

FATTORI DI RISCHIO

EFFETTI DELLA SIGARETTA A TABACCO RISCALDATO NON BRUCIATO SULLA DISFUNZIONE ENDOTELIALE E L'ATTIVAZIONE PIASTRINICA

Effects of heated unburned tobacco cigarette on endothelial dysfunction and platelet activation

**LORENZO LOFFREDO¹, ALESSIA FALLARINO¹, GIULIA GRAZIANO¹,
AURORA PARANINFI¹, CRISTINA NOCELLA¹, VITTORIA CAMMISOTTO¹,
SIMONA BARTIMOCCIA¹, ROBERTO CARNEVALE^{2,3}**

¹Department of Clinical, Internistic, Anaesthetic and Cardiovascular Sciences, Sapienza University of Rome;

²Department of Medical-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Latina;

³Sapienza University, Rome and Cardiocentro Mediterranea, Napoli

SUMMARY

Tobacco smoke has a significant impact on all stages of the atherothrombotic process, contributing to endothelial dysfunction, oxidative stress, platelet activation and the development of atherothrombotic plaque. In recent years, heat-not-burn cigarette (HNBC) have become popular as an alternative to traditional cigarettes. However, the effects of HNBC on the cardiovascular system and the underlying pathophysiological mechanisms are still unclear. The aim of this review is to analyze the effects of HNBCs on endothelial dysfunction and platelet activation and to evaluate the effects on the health of smokers.

Key words: *Tobacco smoke, atherosclerosis, oxidative stress, inflammation.*

Introduzione

Il fumo di sigaretta è responsabile di oltre 6 milioni di decessi l'anno nel mondo e rappresenta un importante fattore di rischio modificabile per lo sviluppo di malattie cardiovascolari (1). I fumatori presen-

Indirizzo per la corrispondenza

Lorenzo Loffredo
Divisione I Clinica Medica
Viale del Policlinico, 155 - 00161 Rome
E-mail: lorenzo.loffredo@uniroma1.it

tano, rispetto alla popolazione generale, un'aumentata incidenza di complicanze cardiovascolari quali l'angina stabile, le sindromi coronariche acute, la morte improvvisa, l'ictus e l'arteriopatia obliterante degli arti inferiori (2). Numerosi studi hanno cercato di definire i meccanismi fisiopatologici alla base del danno cardiovascolare mediato dal fumo di tabacco, identificando nella patogenesi del processo aterosclerotico alcune fasi di primaria importanza: l'innescò della risposta infiammatoria e dello stress ossidativo, la disfunzione endoteliale e l'attivazione piastrinica (2-4). Un ruolo centrale come *trigger* di questi eventi è stato attribuito allo stress ossidativo: l'incremento di radicali liberi dell'ossigeno derivante dall'esposizione al fumo di sigaretta riduce la biodisponibilità di ossido nitrico e prosta-

ciclina e determina l'espressione di geni proinfiammatori, la sintesi di citochine e molecole d'adesione che favoriscono il reclutamento delle cellule dell'immunità innata e l'instaurarsi del danno immuno-mediato a carico dell'endotelio vascolare (5, 6) (Figura 1). La disfunzione endoteliale, con la ridotta produzione di sostanze ad azione antitrombotica, e l'attivazione della risposta infiammatoria a carico della parete dei vasi conducono ad un'alterata regolazione dell'attivazione piastrinica, della cascata coagulativa e dei meccanismi fibrinolitici, divenendo responsabili delle modificazioni della placca aterosclerotica e quindi degli eventi cardiovascolari (4, 7, 8). Inoltre, lo stress ossidativo generato dal fumo di sigaretta è in grado di attivare le piastrine, favorendone meccanismi atero-trombotici (9).

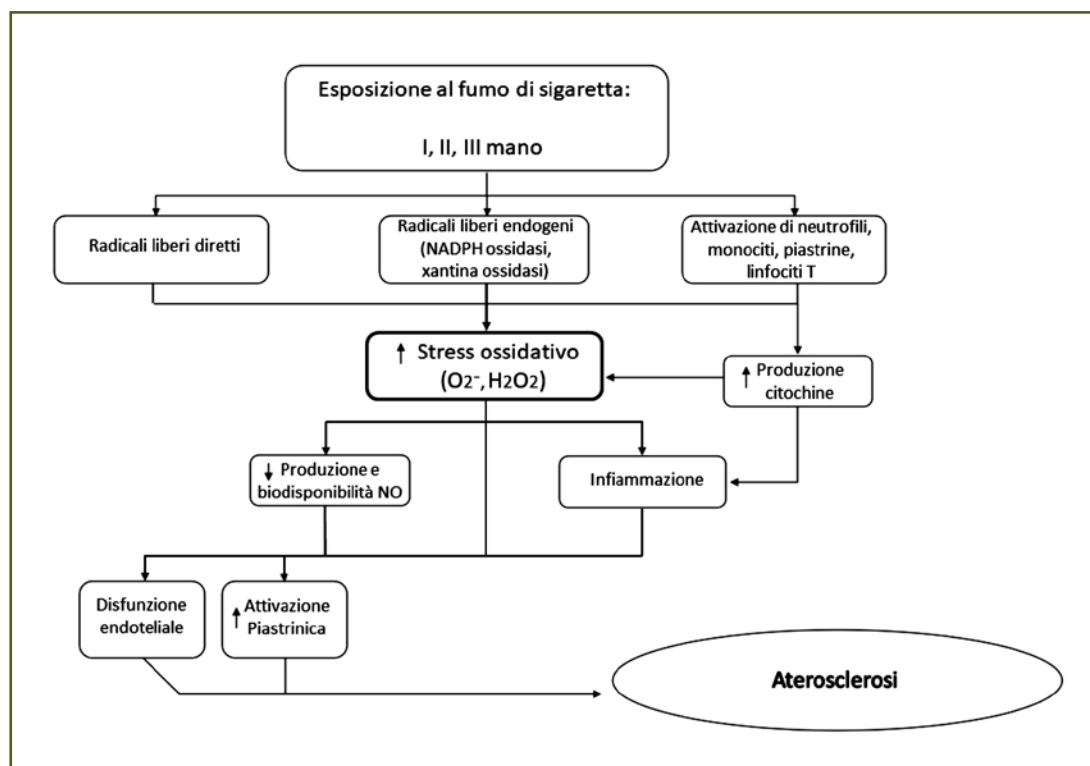


Figura 1 - Gli effetti del fumo di sigaretta.

Negli ultimi anni sono stati commercializzati diversi nuovi prodotti alternativi alla sigaretta tradizionale come le *heat-not-burn-cigarettes* (HNBC). Le HNBC sono dei dispositivi di nuova generazione che riscaldano il tabacco a temperature evitandone la combustione e provocando l'aerosol della nicotina e di altri composti chimici (10, 11). Sono ancora poco chiari gli effetti delle HNBC sull'apparato cardiovascolare (12).

Scopo di questa review è di analizzare gli effetti della sigaretta a riscaldamento del tabacco sulla disfunzione endoteliale e l'attivazione piastrinica e di valutare gli effetti sulla salute dei fumatori.

Sigarette a tabacco riscaldato non bruciato (*Heat Not Burn Cigarettes*)

Le Sigarette a tabacco riscaldato non bruciato (come l'iQOS[®], prodotte da Philip Morris International, PMI) (11), hanno avuto un successo notevolmente maggiore rispetto ai prodotti simili introdotti negli ultimi tre decenni, tanto che in Italia, una delle nazioni pilota per la loro introduzione in commercio, già nel 2017 quasi un milione di persone avevano provato iQOS e, di queste, 1/3 era rappresentato da non fumatori (13). Sono composte da 3 parti principali: *heatstick*, supporto e caricatore tascabile. Gli *heatstick*, che contengono delle lunghe strisce di tabacco, vengono inseriti all'interno del supporto per l'uso. Questo contiene al suo interno una lama elettronica che riscalda la miscela di tabacco ad una temperatura sotto i 350°C, notevolmente inferiore rispetto ai 600°C necessari perché si attivi la reazione di combustione (11). Il tabacco viene quindi riscaldato e non bruciato, evitando la produzione delle sostanze che si generano nel processo di combustione della sigaretta tradizionale (11).

Nel 2017, dopo aver condotto tre studi quantitativi tra i consumatori adulti statuni-

tensi per testare gli effetti dell'iQOS sulla salute (14), la PMI ha presentato il prodotto alla Food and Drug Administration (FDA), chiedendone l'autorizzazione al commercio sulla base di tre affermazioni:

- il sistema iQOS riscalda il tabacco ma non lo brucia;
- viene significativamente ridotta la produzione di sostanze chimiche dannose e potenzialmente dannose;
- passare completamente dalle sigarette convenzionali al sistema iQOS può ridurre i rischi di malattie legate al tabacco.

Gli effetti dell'iQOS sulla salute, tuttavia, sono ancora ampiamente da valutare (11).

Funzione endoteliale ed HNBC

Diversi studi indipendenti sono stati condotti negli ultimi anni per valutare le conseguenze dell'utilizzo di HNBC sulla salute cardiovascolare. In relazione a quanto già noto sulla patogenesi del danno cardiovascolare provocato dal fumo di tabacco (*Figura 1*) le ricerche si sono concentrate prevalentemente sugli effetti delle HNBC su quei fattori universalmente riconosciuti come promotori e indicatori di disfunzione endoteliale. La disfunzione endoteliale può essere rilevata in modo non invasivo da una ridotta dilatazione mediata da flusso (flow-mediated dilation, FMD) in risposta ad uno stimolo ischemico transitorio, come l'inflazione di una cuffia sfigmomanometrica a livelli sopra sistolici sull'avambraccio (15). Dopo aver sgonfiato il bracciale, il flusso sanguigno dell'arteria brachiale aumenta in risposta a questa ischemia acuta (15). Le cellule endoteliali sane rilasciano fattori, tra cui l'ossido nitrico (NO), che mediano il rilassamento della muscolatura liscia e la vasodilatazione acuta (16). La ridotta biodisponibilità di NO, che può essere associata ad un aumento dello stress ossidativo, contribuisce ad una

ridotta FMD (17). È importante sottolineare che la compromissione della FMD è associata ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari (18).

In un recente lavoro pubblicato da Giebe et al. su *Redox Biology* sono descritti gli effetti provocati da estratti acquosi di HNBC, sigaretta tradizionale e sigaretta elettronica, a diverse concentrazioni, su colture di cellule endoteliali estratte da vena ombelicale umana (19). In questo studio *in vitro* la vitalità cellulare e la capacità di riparazione del danno endoteliale vengono compromessi in maniera significativa solo dalla sigaretta tradizionale, attraverso un meccanismo solo in parte riconducibile alla concentrazione di nicotina e che sembra invece coinvolgere la via di segnalazione PI3K/AKT/eNOS risultando in una ridotta produzione di NO (19). Parimenti, anche lo stress ossidativo, valutato in maniera indiretta attraverso la misurazione di NRF2, molecola antiossidante prodotta dalle cellule in risposta all'aumento dei radicali liberi dell'ossigeno, sembra essere maggiore in presenza di estratto di sigaretta tradizionale, in misura dipendente dalla concentrazione utilizzata. Ciò che si osserva, invece, anche in colture esposte ad estratti di iQOS e sigaretta elettronica, seppur in minor misura rispetto alla sigaretta tradizionale, è un aumento della capacità di adesione dei monociti alle cellule endoteliali e un aumento dell'espressione e della sintesi di geni e proteine pro-infiammatori, valutati rispettivamente mediante PCR e Western blot (19).

Questi risultati sembrano essere solo in parte in linea con quanto emerso da ricerche effettuate *in vivo*. In un trial randomizzato controllato condotto all'Università La Sapienza di Roma (20), è stato comparato su 20 soggetti l'effetto in acuto delle HNBC, delle sigarette elettroniche e del fumo di tabacco su diversi parametri clinico-labora-

toristici utilizzati come *marker* di stress ossidativo, attivazione piastrinica e disfunzione endoteliale. In particolare, come indicatori di stress ossidativo, sono stati dosati nel siero dei tre gruppi di fumatori i livelli di sNOX-dp, H₂O₂ e isoprostani, che in tutti i casi sono risultati aumentati dopo che i soggetti avevano fumato, per poi tornare a livelli normali dopo il *wash out*. Anche i livelli sierici di CD40L e P-Selectina, presi in esame come *marker* di attivazione piastrinica, sono risultati aumentati in tutti e tre i gruppi per poi normalizzarsi dopo il *wash out*. In riferimento alla disfunzione endoteliale, in tutti i soggetti la FMD è risultata ridotta dopo aver fumato. Sorprendentemente, tuttavia, nel gruppo esposto al consumo di iQOS non si è osservata una riduzione dei livelli sierici di NO, suggerendo, in linea con quanto evidenziato da studi precedenti, che gli effetti delle HNBC sulla funzione endoteliale possano essere mediati, almeno in parte, dalla nicotina (12, 21). È interessante in tal senso quanto emerso da uno studio di Nabavizadeh et al. (22) che, tramite l'utilizzo di ultrasuoni ad alta risoluzione e tecniche microchirurgiche, ha effettuato misurazioni della FMD su topi esposti al fumo di HNBC *vs* sigaretta tradizionale: a parità di concentrazione di nicotina nell'aria inalata, i livelli sierici della sostanza sono risultati 4 volte più elevati nel gruppo di topi esposti al fumo di HNBC. Questo potrebbe dipendere in parte dal fatto che, nel fumo di HNBC, rispetto a quello di sigaretta, la nicotina è presente per lo più in forma di particolato e in quota minore come aerosol, risultando pertanto più facilmente assorbibile a livello della membrana alveolo-capillare; i valori di FMD erano comparabili fra i due gruppi.

Dallo studio degli effetti cardiovascolari acuti delle HNBC è emerso, dunque, che seppur in misura minore rispetto alla sigaretta tradizionale, hanno un impatto non

trascurabile sugli indicatori di salute cardiovascolare (20). Questi dati sembrano essere confermati anche per quanto riguarda l'utilizzo delle HNBC in cronico. Loffredo et al. (23) hanno studiato campioni di sangue provenienti da 60 soggetti divisi in tre gruppi: 20 fumatori cronici di sigaretta tradizionale, 20 fumatori cronici di HNBC e 20 controlli sani. Il siero dei fumatori di HNBC e quello dei fumatori di sigaretta tradizionale presentavano livelli sovrapponibili di cotinina, un derivato della nicotina utilizzato per valutare il livello di compliance al fumo nei due gruppi in studio (23). Lo studio ha evidenziato nei fumatori (HNBC o sigaretta a tabacco tradizionale) una riduzione significativa di NO e FMD rispetto al gruppo dei non fumatori. Nessuna differenza significativa è stata osservata tra il gruppo fumatori di HNBC e quello di tabacco (23). La riduzione della FMD è risultata essere direttamente correlata ai livelli di cotinina sierica, a suggerire l'esistenza di una relazione tra entità del consumo di sigarette (o heatstick) e grado di disfunzione endoteliale. Quest'ultimo dato è in linea con quanto dimostrato in un precedente studio che prendeva in oggetto la disfunzione endoteliale in relazione ai livelli sierici di cotinina in soggetti fumatori di sigaretta tradizionale (3, 24).

Meccanismi di attivazione piastrinica nelle malattie cardiovascolari

Le piastrine sono piccole cellule anucleate del sangue, originate dai megacariociti nel midollo osseo con una vita media di circa 8-10 giorni. Le piastrine hanno diverse funzioni fisiologiche e hanno un ruolo importante nella patogenesi della trombosi. Grazie al loro coinvolgimento nell'attivazione della cascata coagulativa, sono fondamentali nel mantenere un adeguato volu-

me di sangue nei soggetti con lesioni vascolari. L'inizio di questa attività inizia con il danno tissutale e determina il rilascio e il legame di diverse glicoproteine, fattori di crescita e fattori della coagulazione. Le piastrine contengono una membrana plasmatica, membrane interne (sistemi canalicolari aperti e tubolari densi), un citoscheletro (microtubuli e microfilamenti), mitocondri, granuli di glicogeno, granuli di accumulo (a-granuli e granuli densi), lisosomi e perossisomi (25). La membrana esterna delle piastrine è fondamentale per la loro funzione nell'emostasi e per la loro attivazione. Infatti, diversi recettori che sono espressi in modo costitutivo sulla superficie o in seguito all'attivazione, consentono l'adesione delle piastrine alle superfici endoteliali e l'aggregazione con altre piastrine. All'interno della piastrina invece, sono presenti granuli alfa e granuli densi, che contengono composti specifici i quali sono fondamentali per una varietà di funzioni. Nello specifico, i granuli alfa sono più numerosi e contengono composti come P-selectina, GPIIb/IIIa, GPIb, fattore di von Willebrand (vWF), fattori V, IX e XIII ed altri. I granuli densi oltre a contenere alcuni dei fattori appena citati, sono principalmente responsabili delle riserve di calcio, potassio, serotonina e importanti nucleotidi come adenosina trifosfato (ATP) e adenosina difosfato (ADP) (25). Dopo l'attivazione, le piastrine perdono la loro forma discoidale, assumono una forma sferica ed estendono pseudopodi lunghi e appuntiti. Gli organelli sono contratti verso il centro piastrinico e sono racchiusi da un anello aderente di microtubuli e microfilamenti. Infine, il contenuto degli organelli secretori viene espulso. Durante la secrezione, le membrane dei granuli si fondono con quelle del sistema canalicolare connesso alla superficie, con la diffusione delle proteine della membrana granulare interna,

come la P-selectina, nella membrana plasmatica. Mentre i contenuti di granuli densi sono facilmente secreti, il rilascio di granuli alfa richiede concentrazioni di agonisti più elevate. Oltre al contenuto dei tre granuli secretori, le piastrine producono e secercono sostanze farmacologicamente attive, come il trombossano (Tx) A₂ e il fattore attivante piastrinico (PAF), durante la loro attivazione e aggregazione, stabilendo un sistema di *feedback* positivo per la risposta emostatica (26).

Le piastrine svolgono un ruolo importante nelle malattie cardiovascolari. Ad esempio, la normale risposta delle piastrine può essere alterata, sia da aumentati stimoli proaggreganti sia da una diminuzione di sostanze antiaggreganti per produrre condizioni di aumentata attivazione e aggregazione piastrinica e manifestarsi in stati di malattia cardiovascolare attiva sia su base cronica (es. angina pectoris stabile) che acuta (ad es. infarto miocardico acuto). Tra i meccanismi coinvolti nell'attivazione piastrinica anche lo stress ossidativo gioca un ruolo importante. Lo stress ossidativo è una condizione fisiopatologica causata dallo squilibrio tra la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e il funzionamento dei sistemi antiossidanti. Durante l'attivazione piastrinica, la produzione di ROS compreso l'anione superossido (O₂⁻), i radicali idrossilici (OH) e il perossido di idrogeno (H₂O₂) avviene mediante mobilitazione del calcio, inattivazione dell'ossido nitrico (NO) e interazione con acido arachidonico per la formazione di isoprostani (27). I ROS nelle piastrine possono essere generati da diversi sistemi enzimatici, tra cui la NADPH ossidasi, la cicloossigenasi (COX), l'ossido nitrico sintasi endoteliale disaccoppiato (eNOS), la xantina ossidasi (XO) e la respirazione mitocondriale (28).

In condizioni fisiologiche normali, quando un vaso sanguigno è danneggiato, il

compito delle piastrine all'interno della circolazione è arrestare la perdita di sangue. Questo processo comporta la rapida adesione delle piastrine al subendotelio esposto, seguita dall'adesione piastrina-piastrina, che culmina infine nella formazione di un tappo piastrinico, il quale sigilla temporaneamente la parete del vaso danneggiato. Al contrario, in condizioni patologiche, come l'aterosclerosi, la formazione di trombi arteriosi può limitare l'afflusso di sangue ai tessuti vicini, provocando ischemia locale e/o la progressione della lesione aterosclerotica. Infatti, nell'emostasi, le piastrine circolano a stretto contatto con il rivestimento delle cellule endoteliali della parete del vaso senza aderire ad esso. In condizioni patologiche, tuttavia, le piastrine rispondono rapidamente alle alterazioni delle cellule endoteliali (ad es. formazione di striature grasse o rottura della placca) e all'esposizione delle strutture subendoteliali attaccandosi saldamente al sito della lesione (25, 29, 30). Questo conduce alla formazione di aggregati piastrinici (trombi) con eventi ischemici cardiovascolari associati. Inoltre, vi sono evidenze che dimostrano uno stato di aumentata attivazione piastrinica in soggetti che presentano diversi fattori di rischio cardiovascolari come diabete mellito, ipercolesterolemia, ipertensione e fumo (25). Infine, lo studio e l'uso di una gamma crescente di terapie antiplastriniche nella gestione degli stati patologici, sopra elencati, sottolinea ulteriormente il ruolo fondamentale delle piastrine nella patogenesi delle malattie cardiovascolari.

HNBC e attivazione piastrinica: studi sperimentali e clinici

Il fumo costituisce un importante fattore di rischio modificabile per le malattie cardiovascolari (31). I meccanismi fisiopatologici alla base dei suoi effetti deleteri

comprendono l'elasticità arteriosa (32) e la deformazione miocardica (33), la disfunzione endoteliale (34), l'accentuazione dello stress ossidativo (35) e l'aumento dell'attivazione piastrinica (36). Dunque, il fumo può promuovere il processo di aterotrombosi inducendo un aumento dell'attivazione piastrinica, infatti, è stato dimostrato che nei soggetti fumatori cronici i livelli dei marcatori sia di stress ossidativo che di attivazione piastrinica rispetto ai soggetti non fumatori risultano alterati (35, 37). A questo proposito, negli ultimi anni, si sta cercando di sviluppare nuovi prodotti alternativi per ridurre gli effetti negativi associati all'uso dei prodotti del tabacco (38). I dispositivi a tabacco riscaldato non bruciato (heat-not-burn cigarette, HNBC) sono una tecnologia che riscalda il tabacco anziché bruciarlo per generare un aerosol con livelli sostanzialmente inferiori di sostanze tossiche rispetto al fumo di sigaretta (39). Tuttavia, questo effetto non è stato costantemente associato ai benefici della funzione cardiovascolare. Da un lato, sono emerse prove che HNBC altera in modo acuto l'equilibrio dello stress ossidativo, l'attivazione piastrinica, la funzione endoteliale e la pressione sanguigna periferica in misura minore rispetto al fumo tradizionale (40). D'altro canto, in modelli di ratto, l'esposizione all'aerosol di HNBC risultava dannosa per la funzione endoteliale, misurata tramite FMD, come il fumo di sigaretta tradizionale (22). Tuttavia, gli effetti dell'uso di HNBC sulla funzione cardiovascolare non sono stati ancora completamente definiti e poche sono le evidenze sull'attivazione piastrinica.

Uno studio *cross-sectional*, randomizzato in 20 fumatori sani (20), ha valutato gli effetti acuti dell'uso di sigarette HNBC di nuova generazione rispetto alle sigarette elettroniche da "svapo" (EVC) e alle tradizionali sigarette a combustione di tabacco

(TC). È emerso che l'uso singolo di qualsiasi prodotto, era associato a effetti avversi acuti su una serie di marcatori biologici e fisiologici (23). L'uso di HNBC però, ha mostrato un minor impatto, rispetto sia a EVC che TC, sull'attivazione della Nox2 e sulla produzione di 8-iso-prostaglandina F2a-III. Inoltre, le concentrazioni dei marcatori piastrinici, CD40 ligando e la P-selectina solubili, risultavano meno alterati dopo l'uso di HNBC rispetto a TC (20).

Il passaggio dalle TC ai prodotti HNBC ha comportato una significativa riduzione dell'esposizione ai costituenti nocivi e potenzialmente dannosi presenti nel fumo di sigaretta ed è stato associato ai miglioramenti osservati rispetto ad alcuni biomarcatori che svolgono un ruolo importante nei meccanismi patofisiologici delle malattie legate al fumo (41), come quelle cardiovascolari. Questo aspetto è stato approfondito in uno studio recente a 2 bracci paralleli, di fumatori adulti sani, non disposti a smettere di fumare TC, i quali sono stati randomizzati a passare a HNBC (n=80) o a continuare a usare TC (n=40) per 5 giorni in ambiente controllato. I risultati mostrati hanno evidenziato cambiamenti favorevoli di alcuni biomarcatori nel gruppo HNBC, in particolare, una riduzione della conta dei globuli bianchi, delle molecole di adesione intracellulare solubili e dei livelli di 11-deidrotrombossano B2, indicativi di ridotta infiammazione, disfunzione endoteliale e attivazione piastrinica (41). Ikonomidis e collaboratori hanno confrontato gli effetti della sigaretta HNBC con quelli della TC, sulla funzione miocardica, coronarica e arteriosa, nonché sullo stress ossidativo e sull'attivazione piastrinica in 75 fumatori. Lo studio, articolato in una fase acuta e una cronica ha rilevato una riduzione significativa dei livelli plasmatici di trombossano (Tx) B2, valido marcatore di attivazione piastrinica, dopo 60 minuti dal

“puffing” di HNBC rispetto alla basale. Al contrario, il fumo di TC ne induceva un aumento. Anche dopo 1 mese di utilizzo di HNBC, i livelli plasmatici di TxB2 risultavano significativamente ridotti, lo stesso non si osservava nel gruppo parallelo di fumatori di TC (42).

Infine, i risultati di un recente studio suggeriscono che le risposte individuali ai nuovi dispositivi come gli HNBC differiscono in modo sostanziale. Infatti, mettendo insieme i dati ottenuti dall'analisi di una popolazione di 60 individui, sono stati identificati gruppi di soggetti che mostrano risposte diverse per parametri di stress ossidativo, aggregazione piastrinica e disfunzione endoteliale dovute alle EVC e HNBC (21). Quindi, l'identificazione di gruppi di soggetti che presentano risposte favorevoli o sfavorevoli per marcatori della funzione cardiovascolare come l'attivazione piastrinica, potrebbe facilitare i fumatori a scegliere di utilizzare HNBC come strategia di riduzione del rischio.

Le evidenze scientifiche inerenti al ruolo dell'HNBC sull'attivazione piastrinica restano ancora poche, dunque, sono necessarie ulteriori indagini a lungo termine che chiariscano gli effetti cardiovascolari cronici di questi nuovi dispositivi per una valutazione corretta del rischio cardiovascolare.

Discussione

Le sigarette *heat-not-burn* (HNBC) sono, ad oggi, considerate una alternativa preferibile alle sigarette convenzionali per la mancanza di prodotti di combustione. Di conseguenza, le sigarette HNBC hanno rapidamente guadagnato popolarità tra i fumatori, i non fumatori e soprattutto tra gli adolescenti (43). In realtà, l'assenza di combustione non significa assenza di danno aterosclerotico e di assorbimento di

sostanze potenzialmente dannose. Infatti, la maggior parte delle sostanze dannose del fumo di sigaretta derivano dall'incompleta combustione del tabacco (pirolisi) e dalla degradazione termogenica (44). I livelli di queste emissioni, pur essendo inferiori a quelli delle sigarette tradizionali, sono potenzialmente dannose (nicotina, particolato, benzene, acroleina e nitrosamine) per la salute cardiovascolare (12). Anche se un recente studio su una popolazione asiatica ha evidenziato una riduzione del rischio cardiovascolare per i fumatori che da sigaretta tradizionale sono passati ad HNBC, occorre sottolineare che la riduzione del rischio cardiovascolare maggiore è stata osservata nei soggetti che hanno cessato di fumare (45). Come evidenziato da questa *review*, le HNBC provocano disfunzione endoteliale ed aumento dell'attivazione piastrinica, attraverso meccanismi legati all'aumento dell'infiammazione e dello stress ossidativo, sia in acuto che in cronico. Pertanto, i fumatori di HNBC potrebbero essere maggiormente esposti ad aterosclerosi e complicanze tromboemboliche. L'abolizione del fumo, sia da sigaretta tradizionale che HBNC, è l'obiettivo da perseguire per evitare danni alla salute.

In conclusione, i nuovi prodotti *heat-not-burn* non sono esenti da rischi per la salute e, seppur in misura minore rispetto alla sigaretta tradizionale, sembrano avere un impatto significativo sulla salute cardiovascolare con meccanismi in gran parte sovrapponibili a quelli osservati nel fumo di tabacco caratterizzati da attivazione piastrinica e disfunzione endoteliale. Tuttavia, non sono ancora disponibili dati comparativi indipendenti sia sull'impatto dopo una lunga esposizione alle HNBC su funzione vascolare, stress ossidativo, attivazione piastrinica negli adulti fumatori sia sull'esposizione al fumo passivo delle HNBC sui

bambini. Quindi, la recente storia di questi prodotti e gli evidenti limiti di carattere etico imposti alle ricerche sul campo rendono

necessari maggiori sforzi volti alla creazione di evidenze scientifiche sempre più solide sull'argomento.

RIASSUNTO

Il fumo di tabacco ha un impatto significativo su tutte le fasi del processo aterotrombotico, contribuendo alla disfunzione endoteliale, allo stress ossidativo, all'attivazione delle piastrine e allo sviluppo della placca aterotrombotica. Negli ultimi anni in alternativa alla sigaretta tradizionale si sono diffuse le sigarette a tabacco riscaldato non bruciato (heat-not-burn cigarette) (HNBC). Sono ancora però poco chiari gli effetti delle HNBC sull'apparato cardiovascolare ed i meccanismi fisiopatologici che ne sono alla base. Scopo di questa *review* è di analizzare gli effetti delle HNBC sulla disfunzione endoteliale e l'attivazione piastrinica e di valutare gli effetti sulla salute dei fumatori.

Parole chiave: *Fumo di tabacco, aterosclerosi, stress ossidativo, infiammazione.*

Bibliografia

1. Collaborators GBDT. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017; 389: 1885-906.
2. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1731-7.
3. Loffredo L, Zicari AM, Occasi F, Perri L, Carnevale R, Angelico F, et al. Role of NADPH oxidase-2 and oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Thorax*. 2018; 73: 986-8.
4. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34: 509-15.
5. Mazzone A, Cusa C, Mazzucchelli I, Vezzoli M, Ottini E, Ghio S, et al. Cigarette smoking and hypertension influence nitric oxide release and plasma levels of adhesion molecules. *Clin Chem Lab Med*. 2001; 39: 822-6.
6. Tappia PS, Troughton KL, Langley-Evans SC, Grimble RF. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defences. *Clin Sci (Lond)*. 1995; 88: 485-9.
7. Violi F, Sanguigni V, Carnevale R, Plebani A, Rossi P, Finocchi A, et al. Hereditary deficiency of gp91 (phox) is associated with enhanced arterial dilatation: results of a multicenter study. *Circulation*. 2009; 120: 1616-22.
8. 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.
9. Nocella C, Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, Peruzzi M, Pagano F, Loffredo L, et al. Impact of Tobacco Versus Electronic Cigarette Smoking on Platelet Function. *Am J Cardiol*. 2018; 122: 1477-81.
10. Basaran R, Guven NM, Eke BC. An Overview of iQOS® as a New Heat-Not-Burn Tobacco Product and Its Potential Effects on Human Health and the Environment. *Turk J Pharm Sci*. 2019; 16: 371-4.
11. Glantz SA. Heated tobacco products: the example of iQOS. *Tob Control*. 2018; 27: s1-s6.
12. Fried ND, Gardner JD. Heat-not-burn tobacco products: an emerging threat to cardiovascular health. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020; 319: H1234-H9.
13. Liu X, Lugo A, Spizzichino L, Tabuchi T, Pacifici R, Gallus S. Heat-not-burn tobacco products: concerns from the Italian experience. *Tob Control*. 2019; 28: 113-4.
14. Lempert LK, Glantz S. Analysis of FDA's iQOS marketing authorisation and its policy impacts. *Tob Control*. 2020.
15. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 257-65.
16. Gurovich AN, Avery JC, Holtgrieve NB, Braith RW. Flow-mediated dilation is associated with endothelial oxidative stress in human venous endothelial cells. *Vasc Med*. 2014; 19: 251-6.
17. Violi F, Loffredo L, Carnevale R, Pignatelli P, Pastori D. Atherothrombosis and Oxidative Stress: Mechanisms and Management in Elderly. *Antioxid Redox Signal*. 2017; 27: 1083-124.

18. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 344-51.
19. Giebe S, Hofmann A, Brux M, Lowe F, Breheny D, Morawietz H, et al. Comparative study of the effects of cigarette smoke versus next generation tobacco and nicotine product extracts on endothelial function. *Redox Biol.* 2021; 47: 102150.
20. Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, Bullen C, Nocella C, Violi F, Loffredo L, et al. Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome - Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR-VAPES) 2 Randomized Trial. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8: e010455.
21. Frati G, Carnevale R, Nocella C, Peruzzi M, Marullo AGM, De Falco E, et al. Profiling the Acute Effects of Modified Risk Products: Evidence from the SUR-VAPES (Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking) Cluster Study. *Curr Atheroscler Rep.* 2020; 22: 8.
22. Nabavizadeh P, Liu J, Havel CM, Ibrahim S, Derakhshandeh R, Jacob Iii P, et al. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single iQOS Heat Stick to the same extent as by cigarette smoke. *Tob Control.* 2018; 27: s13-s9.
23. Loffredo L, Carnevale R, Battaglia S, Marti R, Pizzolo S, Bartimoccia S, et al. Impact of chronic use of heat-not-burn cigarettes on oxidative stress, endothelial dysfunction and platelet activation: the SUR-VAPES Chronic Study. *Thorax.* 2021; 76: 618-20.
24. Loffredo L, Zicari AM, Occasi F, Perri L, Carnevale R, Battaglia S, et al. Passive Smoking Exacerbates Nicotinamide-Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase Isoform 2-Induced Oxidative Stress and Arterial Dysfunction in Children with Persistent Allergic Rhinitis. *J Pediatr.* 2018; 202: 252-7.
25. Willoughby S, Holmes A, Loscalzo J. Platelets and cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2002; 1: 273-88.
26. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, Bhatt DL, Steg PG, Montalescot G, et al. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk. *Circulation.* 2008; 118: 1705-12.
27. Pastori D, Pignatelli P, Carnevale R, Violi F. NOX2 up-regulation and platelet activation: Novel insights. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2015; 120: 50-5.
28. Dayal S, Wilson KM, Motto DG, Miller FJ, Jr., Chauhan AK, Lentz SR. Hydrogen peroxide promotes aging-related platelet hyperactivation and thrombosis. *Circulation.* 2013; 127: 1308-16.
29. Frishman WH, Burns B, Atac B, Alturk N, Altajar B, Lerrick K. Novel antiplatelet therapies for treatment of patients with ischemic heart disease: inhibitors of the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor. *American heart journal.* 1995; 130: 877-92.
30. Body SC. Platelet activation and interactions with the microvasculature. *Journal of cardiovascular pharmacology.* 1996; 27 (Suppl. 1): S13-25.
31. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal.* 2016; 37: 2315-81.
32. Ikonomidis I, Vlastos D, Kourea K, Kostelli G, Varoudi M, Pavlidis G, et al. Electronic Cigarette Smoking Increases Arterial Stiffness and Oxidative Stress to a Lesser Extent Than a Single Conventional Cigarette: An Acute and Chronic Study. *Circulation.* 2018; 137: 303-6.
33. Farsalinos K, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Voudris V. Acute and chronic effects of smoking on myocardial function in healthy heavy smokers: a study of Doppler flow, Doppler tissue velocity, and two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography.* 2013; 30: 285-92.
34. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation.* 1993; 88: 2149-55.
35. Loffredo L, Carnevale R, Perri L, Catasca E, Augelletti T, Cangemi R, et al. NOX2-mediated arterial dysfunction in smokers: acute effect of dark chocolate. *Heart.* 2011; 97: 1776-81.
36. Lupia E, Bosco O, Goffi A, Poletto C, Locatelli S, Spatola T, et al. Thrombopoietin contributes to enhanced platelet activation in cigarette smokers. *Atherosclerosis.* 2010; 210: 314-9.
37. Carnevale R, Loffredo L, Pignatelli P, Nocella C, Bartimoccia S, Di Santo S, et al. Dark chocolate inhibits platelet isoprostanes via NOX2 down-regulation in smokers. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH.* 2012; 10: 125-32.
38. Ikonomidis I, Tzortzis S, Paraskevaidis I, Triantafyllidi H, Papadopoulos C, Papadakis I, et al.

- Association of abnormal coronary microcirculatory function with impaired response of longitudinal left ventricular function during adenosine stress echocardiography in untreated hypertensive patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012; 13: 1030-40.
39. Schaller JP, Keller D, Poget L, Pratte P, Kaelin E, McHugh D, et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016; 81 (Suppl. 2): S27-S47.
 40. Biondi Zoccai G, Carnevale R, Vitali M, Tritapepe L, Martinelli O, Macrina F, et al. A randomized trial comparing the acute coronary, systemic, and environmental effects of electronic vaping cigarettes versus heat-not-burn cigarettes in smokers of combustible cigarettes undergoing invasive coronary assessment: rationale and design of the SUR-VAPES 3 trial. *Minerva Cardioangiol*. 2020; 68: 548-55.
 41. Bosilkovska M, Tran CT, de La Bourdonnaye G, Taranu B, Benzimra M, Haziza C. Exposure to harmful and potentially harmful constituents decreased in smokers switching to Carbon-Heated Tobacco Product. *Toxicol Lett*. 2020; 330: 30-40.
 42. Ikonomidis I, Vlastos D, Kostelli G, Kourea K, Katogiannis K, Tsoumani M, et al. Differential effects of heat-not-burn and conventional cigarettes on coronary flow, myocardial and vascular function. *Sci Rep*. 2021; 11: 11808.
 43. Ratajczak A, Jankowski P, Strus P, Feleszko W. Heat Not Burn Tobacco Product-A New Global Trend: Impact of Heat-Not-Burn Tobacco Products on Public Health, a Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17.
 44. Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, Cornuz J, Berthet A. Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes: Smoke by Any Other Name. *JAMA Intern Med*. 2017; 177: 1050-2.
 45. Choi S, Lee K, Park SM. Combined Associations of Changes in Noncombustible Nicotine or Tobacco Product and Combustible Cigarette Use Habits With Subsequent Short-Term Cardiovascular Disease Risk Among South Korean Men: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2021; 144: 1528-38.