimento di un normale peso corporeo, rappresentano importanti fattori nella strategia

attuale del mantenimento di una buona salute. Interventi legislativi e promozione sociale di comportamenti e stili di vita corretti possono contribuire a migliorare il livello di salute della popolazione.

Bibliografia

1. Rapporto ISS-OSSFAD sul fumo 2013: http://www.iss.it/binary/fumo/cont/Rapporto_annuale_sul_fumo_2013.pdf
2. <http://www.salute.gov.it/portale/home.html>
3. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD001007.
4. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328;1519-28
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15;188(6):733-48.
6. World Health Organization. Who report on the global tobacco epidemic, 2011
7. 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 Jan 8;377(9760):139-46
8. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003; 362: 847–852.
9. Rodu B, Cole P. The burden of mortality from smoking: comparing Sweden with other countries in the European Union. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 129–131.
10. ENSP-EU guidelines 2012
11. Stead SF, Lancaster T. Interventions for preventing tobacco sales to minors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.
12. Callinan JE, Clarke A, Doherty K, Kelleher C. Legislative smoking bans for reducing second hand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 Apr 14;(4):CD005992
13. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology*. Third edition. Churchill Livingstone, 1995, London.
14. Jimenez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles M, et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001; 119: 1365–1370.
15. Zaga V, Lygidakis C, Gattavecchia E. Polonium and lung cancer. *J Oncol* 2011; 2011:8601031
16. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 530-4

17. Capelli A, Di Stefano A, Gnemmi I, Balbo P, Cerutti CG, Balbi B, et al. Increased MCP-1 and MIP-1beta in bronchoalveolar lavage fluid of chronic bronchitics. *Eur Respir J* 1999; 14: 160-5.
18. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Merendino A, Pace E, Rizzo A, et al. Transforming growth factor-beta expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 591-9.
19. Tomaki M, Ichinose M, Miura M, Hirayama Y, Yamauchi H, Nakajima N. Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bro 64. Cohen AB, James HL. Reduction of the elastase inhibitory capacity of alpha 1-antitrypsin by peroxides in cigarette smoke: an analysis of brands and filters. *Am Rev Respir Dis* 1982; 26: 25-30
20. Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med* 1978; 298: 1277-81
21. Cohen AB, James HL. Reduction of the elastase inhibitory capacity of alpha 1-antitrypsin by peroxides in cigarette smoke: an analysis of brands and filters. *Am Rev Respir Dis* 1982;126: 25-30.
22. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, Aarts LP, Wielders PL, van Herwaarden CL, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154: 813-6.
23. Maziak W, Loukides S, Culpitt S, Sullivan P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 998-1002.
24. L.M. Fabbri. L'impatto dell'inquinamento atmosferico sull'apparato respiratorio. *ERJ Monograph* 2003. Sheffield, UK.
25. Denissenko M. Preferential formation of beno[a]pirene adducts at lung cancer mutational hotspots in p53. *Science* 1996, 274-430.
26. Herbst S, Heymach J, SM Lippman. Lung Cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1367-80.
27. M. Ravenna. *Psicologia Delle Tossicodipendenze*. Ed. 2003. Il Mulino.
28. Rapporto ISS-OSSFAD sul fumo 2012: http://www.iss.it/binary/fumo/cont/Rapporto_annuale_sul_fumo_2012.pdf
29. Soresi S, Catalano F, Spatafora M, Bonsignore MR, Bellia V. Light smoking and dependence symptoms in high-school students. *Respir Med*. 2005 Aug;99(8):996-1003.
30. Elison J. Characteristics of adolescent smoking in high school students in California. *J Dent Hyg*. 2006 Spring;80(2):8
31. Sciamanna CN, Hoch JS, Duke GC, Fogle MN, Ford DE. Comparison of fi ve measures of motivation to quit smoking among a sample of hospitalized smokers. *Journal of General Internal Medicine* 2000;15(1):16-23.

32. Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, Gratziou C, Jimenez-Ruiz C, Nardini S, Viegi G, Lazzaro C, Campbell IA, Dagli E, West R. "Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007;29:390-417.
33. Dipietro V, Taormina E, Furia MR, Tamajo G, Gallo M, Natoli R, Serauto A, Genovese G, Sorino C, Nicolini G. Is motivational Mondor test useful to predict smoking cessation? *European Respiratory Society Annual Congress* 2008.
34. Fagerström KO, Schneider N. Measuring nicotine dependence: A review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J Behav Med* 1989; 12: 159–182.
35. Etter JF, Duc TV, Perneger TV. Saliva cotinine levels in smokers and non-smokers. *Am J Epidem* 2000; 151: 251–258.
36. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 Apr 18;(2):CD001292
37. Stead LF, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Jul 19;(3):CD002850.
38. Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T, et al. Influence of long-term smoking reduction on health risk markers and quality of life. *Nicotine Tob Res* 2002; 4: 433–439.
39. Iliceto P, Fino E, Pasquariello S, Enea D. Predictors of success in smoking cessation italian adults motivated to quit. *J. Subst Abuse Treat.* 2013 May-Jun; 44(5):534-540.
40. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD000146
41. Woolacott NF, Raftery JP, Aveyard PN, Hyde CJ, Barton PM. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bupropion and nicotine replacement therapy for smoking cessation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment.* 2002;6(16):1-245.
42. Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJH, Wouters EFM, Schayck CP. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Internal Medicine* 2005;165(19):2286-92.
43. Jorenby DE, Hays T, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an a4b2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. *JAMA* 2006; 296: 56–63.
44. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 Jan 24; (1): CD000031.
45. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, Polosa R. Efficiency and Safety of an eLectronic cigAreTte (ECLAT) as

- tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One*. 2013 Jun 24;8(6): e 66317.
46. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, Macera CA, Castaneda-Sceppa C. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 Aug;39(8):1435-45.
 47. Snoeckx LHEH et al. Echocardiographic dimensions in athletes in relation to their training programs. *Med Sci Sports exerc* 1982;14:428.
 48. Milliken MC, et al. Left ventricular mass by magnetic resonance imaging in male endurance athletes. *Am J Cardiol* 1988;62:301.
 49. Luetkemeier MJ, Thomas EL. Hypervolemia and cycling time trial performance. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:503.
 50. Laughlin MH et al. Vascular transport capacity of hindlimb muscles of exercise-trained rats 1987;62:438.
 51. Underwood FB et al. Altered control of calcium in coronary smooth muscle cells by exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:1230.
 52. Scichilone N, Morici G et al. Reduced air way responsiveness in nonelite runners. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:2019-25.
 53. Courteix D, Obert P, Leqq AM, Guenon P, Koch G. Effect of intensive swimming training on lung volumes, airway resistance and on the maximal expiratory flow-volume relation-ship in prepubertal girls. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1997;76:264-269.
 54. Doherty M and Dimitriou L. Comparison of lung volume in Greek swimmers, land based athletes and sedentary controls using allometric scaling. *Br J Sports Med* 1997;31:337-341.
 55. Hagberg JM, Yerg JE and Seals DR. Pulmonary function in young and older athletes and untrained men. *J Appl Physiol* 1988;65:101-105.
 56. Casaburi R et al. Effect of endurance training of possible determinants of Vo₂ during heavy exercise. *J Appl Physiol* 1987;62:199.
 57. Johnson BD et al. Exercise induced diaphragmatic fatigue in healthy humans. *J Physiol (Lond)* 1993;460:385.
 58. Chevrolet JC et al. Alterations in inspiratory and leg muscle force and recovery pattern after a marathon. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:501.
 59. Powers S, et al. Diaphragmatic fiber type specific adaptation to endurance exercise. *Respir Physiol* 1992;89:195.
 60. Warren JB, Jennings SJ, Clark TJ. Effect of adrenergic and vagal blockade on the normal human airway response to exercise. *Clin Sci* 1984;66:79-85.
 61. Stirling DR, Cotton DJ, Graham BL et al. Characteristics of airway tone during exercise in patients with asthma. *J Appl Physiol* 1993;54:934-42.

62. Kaufman MP, Rybicki KJ, Mitchell JH. Hindlimb muscular contraction reflex decreases total pulmonary resistance in dogs. *J Appl Physiol* 1985;59:1521-6.
63. Bowes G, Shakin EJ, Phillipson EA, Zamel N. An efferent pathway mediating reflex tracheal dilation in awake dogs. *J Appl Physiol* 1984;57:413-418.
64. Beyaert CA, Hill JM, Lewis BK, Kaufman MP. Effect on airway caliber of stimulation of the hypothalamic locomotor region. *J Appl Physiol* 1998;84:1388-94.
65. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD001007.
66. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD000146.
67. West R, McNeill A, Raw. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Health Education Authority. *M.Thorax*. 2000 Dec;55(12):987-99.
68. Barbeau EM, Krieger N, Soobader MJ. Working class matters: socioeconomic disadvantage, race/ethnicity, gender, and smoking in NHIS 2000. *Am J Public Health* 2004;94(2):269-78.
69. Escobedo LG, Peddicord JP. Smoking prevalence in US birth cohorts: the influence of gender and education. *Am J Public Health* 1996; 86(2):231-6.
70. Pierce JP, Fiore MC, Novotny TE, Hatziandreu EJ, Davis RM. Trends in cigarette smoking in the United States. Projections to the year 2000. *JAMA* 1989;261(1):61-5.
71. Sherrill DL, Enright P, Cline M, Burrows B, Lebowitz MD. Rates of decline in lung function among subjects who restart cigarette smoking. *Chest* 1996; 109: 1001-1005.
72. Nicholas R, Anthonisen J, Connett E, Murray RP. "Smoking and Lung Function of Lung Health Study Participants after 11 Years", *AJRCCM* 2002;166 (5):675-679.
73. Saulle R, Bontempi C, Baldo V, Boccia G, Bonaccorsi G, La Torre G. GHPSS multicenter Italian survey: smoking prevalence, knowledge and attitudes, and tobacco cessation training among third-year medical students. *Tumori*. 2013 Jan-Feb;99(1):17-22
74. Fagan P, King G, Lawrence D, et al. Eliminating tobacco-related health disparities: directions for future research. *Am J Public Health* 2004;94(2):211-7.
75. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of Exercise Testing and Interpretation, 2nd Edition, 1994, Lea & Febiger, Malvern, PA, USA, Chapter 2, p- 9-52.

76. Casey DP, Joyner MJ. Local control of skeletal muscle blood flow during exercise: influence of available oxygen. *J Appl Physiol*. 2011; 111:1527-38.
77. Hilberg T. Etiology of exercise-induced asthma: physical stress-induced transcription. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007; 7(1): 27-32
78. Bonsignore MR, Morici G, Riccobono L, Insalaco G, Bonanno A, Profita M, Paternò A, Mirabella A, Vassalle C & Vignola AM. Airway inflammation in nonasthmatic amateur runners. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001; 281: L668-L676.
79. Chimenti L, Morici G, Paternò A, Santagata R, Bonanno A, Profita M, Riccobono L, Bellia V, Bonsignore MR. Bronchial epithelial damage after a half-marathon in nonasthmatic amateur runners. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010; 298: L857-62.
80. Chimenti L, Morici G, Paterno A, Bonanno A, Vultaggio M, Bellia V, Bonsignore MR. Environmental conditions, air pollutants, and airway cells in runners: a longitudinal field study. *J Sports Sci*. 2009; 27 :925-35.
81. Denguezli M, Ben Chiekh I, Ben Saad H, Zaouali-Ajina M, Tabka Z, Abdelkrim Z. One-year endurance training: effects on lung function and airway inflammation. *J Sports Sci*. 2008; 26: 1351-9.
82. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnsn DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26: 319-338.
83. Efthimiadis A, Spanevello A, Hamid Q, Kelly MM, Linden M, Louis R, Pizzichini MM, Pizzichini E, Ronchi C, Van Overvel F, Djukanović R. Methods of sputum processing for cell counts, immunocytochemistry and in situ hybridisation. *Eur Respir J Suppl*. 2002; 37:19s-23s.
84. Fahy JV, Liu J, Wong H, and Boushey HA. Cellular and biochemical analysis of induced sputum from asthmatic and from healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1126–1131.
85. Helenius IJ, Tikkanen HO, Sarna S, Haahtela T. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: atopy and sport event as risk factors. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101: 646-652.
86. Terry-McElarth YM, O'Malley PM, Johnston LD. Exercise and Substance Use Among American Youth, 1991–2009, *American Journal of Preventive Medicine*, 2011;40: 530-540.
87. Pastva A, Estell K, Schoeb TR, Atkinson TP, Schwiebert LM. Aerobic exercise attenuates airway inflammatory responses in a mouse model of atopic asthma. *J Immunol*. 2004 Apr 1;172(7):4520-6.