

# Patologia cardiovascolare fumo-correlata

Gabriella Greco, Marinella Gattone\*

U.O. di Cardiologia, Ospedale Santo Spirito, Roma, \*Divisione di Cardiologia, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Veruno (NO)

(Ital Heart J 2001; 2 (Suppl 1): 37-43)

© 2001 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Gabriella Greco

U.O. di Cardiologia  
Ospedale Santo Spirito  
Lungotevere in Sassia, 1  
00193 Roma  
E-mail:  
ellagreco@yahoo.com

## Introduzione

Il riconoscimento dell'associazione tra tabagismo, aterosclerosi e malattie cardiovascolari risale a tempi relativamente recenti, nonostante già nel 1800 fosse stata individuata una relazione tra angina ed uso del tabacco<sup>1</sup>. Le prime osservazioni scientifiche risalgono al primo dopoguerra, ma solo con i risultati dei grandi studi epidemiologici sui fattori di rischio coronarico la correlazione tra fumo e patologia cardiovascolare è stata definitivamente dimostrata ed accettata<sup>2-7</sup>. Nel rapporto del US Surgeon General's Office del 1983 il fumo di sigaretta è considerato un fattore di rischio cardiovascolare di egual peso rispetto al colesterolo e all'ipertensione<sup>8</sup>.

Allo stato attuale delle conoscenze, è ormai definitivamente accertato il ruolo del tabagismo nello sviluppo e nell'evoluzione di differenti patologie cardiovascolari ed il conseguente aumento del rischio di cardiopatia ischemica, morte improvvisa, arteriopatia periferica, aneurisma dell'aorta addominale ed eventi cerebrovascolari nei fumatori (Tab. I). Il fumo è considerato responsabile del 30-40% dei decessi per malattia coronarica e del 20% delle morti per altre patologie cardiovascolari; in Italia circa 30 000 morti per cause cardiovascolari all'anno sono attribuibili al fumo (circa 1 morto ogni 20 min).

## Fumo e cardiopatia ischemica

**Epidemiologia.** L'associazione tra fumo e cardiopatia ischemica assume particolare rilevanza ove si consideri che, nell'ambito della mortalità cardiovascolare, la quota principale è attribuibila alla cardiopatia ischemica, nelle sue varie manifestazioni cliniche.

Nei fumatori il rischio di eventi coronarici è 2-4 volte superiore rispetto ai non fumatori, il rischio di morte per cardiopatia ischemica è aumentato del 70%, come aumentato è il rischio di morte improvvisa<sup>9,10</sup>. Gli effetti deleteri del fumo a livello coronarico sono documentabili a qualsiasi età, in entrambi i sessi e sono correlati con il numero di sigarette fumate con un chiaro effetto dose-risposta.

Per quanto riguarda in particolare l'età, il rischio relativo legato al fumo è maggiore nei soggetti più giovani ed è rilevante al di sotto dei 50 anni. Tuttavia anche tra i soggetti anziani l'incidenza di cardiopatia ischemica risulta più elevata tra i fumatori (fino al 50%): considerando l'aumento dell'incidenza di coronaropatia legato all'età, ne risulta un incremento assoluto di eventi attribuibile all'abitudine tabagica significativamente maggiore negli anziani<sup>9</sup>.

La relazione dose-risposta è stata documentata in numerosi studi: nei medici inglesi di età < 60 anni, nel corso di un periodo di follow-up di 20 anni, è stata osservata una mortalità per cardiopatia ischemica di 166/100 000 tra i non fumatori, 278/100 000 tra i fumatori moderati (1-14 sigarette al giorno) e 427/100 000 tra i fumatori di 25 o più sigarette al giorno<sup>11</sup>.

Anche nelle donne sono state confermate le correlazioni documentate nel sesso maschile, con l'aggravante di una maggiore importanza del fumo rispetto agli altri fattori di rischio. Questo vale in particolare per le giovani donne in cui il rischio assoluto di cardiopatia ischemica è notoriamente basso: il verificarsi di infarto sarebbe attribuibile al fumo in circa il 76% dei casi<sup>6</sup>. Nel Nurses Health Study, studio prospettico di 6 anni su 119 404 infermiere statunitensi di età tra 30 e 55 anni, è stata dimostrata la relazione tra tabagismo, infarto del miocardio (rischio

**Tabella I.** Patologia cardiovascolare fumo-correlata.

Patologia	Osservazioni
Cardiopatía ischemica	Il rischio relativo dovuto al fumo è da 2 a 4. La malattia nei fumatori è caratterizzata da: - insorgenza in età più precoce - minore incidenza di altri fattori di rischio - minore estensione e gravità delle lesioni - maggiore mortalità preospedaliera - migliore risposta alla trombolisi - migliore prognosi nel postinfarto - evoluzione peggiore dopo rivascolarizzazione, nei pazienti che continuano a fumare.
Morte improvvisa	Effetto pro-aritmico del monossido di carbonio, della stimolazione adrenergica e degli acidi grassi liberi
Cuore polmonare cronico	
Arteriopatia periferica	Il fumo è il principale fattore di rischio in soggetti non diabetici. Il rischio nei fumatori di > 15 sigarette/die è 9 volte superiore, e aumenta di altre 2-3 volte se il numero di sigarette è > 30/die. Nei fumatori la malattia è più grave con necessità di ricorrere all'amputazione dell'11-21% nei fumatori contro lo 0-2% dei non fumatori. Dopo rivascolarizzazione il rischio di riuclusione è 3 volte superiore nei pazienti che continuano a fumare.
Tromboangioite di Buerger	È la seconda forma di arteriopatia per frequenza dopo l'aterosclerosi e si manifesta quasi esclusivamente in giovani forti fumatori. L'evoluzione verso la gangrena e l'amputazione è frequente nei soggetti che continuano a fumare, mentre l'astensione è in grado di arrestarne l'evoluzione fino alla remissione.
Aneurisma dell'aorta addominale	Tra i pazienti affetti da questa patologia, sono riportate percentuali di fumatori > 70%. Il tasso di espansione è maggiore e la mortalità è aumentata di 2-3 volte con valori di 5-8 volte nei forti fumatori. La patogenesi sarebbe legata all'effetto dei radicali liberi che, ossidando gli inibitori delle proteasi, favoriscono i processi di digestione delle proteine plasmatiche e tessutali.
Iperensione arteriosa	Nei fumatori è maggiore il rischio di evoluzione verso l'ipertensione maligna. Nei pazienti con feocromocitoma, il fumo aumenta il rischio di crisi ipertensive. Il 90% dei pazienti affetti da ipertensione renovascolare sono fumatori.
Patologia cerebrovascolare	Il rischio di ictus è da 2 a 4 volte superiore nei fumatori, con i valori più alti nei giovani (rischio relativo 3) e nelle donne forti fumatrici (rischio relativo 3.7). In particolare il fumo aumenta il rischio di emorragia subaracnoidea con un rischio relativo di 3; nelle donne forti fumatrici che usano contraccettivi orali il rischio relativo per emorragia subaracnoidea è 21.9.

relativo nelle fumatrici 5.8) e morte coronarica; il rischio di decessi per cardiopatia ischemica era direttamente correlato con il numero di sigarette fumate (1.9 per le fumatrici di 1-14 sigarette al giorno, 4.3 per le fumatrici di 14-24 sigarette al giorno, 5.4 per le fumatrici di 25 o più sigarette al giorno)<sup>12</sup>. Nelle donne risulta particolarmente nociva l'associazione tra fumo e contraccettivi: per le forti fumatrici che assumono tali farmaci, il rischio di eventi coronarici fatali aumenterebbe di circa 40 volte<sup>13</sup>.

L'entità del rischio è naturalmente condizionata dalla presenza di altri fattori di rischio coronarico ed in tutti i maggiori studi epidemiologici è stato documentato un effetto sinergico dell'associazione tra fumo ed altri fattori di rischio, in particolare dislipoproteinemia<sup>5,11,14,15</sup> (Fig. 1).

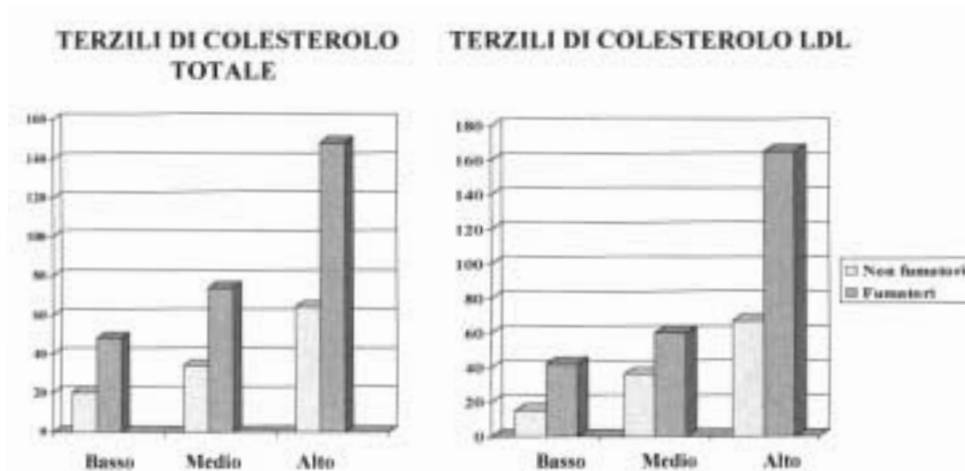
La relazione tra fumo e cardiopatia ischemica è peraltro complessa e ciò rende conto di alcune osservazioni epidemiologiche inattese, come la migliore prognosi dell'infarto nei fumatori. Gli aspetti salienti, desunti dalle analisi epidemiologiche, sono rappresentati da: a) insorgenza in età più giovane, b) minore presenza di altri fattori di rischio, c) minore gravità ed estensione del-

le lesioni coronariche, d) prevalenza sul piano clinico delle sindromi coronariche acute, e) migliore risposta alla trombolisi e migliore prognosi nel postinfarto, f) maggiore incidenza di mortalità preospedaliera, g) prognosi peggiore dopo interventi di rivascolarizzazione.

Queste osservazioni possono essere almeno parzialmente giustificate dal meccanismo d'azione del fumo, che agisce sia accelerando lo sviluppo dell'aterosclerosi che favorendo lo scatenarsi di eventi acuti.

**Meccanismi patogenetici.** Le alterazioni dell'apparato cardiovascolare determinate dal fumo sono rappresentate sia da modificazioni emodinamiche acute, durante il fumo, sia da interferenze su varie funzioni vascolari, emostatiche e metaboliche che favoriscono l'instaurarsi di un danno cronico del sistema circolatorio.

Gli effetti acuti sono legati soprattutto all'azione della nicotina che, alle concentrazioni plasmatiche raggiunte durante il fumo, stimola il sistema nervoso simpatico e la midollare del surrene con rilascio sistemico di catecolamine. Durante fumo di sigaretta, i livelli plasmatici di adrenalina e noradrenalina cominciano ad aumentare entro 5 min e raggiungono il picco di con-



**Figura 1.** Numero di eventi coronarici maggiori per 1000 dopo 8 anni di follow-up in relazione a terzili di colesterolemia totale e colesterolo LDL nei fumatori vs i non fumatori (in tutti i casi  $p < 0.001$ ). Da Cullen et al.<sup>15</sup>, modificata.

centrazione in 10-12 min<sup>16</sup>. L'effetto alfa-adrenergico predomina e causa un aumento delle resistenze vascolari e di conseguenza della pressione arteriosa: in media l'aumento è di 11 mmHg per la sistolica e 9 mmHg per la diastolica per ogni sigaretta fumata e inalata e si protrae per circa 20-40 min od oltre se si associano altri stimolanti come il caffè. La frequenza cardiaca inizia ad aumentare entro 1 min dall'inizio del fumo con un incremento medio del 30-40%; l'aumento della frequenza e forse, soprattutto nei soggetti sani, della gittata determinano un aumento della portata cardiaca che contribuisce all'elevazione dei valori pressori. Queste modificazioni emodinamiche sono sostenute anche da fattori non adrenergici, come l'aumento della secrezione di vasopressina e dalla stimolazione dei chemocettori aortici e carotidei<sup>17</sup>.

L'incremento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa indotto dal fumo comporta un aumento del lavoro cardiaco e del consumo miocardico di ossigeno. Per contro la stimolazione alfa-adrenergica provoca un incremento del tono e delle resistenze coronariche e di conseguenza una riduzione del flusso coronarico e dell'apporto miocardico di ossigeno<sup>18,19</sup>. L'insufficiente ossigenazione del muscolo cardiaco è inoltre aggravata dall'effetto dell'ossido di carbonio sull'emoglobina, i citocromi e la mioglobina e quindi sul trasporto e sulla cessione di ossigeno ai tessuti, sull'utilizzazione dell'ossigeno a livello dei mitocondri e sull'impiego dell'adenosina trifosfato come fonte di energia<sup>20,21</sup> (Tab. II).

Durante l'aspirazione del fumo di tabacco si determina quindi uno sbilanciamento dell'equilibrio dell'ossigenazione miocardica per l'aumento del consumo di ossigeno e la riduzione dell'apporto causata dall'incremento della concentrazione di carbossiemoglobina e dalla diminuzione del flusso coronarico. Nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica il fumo può agire pertanto da *trigger* di ischemia miocardica. Inoltre il fumo può indurre fenomeni di vasocostrizione coronarica, mediata dalla stimolazione alfa-adrenergica, anche a li-

**Tabella II.** Modificazioni dell'apparato cardiovascolare da fumo di sigaretta: effetti acuti.

Stimolazione adrenergica (nicotina)	Aumento della frequenza cardiaca Aumento delle resistenze periferiche e della pressione arteriosa Aumento della contrattilità Aumento aggregabilità piastrinica Aumento del tono coronarico e vasospasmo Effetto pro-aritmico
Monossido di carbonio	Ridotto trasporto di ossigeno Ridotta utilizzazione mitocondriale Ridotta utilizzazione adenosina trifosfato Effetto inotropo negativo Effetto pro-aritmico

vello delle arterie epicardiche, come è stato dimostrato in numerosi studi angiografici sia su arterie malate che sane<sup>18,22,23</sup>. L'induzione di spasmo segmentario dei rami epicardici può contribuire all'evoluzione del danno vascolare e soprattutto può favorire le complicanze a livello della placca: questo, in associazione all'attivazione dei meccanismi di coagulazione, provocato direttamente dal fumo stesso e indirettamente dalla stimolazione adrenergica, può scatenare quegli eventi maggiori per i quali è più strettamente documentato un legame con il fumo di sigaretta. La rilevanza di questi meccanismi di tipo "funzionale" spiegherebbe la frequenza di infarto a "coronarie sane" e di angina vasospastica nei fumatori.

L'aumento della mortalità improvvisa osservato nei fumatori è invece attribuito all'effetto dell'ossido di carbonio e degli acidi grassi liberi, prodotti in conseguenza dell'attivazione adrenergica, che esercitano un'azione pro-aritmica aumentando l'automaticità cardiaca e abbassando la soglia di fibrillazione ventricolare<sup>23</sup>.

Infine nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica, l'ulteriore riduzione dell'ossigenazione miocardica

può portare ad un deficit contrattile; nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra la situazione è aggravata dall'aumento del postcarico con ulteriore diminuzione della gittata ed elevazione delle pressioni di riempimento<sup>18</sup>.

Per quanto concerne il danno cronico a livello del sistema circolatorio, gli effetti del fumo consistono soprattutto in alterazioni delle funzioni dell'endotelio e della coagulazione in grado di favorire ed accelerare lo sviluppo di aterosclerosi coronarica (Tab. III).

È ormai ampiamente dimostrato che l'abitudine tabagica porta nel tempo ad una progressiva alterazione strutturale e funzionale dell'endotelio vascolare. Fenomeni degenerativi indotti dal fumo a livello di queste cellule sono stati documentati in diversi segmenti vascolari negli animali e nell'uomo<sup>24</sup>. Dopo inalazione del fumo di due sigarette, il numero di cellule endoteliali con alterazioni nucleari presenti in circolo raddoppia<sup>25</sup>. Una disfunzione endoteliale nei fumatori è testimoniata da numerose evidenze di ordine sperimentale e clinico: diversi studi hanno dimostrato nei fumatori la presenza di anomale risposte vasocostrittive in differenti distretti vascolari e sia a livello di segmenti stenotici che nei tratti angiograficamente sani<sup>26-29</sup>. Il preciso meccanismo del danno endoteliale determinato dal fumo non è ancora completamente chiarito ed è probabilmente multifattoriale. Sono stati chiamati in causa l'effetto del monossido di carbonio e della nicotina, una ridotta produzione di prostaciclina, l'effetto dell'attivazione delle pia-

strine con conseguente secrezione di sostanze vasoattive. Recenti studi hanno dimostrato un deficit di ossido d'azoto nell'endotelio dei fumatori<sup>30</sup>. Questa alterazione è fondamentalmente legata all'azione dei radicali liberi, presenti nel fumo in quantità elevatissime<sup>31-33</sup>. Nei fumatori sono state riscontrate anche elevate concentrazioni di altre sostanze ossidanti come i prodotti di glicosilazione avanzata la cui formazione è legata all'effetto di una glicotossina presente nel fumo<sup>34</sup>.

La disfunzione endoteliale è considerata il meccanismo principale dell'azione pro-aterogena del fumo, ma contribuisce anche alla tendenza alla vasocostrizione e al vasospasmo. Nei fumatori, il rischio di sviluppare angina vasospastica aumenta di 20 volte ed il tabagismo rappresenta il principale fattore di rischio, per questa patologia, nei soggetti con coronarie normali<sup>35-37</sup>.

L'abitudine tabagica inoltre interferisce con la funzione emostatica ed emoreologica, il metabolismo lipidico e l'evoluzione dell'ipertensione arteriosa.

L'influenza del fumo sulla coagulazione, caratterizzata da un incremento dei fattori trombotici, è stata ampiamente indagata con risultati talvolta discordanti. Molti studi hanno documentato nei fumatori riduzione dell'emivita delle piastrine, aumento dell'escrezione urinaria dei metaboliti del trombossano A<sub>2</sub>, aumento della β-tromboglobulina, il che suggerisce un'attivazione piastrinica *in vivo*<sup>38-40</sup>. Queste alterazioni potrebbero essere espressione di un'interferenza diretta delle sostanze presenti nel fumo con la funzione piastrinica (riduzione della concentrazione di sostanze circolanti ad effetto inibitorio sull'attivazione piastrinica) o essere secondarie ad altre cause, quali ad esempio la lesione della parete vascolare (ridotta produzione di ossido nitrico e prostaciclina ad effetto antiaggregante). Nei fumatori abituali sono inoltre stati documentati un aumento del fibrinogeno, una diminuzione dell'attivatore del plasminogeno ed un incremento dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno<sup>41-44</sup>. L'aumento del fibrinogeno è stato di recente oggetto di particolari ricerche. L'incremento di questa proteina non solo modifica i processi di coagulazione ma contribuisce anche, insieme ai valori più elevati dell'ematocrito, ad aumentare la viscosità ematica. Diversi studi hanno documentato una relazione tra bronchite cronica e cardiopatia ischemica, in particolare infarto del miocardio: l'aumento di incidenza di sindromi coronariche acute nei broncopatici sembrerebbe legato alla presenza del processo flogistico-infettivo cronico ed all'aumento del fibrinogeno<sup>45-47</sup>. D'altra parte molte osservazioni suggeriscono l'implicazione di processi di attivazione leucocitaria nell'instaurarsi della disfunzione e dell'attivazione endoteliale: nei fumatori è infatti presente un aumento numerico e un incremento della reattività leucocitaria<sup>48,49</sup>.

Il fumo determina quindi un'attivazione di meccanismi trombotici, sia come effetto acuto che cronico. L'attivazione del sistema fibrinolitico documentata nei fumatori in alcune ricerche ha significato presumibilmente reattivo. L'attivazione della coagulazione può

**Tabella III.** Modificazioni dell'apparato cardiovascolare da fumo di sigaretta: effetti cronici.

Alterazioni endoteliali	Alterazioni degenerative delle cellule endoteliali (formazione di microvilli, vacuolizzazione, perdita di contatto, rigonfiamento mitocondriale) Desquamazione delle cellule endoteliali Inattivazione del fattore di rilascio endoteliale Ridotta produzione di prostaciclina Aumento e attivazione dei leucociti Promozione della crescita delle placche (idrocarburi policiclici, nicotina)
Alterazioni emocoagulative	Attivazione piastrinica Aumento del trombossano A <sub>2</sub> Aumento del fibrinogeno Riduzione dell'attivatore del plasminogeno Aumento dell'ematocrito e della viscosità Ridotta deformabilità eritrocitaria
Metabolismo lipidico	Aumento dei lipidi perossidati Riduzione del colesterolo HDL Aumento dei trigliceridi Aumento degli acidi grassi non esterificati Riduzione degli antiossidanti e degli acidi grassi ω-3

prevalere sui meccanismi compensatori soprattutto nei soggetti di maggiore età e in pazienti con patologie cardiovascolari in cui può favorire il verificarsi di eventi acuti. La persistente attivazione piastrinica inoltre è dai più considerata componente rilevante dell'effetto proaterogeno del fumo attraverso la liberazione di mediatori stimolanti la proliferazione delle cellule muscolari lisce. Recenti ricerche hanno inoltre dimostrato che la nicotina stessa è in grado di stimolare fenomeni proliferativi a livello della parete arteriosa<sup>50,51</sup>.

Per gli effetti del fumo sul metabolismo lipidico, i risultati dei numerosi studi sull'argomento sono contrastanti, non essendo sempre dimostrato un aumento dei livelli di colesterolo plasmatico nei fumatori; in alcune ricerche tale correlazione era documentabile in sottogruppi come i maschi fumatori più giovani o le donne<sup>52</sup>. Più consistenti i dati riguardo al rilievo di una riduzione dose-dipendente delle concentrazioni di HDL: nei fumatori sono presenti bassi livelli soprattutto della sottoclasse delle HDL2 che esercita una maggiore azione protettiva sul sistema cardiovascolare<sup>53</sup>. L'esatto meccanismo di queste variazioni non è noto; sono state peraltro dimostrate differenze nella composizione della dieta tra fumatori e non fumatori in parte attribuibili alle alterazioni del senso del gusto indotte dal fumo. Anche se le differenze riscontrate tra fumatori e non fumatori sono piccole in termini assoluti (valori di HDL in media < 4 mg/dl nell'uomo e < 6 mg/dl nelle donne) esse rappresentano una riduzione di circa il 10% che può giocare un ruolo nell'effetto aterogeno del fumo. Inoltre nei fumatori sono dimostrati elevate concentrazioni urinarie di prodotti della perossidazione lipidica, proporzionali al livello di cotinina, accumulo di LDL ossidate ed un aumento del titolo di anticorpi anti-LDL ossidate, proporzionale al grado di disfunzione endoteliale<sup>54-56</sup>. Altre modificazioni metaboliche potenzialmente aterogene determinate dal fumo sono l'aumento delle VLDL e dei *remnants*, prodotti del loro catabolismo, probabilmente legato all'azione lipolitica delle catecolamine, e la riduzione degli acidi grassi omega-3<sup>20</sup>.

Per quanto riguarda infine i rapporti tra fumo e ipertensione arteriosa, in letteratura è riportato che i fumatori hanno valori di pressione lievemente ma significativamente più bassi dei non fumatori (quando non fumano). Questa riduzione "paradosa" è proporzionale all'entità del consumo di sigarette ed è stata attribuita alla riduzione del peso corporeo, alla riduzione della gittata cardiaca per un effetto depressivo sul miocardio e ad un effetto di *rebound* in risposta all'aumento pressorio che segue ad ogni sigaretta.

Tuttavia recenti studi di monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa nei fumatori hanno documentato che l'abitudine tabagica protratta provoca valori tendenzialmente elevati della pressione e della frequenza nel corso della giornata. In alcuni soggetti peraltro l'aumento pressorio acuto può raggiungere valori assai elevati accompagnandosi a tachicardia (ipertensione parossistica da tabacco)<sup>23,57</sup>. Il fenomeno può

essere particolarmente marcato nei pazienti affetti da feocromocitoma in cui il tabacco può scatenare gravi crisi ipertensive associate ad angina. Anche negli altri soggetti ipertesi il tabagismo favorisce lo sviluppo di ipertensione maligna.

Oltre che sull'evoluzione della malattia ipertensiva, il fumo sembra influire sulla genesi stessa della malattia: è infatti un importante fattore di rischio per l'insorgenza di stenosi aterosclerotica dell'arteria renale ed il 90% dei pazienti affetti da ipertensione nefrovascolare sono fumatori<sup>58</sup>.

Infine il fumo potrebbe interferire con alcuni trattamenti antipertensivi. Nel Medical Research Council Hypertension Trial<sup>59</sup> il propranololo risultava meno efficace del diuretico tiazidico nel ridurre gli eventi cerebrovascolari. L'inefficacia del betabloccante può essere spiegata dal potenziamento degli effetti alfa-adrenergici della nicotina dovuto al blocco dei  $\beta_2$ -recettori vascolari e/o dall'effetto di induzione enzimatica a livello epatico determinata dalla nicotina stessa che aumenta il metabolismo epatico del farmaco. Peraltro per quanto alcune classi di farmaci possano apparire più adatte di altre al trattamento dell'iperteso fumatore, il problema non è tanto quello della scelta del farmaco quanto l'assoluta necessità dell'astensione dal fumo.

**Vantaggi dell'astensione dal fumo.** L'astensione dal fumo comporta una riduzione notevole del rischio coronarico in brevissimo tempo; pochi interventi mostrano benefici altrettanto evidenti e rapidi con un costo così limitato. Sebbene non sia ovviamente possibile una verifica mediante studi randomizzati per motivi etici, le osservazioni epidemiologiche dimostrano che 1 anno dopo l'abolizione dell'abitudine tabagica il rischio per cardiopatia ischemica si riduce del 50% e continua a diminuire negli anni successivi fino a raggiungere un livello comparabile a quello dei non fumatori in 10-15 anni<sup>35</sup>. Il beneficio è indipendentemente dall'età e dal sesso. I vantaggi risultano ancora più evidenti nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica: nello studio CASS la riduzione del rischio di morte coronarica negli ex-fumatori era del 40% con una sopravvivenza a 5 anni paragonabile ai pazienti che non avevano mai fumato<sup>60</sup>.

## Bibliografia

1. Huchard H. Maladies du coeur et des vaisseaux. Paris: Doin, 1889.
2. Hammond EC, Horn D. Smoking and death rates - report on forty-four months of follow-up of 187 783 men. I. Total mortality. JAMA 1958; 166: 1159-264.
3. Hammond EC, Horn D. Smoking and death rates - report on forty-four months of follow-up of 187 783 men. II. Death rates by cause. JAMA 1958; 166: 1264-308.
4. Freund KM, Belanger AJ, D'Agostino RB, Kannel WB. The health risk of smoking. The Framingham study: 34 years of follow-up. Ann Epidemiol 1993; 3: 417-24.
5. Shaten BJ, Kuller LH, Neaton JD. Association between baseline risk factors, cigarette smoking, and CHD mortality, af-

- ter 10.5 years. MRFIT Research Group. *Prev Med* 1991; 20: 655-9.
6. Kuller LH, Ockene JK, Meilhan E, Wentworth DN, Svendsen KH, Neaton JD. Cigarette smoking and mortality. MRFIT Research Group. *Prev Med* 1991; 20: 638-54.
  7. Jacobs DR Jr, Adachi H, Mulder I, et al. Cigarette smoking and mortality risk: twenty-five-year follow-up of the Seven Country Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 733-40.
  8. US Department of Health and Human Service. The health consequences of smoking: cardiovascular disease. A report of the Surgeon General's Office on Smoking and Health. Rockville, MD: Department of Health and Human Service (PHS) 1983; 84-50204.
  9. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *Circulation* 1992; 86: 1664-9.
  10. Lakier BL. Smoking and cardiovascular disease. *Am J Med* 1992; 93 (Suppl A): 8S-12S.
  11. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observation on male British doctors. *BMJ* 1976; 2: 1525-36.
  12. Willet WC, Green A, Stampfer MJ, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987; 317: 1303-9.
  13. Hennekens CH, Evans D, Peto R. Oral contraceptive use, cigarette smoking and myocardial infarction. *Br J Fam Plann* 1979; 5: 66-7.
  14. Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol* 1976; 37: 269-82.
  15. Cullen P, Schulte H, Assmann G. Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Munster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J* 1998; 19: 1632-41.
  16. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976; 295: 573-7.
  17. Khosla S, Laddu A, Ehrenpreis S, Somberg JS. Cardiovascular effects of nicotine: relation to deleterious effects of cigarette smoking. *Am Heart J* 1994; 127: 1669-72.
  18. Czernin J, Sun K, Brunken R, Bittcher M, Phelps M, Schelbert H. Effect of acute smoking on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1995; 91: 2891-7.
  19. Winniford MD, Wheelan KR, Kremers MS, et al. Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease: evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone. *Circulation* 1986; 73: 662-7.
  20. Krupski WC. The peripheral vascular consequences of smoking. *Ann Vasc Surg* 1991; 5: 291-304.
  21. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease. Mechanism and risk. *JAMA* 1995; 273: 1047-53.
  22. Quillen JE, Rossen JD, Oskarsson HJ, Minor RL, Lopez AG, Winniford MD. Acute effects of cigarette smoking on the coronary circulation: constriction of epicardial and resistance vessels. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 642-7.
  23. Thomas D. Tabagisme et maladies cardiovasculaires. *Rev Prat* 1993; 43: 1218-22.
  24. Davis JW, Shelton L, Eigenberg DA, Hignite CE, Watanabe IS. Effect of tobacco and no-tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 529-33.
  25. Zimmerman M, McGeachie J. The effect of nicotine on aortic endothelium: a quantitative ultrastructural study. *Atherosclerosis* 1987; 63: 33-41.
  26. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149-55.
  27. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995; 92: 1094-100.
  28. Lekakis J, Papamichael C, Vemmos C, Stamatelopoulos K, Voutsas A, Stamatelopoulos S. Effects of acute cigarette smoking on endothelium-dependent arterial dilatation in normal subjects. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1225-8.
  29. Lekakis J, Papamichael C, Vemmos C, et al. Effects of acute cigarette smoking on endothelium-dependent brachial artery dilatation in healthy individuals. *Am J Cardiol* 1997; 79: 529-31.
  30. Kugiyama K, Yasue H, Ohgushi M, et al. Deficiency in nitric oxide bioactivity in epicardial coronary arteries of cigarette smokers. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1161-7.
  31. Murohara T, Kugiyama K, Ohgushi M, Sugiyama S, Yasue H. Cigarette smoke extract contracts isolate porcine coronary arteries by superoxide anion-mediated degradation of EDRF. *Am J Physiol* 1994; 266: H874-H880.
  32. Duthie GG, Wahle KJ. Smoking, antioxidants, essential fatty acids and coronary heart disease. *Biochem Soc Trans* 1990; 18: 1051-4.
  33. Reilly M, Delanty N, Lawson J, FitzGerald GA. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation* 1996; 94: 19-25.
  34. Cerami C, Founds H, Nicholl I, et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13915-20.
  35. Sugiishi M, Takatsu F. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 1993; 87: 76-9.
  36. Benowitz NL. Smoking induced coronary vasoconstriction: implications for therapeutic use of nicotine. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 648-9.
  37. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1422-31.
  38. Fusegawa Y, Goto S, Handa S, Kawada T, Ando Y. Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res* 1999; 93: 271-8.
  39. Wennmalm A, Bentin G, Granstrom EF, Persson L, Petersson AS, Winell S. Relation between tobacco use and urinary excretion of thromboxane A<sub>2</sub> and prostacycline metabolites in young men. *Circulation* 1991; 83: 1698-704.
  40. Markovitz JH, Tolbert L, Winders SE. Increased serotonin receptor density and platelet GPIIb/IIIa activation among smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 762-6.
  41. Miller GJ, Bauer KA, Cooper JA, Rosenberg RD. Activation of the coagulant pathway in cigarette smokers. *Thromb Haemost* 1998; 79: 549-53.
  42. Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, et al. Association of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10 500 male participants in a prospective study on myocardial infarction. The PRIME Study. *Thromb Haemost* 1998; 80: 749-56.
  43. Kimura S, Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K. Thrombin generation as an acute effect of cigarette smoking. *Am Heart J* 1994; 128: 7-11.
  44. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, et al. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis and cigarette smoking. A mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1411-5.
  45. Haider AW, Larson MG, O'Donnel C, Evans JC, Wilson PWF, Levy D. The association of chronic cough with the risk of myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Am J Med* 1999; 106: 179-284.
  46. Jousilahti P, Salomaa V, Rasi V, Vahtera E. Symptoms of chronic bronchitis, haemostatic factors and coronary artery disease risk. *Atherosclerosis* 1999; 142: 403-7.
  47. McCarty MF. Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med Hypotheses* 1999; 52: 465-77.
  48. Bergmann S, Siekermeier R, Mix C, Jaross W. Even moder-

- ate cigarette smoking influences the pattern of circulating monocytes and the concentration of sICAM-1. *Respir Physiol* 1998; 114: 269-75.
49. Blann AD, Kirkeatrick U, Devine C, Naser S, McCollum CN. The influence of smoking on leucocyte, platelet and the endothelium. *Atherosclerosis* 1998; 141: 133-9.
  50. Villablanca AC. Nicotine stimulates DNA synthesis and proliferation of vascular endothelial cells in vitro. *J Appl Physiol* 1998; 84: 2089-98.
  51. Cucina A, Corvino V, Sapienza P, et al. Nicotine regulates basic fibroblastic growth factor and transforming growth factor beta 1 production in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 306-12.
  52. Muscat JE, Harris RE, Haley NJ, Wynder EL. Cigarette smoking and plasma cholesterol. *Am Heart J* 1991; 121: 141-7.
  53. Mjos OD. Lipid effects of smoking. *Am Heart J* 1988; 115: 272-6.
  54. Carrison RJ, Kannel WB, Feinleib M. Cigarette smoking and HDL cholesterol. The Framingham offspring study. *Atherosclerosis* 1978; 30: 17-25.
  55. Frei B, Forte TM, Ames BN, Cross CE. Gas phase oxidants of cigarette smoking induce lipid peroxidation and change in lipoprotein in human blood plasma. Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991; 277: 133-8.
  56. Heitzer T, Yla-Herttuala S, Luoma J, et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996; 93: 1346-53.
  57. Kochar MS, Bindra RS. Gli effetti additivi del fumo e dell'ipertensione. *Primary Cardiology* 1997; 12: 138-43.
  58. Nicholson JP, Teichman SL, Alderman MMH, Sos TA, Pickering TG, Laragh JH. Cigarette smoking and renal artery stenosis. *Lancet* 1983; i: 765-6.
  59. Dollery C, Brennan PJ. The Medical Research Council Hypertension Trial: the smoking patients. *Am Heart J* 1988; 115 (Part 2): 276-81.
  60. Vlietstra RE, Krommal RA, Oberman A, Frye RL, Killip T. Effect of cigarette smoking on survival of patients with angiographically documented coronary artery disease. Report from the CASS registry. *JAMA* 1986; 255: 1023-7.