



Wpływ dymu tytoniowego na odporność, zapalenie i procesy autoimmunologiczne

Yoav Arns, ^{a,b} Yehuda Shoenfeld, ^c Howard Amital, ^{a,b*}

STRESZCZENIE

Palenie tytoniu jest czynnikiem odgrywającym główną rolę w wielu stanach patologicznych. Jego rola w procesie nowotworzenia, chorobach płuc i układu krążenia jest od lat dobrze udokumentowana.

Mniej jednak wiemy na temat wpływu palenia tytoniu na odpowiedź immunologiczną zarówno wrodzoną, jak i nabytą. Wykazano, że dym tytoniowy nasila wytwarzanie wielu cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, jednocześnie ograniczając wytwarzanie cytokin o działaniu przeciwzapalnym, takich jak IL-10. Dym tytoniowy, za pośrednictwem wielu mechanizmów, prowadzi do wzrostu stężenia IgE i, w konsekwencji, do rozwoju chorób atopowych (alergii) i astmy. Ponadto, składniki dymu tytoniowego aktywują makrofagi i komórki dendrytyczne.

Coraz więcej wiemy na temat wpływu dymu tytoniowego na rozwój chorób dróg oddechowych. Jednocześnie poznajemy coraz więcej mechanizmów łączących to ryzykowne społeczne zachowanie z chorobami autoimmunologicznymi, czego wyrazem jest na przykład wytwarzanie przeciwciał rozpoznających cytrulinowane białka w reumatoidalnym zapaleniu stawów, czy też wzrost miana przeciwciał anti-dsDNA w toczniu rumieniowatym układowym.

Niniejszy przegląd podkreśla wagę prewencji i zaprzestania palenia tytoniu nie tylko z punktu widzenia chorób układu oddechowego, ale również w zaburzeniach autoimmunologicznych.

SŁOWA KLUCZOWE

dym tytoniowy, nikotyna, zapalenie, immunosupresja, autoodporność

Palenie tytoniu jest jednym z najsilniejszych i najczęstszych uzależnień, wpływającym na zachowania człowieka od ponad czterech wieków. Dym tytoniowy wpływa na liczne narządy i prowadzi do rozwoju wielu chorób odtytoniowych. Szczególnie dobrze udokumentowane ryzyko, związane z paleniem tytoniu, dotyczy układów oddechowego i krążenia. Palenie tytoniu oddziałuje na układ odpornościowy na wiele sposobów. Prawdopodobnie liczne przewlekłe choroby układowe są pośrednim skutkiem stałej ekspozycji na substancje chemiczne znajdujące się w dymie tytoniowym. Ta ekspozycja prowadzi do reakcji zapalnych będących odpowiedzią na stres oksydacyjny wywołany nałogiem. Ponadto osoby palące są podatniejsze na liczne zakażenia i predysponowane do wystąpienia odpowiedzi uczuleniowej w drogach oddechowych¹(ryc. 1).

1. Skład dymu tytoniowego

Żarzący się w końcowej części papierosa tytoń rozgrzewa przepływające przez niepalącą się część papierosa powietrze, które indukuje uwalnianie zarówno nikotyny, jak i innych czynników toksycznych. Część z uwolnionych składników ulega kondensacji do cząstek dymu. Palacz wdycha wzbogacony w nikotynę aerozol zawierający cząstki o mikronowych wymiarach, co umożliwia ich wydajne odkładanie w pęcherzykach i szybkie wchłanianie do krwi. Oprócz nikotyny palący się papieros wytwarza około 6000 różnych związków, w tym wielopierścieniowe wodorowęglany aromatyczne, glikoproteiny tytoniową oraz tlenki metali. Wiele z tych związków

^aDepartment of Medicine D, Meir Medical Center, Kfar Saba, Izrael

^bSackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Izrael

^cDepartment of Medicine B i Center for Autoimmune Diseases, oraz Tel Aviv University, Sackler Faculty of Medicine, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Izrael

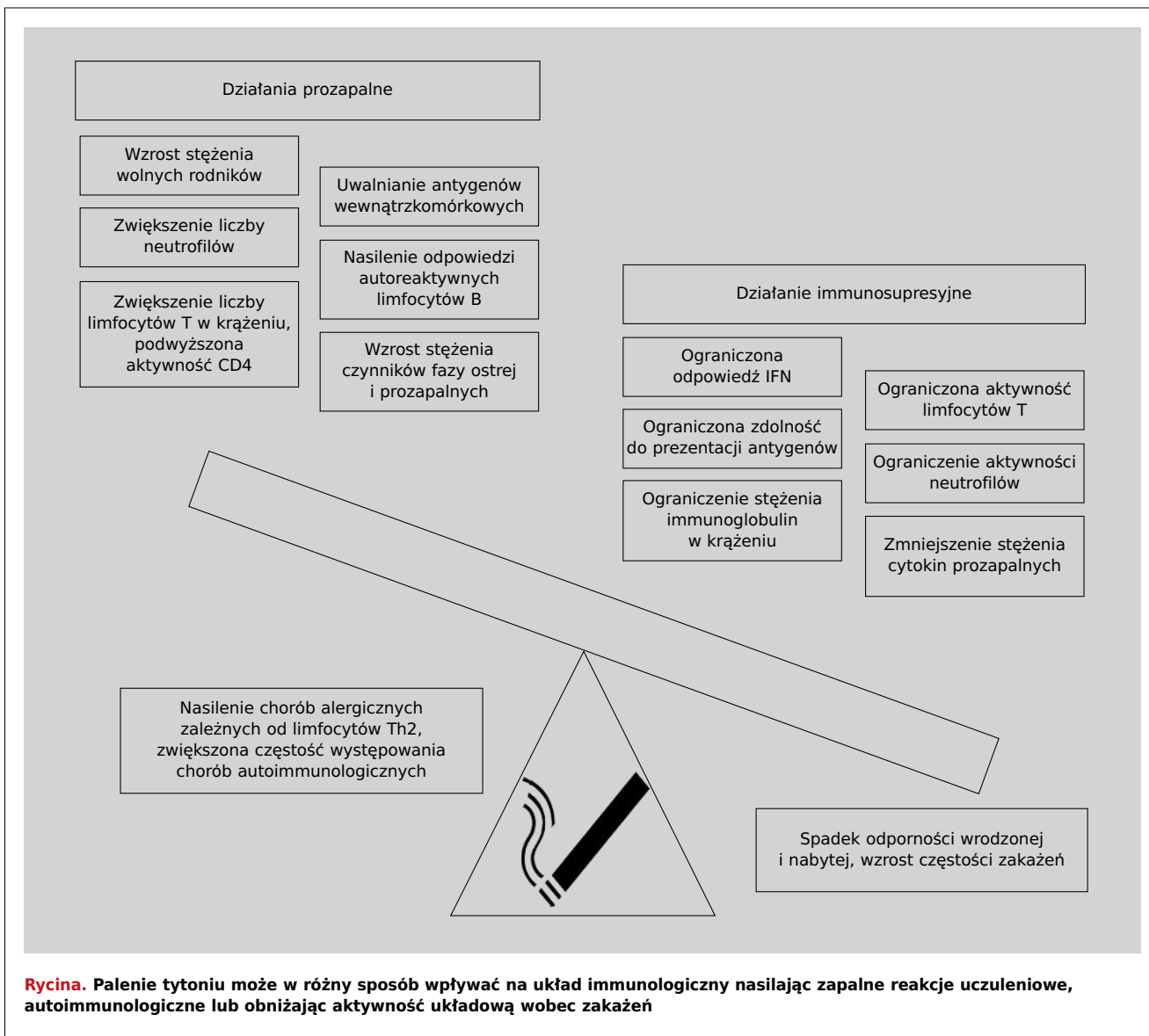
*Adres do korespondencji: Howard Amital, Department of Medicine D, Meir

Medical Center, Tshernichovsky 59, Kfar Saba 95847 Izrael.

Tel.: +972 9 7472598; faks: +972 9 7471313; e-mail: howard.amital@clalit.org.il, hamital@netvision.net.il.

Journal of Autoimmunity 34 (2010) J258-ej265

Dermatologia po Dyplomie 2010;1(4):31-43



cechuje się udokumentowanymi właściwościami antygenowymi, cytotoksycznymi, mutagennymi lub rakotwórczymi. Większość z nich powstaje podczas spalania tytoniu.

Przewlekła ekspozycja szczurów na fazę gazową dymu tytoniowego nie prowadzi do istotnych zmian w odpowiedzi układu odpornościowego, co wskazuje, że jego właściwości immunosupresyjne są przede wszystkim związane z cząstkami powstającymi na poszczególnych etapach palenia.²

2. Wpływ palenia tytoniu na układ odpornościowy

Palenie tytoniu wpływa zarówno na komórkową, jak i humoralną odpowiedź układu immunologicznego

(tab. 1). Wykazano, że palenie tytoniu przez matkę wpływa zarówno na odpowiedź wrodzoną, jak i nabytą noworodka.³ Palenie tytoniu wiązane jest zarówno z uwalnianiem, jak i hamowaniem wytwarzania mediatorów procesów pro- i przeciwzapalnych. W przewlekłym zapaleniu u palaczy tytoniu uczestniczą liczne cytokiny układu oddechowego oraz systemowe. Dym tytoniowy indukuje uwalnianie TNF- α , receptorów dla TNF- α , interleukiny 1 (IL-1), IL-6, IL-8 i czynnika stymulującego kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF).^{4,5} Palenie tytoniu wiąże się także z hamowaniem wytwarzania IL-6, w czym pośredniczą receptory toll podobne (toll-like receptors, TLR)-2 i TLR-9, ograniczeniem wytwarzania IL-10 na drodze aktywacji TLR-2 oraz ograniczeniem wytwarza-

Tabela 1. Wpływ palenia tytoniu i ekspozycji na nikotynę na czynność układu odpornościowego

Działania immunosupresyjne	Działanie prozapalne
Wpływ na komórki dendrytyczne i ich zdolność do prezentacji antygenów Supresja dojrzewania komórek dendrytycznych i uwalniania cytokin	Aktywacja odporności nabytej z udziałem komórek dendrytycznych
Wpływ na neutrofile i makrofagi Supresja działań zapalnych przebiegających z udziałem neutrofilii Ograniczenie migracji granulocytów obojętnochłonnych i chemotaksji Ograniczenie aktywności makrofagów względem organizmów wewnątrzkomórkowych	Wzrost stężenia granulocytów obojętnochłonnych w krążeniu
Wpływ na populację limfocytów T Nikotyna hamuje odpowiedź komórkową związaną z powstawaniem przeciwciał, zaburza przekazywanie sygnałów za pośrednictwem antygenów w limfocytach T i indukuje anergię limfocytów T	Glikoproteina bogata w polifenole stymuluje proliferację limfocytów obwodowych T Wzrost liczby krążących limfocytów T Nieprawidłowy stosunek CD4(+)/CD8(+) Przechylenie aktywności w stronę uczuleniowego szlaku z udziałem limfocytów Th2
Wpływ na populację limfocytów B	Wzrost liczby autoreaktywnych limfocytów B
Wpływ na odpowiedź humoralną Ograniczenie stężenia krążących immunoglobulin	
Wpływ na markery i mediatory stanu zapalnego. Zahamowanie uwalniania IL-1, IL-2, IL-10, TNF- α i IFN- γ Zahamowanie uwalniania IL-8 przez komórki śródbłonna	Przewlekłe palenie tytoniu prowadzi do wzrostu stężenia białek ostrej fazy i cytokin prozapalnych, zwłaszcza TNF- α , receptorów TNF- α i IL-6
Inne ogólne nieswoiste mechanizmy: Osłabienie przekazywania sygnałów przez IFN	Ekspozycja i uwalnianie autoprzeciwciał. Uwalnianie antygenów wewnątrzkomórkowych w wyniku martwicy wywołanej niedotlenieniem tkanki lub toksynami.
	Wzrost stężenia wolnych rodników, które oddziałują z DNA

nia IL-1, IL-2, TNF- α i IFN- γ przez komórki jednojądrowe.⁶

Działanie immunosupresyjne dymu tytoniowego przypisano nikotynie, hydrochinonowi (fenolowy związek obecny w smółce papierosowej) oraz tlenkowi węgla. Nikotyna wpływa na obniżenie stężenia prozapalnej cytokiny IL-6.⁷ Może też hamować wytwarzanie IL-10. Takie działanie nikotyny wykorzystano w plastrach nikotynowych stosowanych w leczeniu chorych na zapalną chorobę jelita grubego.⁸ IL-8 jest silnym czynnikiem chemotaktycznym leukocytów, zwłaszcza granulocytów obojętnochłonnych. W badaniach prowadzonych z udziałem osób cierpiących na chorobę Behçeta wykazano, że nikotyna hamuje uwalnianie IL-8 przez komórki śródbłonna.⁹ Niektóre z hamujących działań nikotyny przypisuje się jej wpływowi na występujący w makrofagach oraz limfocytach T i B acetylocholinergiczny receptor ni-

kotynowy $\alpha 7$.¹⁰ Wykazano, że jego aktywacja ogranicza wytwarzanie prozapalnych cytokin TNF- α , IL-1 β i IL-6, blokując odpowiedź limfocytów Th1 i Th17, ale nie Th2.¹⁰

Endotoksyna (lipopolisacharyd, LPS) jest jedną z najsilniejszych toksyn prozapalnych. Dym tytoniowy ponad stukrotnie zwiększa ekspozycję na endotoksyny. Tak duże stężenia mogą prowadzić do zwiększenia stężenia IgE oraz, w dalszej kolejności, wystąpienia chorób atopowych (alergii) i astmy. Receptorem dla LPS i innych składników ściany komórki bakteryjnej jest CD14. Udokumentowano zależność między ciężkością astmy a stężeniami CD14 i IgE.¹¹ Wczesna ekspozycja na endotoksynę zarówno w okresie prenatalnym, jak i po urodzeniu, zwiększa ryzyko zależnego od IgE uczulenia na alergeny obecne w powietrzu wewnątrz pomieszczeń oraz w żywności, co może prowadzić do rozwoju objawów atopii i nadwrażliwości dróg oddechowych.¹²

Palenie tytoniu prowadzi do wzrostu liczby granulocytów obojętnochłonnych (polymorphonuclear neutrophils, PMN) oraz ograniczenia ich czynności. Układowa odpowiedź zapalna, uruchamiana ekspozycją na dym tytoniowy, charakteryzuje się pobudzeniem układu hematopoetycznego, szczególnie szpiku, co prowadzi do uwolnienia leukocytów i płytek do krwiobiegu. Temu zjawisku przypisuje się względny wzrost miana PMN w krążeniu palaczy.¹³ W porównaniu do osób niepalących, u osób palących tytoń stwierdza się średnio o 30% więcej PMN, co jest spowodowane przede wszystkim indukowanym nikotyną wydzielaniem amin katecholowych.¹⁴ Van-Eden i Hogg¹⁵ wykazali, że u osób palących tytoń przez dłuższy czas PMN prezentują zmiany fenotypowe wskazujące na stymulację szpiku: zwiększone miano komórek prążkowych (band cells, niedojrzałe neutrofile), większe stężenie L-selektyny oraz większą zawartość mieloperoksydazy. Tell i wsp.¹⁶ wykazali taką samą zależność między paleniem tytoniu a zwiększoną liczbą leukocytów u nastolatków, co wskazuje na jego silny wpływ na liczbę krwinek białych. Zatem nie jest to związane z długotrwałością palenia tytoniu, czy towarzyszącymi temu nałogowi problemami medycznymi. Duża liczba PMN w drogach oddechowych palaczy nasila aktywność enzymów proteolitycznych, takich jak elastaza neutrofilów, katepsyna G i proteaza 3. Proteazy neutrofilów stymulują uwalnianie mucyny przez komórki kubkowe. Działają też niszcząco na komórki rzęskowe i mogą uszkadzać macierz zewnątrzkomórkową.

Wykazano, że nikotyna hamuje powstawanie wolnych rodników tlenowych w PMN. Nikotyna może też blokować wiele zależnych od neutrofilów działań zapalnych. PMN z krwi obwodowej palaczy, w porównaniu z PMN osób niepalących, są mniej ruchliwe i ich zdolność do chemotaksji jest ograniczona.¹⁷

Makrofagii stanowią główną komórkową linię obrony w płucach, skierowaną przeciwko obecnym w powietrzu zanieczyszczeniom. Jast to związane z ich zdolnością do prezentowania antygenów i fagocytozy. Cząstki znajdujące się w dymie tytoniowym (których głównym składnikiem jest kaolinit) są widoczne w mikroskopie świetlnym w cytoplazmie makrofagów pęcherzyków płucnych nawet po względnie krótkim okresie palenia, i utrzymują się do dwóch lat po zaprzestaniu palenia.¹⁸ Długotrwała ekspozycja na dym tytoniowy prowadzi do napływu makrofagów pęcherzykowych do światła dróg oddechowych osób palących.¹⁹ Oprócz zmian w morfologii i liczbie makrofagów pęcherzyków płucnych, u palaczy obserwuje się też zaburzenia funkcji tych komórek. Makrofagi palaczy są mniej dojrzałe, wykazują podwyższoną ekspresję CD14 (marker monocytów), ich cytoplazma jest zagęszczona i charakteryzują się większą gęstością. Makrofagi z płuc palaczy silniej hamują proliferację limfocytów i komórki NK niż makrofagi z płuc osób niepalących.

Są również w mniejszym stopniu zdolne do zabijania bakterii wewnątrzkomórkowych.²⁰

U palaczy tytoniu rośnie liczba krążących limfocytów T.²¹ Różnicowanie limfocytów T w odpowiedzi na palenie jest przedmiotem dyskusji. Wielu badaczy opisuje spadek liczby limfocytów T pomocniczych CD4(+), zaburzenie czynności limfocytów T CD4(+) oraz wzrost liczby limfocytów supresorowych T CD8(+), z obniżeniem stosunku CD4 (+)/CD8 (+) u osób palących intensywnie (ponad 50 paczkolet).²²

U osób palących mniej, poniżej 50 paczkolet, wraz z wybiórczym wzrostem liczby komórek CD4(+) obserwowano wzrost liczby leukocytów, co prowadzi do istotnego wzrostu stosunku CD4(+)/CD8(+).²³ Dopiero po dwóch do czterech lat po zaprzestaniu palenia liczba komórek CD4(+) ulega normalizacji.²⁴ Badania popłuczyn oskrzelowo-pecherzykowych wykazały istotny spadek odsetka i absolutnej liczby komórek CD4(+) oraz wzrost liczby komórek CD8(+) u osób palących umiarkowanie (średnio 14 paczkolet), co wskazuje, że zmiany w subpopulacjach krążących limfocytów podążają za zmianami w pęcherzykach płucnych.²⁵

Receptory toll podobne odgrywają kluczową rolę w właściwej odpowiedzi wrodzonej przeciwko mikroorganizmom oraz w szlakach regulatorowych hamujących uczuleniową odpowiedź układu odpornościowego. Występują na powierzchni wielu komórek biorących udział w natychmiastowej reakcji obronnej gospodarza, w której uczestniczą komórki prezentujące antygen (antigen-presenting cells, APC) i limfocyty regulatorowe T CD4(+)/CD25(+). U noworodków matek palących tytoń może dochodzić do zaburzenia przekazywania sygnałów przez TLR. Palenie tytoniu przez matki podczas ciąży prowadziło do osłabienia wrodzonego wytwarzania cytokin przez komórki prezentujące antygen oraz zaburzeń odpowiedzi na ligandy TLR.¹⁰ Osłabienie szlaku stymulacji limfocytów Th1 może promować rozwój chorób alergicznych zależnych od Th2. Rzeczywiście, w badaniach epidemiologicznych wykazano, że zapalenia płuc z nadwrażliwości, reakcje nadwrażliwości na alergeny wziewne, w której pośredniczą limfocyty Th1, rzadko występują u osób palących tytoń.²

Wykazano, że ekspozycja na dym tytoniowy hamuje czynność obecnych w krążeniu komórek dendrytycznych, wybiórczo hamując wytwarzanie kluczowych cytokin Th1 i promując rozwój odpowiedzi Th2. Ekspozycja na dym ogranicza zdolność krążących komórek dendrytycznych do prezentowania antygenów limfocytom (tzw. priming), ogranicza aktywność endocytarną i fagocytarną, zdolność do stymulacji odpowiedzi limfocytów T zależnej od komórek prezentujących antygeny, maleje także wydzielanie przez dojrzałe komórki dendrytyczne IL-10, IL-12 oraz cząsteczek kostymulujących.²⁶ Kilka zespołów badawczych niezależnie wykazało, że niko-

tyna w zależności od dawki nasila ekspresję kostymulujących cząsteczek w komórkach dendrytycznych występujących w krążeniu, zwiększa uwalnianie IL-10 i IL-12 oraz nasila zdolność tych komórek do prezentacji antygenów limfocytom T.²⁷ Zdolność komórek dendrytycznych do inicjacji odpowiedzi immunologicznej typu Th1 lub Th2 zależy od wielu czynników, m.in. rodzaju i dawki antygeny, poziomu ekspresji cząsteczek kostymulujących, obecności cytokin polaryzujących i innych mediatorów oraz obecności wrodzonych stymulatorów receptorów w chwili ekspozycji na antygen. U osób palących tytoń od długiego czasu dochodzi w drogach oddechowych do charakterystycznego wzrostu liczby komórek Langerhansa, podtypu komórek dendrytycznych występujących w szpiku.²⁸ Komórki dendrytyczne występujące w drogach oddechowych palaczy charakteryzują się podwyższoną ekspresją kostymulujących cząsteczek CD80 i CD86 oraz ograniczeniem ekspresji receptora chemokinowego CCR7 umożliwiającego migrację do węzłów chłonnych. Te odkrycia doprowadziły do hipotezy, że u palaczy krążące komórki dendrytyczne mogą cechować się zwiększoną zdolnością do indukowania odpowiedzi zależnej od limfocytów T, ale ograniczoną zdolnością do migracji do drenujących węzłów chłonnych.

Wykazano, że w surowicy palaczy stężenia immunoglobulin (IgA, IgG i IgM) są o 10-20% mniejsze niż u osób niepalących.²⁹ U palaczy stwierdzono także zwiększone stężenie IgE we krwi.³⁰ Większe stężenie IgE w surowicy palaczy nie korelowało ze zwiększoną reaktywnością stwierdzoną w teście skórnym. Palacze tytoniu wykazywali znacznie niższą, niż osoby niepalące, reaktywność w teście skórnym dla dowolnej wartości stężenia IgE. Długotrwała ekspozycja szczurów na nikotynę hamuje odpowiedź komórkową wyrażoną wytwarzaniem przeciwciał, zaburza przekazywanie sygnałów za pośrednictwem antygenów w limfocytach T i indukuje energię tych komórek.³¹

3. Palenie tytoniu, przewlekła obturacyjna choroba płuc, uczulenia i astma

Złożone oddziaływania między genami a środowiskiem odgrywają kluczową rolę w zachorowaniu na astmę i alergiczny nieżyt nosa. Niektóre czynniki uznano za przyczynę wczesnego uczulenia na alergeny wziewne, wystąpienia atopowego zapalenia skóry lub nieżytu nosa o podłożu uczuleniowym, wczesnego zakażenia dolnego odcinka dróg oddechowych wirusem syncytialnym oraz, prawdopodobnie, zakażenia innymi wirusami. Palenie tytoniu przez matkę w trakcie ciąży oraz ekspozycja dzieci na dym tytoniowy zaliczane są do nieuczuleniowych czynników związanych ze zwiększonym ryzykiem wystą-

pienia astmy, nieżytu górnych dróg oddechowych lub obu tych chorób.³²

Dzieci matek palących tytoń cechują się upośledzoną czynnością oddechową i większym prawdopodobieństwem wystąpienia świszczącego oddechu. W przeprowadzonej niedawno metaanalizie oceniono związek ekspozycji na dym tytoniowy z indukcją astmy u dzieci. Związane z biernym paleniem istotne ryzyko względne (relative risk, RR) wystąpienia astmy kiedykolwiek, w chwili ekspozycji lub incydentalne wynosi, odpowiednio, 1,48 (95% przedział ufności (PU) 1,32-1,65), 1,25 (95% PU 1,21-1,30) i 1,21 (95% PU 1,03-1,36).³³ W badaniu przekrojowym, którym objęto 6794 dzieci, ekspozycja na dym tytoniowy wiązała się ze zwiększonym ryzykiem bieżących objawów nieżytu nosa (odsetek chorobowości [prevalence ratio, PR] 1,23; 95% PU 1,01-1,50) oraz nieżytu nosa i spojówek (PR 1,79; 95% PU 1,26-2,54). Wykazano także częstsze występowanie świszczącego oddechu i rozpoznawanej przez lekarza astmy.³⁴

Dysponujemy dowodami wskazującymi, że aktywne palenie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia i ciężkości objawów astmy oraz wystąpienia astmy u nastolatków i dorosłych.³⁵ Wykazano zależny od dawki związek między ekspozycją na tytoń a noworozpoznaną astmą: dla 1-10 paczkolet iloraz szans (odds ratio, OR) wynosi 2,05 (95% PU 0,99-4,27), dla 11-20 paczkolet OR 3,71 (95% PU 1,77-7,78), dla >21 paczkolet OR 5,05 (95% PU 1,93-13,20).³⁶ U palaczy chorych na astmę, w porównaniu z chorymi na astmę nigdy niepalącymi i zdrowymi palaczami, wykazano spadek liczby dojrzałych krążących komórek dendrytycznych CD83(+) w błonie śluzowej.³⁷ Zmianie tej towarzyszy znaczny spadek liczby limfocytów B oraz trend w kierunku zmniejszania się liczby komórek, w których zachodzi ekspresja IFN- γ , cytokiny wydzielanej przez limfocyty Th1. Utrata krążących komórek dendrytycznych może też zmieniać równowagę w fenotypach komórek biorących udział w odpowiedzi zapalnej, prowadząc do profilu bardziej zbliżonego do występującego w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP), związanego z gorszą odpowiedzią na leczenie steroidami.³⁸

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest poważnym problemem medycznym występującym na całym świecie, odpowiedzialnym za tysiące zgonów rocznie, ogromne wydatki na opiekę zdrowotną oraz straty w produktywności.³⁹ POChP jest związana z autoprzeciwciałami o powinowactwie do nabłonka wyściełającego drogi oddechowe oraz, rzadziej, nabłonka płuc. Długotrwała ekspozycja na dym tytoniowy jest głównym czynnikiem ryzyka POChP. Niedawne badania wskazują, że w progresji POChP rolę mogą odgrywać mechanizmy adaptacyjne, w tym korelacja ciężkości choroby z charakterystycznymi limfocytami T, występującymi wewnątrz płuc i obwodowymi.⁴⁰

Tabela 2. Wpływ palenia tytoniu na występowanie i przebieg zaburzeń autoimmunologicznych

Choroba	Wpływ palenia tytoniu
Choroby autoimmunologiczne nasilone paleniem tytoniu	
Reumatoidalne zapalenie stawów	Częściej występuje u palaczy, przede wszystkim u mężczyzn i osób palących dłużej. Częstsze występowanie guzków reumatoidalnych, częściej zajęta większa liczba stawów. Słabsza odpowiedź na leczenie
Toczeń rumieniowaty układowy	Lekko podwyższone ryzyko u palaczy. Zwiększone miano przeciwciał anti-dsDNA u obecnych i byłych palaczy
Autoimmunologiczna nadczynność tarczycy (nadczynność tarczycy Gravesa)	Częściej występuje u byłych i obecnych palaczy, częstsze występowanie oftalmopatii Gravesa
Choroba Leśniowskiego-Crohna	Częstsze występowanie u byłych i obecnych palaczy. U palaczy częstsze zajęcie jelita krętego, rzadziej zajęte jelito grube. Większe prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań
Zespół Goodpasture'a	Palenie predysponuje do krwotoku z płuc, niezależnie od miana przeciwciał anti-GBM
Zakrzepowo-zarostowe zapalenie naczyń (choroba Buergera)	Występuje niemal wyłącznie u młodych, palących mężczyzn
Pierwotna marskość żółciowa	Częściej występuje u palaczy
Twardzina układowa	Częstsze występowanie niedokrwienia palców u palaczy
Stwardnienie rozsiane	Częstsze występowanie choroby u palących kobiet, większa progresja kliniczna
Fibromialgia	U palaczy zmiany są bardziej bolesne, występują drętwienia, choroba ma cięższy przebieg z zaburzeniami czynnościowymi
Choroby autoimmunologiczne, na których przebieg palenie tytoniu wpływa korzystnie	
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	U osób palących ryzyko wystąpienia choroby jest mniejsze a jej przebieg łagodniejszy
Choroba Behçeta i aftowe zapalenie jamy ustnej	Zaprzestaniu palenia towarzyszy nasilenie objawów
	U palaczy występuje mniej aft w jamie ustnej

Palenie tytoniu moduluje proliferację i szlaki śmierci limfocytów, prowadzi do powstania nowych epitopów bezpośrednio przez utlenianie istniejących już białek, lub pośrednio, zakłócając usuwanie komórek apoptotycznych, co prowadzi do ekspozycji komórek układu odpornościowego na naturalnie niedostępne antygeny wewnątrzkomórkowe i wzrostu liczby populacji komórek prezentujących antygen w płucach. Wynikiem tego jest nasilenie zdolności do prezentowania nowych antygenów.⁴¹

4. Autoodpornościowe zagrożenia związane z paleniem tytoniu

Etiopatogeneza chorób autoimmunologicznych z natury jest wieloczynnikowa. Czynniki środowiskowe, takie jak ekspozycja na zakażenia, szczepionki, stres i palenie tytoniu, mogą predysponować niektóre osoby do wystąpienia chorób autoimmunologicznych.⁴²

Dotychczasowe badania dostarczyły sprzecznych wyników na temat roli, jaką pełni dym tytoniowy w wystąpieniu i ciężkości chorób autoimmunologicznych. Badania analizujące ten związek znacznie się róż-

nią pod względem zakresu, rozmiaru badanej populacji, definicji trwania i intensywności palenia oraz metod użytych do różnicowania wpływu palenia tytoniu od innych predysponujących czynników społecznoekonomicznych i środowiskowych. Mimo tych ograniczeń wykazano silny związek między paleniem tytoniu a reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), toczeniem rumieniowatym układowym (SLE), chorobą Gravesa i pierwotną marskością żółciową (PBC)⁴³ (tab. 2). Historycznie opisywano przypadki RZS już w starożytności i średniowieczu, ale związek choroby z paleniem tytoniu stwierdzono dopiero po jego odkryciu na kontynencie amerykańskim.

Biologiczny szlak, za pośrednictwem którego palenie tytoniu wpływa na wystąpienie zjawiska autoodporności, nie został w pełni poznany. Proponuje się wiele prawdopodobnych mechanizmów. Dym tytoniowy może prowadzić do uwolnienia antygenów wewnątrzkomórkowych w wyniku niedotlenienia tkanek lub wywołanej przez toksyny martwicy komórek. Jeśli zostaną przekroczone możliwości neutralizacji tych szkodliwych czynników przez układ odpornościowy, u podatniejszych osób ostatecznie dojdzie do odpowiedzi immunologicznej. Pro-

dukty pośrednie znajdujące się w dymie tytoniowym mogą nasilać aktywność autoreaktywnych komórek B.⁴⁴ Z liści tytoniu wyizolowano bogatą w polifenole glikoproteinę, która występuje w dymie tytoniowym. Wykazano, że to białko stymuluje proliferację obwodowych limfocytów T.⁴⁵

Dym tytoniowy zawiera bardzo wysokie stężenia wolnych rodników. Może też nasilać powstawanie i aktywację endogennych wolnych rodników, które oddziałując z DNA prowadzą do mutacji i aktywacji pewnych genów. Skutkiem takich działań jest rozwój chorób autoimmunologicznych.⁴⁶ Inny możliwy mechanizm wykorzystuje przeciwestrogenowe działanie palenia tytoniu. Wiadomo, że estrogeny łagodzą przebieg takich chorób, jak RZS. U wielu ciężarnych dochodzi do złagodzenia objawów w czasie ciąży. Modyfikując równowagę hormonalną palenie tytoniu może nasilać procesy zapalne.

5. Palenie i RZS

Reumatoidalne zapalenie stawów jest powszechnie występującą chorobą reumatologiczną dotykającą około 1% populacji dorosłych w Stanach Zjednoczonych.⁴⁷ W kilku pracach wskazano, że RZS jest prawdopodobnie zespołem klinicznym złożonym z co najmniej dwóch odrębnych chorób, charakteryzujących się obecnością bądź brakiem autoprzeciwciał rozpoznających cytrulinowane białka (ACPA). Jak wspomniano wcześniej, RZS jest jednym z klasycznych zaburzeń powstających w wyniku oddziaływań między czynnikami środowiskowymi a predysponującymi czynnikami genetycznymi. Prawdopodobnie RZS związane jest z dietą, spożyciem kawy, alkoholu i masą ciała.⁴⁸ Jedyne dobrze udokumentowanym czynnikiem ryzyka jest palenie tytoniu.

Po raz pierwszy związek między RZS a paleniem tytoniu przedstawili w latach 80. minionego wieku Vessey i wsp.⁴⁹ Badacze nieoczekiwanie wykazali istotnie częstsze hospitalizacje związane z RZS wśród palaczy. Od tego czasu wyniki kilku badań połączyły palenie tytoniu z ryzykiem wystąpienia RZS. W prospektywnym badaniu kliniczno-kontrolnym wykazano, że ryzyko RZS związane z paleniem tytoniu zależy też od płci i jest ono wyższe u palących mężczyzn niż u palących kobiet.⁵⁰ W prospektywnych badaniach kohortowych wykazano, że także u kobiet palenie zwiększa ryzyko wystąpienia RZS. Na przykład, w badaniu Nurses' Health Study iloraz zagrożeń (hazard ratio, HR) wystąpienia RZS u kobiet przed i po menopauzie, które kiedykolwiek paliły, wyniósł odpowiednio 1,48 i 1,53.⁵¹ Ryzyko wystąpienia RZS było znacznie wyższe u osób palących 10 paczkołat lub więcej i rosło liniowo wraz ze wzrostem liczby paczkołat (HR 1,2-2). Należy zaznaczyć, że ryzyko RZS po-

zostawało istotnie podwyższone przez 10-20 lat od chwili zaprzestania palenia.⁵² Niedawno opublikowano wyniki metaanalizy, w której oceniono tę zależność. Wykazano, że ryzyko wystąpienia RZS u palących mężczyzn jest prawie dwa razy wyższe niż u niepalących. W przypadku kobiet ryzyko wystąpienia RZS u palących było 1,3 raza wyższe w porównaniu z niepalącymi. Wśród osób palących dużo, 20 lub więcej paczkołat, ryzyko zarówno u kobiet, jak i mężczyzn było równie wysokie.⁵³

W wielu badaniach wykazano silny związek między paleniem tytoniu a obecnością ACPA.⁵⁴ Na ogół ryzyko pojawienia się ACPA rosło wraz ze wzrostem liczby paczkołat i stawało się szczególnie wysokie u osób, które wypalały powyżej 20 paczkołat (OR 1,62-4,2). W grupie chorych na RZS, u których występowały ACPA, immunoglobuliny A i M ACPA częściej wykrywano u palących chorych na RZS niż u chorych niepalących (OR, odpowiednio, 2,8 i 1,8).⁵⁵

Wykazano związek pewnych alleli HLA-DRB1*01 (HLA-DR1) i HLA-DRB1*04 (HLA-DR4), określanych mianem wspólnych epitopów, z podatnością na RZS.⁵⁶ Wspólne epitopy stanowią prawdopodobnie pierwotne czynniki ryzyka wystąpienia nasilonego wytwarzania ACPA w RZS.⁵⁷ U chorych – nosicieli jednego lub obu tych alleli – wykazano podwyższone ryzyko zachorowania na RZS z towarzyszącymi ACPA.⁵⁸ U chorych z takimi allelami palenie tytoniu nie tylko wiązało się z obecnością ACPA, ale także z wysokością absolutnych stężeń przeciwciał przeciwko CCP w surowicy.

Ciężkość RZS określa się na podstawie stopnia uszkodzeń strukturalnych, występowania objawów pozastawowych lub zajęcia układu krążenia. Obecność czynnika reumatoidalnego (RF) i ACPA wiąże się z większą progresją radiologiczną i uszkodzeniami strukturalnymi. Dla tej podgrupy chorych na RZS z ACPA zaproponowano dwustopniowy model patogenety. ⁵⁹ Długotrwała ekspozycja na dym tytoniowy indukuje mechanizmy przyspieszające cytrulinację autoantygenów obecnych w płucach, ponieważ przewlekłe procesy zapalne odpowiedzialne są za przekształcenie argininy do cytruliny. W związku z tym u palaczy rośnie stopień cytrulinacji w komórkach pozyskanych z popłuczyn oskrzelikowo-pęcherzykowych. Cytrulinacja nie jest jednak swoista dla RZS i może towarzyszyć innym typom zapaleń stawów. Zatem do wytwarzania ACPA konieczne jest określone tło genetyczne. Odpowiedź immunologiczna na cytrulinowane białka częściej będzie indukowana u nosicieli genów wspólnego epitopu HLA-DR.

U palaczy chorych na RZS częściej występują auto-przeciwciała.⁶⁰ Palenie tytoniu wydaje się w znacznym stopniu przyczyniać do występowania pozastawowych objawów RZS w populacjach europejskiej, afroamerykańskiej i koreańskiej. Wykazano, że u palaczy, a złasz-

cza chorych na RZS z obecnością RF, rośnie ryzyko wystąpienia guzków reumatoidalnych.⁶¹

Palenie wpływa też na odpowiedź na leczenie. Palący chorzy na RZS wymagają większych dawek leków przeciwreumatycznych. Ponadto, osoby niepalące oraz palące poniżej 20 paczkałat z większym prawdopodobieństwem osiągną złagodzenie objawów niż palące powyżej 20 paczkałat.⁶² Chorzy na RZS z paleniem tytoniu w wywiadzie źle odpowiadają na leczenie antagonistami TNF. Brak odpowiedzi wiąże się z intensywnością nałogu w przeszłości, niezależnie od tego czy chorzy palą, czy też nie w chwili wdrożenia leczenia przeciw-TNF.⁶³ W niedawno opublikowanym badaniu palenie tytoniu wiązano z brakiem odpowiedzi zarówno na metotreksat, jak i leczenia przeciw-TNF. Na leczenie metotreksatem nie odpowiedziało 40% aktualnych palaczy i 28% osób nigdy niepalących (OR 1,8, 95% PU 1,2-2,7). Nie wykazano jednak wyraźnej zależności między dawką, w tym przypadku liczbą paczkałat, a odpowiedzią na leczenie. W przypadku leczenia przeciw-TNF 40% bieżących palaczy i 25% nigdy niepalących nie odpowiedziało na terapię (OR 2,0, 95% PU 1,1-3,7). Gdy chorych podzielono, w zależności od liczby paczkałat, na grupy palących 0, 1-15, 16-30 i >30 paczkałat, brak odpowiedzi wyniósł, odpowiednio, 25, 31 40 i 43% (OR, odpowiednio, 1,3, 2,0 i 2,3).⁶⁴

6. Palenie i SLE

Uważa się, że palenie tytoniu jest czynnikiem zarówno prowadzącym do rozwoju, jak i wpływającym na ciężkość przebiegu SLE. Wiele badań zajmujących się tym zagadnieniem dostarczyło jednak sprzecznych wyników.⁶⁵ W badaniu prospektywnym, którym objęto 64 000 Afroamerykanek, RR wystąpienia SLE u obecnych i byłych palaczek wyniósł 1,6, z podwyższonym ryzykiem u kobiet, które zaczęły palić przed 19 r.ż.⁶⁶ Costenbader i wsp.⁶⁷ przeprowadzili metaanalizę 7 badań kliniczno-kontrolnych i dwóch dużych badań kohortowych, na podstawie której wysunęli wniosek, że, w porównaniu z ryzykiem u osób nigdy niepalących, palenie odgrywa pewną ale istotną rolę, zwiększając ryzyko wystąpienia SLE. U palaczy OR wynosi 1,50 (95% PU 1,09-2,08), a u byłych palaczy ryzyko pozostaje bez zmian. W dużym badaniu retrospektywnym wykazano występowanie wysokiego miana przeciwciał przeciw dsDNA u osób obecnie palących i byłych palaczy w porównaniu z nigdy niepalącymi (OR, odpowiednio, 4,0 i 1,4).⁶⁸

Ghaussy i wsp.⁶⁹ oceniali wpływ palenia tytoniu na aktywność choroby u chorych na SLE. Palący w trakcie badania wykazywali znacznie wyższą aktywność choroby w porównaniu z osobami, które zaprzestały palenia oraz nigdy niepalącymi. U palących w czasie badania stopień zajęcia skóry był wyższy niż u byłych palaczy

i osób niepalących.⁷⁰ Palący chorzy na SLE częściej cierpieli na zapalenie opłucnej i otrzewnej, wykazywali też więcej objawów neuropsychiatrycznych.⁷¹ Chociaż toczniowe zapalenie nerek nie wydawało się zależne od palenia tytoniu,⁷² to jednak palenie wiązało się z gorszym rokowaniem i rozwojem schyłkowej niewydolności nerek.⁷³

W piśmiennictwie są badania wskazujące na mniejszą efektywność terapii z zastosowaniem preparatów przeciwmalarycznych u chorych ze zmianami skórnymi w przebiegu tocznia rumieniowatego.⁷⁴

7. Palenie tytoniu a autoimmunologiczne choroby tarczycy

Palenie tytoniu stanowi czynnik ryzyka rozwoju autoimmunologicznej nadczynności tarczycy (nadczynność tarczycy Gravesa, Graves hyperthyroidism, GH) a zwłaszcza silniejszy wystąpienia oftalmopatii Gravesa.⁷⁵ Metaanaliza danych z ośmiu badań, którymi objęto palaczy i osoby nigdy niepalące wykazała, że iloraz szans wystąpienia GH u palaczy wynosi 3,30 (95% PU 2,09-5,22).⁷⁶ Iloraz szans wystąpienia oftalmopatii Gravesa u osób kiedykolwiek palących wynosi 4,40 (95% PU, 2,88-6,73). Wśród osób aktualnie palących iloraz zagrożeń dla GH wzrasta proporcjonalnie do intensywności palenia.⁷⁷ Palenie tytoniu nasila ryzyko progresji oftalmopatii po radioterapii oczodołu i ogranicza skuteczność leczenia glikokortykosteroidami.⁷⁸ W badaniu obserwacyjnym zaprzestanie palenia przez chorych na chorobę Gravesa wiązało się ze spadkiem ryzyka wystąpienia wytrzeszczu i podwójnego widzenia.⁷⁹

Przyczyna silnego związku między paleniem tytoniu a oftalmopatią Gravesa jest nieznaną. Pewną rolę może odgrywać niedotlenienie, ponieważ fibroblasty wykazują istotny wzrost proliferacji i wytwarzania glikozaminoglikanu w hodowli w warunkach niedotlenienia.⁸⁰ Tiocyjanian, główny składnik dymu tytoniowego powstały z cyjanowodoru, prowadzi do nasilenia wydalania jodu, hamuje wchłanianie jodu w tarczycy, współzawodniczy z jodem w procesie organogenezy oraz hamuje syntezę hormonów tarczycy.⁸¹

8. Palenie tytoniu a choroby zapalne jelit

Po raz pierwszy związek między paleniem tytoniu a chorobą zapalną jelit ustalono w 1982 r., kiedy Harries i wsp.⁸² wykazali, że wśród chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego palacze stanowili niewielki odsetek. RR wystąpienia choroby Leśniowskiego-Crohna wyniósł 4,8 u palących przed wystąpieniem choroby i 3,5 u palących w jej trakcie.⁸³

Metaanaliza przeprowadzona ponad 20 lat temu, w której porównano osoby palące z nigdy niepalącymi wykazała całkowity OR wystąpienia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u palaczy 0,41 (95% PU 0,34-0,48). Wpływ palenia tytoniu wydaje się polegać jedynie na opóźnieniu wystąpienia choroby, ponieważ RR dla wrzodziejącego zapalenia jelit było także wyższe u byłych palaczy (OR 1,64; 95% PU 1,36-1,98).⁸⁴ U palaczy, w porównaniu z osobami niepalącymi, wrzodziejące zapalenie jelita grubego zwykle miało przebieg łagodniejszy, z mniejszą liczbą zaostrzeń choroby, niższymi wskaźnikami hospitalizacji, mniejszym zapotrzebowaniem na doustne steroidy i rzadszą koniecznością wykonania zabiegu resekcji jelita grubego.⁸⁵ Wykazano interesujący związek między nałogiem palenia tytoniu a przebiegiem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Palenie tytoniu w dowolnym momencie życia wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby Leśniowskiego-Crohna (OR, 1,61; 95% PU 1,27-2,03).⁸⁶ Palenie tytoniu wpływa także na przebieg tej choroby. W wielu badaniach u palaczy wykazano większą liczbę przypadków zajęcia przez chorobę jelita krętego oraz rzadsze zajęcie jelita grubego.⁸⁷ Palenie wiązało się częściej z penetrującymi powikłaniami w jelicie cienkim oraz wyższym prawdopodobieństwem progresji do choroby z powikłaniami, charakteryzującej się obecnością przetok lub przewężeń, oraz częstszymi nawrotami.⁸⁸

Przeprowadzono badania kliniczne oceniające skuteczność leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nikotyną.⁸⁹ W badaniach wstępnych wykazano skuteczność plastrów nikotynowych w kontroli aktywnej choroby^{44,45} jednak nikotyna nie była skuteczna w zapobieganiu jej nawrotom. Przyczyny przeciwnych wpływów palenia tytoniu na chorobę Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego pozostają niejasne. U palaczy z zapalną chorobą jelita grubego dochodzi do istotnego spadku stężenia cytokin w błonie śluzowej, zwłaszcza IL-1b i IL-8, podczas gdy u cierpiących na chorobę Leśniowskiego-Crohna jedynie IL-8.⁹⁰

9. Palenie tytoniu a zespoły zapalenia naczyń

Ekspozycja na dym tytoniowy wiąże się z patologicznymi procesami w ścianach naczyń krwionośnych. Oprócz związanego z dymem tytoniowym procesu miażdżycowego, z paleniem związanych jest wiele zespołów zapalenia naczyń. Zakrzepowo-zarostowe zapalenie naczyń (choroba Buergera) dotyczy przede wszystkim młodych mężczyzn palących tytoń. Proces chorobowy przebiega głównie w małych i średnich tętnicach oraz żyłach kończyn dolnych. Zaprzestanie palenia tytoniu jest jedyną terapią o potwierdzonej skuteczności. Przeprowadzono wiele badań, których celem była identyfikacja autoodpor-

nościowych mechanizmów odpowiedzialnych za chorobę Buergera. Wyniki jednego z nich wskazują na nadwrażliwość na kolagen typu I i III, związaną z obecnością przeciwciał przeciwko kolagenowi lub elastynie.⁹¹ Te zaburzenia uznaje się za nieswoiste, a proces patologiczny leżący u podłoża tej choroby pozostaje nieznanym.

Choroba Behçeta jest kompleksem objawów, przy czym objawem *sine qua non* są afty jamie ustnej. U palaczy afty występują rzadziej niż u osób niepalących. W okresie palenia u palaczy afty w jamie ustnej występowały rzadziej a ich liczba była mniejsza niż w okresie abstynencji.⁹² Ogólnie, występowanie aft było bardziej nasilone u osób niepalących w porównaniu z palącymi.⁹³ Taki skutek ekspozycji na dym tytoniowy wydaje się być wynikiem hamującego wpływu nikotyny na IL-8 oraz, do pewnego stopnia, IL-6, cytokin prozapalnych o kluczowym znaczeniu w tej chorobie.¹³

Zespół Goodpasture'a jest chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się zapaleniem kłębuszków nerkowych i krwiopluciem. Obraz kliniczny koreluje z występowaniem przeciwciał skierowanych przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (anty-GMB). Krwotok płucny koreluje ściśle z paleniem tytoniu niezależnie od miana absolutnego przeciwciał anty-GBM.⁹⁴ Uszkodzenia mechaniczne wywołane przez dym tytoniowy prowadzą do ekspozycji płucnych antygenów, które mogą indukować zarówno wytwarzanie przeciwciał, jak i ułatwiać wiązanie już obecnych w krążeniu.

10. Palenie tytoniu a inne choroby autoimmunologiczne

Wykazano, że palenie tytoniu przyspiesza progresję pierwotnej marskości żółciowej (primary biliary cirrhosis, PBC), jest też czynnikiem ryzyka wystąpienia tej choroby. U byłych palaczy OR wynosi 1,6.⁹⁵ Ze względu na rzadkie występowanie PBC, wyników tych nie potwierdzono w innych badaniach. Dokładny mechanizm nie został dotychczas poznany.

Twardzina układowa (systemic sclerosis, SS) charakteryzuje się przede wszystkim stwardnieniami skóry, zapaleniem naczyń oraz zaburzeniami w układzie immunologicznym. W żadnym z badań nie wykazano związku palenia tytoniu z częstszym występowaniem tej choroby, potwierdzono jednak związek między paleniem a jej objawami. Badanie, którego wyniki opublikowano w 2002 r. wykazało, że palacze 3-4 razy częściej wymagają leczenia zmian spowodowanych niedokrwieniem palców.⁹⁶ Jest to prawdopodobnie związane raczej z wpływem palenia na naczynia krwionośne niż na aktywność samej choroby.

Palenie tytoniu wiąże się z 40-80% wzrostem częstości występowania stwardnienia rozsianego (sclerosis multiplex, SM).⁹⁷ Palenie tytoniu wiąże się z 3-krotnie

wyższym ryzykiem transformacji lub przyspieszenia transformacji choroby z nawracająco-ustępującej do postępującej.⁹⁸

Niektóre badania epidemiologiczne opisują związek palenia tytoniu z przewlekłym bólem uogólnionym (chronic widespread pain, CWP) oraz bólem określonych partii ciała, np. pleców, szyi, ramion i nóg.⁹⁹ Wykazano też, że palący tytoń chorzy na fibromialgię zgłaszają znacznie silniejsze dolegliwości bólowe, drętwienie, ciężkość choroby oraz problemy z funkcjonowaniem w porównaniu z chorymi niepalącymi.¹⁰⁰ Zmęczenie i liczba punktów tkliwych są u chorych na fibromialgię zbliżone.

11. Podsumowanie

Palenie tytoniu wywiera na układ immunologiczny wiele szkodliwych działań, prowadząc do jego względnej niewydolności, częstszych zakażeń i zaostrzenia przebiegu chorób z autoagresji. Palenie odgrywa również bezpośrednią rolę patogenną w rozwoju wielu zaburzeń. Z uwagi na wysokie koszty nowoczesnego leczenia, działania prewencyjne, skierowane na zapobieganie lub pomoc w zaprzestaniu palenia odgrywają szczególnie ważną rolę.

Reprinted from Journal of Autoimmunity 34 (2010) J258-J265, Yoav Amson, Yehuda Shoenfeld, Howard Amital, Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. © 2009 Elsevier, Ltd. All rights reserved, with permission from Elsevier.

Piśmiennictwo

1. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest* 2007;131:1557e66.
2. Sopori ML, Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol* 1998;83:148e56.
3. Noakes PS, Holt PG, Prescott SL. Maternal smoking in pregnancy alters neonatal cytokine responses. *Allergy* 2003;58:1053e8.
4. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002;89:1117e9.
5. Glossop JR, Dawes PT, Matthey DL. Association between cigarette smoking and release of tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors by peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1223e9.
6. Hagiwara E, Takahashi KI, Okubo T, Ohno S, Ueda A, Aoki I, et al. Cigarette smoking depletes cells spontaneously secreting Th(1) cytokines in the human airway. *Cytokine* 2001;14:121e6.
7. Lindblad SS, Mydel P, Jonsson IM, Senior RM, Tarkowski A, Bokarewa M. Smoking and nicotine exposure delay development of collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R88.
8. Madretsma S, Wolters LM, van Dijk JP, Tak CJ, Feyerabend C, Wilson JH, et al. In-vivo effect of nicotine on cytokine production by human non-adherent mononuclear cells. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1017e20.
9. Kalayciyan A, Orawa H, Fimmel S, Perschel FH, Gonzalez JB, Fitzner RG, et al. Nicotine and biochanin A, but not cigarette smoke, induce anti-inflammatory effects on keratinocytes and endothelial cells in patients with Behcet's disease. *J Invest Dermatol* 2007;127:81e9.
10. Nizri E, Irony-Tur-Sinai M, Lory O, Orr-Urtreger A, Lavi E, Brenner T. Activation of the cholinergic anti-inflammatory system by nicotine attenuates neuroinflammation via suppression of Th1 and Th17 responses. *J Immunol* 2009;183:6681e8.
11. Choudhry S, Avila PC, Nazario S, Ung N, Kho J, Rodriguez-Santana JR, et al. CD14 tobacco geneenvironment interaction modifies asthma severity and immunoglobulin E levels in Latinos with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:173e82.
12. Lannero E, Wickman M, van HM, Bergstrom A, Pershagen G, Nordvall L. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax* 2008;63:172e6.
13. Smith MR, Kinmonth AL, Luben RN, Bingham S, Day NE, Wareham NJ, et al. Smoking status and differential white cell count in men and women in the EPIC-Norfolk population. *Atherosclerosis* 2003;169:331e7.
14. Friedman GD, Siegelau AB, Seltzer CC, Feldman R, Collen MF. Smoking habits and the leukocyte count. *Arch Environ Health* 1973;26:137e43.
15. van Eeden SF, Hogg JC. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. *Eur Respir J* 2000;15:915e21.
16. Tell GS, Grimm Jr RH, Vellar OD, Theodorsen L. The relationship of white cell count, platelet count, and hematocrit to cigarette smoking in adolescents: the Oslo Youth Study. *Circulation* 1985;72:971e4.
17. Corberand J, Nguyen F, Do AH, Dutau G, Laharrague P, Fontanilles AM, et al. Effect of tobacco smoking on the functions of polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun* 1979;23:577e81.
18. Skold CM, Lundahl J, Hallden G, Hallgren M, Eklund A. Chronic smoke exposure alters the phenotype pattern and the metabolic response in human alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol* 1996;106:108e13.
19. Hoser G, Domagala-Kulawik J, Droszcz P, Droszcz W, Kawiak J. Lymphocyte subsets differences in smokers and nonsmokers with primary lung cancer: a flow cytometry analysis of bronchoalveolar lavage fluid cells. *Med Sci Monit* 2003;9:BR310e5.
20. Takeuchi M, Nagai S, Nakajima A, Shinya M, Tsukano C, Asada H, et al. Inhibition of lung natural killer cell activity by smoking: the role of alveolar macrophages. *Respiration* 2001;68:262e7.
21. Tanigawa T, Araki S, Nakata A, Kitamura F, Yasumoto M, Sakurai S, et al. Increase in memory (CD4 β CD29 β and CD4 β CD45RO β) T and naive (CD4 β CD45RA β) T-cell subpopulations in smokers. *Arch Environ Health* 1998;53:378e83.
22. Robbins CS, Franco F, Mouded M, Cernadas M, Shapiro SD. Cigarette smoke exposure impairs dendritic cell maturation and T cell proliferation in thoracic lymph nodes of mice. *J Immunol* 2008;180:6623e8.
23. Tollerud DJ, Clark JW, Brown LM, Neuland CY, Mann DL, Pankiw-Trost LK, et al. The effects of cigarette smoking on T cell subsets. A population-based survey of healthy caucasians. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1446e51.
24. Hersey P, Prendergast D, Edwards A. Effects of cigarette smoking on the immune system. Follow-up studies in normal subjects after cessation of smoking. *Med J Aust* 1983;2:425e9.
25. Costabel U, Bross KJ, Reuter C, Ruhle KH, Matthys H. Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers. A phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. *Chest* 1986;90:39e44.
26. Vassallo R, Tamada K, Lau JS, Kroening PR, Chen L. Cigarette smoke extract suppresses human dendritic cell function leading to preferential induction of Th-2 priming. *J Immunol* 2005;175:2684e91.
27. Aicher A, Heeschen C, Mohaupt M, Cooke JP, Zeiher AM, Dimmeler S. Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions. *Circulation* 2003;107:604e11.
28. Bratke K, Klug M, Bier A, Julius P, Kuepper M, Virchow JC, et al. Function-associated surface molecules on airway dendritic cells in cigarette smokers. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;38:655e60.
29. Carrillo T, Rodriguez de CF, Cuevas M, Diaz F, Cabrera P. Effect of cigarette smoking on the humoral immune response in pigeon fanciers. *Allergy* 1991;46:241e4.
30. Burrows B, Halonen M, Lebowitz MD, Knudson RJ, Barbee RA. The relationship of serum immunoglobulin E, allergy skin tests, and smoking to respiratory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:199e204.
31. Geng Y, Savage SM, Razani-Boroujerdi S, Sopori ML. Effects of nicotine on the immune response. II. Chronic nicotine treatment induces T cell anergy. *J Immunol* 1996;156:2384e90.
32. Arruda LK, Sole D, Baena-Cagnani CE, Naszpitz CK. Risk factors for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:153e9.
33. Vork KL, Broadwin RL, Blaisdell RJ. Developing asthma in childhood from exposure to secondhand tobacco smoke: insights from a meta-regression. *Environ Health Perspect* 2007;115:1394e400.
34. Zuraimi MS, Tham KW, Chew FT, Ooi PL, David K. Home exposures to environmental tobacco smoke and allergic symptoms among young children in Singapore. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:57e65.

35. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008;372:1058e64.
36. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53:204e12.
37. Tsoumakidou M, Elston W, Zhu J, Wang Z, Gamble E, Siafakas NM, et al. Cigarette smoking alters bronchial mucosal immunity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:919e25.
38. Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L, Little SA, McSharry C, Thomson NC. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001;120:1917e22.
39. Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest* 2002;121:121Se6S.
40. Agusti A, MacNee W, Donaldson K, Cosio M. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? *Thorax* 2003;58:832e4.
41. Majo J, Ghezzi H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J* 2001;17:946e53.
42. Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, Stojanovich L, Cutolo M, Amital H, Levy Y, et al. The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases. *Isr Med Assoc J* 2008;10:8e12.
43. Parikh-Patel A, Gold EB,orman H, Krivy KE, Gershwin ME. Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the United States. *Hepatology* 2001;33:16e21.
44. Grimaldi CM, Cleary J, Dagtas AS, Moussai D, Diamond B. Estrogen alters thresholds for B cell apoptosis and activation. *J Clin Invest* 2002;109:1625e33.
45. Francus T, Klein RF, Staiano-Coico L, Becker CG, Siskind GW. Effects of tobacco glycoprotein (TGP) on the immune system. II. TGP stimulates the proliferation of human T cells and the differentiation of human B cells into Ig secreting cells. *J Immunol* 1988;140:1823e9.
46. Pryor WA, Stone K, Zang LY, Bermudez E. Fractionation of aqueous cigarette tar extracts: fractions that contain the tar radical cause DNA damage. *Chem Res Toxicol* 1998;11:441e8.
47. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum* 1999;42:415e20.
48. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, Brennan P, Barrett EM, Scott DG, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum* 1997;40:1955e61.
49. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception* 1987;35:457e64.
50. Heliövaara M, Aho K, Aromaa A, Knekt P, Reunanen A. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1830e5.
51. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum* 1999;42:910e7.
52. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med* 2006;119:503e9.
53. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2009.
54. Lee DM, Phillips R, Hagan EM, Chibnik LB, Costenbader KH, Schur PH. Quantifying anti-cyclic citrullinated peptide titres: clinical utility and association with tobacco exposure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:201e8.
55. Verpoort KN, Papendrecht-van der Voort EA, van der Helm-van Mil AH, Jol-van der Zijde CM, van Tol MJ, Drijfhout JW, et al. Association of smoking with the constitution of the anti-cyclic citrullinated peptide response in the absence of HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Arthritis Rheum* 2007;56:2913e8.
56. van der Helm-van Mil AH, Wesoly JZ, Huizinga TW. Understanding the genetic contribution to rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:299e304.
57. Klareskog L, Widhe M, Hermansson M, Ronnelid J. Antibodies to citrullinated proteins in arthritis: pathology and promise. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:300e5.
58. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, le CS, Huizinga TW, de Vries RR, Toes RE. The HLA-DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2007;56:425e32.
59. Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:49e54.
60. Manfredsdottir VF, Vikingsdottir T, Jonsson T, Geirsson AJ, Kjartansson O, Heimisdottir M, et al. The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:734e40.
61. Nyhall-Wahlén BM, Jacobsson LT, Petersson IF, Turesson C. Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:601e6.
62. Westhoff G, Rau R, Zink A. Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:849e54.
63. Mathey DL, Brownfield A, Dawes PT. Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:1180e7.
64. Wedren S, Seddighzadeh M, Askling J, Padyukov L, Alfredsson L, Klareskog L. Smoking is associated with non-response to methotrexate and to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. Results from the Swedish EIRA study. *ACR* 2009;635:2009. Ref Type: Generic.
65. Doria A, Arienti S, Rampudda M, Canova M, Tonon M, Sarzi-Puttini P. Preventive strategies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2008;7:192e7.
66. Formica MK, Palmer JR, Rosenberg L, McAlindon TE. Smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *J Rheumatol* 2003;30:1222e6.
67. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;50:849e57.
68. Freemer MM, King Jr TE, Criswell LA. Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2006;65:581e4.
69. Ghaussy NO, Sibbitt Jr W, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:1215e21.
70. Boeckler P, Cosnes A, Frances C, Hedelin G, Lipsker D. Association of cigarette smoking but not alcohol consumption with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2009;145:1012e6.
71. Rubin RL, Hermanson TM, Bedrick EJ, McDonald JD, Burchiel SW, Reed MD, et al. Effect of cigarette smoke on autoimmunity in murine and human systemic lupus erythematosus. *Toxicol Sci* 2005;87:86e96.
72. McAlindon T, Giannotta L, Taub N, D'Cruz D, Hughes G. Environmental factors predicting nephritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1993;52:720e4.
73. Ward MM, Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med* 1992;152:2082e8.
74. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol* 1998;25:1716e9.
75. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun* 2009;32:231e9.
76. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorder: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2002;146:153e61.
77. Holm IA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 2005;165:1606e11.
78. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998;129:632e5.
79. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:477e81.
80. Metcalfe RA, Weetman AP. Stimulation of extraocular muscle fibroblasts by cytokines and hypoxia: possible role in thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:67e72.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 73

KOMENTARZ



Prof. dr hab. n. med.

Anna Woźniacka

Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny
w Łodzi

W piśmiennictwie istnieje jednolitość poglądów dotycząca szkodliwości palenia tytoniu. Zwykle podkreśla się negatywny wpływ nałogu na rozwój chorób układu oddechowego, krążenia i nowotworów, natomiast jego rola w rozwoju procesów immunologicznych nie jest powszechnie znana. Stąd też praca Arnsona i wsp. opublikowana w *Journal of Autoimmunity* ma niezwykle znaczenie poznawcze, wyjaśniając patogenną rolę tego uzależnienia w rozwoju wielu procesów zapalnych i chorób z autoagresji.

Palacze narażeni są nie tylko na działanie nikotyny, ale również na wpływ ponad 6000 związków wykazujących działanie toksyczne. Nikotyna jest związkiem należącym do grupy alkaloidów pirydynowych, który zawierają liście tytoniu, ale jej śladowe ilości znajdują się również w pomidorach, bakłażanach i papryce. Nazwa substancji pochodzi od nazwiska francuskiego uczonego i dyplomaty Jeana Nicota, który w XVI wieku zalecał tytoń w terapii i popularyzował palenie tytoniu i używanie tabaki na salonach i dworach ówczesnej Europy.

Nikotyna działa ośrodkowo pobudzając korę mózgu i ośrodki wegetatywne oraz wykazuje działanie obwodowe prowadząc do tachykardii, skurczu naczyń, nasilenia perystaltyki przewodu pokarmowego i wzmożenia napięcia pęcherza moczowego. Mniej znany jest wpływ nikotyny na procesy odpowiedzi typu komórkowego i humoralnego. Obecnie uważa się, że palenie papierosów przyczynia się do nasilenia procesów zapalnych przez zwiększenie ilości wolnych rodników, liczby neutrofilii, zwiększenie aktywności autoreaktywnych limfocytów B i cytokin prozapalnych, zwłaszcza TNF- α i IL-6. Równocześnie podkreśla się działanie immunosupresyjne palenia tytoniu, do którego dochodzi przez hamowanie procesu prezentacji antygenów oraz wpływ na zmniejszenie wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej, co wiąże się również ze zwiększoną podatnością na infekcje. Narażenie na dym tytoniowy sprzyja zwiększeniu ekspozycji na endotoksyny, które prowadzą do wzrostu stężenia IgE, co w rezultacie sprzyja rozwojowi chorób atopowych.

W swojej pracy Arnson i wsp. wnikliwie omówili wpływ palenia tytoniu na zwiększoną częstość i bardziej agresywny przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów, tocznia rumieniowatego układowego, autoimmunologicznej nadczynności tarczycy Graves-Basedova, procesy miażdżycowe i zapalne w naczyniach oraz na rozwój chorób autoimmunologicznych.

W komentowanej pracy brakuje jednak, istotnego z punktu widzenia lekarza dermatologa, przedstawienia wpływu palenia tytoniu na rozwój i przebieg chorób skóry. Ten nałóg wywiera bowiem efekty natury kosmetycznej, jak również wpływa na rozwój i przebieg wielu dermatoz. Do widocznych na skórze skutków długoletniego palenia należy, większa niż w grupie osób niepalących, tendencja do powstawania głębokich zmarszczek i bruzd, szarzenie skóry i skłonność do przebarwień, zażółcenie zębów, płytek paznokciowych i zarostu, wcześniejsze siwienie oraz pigmentacja błon śluzowych jamy ustnej i leukoplakia języka. Palenie tytoniu i promienie ultrafioletowe uznawane są obecnie za najważniejsze czynniki przyczynowe szybszego starzenia skóry i rozwoju zespołu Favre-Racouchota, w którego klinicznym obrazie dominują zaskórniki, torbiele, pobruzdowania i zażółcenie skóry okolic skroniowych.

Palenie może być również rozpatrywane jako czynnik etiologiczny wielu chorób skóry. W grupie osób palących udowodniono znacznie częstsze występowanie tocznia rumieniowatego układowego, łuszczycy, a zwłaszcza odmiany krostkowej dłoni i stóp, raka kolczystokomórkowego, ropni mnogich pach oraz zmian wypryskowych rąk.

Nadal nie wiadomo jednak, dlaczego pęcherzyca, zmiany nadżerkowe i owrzodzenia błon śluzowych w przebiegu choroby Behçeta, mięsak Kaposiego oraz nawracająca opryszczka występują istotnie rzadziej u osób palących.

Autorzy artykułu zasygnalizowali problematykę wpływu palenia tytoniu na rozwój i przebieg zapalnych chorób jelit. Ten nałóg jest czynnikiem ryzyka i czynnikiem pogarszającym przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna, która spowodowana jest nieswoistym procesem zapalnym dotyczącym całej grubości ściany jelita cienkiego i początkowego odcinka jelita grubego. Odrębną jednostką chorobową jest wrzodziejące zapalenie jelita grubego (inflammatory bowel disease, IBD, colitis ulcerosa, CU), w przebiegu którego zmiany zapalne dotyczą jedynie błony śluzowej i podśluzowej jelita. W przeciwieństwie do choroby Leśniowskiego-Crohna, owrzodzenia dotyczą jelita grubego lub

odbytu. W ostatnich latach ukazały się prace wskazujące na zmniejszone ryzyko zachorowania w grupie osób palących. Ponadto palenie zmniejsza dolegliwości.

Chociaż od czasów Jeana Nicota rzadko podkreślane są korzyści wynikające z palenia tytoniu, to jednak nie sposób nie wspomnieć o pozytywnych aspektach powszechnie krytykowanego nałogu. W piśmiennictwie są prace wskazujące na rzadsze występowanie choroby Alzheimerera u palaczy. Wielu autorów podkreśla jednak, że wykazanie istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności stanowi niezwykle trudny problem w przypadku choroby występującej w siódmej i ósmej dekadzie życia. Bardziej radykalni badacze tego zagadnienia twierdzą, że liczba przypadków choroby Alzheimerera jest mniejsza jedynie dlatego, że palacze umierają wcześniej, zanim osiągną wiek, w którym się ona rozpoczyna.

Kolejną z niewielu jednostek chorobowych, na które nałóg palenia wpływa korzystnie, jest choroba Parkinsona. Wykazano, że zarówno nikotyna, jak i kofeina zmniejszają ryzyko zachorowania.

Analizując zagadnienie wpływu palenia na organizm człowieka w aspekcie chorób psychicznych należy zaznaczyć, że odsetek palaczy wśród chorych na schizofrenię jest znacznie wyższy niż w ogólnej populacji. Osobom tym również znacznie trudniej zerwać z nałogiem. Relacje patogenetyczne między paleniem a rozwojem schizofrenii nie są w pełni poznane. Większość autorów uważa, że przyczyną są deficyty neuroprzebieżności (zmniejszenie stężenia dopaminy) skutkujące deficytami neuropsychologicznymi, które kompensuje nikotyna. Popularna wśród chorych forma „samoleczenia” nikotyną łagodzi niektóre objawy, jednak substancje zawarte w dymie tytoniowym nie tylko narażają pacjentów na wszystkie choroby odtytoniowe, ale również przyczyniają się szybszego metabolizmu leków przeciwpsychotycznych, co w rezultacie prowadzi do zmniejszenia skuteczności terapii farmakologicznej.

Palenie papierosów przyczynia się również do obniżenia skuteczności farmakoterapii wielu innych chorób. Dowiedziono, że nikotyna obniża stężenie teofiliny, preparatu z grupy metyloksantyn, działającego spazmolitycznie na mięśnie gładkie oskrzeli, skraca

czas działania propranololu a także zmniejsza skuteczność preparatów przeciwmalarycznych i metotreksatu, które szeroko stosowane są zarówno w reumatologii, jak i dermatologii.

Obserwowana aktualnie tendencja, zmierzająca do zminimalizowania odsetka osób palących w społeczeństwie jest niewątpliwie wynikiem poszerzenia wiedzy medycznej. Wprawdzie palenie w przypadkach nielicznych chorób może wykazać pozytywny wpływ, jednak szkodliwy wpływ nałogu na zdrowie został bezspornie dowiedziony. Konsekwencją tego było pojawianie się na początku XX wieku w wielu krajach Europy ruchów antynikotynowych. Pierwszą znaczącą w historii najnowszą publiczną kampanią przeciwko paleniu zapoczątkowały władze III Rzeszy, kiedy to niemieccy lekarze jako pierwsi odkryli związek między paleniem a rakiem płuc. Poza troską o zdrowie publiczne, kampania miała również wyraźny aspekt ideologiczny podkreślając znaczenie higieny rasowej i czystości cielesnej. Była wyraźnie powiązana z rasizmem, antysemityzmem, nazistowską polityką rozrodczą i promowaniem wychowania prozdrowotnego. Niewątpliwie do jej sukcesu przyczyniła się osobista niechęć do tytoniu Adolfa Hitlera, który w młodości był notorycznym palaczem, później jednak rzucił ten nałóg twierdząc, że prowadzi do deprawacji i chorób.

W chwili obecnej strategii rządów państw rozwiniętych skoncentrowane są na wdrożeniu polityki prozdrowotnej, analizie kosztów działań prewencyjnych i leczniczych. Prace te w dużym stopniu przyczyniają się do zmiany światopoglądu. Palenie jest nie tylko szkodliwe, ale i niemodne, świadczy o niższym statusie, w wielu środowiskach jest wręcz nieakceptowane. Dane z 2010 roku wskazują, że jedynie 1% lekarzy pracujących w Stanach Zjednoczonych pali papierosa, podczas gdy w tym samym czasie po papierosa sięga ponad 30% pracowników fizycznych. Należy podkreślić, że w procesie walki z nałogiem palenia niewątpliwie duże znaczenie mają działania legislacyjne, które dotyczą zakazów palenia w miejscach publicznych, ograniczeń reklamy, wpływają na wzrost cen i podatków od wyrobów tytoniowych a także limitują ich produkcję.