

MARCATORI DI MALATTIA

EFFETTI CARDIOVASCOLARI DEL FUMO DI SECONDA E TERZA MANO

Cardiovascular effects of second and third hand smoke

LORENZO LOFFREDO¹, ANNA MARIA ZICARI², MARIA DEL BEN¹¹*Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche;*²*Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Sapienza Università di Roma***SUMMARY**

Cigarette smoking still represents an important cause of cardiovascular and neoplastic diseases. The damage done by cigarette smoke does not only occur through direct inhalation of toxic substances by the smoker but it also involves passively exposed persons by inhaling combustion products emitted by the cigarette (second-hand smoke) or through inhalation, ingestion or transdermal contact of toxic substances deposited on the surfaces of closed environments such as apartments and cars (third-hand smoke). Increased oxidative stress due to passive smoking can result in cardiovascular damage through the onset of endothelial dysfunction, increase in intima-media thickening, and platelet activation. The purpose of this review will be to analyze the effects on the cardiovascular system of second and third hand cigarette smoke, especially in high-risk populations such as pediatric patients.

Key words: *Tobacco smoke, Atherosclerosis, Second-hand smoke, Third-hand smoke.*

Introduzione

Il fumo di tabacco rappresenta una delle più diffuse abitudini voluttuarie della società moderna; sebbene da un punto di vista epidemiologico nei paesi occidentali si sia osservata una marcata riduzione del numero di fumatori (negli ultimi 50

anni negli Stati Uniti d'America si è passati dal 40% al 18% nella popolazione adulta (1), con un consumo pro-capite annuo da 4.000 a 1.500 sigarette (2)), il fumo di tabacco rappresenta ancor oggi una importante causa di mortalità. Al fumo di tabacco viene imputato un aumento del rischio di tumori, come quelli dell'orofaringe, esofago, pancreas, laringe, mammella, ovaio, prostata e polmone (3-5), e degli eventi cardiovascolari (6, 7). I danni del fumo di tabacco possono essere determinati non solo da un'assunzione diretta (fumo di prima mano) dei prodotti derivati dalla combustione del tabacco ma anche

Indirizzo per la corrispondenza

Lorenzo Loffredo
I Clinica Medica, Dipartimento
di Medicina Interna e Specialità Mediche,
Viale del Policlinico, 155 - 00161 Roma
E-mail: lorenzo.loffredo@uniroma1.it

da una assunzione passiva (fumo di seconda e terza mano). Un ulteriore possibile fonte di danno, associato all'insorgenza dei tumori, riguarda la radioattività (8). I prodotti derivati dal tabacco contengono dei radio-isotopi come il Polonio 210, il suo precursore Pb210 ed il Radon che possono essere responsabili del cancro bronchiale (9). La radioattività di tipo alfa emanata dalle sigarette interessa anche gli individui che entrano in contatto con il fumo passivo, con un aumento del rischio di cancro del polmone, come dimostrato in precedenza da uno studio di Hirayama (10). Il fumo di sigaretta predispone però l'individuo non solo a patologie neoplastiche ma anche a diverse complicanze aterosclerotiche come l'angina stabile, le sindromi coronariche acute, la morte improvvisa e l'ictus cerebri (6, 7). Lo scopo di questa rassegna sarà di analizzare gli effetti cardiovascolari del fumo di sigaretta di seconda e terza mano, soprattutto in popolazioni ad alto rischio come quella pediatrica.

Fasi del fumo di sigaretta

Il fumo di sigaretta che viene inalato con la bocca da un fumatore attivo è definito come fumo "main-stream"; una quota del fumo inalato verrà successivamente esalato (*Figura 1*) e potrà anch'esso contribuire a determinare un danno agli individui che ne entreranno in contatto. Invece, il fumo emesso dalla combustione dell'estremità di una sigaretta viene denominato "side-stream"; entrambe queste componenti giocano un ruolo principale nel determinare i danni derivanti da fumo attivo e passivo. Convenzionalmente, il fumo di sigaretta viene diviso in due fasi: una fase "gassosa" ed una fase "particolata". I costituenti principali del fumo di sigaretta sono rappresentati da: nicotina,

idrocarburi policiclici aromatici e nitrosamine tabacco-specifiche che si ritrovano principalmente nella fase particolata.

Gli idrocarburi a basso peso molecolare come il benzene, il butadiene e il toluene sono presenti principalmente nella fase gassosa, mentre l'acido cianidrico e l'ammoniaca sono stati trovati in entrambe le fasi (11).

I composti delle due fasi del fumo hanno una diversa emivita: mentre la fase gassosa ha una durata di pochi secondi, i prodotti derivanti dalla fase corpuscolata persistono per un periodo variabile da alcune ore a diversi mesi (7), e contribuiscono al fumo cosiddetto di "terza mano" depositandosi in vari luoghi di un appartamento (*Figura 1*).

Sia la fase gassosa che la fase corpuscolata determinano un aumento dello

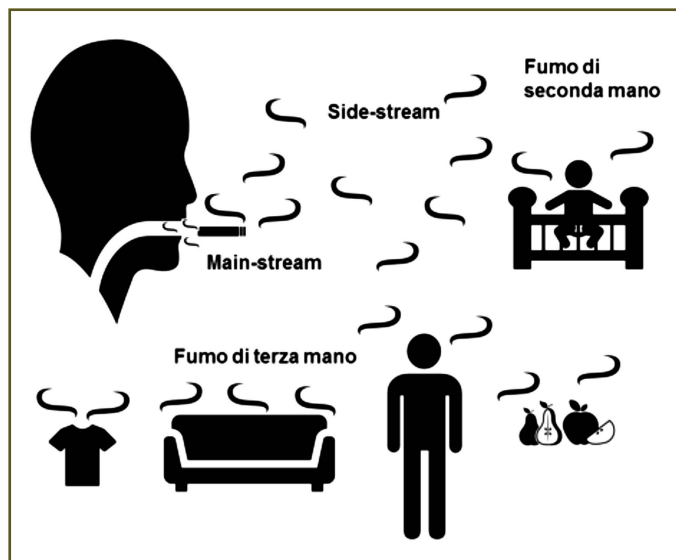


Figura 1 - Fasi del fumo passivo. Il fumo di sigaretta viene inalato ed esalato dal fumatore attivo (main-stream). Il fumo emesso dalla combustione dell'estremità di una sigaretta viene denominato "side-stream" e può essere inalato dai soggetti che si trovano nell'ambiente circostante (fumo di seconda mano). Il fumo di terza mano è determinato da prodotti di combustione sprigionati dalla sigaretta che si depositano sulle superfici degli ambienti chiusi e che possono essere assunti dai soggetti esposti tramite inalazione, digestione o contatto transdermico.

stress ossidativo attraverso i radicali liberi derivanti dalla combustione della sigaretta stessa o indirettamente attivando fonti endogene di stress ossidativo come la NADPH ossidasi, la xantina-ossidasi o diminuendo la generazione e/o la biodisponibilità di ossido nitrico (7). Lo stress ossidativo generato dal fumo di sigaretta è responsabile delle principali complicanze cardiovascolari (12) attraverso la disfunzione endoteliale, l'aumento dell'ispessimento medio-intimale e l'attivazione piastrinica, che verranno di seguito trattate (*Figura 2*).

Fumo di seconda mano

Epidemiologia

Nonostante la diminuzione del numero di fumatori e di genitori che fumano in casa, il fumo di seconda mano affligge molti bambini ed adolescenti dei Paesi Occidentali (13). Secondo alcuni dati pubblicati dal NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) circa 24 milioni di bambini ed adolescenti sono esposti negli stati Uniti a fumo di seconda mano (14). In Italia, malgrado l'attuazione di decreti legge che hanno proibito il fumo nei locali pubblici, esistono ancora degli ambienti come l'abitazione privata o l'automobile sedi di fumo attivo (15, 16). Il 65% dei fumatori italiani ha dichiarato in un recente studio di Sanchez et al. di fumare regolarmente in auto (17); esiste purtroppo ancora una percentuale di fumatori (21%) che fumano con bambini in auto, esponendoli ad un rischio elevato di patologie cardiovascolari e respiratorie (13). La convinzione da parte del fumatore che basti abbassare i finestrini dell'auto per evitare l'inquinamento da fumo di sigaretta si è mostrata del tutto errata; a tale supporto, alcuni studi hanno dimostrato come vi sia inquinamento da fumo

di seconda mano in questi casi (18, 19). Diverso andamento del fumo passivo è stato osservato nei paesi asiatici come India e Cina in cui circa il 70% dei bambini e degli adolescenti è in contatto con il fumo di seconda mano e dove si sta osservando un aumento sempre maggiore del rischio cardiovascolare in questa popolazione esposta (20).

Complicanze cardiovascolari

Il fumo di seconda mano è caratterizzato da un aumento di alcuni fattori di rischio classici cardiovascolari come aumento del peso e alterazioni del profilo lipidico. Un aumento del body mass index (BMI) è stato osservato alla nascita in bambini nati da madri fumatrici; tale aumento del BMI, che può sfociare nell'obesità, permane anche negli anni successivi (21). Le alterazioni del profilo lipidico non riguardano solo i fumatori attivi, in cui l'aumento del colesterolo LDL, dei trigliceridi ed una diminuzione del colesterolo HDL è ormai ben riconosciuta da anni (22), ma riguarda anche i soggetti esposti al fumo di seconda mano. In soggetti adolescenti non fumatori esposti al fumo di seconda mano sono stati osservati livelli più bassi di apo-B (23).

Soggetti non fumatori esposti per 5 ore a fumo di seconda mano presentano alterazioni del colesterolo LDL ed aumento della perossidazione lipidica e dell'accumulo di colesterolo nei macrofagi (24). Queste alterazioni del colesterolo e l'aumento del peso potrebbero spiegare l'aumento di incidenza di sindrome metabolica osservata nei soggetti esposti (25) al fumo passivo ma i meccanismi fisiopatologici che ne sono alla base rimangono ancora oggi da chiarire. Uno dei meccanismi fisiopatologici maggiormente imputati nel determinare aterosclerosi e quindi aumento del rischio cardiovascolare nei

fumatori e nei soggetti esposti al fumo passivo è la disfunzione endoteliale. La disfunzione endoteliale è considerata il “primum movens” del processo aterosclerotico e da una sua alterazione potranno nascere una sequela di eventi che potranno portare alla formazione dell’ateroma, della placca aterosclerotica e ad una sua rottura (12). Lo stress ossidativo generato dal fumo determina disfunzione endoteliale; uno dei meccanismi maggiormente implicati in questo processo riguarda l’attivazione dell’enzima NADPH ossidasi. La NADPH ossidasi è considerata il maggior produttore di anione superossido nell’uomo; esistono varie isoforme di questo enzima (Nox1, Nox2, Nox4 and Nox5) che modulano la funzione endoteliale (12, 26). I soggetti fumatori hanno una maggior attivazione della Nox2 con relativa disfunzione endoteliale misurata tramite la metodica della flow-mediated dilation (FMD) e minore biodisponibilità di ossido nitrico (27, 28). In particolare lo stress ossidativo generato dal fumo di sigaretta produce anione super-ossido che a sua volta diminuirà la bio-disponibilità di ossido nitrico generando perossinitrite. L’ossido nitrico

svolge una funzione dilatatoria, oltre che anti-infiammatoria ed antiossidante; una sua carenza contribuisce a determinare disfunzione endoteliale ed aterosclerosi (29) (Figura 2).

Vari studi hanno evidenziato una correlazione tra FMD ed esposizione al fumo passivo. Celermajer fu il primo a mostrare una disfunzione endoteliale, misurata con la FMD, nei giovani esposti per almeno 1 ora al giorno e per almeno 3 anni al fumo passivo (30).

Il FINN study invece ha evidenziato la presenza di una riduzione dei valori della FMD in bambini di 8-11 anni esposti al fumo passivo di seconda mano; lo studio ha anche evidenziato la presenza di una correlazione inversa tra livelli di cotinina, un derivato della nicotina che esprime il grado di esposizione al fumo passivo, ed i livelli di FMD (31). Raitakari ha mostrato come il danno endoteliale da fumo di sigaretta sia parzialmente reversibile nei soggetti sani (32); anche se i suoi danni sul sistema cardiovascolare non sono stati ben quantificati. La disfunzione endoteliale nel soggetto esposto al fumo passivo di seconda mano è stata osservata anche in altri

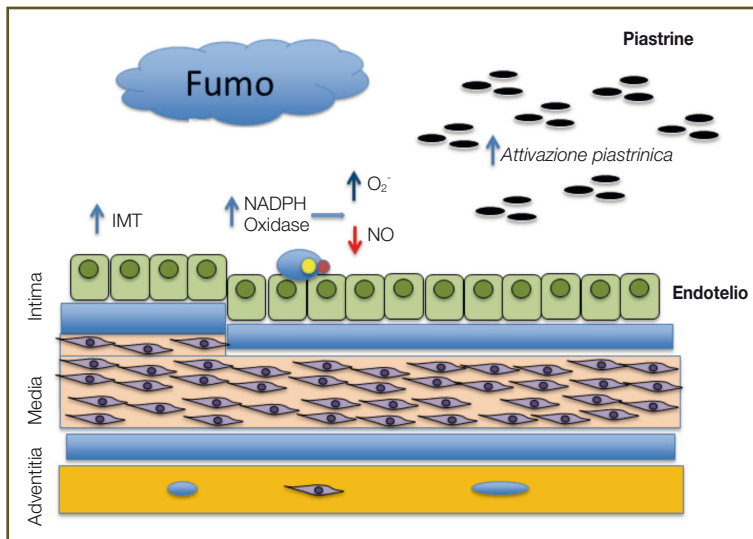


Figura 2 - Effetto sul sistema cardiovascolare del fumo passivo. Il fumo passivo esercita un danno sul sistema cardiovascolare attraverso l'aumento dello stress ossidativo mediato da enzimi come la NADPH ossidasi; ne seguirà un danno vascolare manifestato dall'aumento dell'ispessimento medio-intimale del vaso arterioso, dalla disfunzione endoteliale (attraverso la riduzione della biodisponibilità di ossido nitrico) o dall'attivazione piastrinica.

distretti vascolari. Alcuni lavori scientifici (33, 34) hanno evidenziato come nei soggetti esposti al fumo passivo e nei fumatori vi sia una riduzione della velocità di flusso della riserva coronarica in risposta allo stimolo con adenosina rispetto ai soggetti non fumatori. Le complicanze vascolari del fumo di seconda mano sono state osservate anche in termini di aumento dell'ispessimento medio intimale, un riconosciuto marker surrogato di aterosclerosi (35). Un IMT aumentato è stato riscontrato in bambini nati da madri fumatrici (23, 36). È interessante notare come l'IMT carotideo sia ulteriormente aumentato negli adolescenti fumatori, rispetto agli adolescenti esposti al fumo passivo ed a quelli non esposti, quasi come se ci sia una relazione tra danno da esposizione alle sostanze tossiche ed aterosclerosi (37). Resta da chiarire il reale ruolo dell'IMT come fattore di rischio cardiovascolare in questo frangente. Un ulteriore danno cardiovascolare da parte del fumo di seconda mano è determinato dal danno indotto sulle piastrine (*Figura 2*). Alcuni anni fa, Rubenstein ha dimostrato come sia il fumo main-stream ma anche e soprattutto quello side-stream siano in grado di attivare le piastrine (38). Inoltre, il fumo di seconda mano determina un aumento della formazione di trombociti che potrebbe essere dovuto ad un rilascio di catecolamine indotto dalla nicotina, e spiegare l'aumentata attivazione delle piastrine (39).

Fumo di terza mano

Il fumo di terza mano rappresenta un nuovo concetto di inquinamento passivo determinato dai prodotti di combustione sprigionati dalla sigaretta che si depositano sulle superfici degli ambienti chiusi (soprattutto in appartamenti ed automobili) e nella cenere delle sigarette (40). Una

volta formati questi prodotti reagiscono con la fase gassosa o con altre molecole presenti nell'ambiente determinando forme di inquinamento secondario (40). A differenza del fumo di seconda mano, che viene assunto per via inalatoria (secondo modalità side-stream e main-stream), quello derivante da fumo di terza mano può essere assunto oltre che per inalazione anche attraverso la digestione o il contatto con la superficie cutanea (40) (*Figura 1*). Inoltre, diversamente dal fumo di seconda mano che viene rimosso attraverso la ventilazione dei locali, quello di terza mano rimane per periodi estremamente lunghi (mesi) (40) aumentando quindi la possibilità di determinare inquinamento e danno. I componenti principali che determinano l'inquinamento da fumo di tabacco di terza mano sono: la nicotina, fenoli, cresoli, naftalene, etenil-piridina, formaldeide e nitrosamine tabacco-specifiche (40). La nicotina è il prodotto presente in maggiore quantità tra queste composti. In seguito a reazioni della durata variabile di pochi secondi a settimane, la nicotina può reagire con altri composti e gas presenti nell'ambiente domestico come ozono ed acido nitroso trasformandosi in nitrosamine, oppure può trasformarsi in formaldeide. Le nitrosamine possono essere assunte successivamente dai soggetti che ne vengono in contatto per via transdermica o attraverso digestione o inalazione. Queste sostanze sono considerate dei carcinogeni e possono rappresentare un serio pericolo soprattutto per tutti i soggetti ma soprattutto per quelli più a rischio come i bambini (40). Un luogo particolarmente a rischio è l'automobile. Recenti studi hanno dimostrato che per la limitatezza dello spazio dell'automobile le concentrazioni delle sostanze tossiche possono essere più di 20 volte superiori rispetto a quelle osservate nell'ambiente domestico (40,

41). Il fumo di terza mano determina un aumento di patologie respiratorie come asma e bronchiti nei bambini (42) ed aumenta il rischio di aterosclerosi attraverso l'attivazione delle piastrine, come dimostrato da diversi studi eseguiti nel modello murino (43).

Conclusioni

Il fumo passivo di seconda o terza mano rappresenta ancor oggi un serio

problema sociale. Anche se le leggi emanate negli ultimi anni hanno contribuito a ridurre in Italia il danno da fumo passivo c'è ancora molto da fare. Servono pertanto campagne di prevenzione per informare del pericolo che deriva da queste forme di inquinamento, non solo in termini di aumento del rischio di neoplasie ma anche del rischio cardiovascolare. Solo in questo modo si potrà arginare questo grave problema e prevenirne le sue catastrofiche conseguenze.

RIASSUNTO

Il fumo di sigaretta rappresenta ancor oggi una importante causa di patologie cardiovascolari e neoplastiche. Il danno esercitato dal fumo di sigaretta non avviene solo attraverso l'inalazione diretta di sostanze tossiche da parte del fumatore ma coinvolge anche quei soggetti esposti al fumo in modo passivo attraverso l'inalazione di prodotti di combustione emanati dalla sigaretta (fumo di seconda mano) o attraverso inalazione, ingestione o contatto trans-dermico di sostanze tossiche depositate sulle superfici degli ambienti chiusi come appartamenti ed automobili (fumo di terza mano). L'aumento dello stress ossidativo dovuto al fumo passivo può determinare danno cardiovascolare attraverso l'insorgenza di disfunzione endoteliale, aumento dell'ispessimento medio-intimale ed attivazione piastrinica. Lo scopo di questa rassegna sarà di analizzare gli effetti sul sistema cardiovascolare del fumo di sigaretta di seconda e terza mano, soprattutto in popolazioni ad alto rischio come quella pediatrica.

Parole chiave: *Fumo di tabacco, Aterosclerosi, Fumo di seconda mano, Fumo di terza mano.*

Bibliografia

1. Vital signs: current cigarette smoking among adults aged ≥ 18 years - United States, 2005-2010. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2011; 60: 1207-12.
2. In: *The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta (GA). 2014.
3. Chang CM, Corey CG, Rostron BL, Apelberg BJ. Systematic review of cigar smoking and all cause and smoking related mortality. *BMC public health*. 2015; 15: 390.
4. Reynolds P. Smoking and breast cancer. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2013; 18: 15-23.
5. Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*. 2012; 13: 946-56.
6. Armani C, Landini L, Jr., Leone A. Molecular and biochemical changes of the cardiovascular system due to smoking exposure. *Current pharmaceutical design*. 2009; 15: 1038-53.
7. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1731-7.
8. Karagueuzian HS, White C, Sayre J, Norman A. Cigarette smoke radioactivity and lung cancer risk. *Nicotine & tobacco research: official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2012; 14: 79-90.
9. Winters TH, DiFrenza J. Radioactivity and lung cancer in active and passive smokers. *Chest*. 1983; 84: 653-4.
10. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 282: 183-5.
11. Marchei E, MP, Pacifici R, Zuccaro P, Pichini S. Composizione chimica del fumo principale di sigaretta. <http://www.wissit/binary/fumo/cont/>

- composizione_chimica_fumo_sigarettapdf 2011: 1-7.
12. Violi F, Carnevale R, Loffredo L, Pignatelli P, Gallin JI. NADPH Oxidase-2 and Atherothrombosis: Insight From Chronic Granulomatous Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017; 37: 218-25.
 13. Raghuvveer G, White DA, Hayman LL, et al. Cardiovascular Consequences of Childhood Secondhand Tobacco Smoke Exposure: Prevailing Evidence, Burden, and Racial and Socioeconomic Disparities: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 134: e336-e59.
 14. Homa DM, Neff LJ, King BA, et al. Vital signs: disparities in nonsmokers' exposure to secondhand smoke - United States, 1999-2012. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 2015; 64: 103-8.
 15. Gorini G, Carreras G, Cortini B, et al. Impact of National Smoke-Free Legislation on Educational Disparities in Smoke-Free Homes: Findings from the SIDRIAT Longitudinal Study. *International journal of environmental research and public health.* 2015; 12: 8705-16.
 16. Martinez-Sanchez JM, Blanch C, Fu M, Gallus S, La Vecchia C, Fernandez E. Do smoke-free policies in work and public places increase smoking in private venues? *Tobacco control.* 2014; 23: 204-7.
 17. Martinez-Sanchez JM, Gallus S, Lugo A, et al. Smoking while driving and public support for car smoking bans in Italy. *Tobacco control.* 2014; 23: 238-43.
 18. Jones IA, St Helen G, Meyers MJ, et al. Biomarkers of secondhand smoke exposure in automobiles. *Tobacco control.* 2014; 23: 51-7.
 19. Raoof SA, Agaku IT, Vardavas CI. A systematic review of secondhand smoke exposure in a car: Attributable changes in atmospheric and biological markers. *Chronic respiratory disease.* 2015; 12: 120-31.
 20. Olasky SJ, Levy D, Moran A. Second hand smoke and cardiovascular disease in Low and Middle Income Countries: a case for action. *Global heart.* 2012; 7: 151-60 e5.
 21. Wang L, Mamudu HM, Alamian A, Anderson JL, Brooks B. Independent and joint effects of prenatal maternal smoking and maternal exposure to second-hand smoke on the development of adolescent obesity: a longitudinal study. *Journal of paediatrics and child health.* 2014; 50: 908-15.
 22. Kar D, Gillies C, Zaccardi F, et al. Relationship of cardiometabolic parameters in non-smokers, current smokers, and quitters in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular diabetology.* 2016; 15: 158.
 23. Yang B, Li M, Chen B, Xu Y, Li TD. Deterioration of endothelial function and carotid intima-media thickness in Tibetan male adolescents exposed to second-hand smoke. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS.* 2012; 13: 413-9.
 24. Valkonen M, Kuusi T. Passive smoking induces atherogenic changes in low-density lipoprotein. *Circulation.* 1998; 97: 2012-6.
 25. Li S, Yun M, Fernandez C, et al. Cigarette smoking exacerbates the adverse effects of age and metabolic syndrome on subclinical atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *PLoS One.* 2014; 9: e96368.
 26. Loffredo L. Chronic granulomatous disease. *Internal and emergency medicine.* 2011; 6 (Suppl. 1): 125-8.
 27. Loffredo L, Carnevale R, Perri L, et al. NOX2-mediated arterial dysfunction in smokers: acute effect of dark chocolate. *Heart.* 2011; 97: 1776-81.
 28. Carnevale R, Sciarretta S, Violi F, et al. Acute Impact of Tobacco vs Electronic Cigarette Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function. *Chest.* 2016; 150: 606-12.
 29. Violi F, Marino R, Milite MT, Loffredo L. Nitric oxide and its role in lipid peroxidation. *Diabetes/metabolism research and reviews.* 1999; 15: 283-8.
 30. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *The New England journal of medicine.* 1996; 334: 150-4.
 31. Kallio K, Jokinen E, Raitakari OT, et al. Tobacco smoke exposure is associated with attenuated endothelial function in 11-year-old healthy children. *Circulation.* 2007; 115: 3205-12.
 32. Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, Griffiths KA, Celermajer DS. Arterial endothelial dysfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults. *Annals of internal medicine.* 1999; 130: 578-81.
 33. Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, et al. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *Jama.* 2001; 286: 436-41.
 34. Sumida H, Watanabe H, Kugiyama K, Ohgushi M, Matsumura T, Yasue H. Does passive smoking impair endothelium-dependent coronary artery dilation in women? *Journal of the American College of Cardiology.* 1998; 31: 811-5.
 35. Tran LT, Park HJ, Kim HD. Is the carotid intima-media thickness really a good surrogate marker of atherosclerosis? *Journal of atherosclerosis and thrombosis.* 2012; 19: 680-90.
 36. Geerts CC, Bots ML, van der Ent CK, Grobbee

- DE, Uiterwaal CS. Parental smoking and vascular damage in their 5-year-old children. *Pediatrics*. 2012; 129: 45-54.
37. Diez-Roux AV, Nieto FJ, Comstock GW, Howard G, Szklo M. The relationship of active and passive smoking to carotid atherosclerosis 12-14 years later. *Preventive medicine*. 1995; 24: 48-55.
38. Rubenstein D, Jesty J, Bluestein D. Differences between mainstream and sidestream cigarette smoke extracts and nicotine in the activation of platelets under static and flow conditions. *Circulation*. 2004; 109: 78-83.
39. Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J*. 2006; 27: 386-92.
40. Ferrante G, Simoni M, Cibella F, et al. Third-hand smoke exposure and health hazards in children. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace*. 2013; 79: 38-43.
41. Kabir Z, Manning PJ, Holohan J, Keogan S, Goodman PG, Clancy L. Second-hand smoke exposure in cars and respiratory health effects in children. *The European respiratory journal*. 2009; 34: 629-33.
42. Jung JW, Ju YS, Kang HR. Association between parental smoking behavior and children's respiratory morbidity: 5-year study in an urban city of South Korea. *Pediatric pulmonology*. 2012; 47: 338-45.
43. Karim ZA, Alshbool FZ, Vemana HP, et al. Third-hand Smoke: Impact on Hemostasis and Thrombogenesis. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2015; 66: 177-82.