

Fumo passivo e patologia cardiovascolare

David Mocini, Massimo Uguccioni

U.O.C. Cardiologia II, Ospedale CTO "Andrea Alesini", ASL Roma C, Roma

(Ital Heart J 2001; 2 (Suppl 1): 44-47)

© 2001 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. David Mocini

Via Giuseppe Gioeni, 30
00158 Roma

E-mail:
dmocini@tiscalinet.it

Introduzione

Il fumo di tabacco costituisce secondo il Surgeon General americano il più importante fattore di rischio modificabile del mondo occidentale^{1,2}. Negli ultimi 10 anni ha provocato circa 5 milioni di morti in Europa di cui 900 000 in Italia³ costituendo così nella fascia di età compresa tra 35 e 69 anni la più importante causa di morte.

Si ritiene che il fumo sia responsabile di circa 90 000 morti ogni anno in Italia di cui almeno 20 000 per cancro del polmone e 25 000 per malattie cardiovascolari (MCV). I restanti decessi sono attribuibili ad una delle altre malattie notoriamente correlate⁴. Il 50% dei fumatori muore prematuramente tra 35 e 69 anni di una malattia prodotta dal fumo di tabacco con una perdita media di vita di 23 anni³.

Si ritiene che il fumo passivo rappresenta la terza causa di morte rimuovibile dei paesi occidentali⁵ e si ritiene che sia responsabile negli Stati Uniti di un numero di morti compreso tra 30 000 e 60 000 soltanto per MCV ogni anno⁶⁻¹⁰.

Definizione di fumo passivo

Il fumo inalato dal non fumatore ("passive smoke" o "second-hand smoke") è diverso per composizione dal fumo che il fumatore aspira direttamente dalla sigaretta. Quest'ultimo è definito "main stream smoke" o "first-hand smoke" e si differenzia per composizione dal fumo passivo costituito da "rehexaled smoke" (cioè dal fumo aspirato e riversato nell'ambiente) e dal "side-stream smoke", cioè dal fumo che si genera per combustione della sigaretta e che passa direttamente nell'ambiente. Il fumo passivo è una miscela che contiene per l'85% "side-stream smoke" e per il 15% "rehexaled smoke"⁵.

Il "side-stream smoke" proviene dalla combustione delle porzioni più periferiche della sigaretta e si genera a più bassa temperatura, naturalmente non passa per il filtro e tanto meno per i polmoni del fumatore che in qualche modo costituiscono anche essi un "filtro". Il risultato è che il "side-stream smoke" contiene una concentrazione di monossido di carbonio almeno 5 volte più elevata, una concentrazione di benzopirene 3 volte più alta ed una quantità di ammoniaca 50 volte maggiore rispetto al "main stream smoke"⁵. Nel fumo di tabacco presente nell'ambiente sono state identificate 4000 sostanze di cui almeno 40 con effetto cancerogeno⁷. Tra esse almeno 11 hanno effetto cancerogeno sull'uomo¹¹. Il fumo generato dalla combustione di un grosso sigaro produce rispetto ad una sigaretta media un quantitativo di monossido di carbonio circa 20 volte maggiore, una quantità di particelle respirabili superiore di 5 volte ed una quantità di idrocarburi aromatici policiclici doppia¹¹.

Dimensioni del problema

Una percentuale molto alta della popolazione viene a contatto per periodi più o meno lunghi con il fumo di tabacco generato da altri. Cummings et al.¹² ricercando la presenza di cotinina (un metabolita della nicotina) nelle urine di 663 non fumatori la trovarono in quantità dosabile nel 91% degli indagati nonostante l'84% delle persone valutate non vivessero con fumatori ed il 76% dichiarasse di non aver avuto contatti con fumatori nei 4 giorni precedenti.

Considerando che i fumatori sono almeno il 25% della popolazione adulta è facile intuire come, pur rimanendo nell'ambito di una valutazione ottimistica, almeno la metà della popolazione italiana sia regolarmente

esposta ad una dose fisiopatologicamente rilevante di fumo di sigaretta. I dati provenienti dalla realtà americana e relativi agli anni '80 ci indicano che in quel contesto 50 milioni di adulti sopra i 35 anni erano regolarmente esposti al fumo di tabacco nell'ambiente^{13,14}; il Third Health and Nutrition Examination Survey indica che il 43% dei ragazzi che non fumano ed il 37% dei non fumatori adulti sono regolarmente esposti al fumo passivo¹⁵.

Rilevanza del problema

L'esistenza di un legame di causalità tra il fumo di tabacco e le MCV è un dato ormai acquisito nella letteratura scientifica^{16,17} tanto da essere condiviso addirittura dalle stesse multinazionali del tabacco. L'esistenza di una relazione di causa tra fumo passivo e MCV è invece ancora oggetto di dibattito, spesso acceso, sulle pagine delle riviste scientifiche. Il motivo della disputa è sostanzialmente conseguente al piccolo rischio relativo che il fumo passivo verosimilmente produce, lasciando quindi spazio a tutta una serie di contestazioni sulla validità dei risultati.

In una recente metanalisi¹⁸ vengono analizzati 18 studi epidemiologici, di cui 10 di coorte e 8 caso-controllo, pubblicati dal 1966 al 1998 e che hanno valutato gli effetti del fumo passivo sull'incidenza di MCV. Il rischio relativo identificato è di 1.25 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1.17 ed 1.32 ($p < 0.001$). Utilizzando solo i 15 studi pubblicati su riviste "peer-reviewed" e di questi solo i 14 studi che definivano come endpoint l'infarto miocardico o la morte coronarica o i 10 lavori che tenevano conto degli altri principali fattori di rischio il risultato non cambiava mai ed il rischio relativo era nell'ipotesi più ottimistica di 1.24.

Nello studio ARIC la progressione della malattia aterosclerotica espressa come spessore mio-intimale carotideo appariva più rapida sia nei fumatori attivi che negli esposti al fumo ambientale¹⁹. Gli autori dello studio argentino FRICAS²⁰ ritengono che il 14% degli infarti del miocardio negli uomini ed il 18% nelle donne possa essere attribuito al fumo passivo.

Il rischio di ictus ischemico è risultato più elevato se uno dei due coniugi fumava²¹ ed in uno studio realizzato in Nuova Zelanda²² non solo lo stroke acuto si è confermato statisticamente correlato con l'esposizione al fumo passivo ma il rischio nei fumatori aumentava se dal gruppo di controllo venivano esclusi i non fumatori esposti al fumo passivo confermando un'ipotesi già proposta²³ sul possibile ruolo del fumo passivo come causa di sottostima dei danni provocati dal fumo attivo.

Non c'è differenza nei dati della letteratura tra esposizione domiciliare ed esposizione sul luogo di lavoro; entrambe sono associate ad un aumento delle MCV²⁴.

Tutti gli studi epidemiologici ma soprattutto le metanalisi di questi, sono sempre stati molto criticati per tre importanti motivi²⁵:

1. l'identificazione dello stato di fumatore passivo avviene generalmente attraverso un questionario compilato dal partecipante allo studio durante la fase di arruolamento. Questo costituisce un indicatore molto approssimativo sia perché l'individuo può stimare in maniera impropria la sua personale esposizione, sia perché nel corso dello studio (in genere anni) questa condizione può modificarsi sostanzialmente;

2. la valutazione di un elemento che induce un aumento del rischio relativo di 1.2 è molto difficile da un punto di vista epidemiologico, perché i risultati possono essere facilmente influenzati da un numero molto alto di fattori confondenti, specialmente in una malattia come la cardiopatia ischemica la cui genesi è notoriamente multifattoriale. Ad esempio Burke et al.²⁶ hanno dimostrato che i figli di fumatori hanno una maggiore presenza di alcuni fattori di rischio per malattia coronarica quali la minore attività fisica, una dieta più ricca di grassi ed un più elevato rapporto vita/fianchi rispetto ai giovani che nascono da famiglie di genitori che non fumano. Risultati analoghi erano stati ottenuti nei pazienti seguiti nello studio NHANES I²⁷;

3. la possibilità che esista la tendenza a pubblicare solo quegli studi in cui si riesce a dimostrare una relazione di causa evitando di presentare lavori non concludenti, anche solo perché lo studio non possiede la potenza statistica adatta a confermare o rifiutare l'ipotesi nulla. Questa evenienza se frequente ridurrebbe il valore della metanalisi introducendo un bias all'origine per l'utilizzo di un gruppo selezionato di pubblicazioni.

In realtà, poiché in genere la normativa ha portato ad una progressiva restrizione della possibilità di fumare nei luoghi di lavoro e la prevalenza del fumo si è ridotta, è probabile che l'uso di indicatori proxy di esposizione al fumo di tabacco nell'ambiente abbia prodotto una sottostima degli effetti del fumo passivo sulle MCV.

La possibilità che non si sia controllato adeguatamente un fattore confondente è teoricamente plausibile ma improbabile se si considera che tutti gli studi epidemiologici tendono a proporre sostanzialmente gli stessi risultati anche quando sono rigorosamente normalizzati per i fattori confondenti noti.

La presenza di un bias di pubblicazione è stata analizzata²⁸ ma appare una causa piuttosto improbabile dei risultati ottenuti.

Non bisogna comunque escludere che le critiche o più in generale il dibattito sull'argomento possa essere alimentato non solo da differenti interpretazioni dei dati ma anche da interessi di origine diversa. Barnes e Berro²⁹ infatti hanno dimostrato che le conclusioni degli articoli di revisione della letteratura sul problema del fumo di tabacco sono strettamente associate all'obiettivo della struttura per cui gli autori lavorano, suggerendo un possibile conflitto di interessi e la necessità che i lettori debbano essere a conoscenza degli scopi dell'istituzione per cui gli autori lavorano e delle fonti di finanziamento. Infine, lo sforzo delle multinazionali del tabacco sul piano dell'informazione è notevole ed ha il pre-

ciso scopo di contrastare le informazioni scientifiche che potrebbero portare ad un'ulteriore restrizione delle leggi in materia³⁰.

Fisiopatologia dei danni da fumo passivo

Gli studi di fisiopatologia rispetto a quelli epidemiologici sono più semplici da compiere in quanto richiedono minori investimenti economici, un più limitato numero di soggetti e consentono l'utilizzo di modelli animali. Il loro scopo è di identificare la presenza di un effetto biologico e spiegare attraverso quali meccanismi si ottengono i risultati proposti dagli studi epidemiologici.

Studi sugli animali e sull'uomo hanno dimostrato che l'esposizione al fumo passivo provoca o è associata a:

- aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa³¹;
- riduzione della tolleranza allo sforzo³²;
- aumento della carbossemoglobina^{33,34};
- aumento dell'aggregabilità piastrinica³⁵;
- ridotta sensibilità agli antiaggreganti naturali PGI₂ e PGE₁³⁶;
- profilo lipidico sfavorevole³⁷⁻³⁹;
- disfunzione dell'endotelio coronarico^{40,41};
- accelerazione dell'aterosclerosi⁴²;
- attivazione dei leucociti neutrofili verso sostanze ossidanti⁴³;
- ridotta capacità elastica dell'aorta toracica⁴⁴;
- riduzione delle concentrazioni di sostanze antiossidanti, riduzione della capacità dei lipidi di resistere all'ossidazione ed aumento dell'induzione della fagocitosi macrofagica⁴⁵.

Il fumo passivo nei portatori di malattia coronarica

In soggetti con angina stabile il fumo passivo provoca aumento della frequenza cardiaca a riposo, della pressione arteriosa, della carbossemoglobina ed una riduzione della durata dell'esercizio fisico in grado di provocare angina⁴⁶. La registrazione con ECG dinamico secondo Holter mostra un aumento del numero e della complessità delle aritmie ventricolari⁴⁷.

Discussione e conclusioni

Esistono dunque studi epidemiologici che documentano l'associazione tra fumo passivo e MCV. È documentato l'effetto di accelerazione della malattia aterosclerotica, l'aggravamento di manifestazioni patologiche proprie della cardiopatia ischemica ed esiste documentazione nell'uomo e nell'animale di modificazioni fisiopatologiche indotte dal fumo passivo. Tali alterazioni sono congruenti con il nostro modello di malattia aterosclerotica nello spiegare le modalità di

realizzazione del danno con tutti i limiti naturalmente legati all'incompletezza di tale modello. Inoltre, se è documentato che il fumo attivo è causa di MCV e se non esiste un limite inferiore al di sotto del quale si può fumare con sicurezza²³ non si vede per quale motivo la respirazione del fumo ambientale non dovrebbe provocare danni.

Le segnalazioni provenienti da varie fonti sugli effetti nocivi del fumo passivo sono molto numerose e se è vero che un rischio relativo del 20% non è molto elevato è altrettanto vero che esso costituisce più o meno tutto il guadagno ottenibile con l'impiego esteso dei beta-bloccanti nell'infarto acuto⁴⁸, indicazione di cui nessuno dubita, e che tutti vorrebbero unanimemente più osservata. L'applicazione di un rischio relativo così modesto ad un'ampia popolazione provoca un numero di morti evitabili per MCV veramente considerevole che in Italia, estrapolando i dati americani⁴ potrebbe stimarsi intorno alle 7000 persone/anno e cioè circa 7 volte i morti per eroina.

Bibliografia

1. The health consequences of smoking: cancer. A report of the Surgeon General. Washington, DC: US Department of Health and Human Service, Public Health Service, Office on Smoking and Health, 1982. DHHS (PHS); 82-50179.
2. The health consequences of smoking: cardiovascular disease. A report of the Surgeon General. Washington, DC: US Department of Health and Human Service, Public Health Service, Office on Smoking and Health, 1983. DHHS (PHS); 82-50179.
3. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 1992; 339: 1268-78.
4. Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 SO. *Gazzetta Ufficiale* n 288 del 10/12/1998.
5. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: epidemiology, physiology, and biochemistry. *Circulation* 1991; 83: 1-12.
6. Taylor EA, Johnson DC, Kazemi H. Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease. *Circulation* 1992; 86: 699-702.
7. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the Surgeon General. Washington, DC: US Department of Health and Human Service, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1989: 11. DHHS (CDC); 89-8411.
8. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease. Mechanisms and risk. *JAMA* 1995; 273: 1047-53.
9. Steenland K. Passive smoking and the risk of heart disease. *JAMA* 1992; 267: 94-9.
10. Wells AJ. Passive smoking as a cause of heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 546-54.
11. Baker F, Ainsworth S, Dye TJ, et al. Health risk associated with cigar smoking. *JAMA* 2000; 284: 735-40.
12. Cummings KM, Markello SJ, Mahoney M, Bhargava AK, McElroy PD, Marshall JR. Measurement of current exposure to environmental tobacco smoke. *Arch Environ Health* 1990; 45: 74-9.
13. Schoenborn CA, Boyd GM. Smoking and other tobacco use: United States, 1987. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Service, Public Health Service, Centers for

- Disease Control, National Center for Health Statistics, 1989: 1-78. DHHS (PHS); 89-1597.
14. Friedman GB, Pettiti DB, Bawol RD. Prevalence and correlates of passive smoking. *Am J Public Health* 1983; 73: 401-5.
 15. Pirkle JL, Flegal KM, Bernet JT, Brody DJ, Etzel RA, Maurer KR. Exposure of US population to environmental tobacco smoke: Third Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1991. *JAMA* 1996; 275: 1233-40.
 16. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observation on male British doctors. *BMJ* 1976; 2: 1525-35.
 17. Menotti A, Mariotti S, Seccareccia F, Gianpaoli S. The 25-year estimated probability of death from some specific causes as a function of twelve risk factors in middle-aged men. *Eur J Epidemiol* 1988; 4: 60-7.
 18. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease. A meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 920-6.
 19. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998; 279: 119-240.
 20. Ciruzzi M, Pramparo P, Esteban O, et al. Case-control study of passive smoking at home and risk of acute myocardial infarction. Argentine FRICAS. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 797-803.
 21. You RX, Thrift AG, McNeil JJ, Davis SM, Donnan GA. Ischemic stroke risk and passive exposure to spouses' cigarette smoking. Melbourne Stroke Risk Factor Study (MERFS) Group. *Am J Public Health* 1999; 89: 572-5.
 22. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control* 1999; 8: 156-60.
 23. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle-aged women. *Arch Intern Med* 1994; 154: 169-75.
 24. Wells AJ. Heart disease from passive smoking in the workplace. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1-9.
 25. Kawachi I. Passive smoking and coronary heart disease. *Cardiologia* 1998; 43: 667-75.
 26. Burke V, Gracey MP, Milligan RA, Thompson C, Taggart AC, Beilin L. Parental smoking and risk factors for cardiovascular disease in 10 to 12 year old children. *J Pediatr* 1998; 133: 206-13.
 27. Matanoski G, Kanchanaraks S, Lantry D, Chang Y. Characteristics of non smoking women in NHANES I and NHANES I epidemiologic follow-up study with exposure to spouses who smoke. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 149-57.
 28. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of evidence. *BMJ* 1997; 315: 973-80.
 29. Barnes DE, Bero LA. Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions. *JAMA* 1998; 279: 1566-70.
 30. Ong EK, Glantz SA. Tobacco industry efforts subverting international agency for research on Cancer's second-hand smoke study. *Lancet* 2000; 355: 1253-9.
 31. Leone A, Mori L, Bertanelli F, Fabiano P, Filippelli M. Indoor passive smoking: its effect on cardiac performance. *Int J Cardiol* 1991; 33: 247-52.
 32. McMurray RG, Hick LL, Thompson DL. Effects of passive inhalation of cigarette smoke on exercise performance. *Eur J Appl Physiol* 1985; 54: 196-200.
 33. Allred EN, Bleecker ER, Chaitman BR, et al. Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 1426-32.
 34. Dwyer EMJ, Turino GM. Carbon monoxide and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 1474-5.
 35. Sinzinger H, Kefalides A. Passive smoking severely decreases platelet sensitivity to antiaggregatory prostaglandins. *Lancet* 1989; 2: 392-3.
 36. Burghuber O, Punzengruber C, Sinzinger H, Haber P, Silberbauer K. Platelet sensitivity to prostacyclin in smokers and non-smokers. *Chest* 1986; 90: 34-8.
 37. Feldman J, Shenker IR, Etzel RA, et al. Passive smoking alters lipid profiles in adolescents. *Pediatrics* 1991; 88: 259-64.
 38. Moskowitz WB, Mosteller M, Schieken RM, et al. Lipoprotein and oxygen transport alterations in passive smoking preadolescent children. The MCV Twin Study. *Circulation* 1990; 81: 586-92.
 39. Neufeld EJ, Mietus-Snyder M, Beiser AS, Baker AL, Newburger JW. Passive cigarette smoking and reduced HDL cholesterol levels in children with high-risk lipid profiles. *Circulation* 1997; 96: 1403-7.
 40. Sumida H, Watanabe H, Kugiyama K, Ohgushi M, Matsumura T, Yasue H. Does passive smoking impair endothelium-dependent coronary artery dilation in women? *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 811-5.
 41. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996; 334: 150-4.
 42. Penn A, Snyder CA. 1,3 Butadiene, a vapor phase component of environmental tobacco smoke, accelerates arteriosclerotic plaque development. *Circulation* 1996; 93: 552-7.
 43. Anderson R, Theron AJ, Richards GA, Myer MS, van Rensburg AJ. Passive smoking by humans sensitizes circulating neutrophils. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 570-4.
 44. Stefanadis C, Vlachopoulos C, Tsiamis E, et al. Unfavorable effects of passive smoking on aortic function in men. *Ann Intern Med* 1998; 128: 426-34.
 45. Valkonen M, Kuusi T. Passive smoking induces atherogenic changes in low-density lipoprotein. *Circulation* 1998; 97: 2012-6.
 46. Aronow WS. Effect of passive smoking on angina pectoris. *N Engl J Med* 1978; 299: 21-4.
 47. Sheps DS, Herbst MC, Hinderliter AL, et al. Production of arrhythmias by elevated carboxyhemoglobin in patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1990; 113: 343-51.
 48. Avanzini F, Zuanetti G, Latini R, et al. Use of beta-blocking agents in secondary prevention after myocardial infarction: a case for evidence-based medicine? *Eur Heart J* 1997; 18: 1447-56.